

# Differenze di genere nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2: i dati italiani

Giuseppina T. Russo<sup>1</sup>, Valeria Manicardi<sup>2</sup>, Maria Chiara Rossi<sup>3</sup>,  
Emanuela Orsi<sup>4</sup>, Anna Solini<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; <sup>2</sup>Coordinatore Gruppo ANNALI AMD, Reggio Emilia; <sup>3</sup>CORESEARCH – Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara; <sup>4</sup>Fondazione IRCCS Cà Grande Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; <sup>5</sup>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica, Università di Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2103a>

## INTRODUZIONE

Nella letteratura scientifica, i termini “sesso” e “genere” sono spesso utilizzati in modo intercambiabile, generando qualche confusione. Il termine sesso si riferisce alle caratteristiche biologiche di un individuo legate al suo corredo cromosomico e agli ormoni sessuali, mentre il termine genere fa riferimento ad un concetto multidimensionale, determinato dal contesto sociale, religioso, culturale e da fattori comportamentali. È importante sottolineare come questi aspetti possano intersecarsi e interagire tra loro ed influenzare la prevalenza e l'incidenza delle più importanti malattie croniche non trasmissibili, come le malattie cardiovascolari (CVD) e neurodegenerative, il cancro, il diabete mellito e le sue complicanze (1).

Nel diabete, in particolare, le influenze di sesso e genere sulle manifestazioni cliniche della malattia sono così interconnesse da essere spesso indistinguibili: basti pensare alle implicazioni legate all'obesità, più frequente e più rischiosa nelle donne rispetto agli uomini con diabete, per cause genetiche e/o ormonali (sesso), ma anche sociali, ambientali, psicologiche (genere) (2-3). Per tali motivi, in questa rassegna verrà utilizzato il termine di sesso/genere per far riferimento alle differenze riscontrate tra uomini e donne nella malattia diabetica e nelle sue complicanze.

Numerosi studi hanno evidenziato differenze di sesso/genere nei dati epidemiologici sul diabete. Nel mondo, la prevalenza del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è tuttora in aumento, soprattutto nell'età infantile, nell'adolescenza e nel sesso femminile (4). Infatti, seppur globalmente il diabete sia più frequente nel sesso maschile, poiché l'obesità è più frequente tra le donne, soprattutto nei paesi con un basso profilo socio-economico, la sua prevalenza tra le donne è in continuo aumento (5-6).

## 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](http://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](http://www.fad.siditalia.it)**

Secondo i dati Istat (7), oltre 3 milioni 200 mila persone in Italia dichiarano di essere affette da diabete (il 5,3% dell'intera popolazione, superando il 16% fra le persone con oltre 65 anni), con una prevalenza che è quasi raddoppiata in trent'anni in ragione, tra l'altro, dell'invecchiamento della popolazione e di più precoci diagnosi e migliori cure, che aumentano la sopravvivenza dei pazienti con diabete. Anche i dati Istat riportano differenze di genere, dal momento che il diabete è fortemente associato allo svantaggio socioeconomico, e le donne pagano di più il costo delle disuguaglianze, avendo in media un più basso titolo di studio ed una maggiore mortalità negli strati sociali più svantaggiati rispetto a quanto osservato negli uomini. Inoltre, lo svantaggio socio-economico è fortemente legato all'obesità, tra i 45-64enni la percentuale di persone obese che soffrono di diabete è del 28.9% per gli uomini, e del 32.8% per le donne.

Differenze nella epidemiologia del diabete di tipo 2 (DMT2) sono state riportate anche negli studi italiani. Nel Verona study (8) la prevalenza del DMT2 era più alta negli uomini fino all'età di 69 anni e nelle donne dopo i 75, con tassi di mortalità nella coorte diabetica significativamente più alti rispetto alla popolazione non diabetica a tutte le età, soprattutto nelle donne nella fascia di età 65-74, che mostravano un rapporto osservato/atteso superiore agli uomini (2.27, IC 1.92-2.66, vs 1.50, IC 1.30-1.72). Più recentemente, lo studio ARNO (9) che prende in esame ogni aspetto dell'assistenza ambulatoriale e ospedaliera in Italia (~20% dei cittadini italiani) ha rilevato una prevalenza del diabete del 6.2% (6.5% negli uomini vs 5.9% nelle donne,  $p < 0.001$ ), con una età media di  $69 \pm 15$  anni. Rispetto ai soggetti non diabetici, i pazienti con diabete hanno ricevuto più prescrizioni di qualsiasi farmaco (+30%,  $p < 0.001$ ), ma hanno anche eseguito un numero maggiore di esami di laboratorio, radiologici, visite specialistiche ambulatoriali (+20%,  $p < 0.001$ ), oltre a maggiori ricoveri (+86%,  $p < 0.001$ ) e degenze più lunghe (+1.4 giorni,  $p < 0.001$ ), anche su dati che prescindono dai ricoveri per SarsCov-2.

Le differenze tra uomini e donne con diabete non riguardano però solo i dati di prevalenza, ma investono la malattia in tutte le sue molteplici manifestazioni, in questa rassegna verranno riassunti i dati della diabetologia italiana sulle differenze di sesso e genere nel DMT2 e DMT1.

## DIFFERENZE DI SESSO/GENERE NELLE COMPLICANZE MACROANGIOPATICHE E NEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DMT2

È noto come il rischio di sviluppare le complicanze macroangiopatiche, ancora oggi la principale causa di morbilità e mortalità nel DMT2, sia modulato dal sesso e dal genere. Infatti, mentre il rischio di avere un evento cardiovascolare (CVD) è in termini assoluti maggiore negli uomini, quando paragonato alla popolazione non diabetica, tale rischio è molto più elevato nelle donne. Una meta-analisi ormai datata di 37 studi prospettici (10) che ha incluso più di 447.064 pazienti con DMT2, ha dimostrato come il rischio relativo di eventi coronarici (Coronary Heart Disease, CHD) fatali fosse del 50% maggiore nelle donne rispetto agli uomini (RR 3.50, 95% CI 2.70-4.53 vs 2.06, 1.81-2.34;  $p < 0.0001$ ). Il maggior impatto del DMT2 sul rischio CVD nelle donne è stato dimostrato anche nello studio INTERHEART, uno studio caso-controllo internazionale che ha coinvolto 15.152 casi e 14.820 controlli da 52 paesi (11). Le meta-analisi e gli studi prospettici internazionali che hanno indagato le differenze di genere nel DMT2 hanno infatti dimostrato come l'RR per CHD sia del 44%, quello per ictus del 27% e quello per morte CVD del 43% più alto nelle donne rispetto agli uomini (12-16), sebbene tali evidenze non siano state confermate da altri studi (17-18).

In Italia le differenze di genere nella incidenza e nei predittori di CHD sono stati indagati nello studio DAI (Diabetes and Informatics Study Group, Associazione Medici Diabetologi, Istituto Superiore di Sanità) su 11.644 pazienti con DMT2 CHD-free al baseline (6.032 donne e 5.612 uomini), seguiti per un periodo di 4 anni (19). Gli eventi CHD maggiori erano più frequenti negli uomini che nelle donne con DMT2 (28.8 vs 23.3), ma il gradiente donne-uomini era del 50% maggiore nelle donne rispetto alla popolazione generale, confermando il più forte impatto del diabete sul rischio CVD nel genere femminile.

Più recentemente, le differenze di genere nell'incidenza di eventi CVD maggiori nel DMT2 sono state analizzate utilizzando le informazioni del registro sul diabete di Reggio Emilia relativo agli anni 2012-2014 (20). In questo studio, l'eccesso di rischio legato al diabete rispetto alla popolazione generale era simile nelle donne e negli uomini per ictus (1.8 volte) e scompenso cardiaco (2.7 volte), mentre per l'infarto miocardico era maggiore nelle don-

ne (IRR 2.58, 95% CI 2.22-3.00 e IRR 1.78, 95% CI 1.60-2.00, nelle donne e negli uomini rispettivamente; p di interazione <0.0001). Analogamente, uno studio di registro su dati dalla Biobank nel Regno Unito con oltre 500.000 partecipanti ha dimostrato come il rischio di infarto miocardico fosse maggiore nelle donne con DMT2 (HR 2.33 [95% CI 1.96; 2.78]) rispetto agli uomini (1.81 [1.63; 2.02]) con un rapporto tra i due HR di 1.29 (21).

Anche i dati italiani sull'ictus sono in linea con le evidenze internazionali, che mostrano un eccesso di rischio legato al diabete nelle donne, fino ad oltre 8 volte maggiore in quelle di età compresa tra 35 e 54 anni (22). Uno studio italiano che ha valutato tutte le dimissioni per ictus ischemico in un database dei ricoveri della popolazione residente in Toscana, negli anni 2004-2011 (23), ha dimostrato come il DMT2 fosse associato ad un aumento del rischio di ictus con un odds ratio (OR; intervallo di confidenza 95%) di 1.31 (1.28-1.34) negli uomini e 1.24 (1.21-1.37) nelle donne. Le donne diabetiche, rispetto agli uomini, presentavano però un rischio di mortalità intraospedaliera più elevato dopo ictus ischemico (OR: 1.32; 1.06-1.64), mentre nei soggetti non diabetici non c'era differenza tra i sessi. Nello stesso *setting* (24), è stato dimostrato come il maggior rischio di primo ictus ischemico rispetto alla popolazione non diabetica diminuisse significativamente con l'età, risultando però più alto nelle donne di età compresa tra 55 e 74 anni rispetto agli uomini della stessa età. Il diabete, inoltre, aumentava il rischio di recidiva nelle donne, indipendentemente dall'età, e negli uomini al di sotto dei 70 anni.

Le potenziali differenze di genere negli eventi CVD maggiori sono state indagate anche in pazienti con DMT2 neo-diagnosticato e nel prediabete. Nonostante la diagnosi di diabete sia sempre più precoce, circa il 50% dei pazienti con DMT2 di neo-diagnosi presentano qualche complicanza micro- o macroangiopatica, in cui si evidenziano differenze di genere (25). Un recentissimo studio monocentrico italiano in pazienti neo-diagnosticati, trattati secondo le attuali Linee guida e seguiti per 51.2 mesi (26) ha identificato il sesso maschile, insieme a precedente malattia CVD, retinopatia ed un ritardo nell'avvio del trattamento, tra i predittori di eventi CVD precoci, sebbene solo i pregressi eventi CVD rimanessero significativi all'analisi multivariata. Riguardo al prediabete, uno studio recente che ha coinvolto una ampia coorte di adulti con normale tolleranza glucidica (NGT), prediabe-

te, e DMT2, ha valutato le potenziali differenze di genere nella prevalenza e nella incidenza di eventi CVD maggiori dopo 5.6 anni di follow-up (27). In questo studio, sebbene sia le donne con DMT2 sia quelle con prediabete presentassero un peggior profilo dei fattori di rischio CVD, solo le donne con DMT2 noto avevano un maggior rischio relativo di eventi CVD rispetto agli uomini, mentre nessuna differenza si osservava confrontando donne e uomini con prediabete. Gli stessi autori hanno inoltre dimostrato come al peggioramento della tolleranza glucidica, modifiche maladattative nel ventricolo sinistro fossero particolarmente evidenti nelle donne, contribuendo così a spiegare l'eccessivo *burden* di rischio CVD legato al diabete nelle donne (28).

Molto più limitate sono, ad oggi, le evidenze sulle potenziali differenze di genere nell'ambito dell'arteriopatia periferica (PAD), sia a livello internazionale sia nazionale. Mentre nello studio Framingham il rischio di *claudicatio* era significativamente maggiore nelle donne diabetiche rispetto a quelle senza diabete, con uno scarto maggiore che tra i partecipanti di sesso maschile (29), in uno studio italiano che ha indagato la prevalenza della macroangiopatia diabetica nei diversi distretti in soggetti con DMT2, l'età, il sesso maschile e la durata del diabete sono stati identificati quali fattori di rischio indipendenti per PAD (30). Inoltre, dettagliati dati italiani sul rischio di amputazioni per PAD (31), mostrano come gli uomini con diabete presentino un rischio maggiore di subire un'amputazione degli arti inferiori rispetto alle donne con un RR stimato di 2.6 (95% CI 2.5-2.8) per amputazioni minori e 2.0 (95% CI 1.9-2.2) per i principali LEA. Dal 2001 al 2010, il RR da maschio a femmina è aumentato da 2.3 a 3.1 per le amputazioni minori e da 1.8 a 2.6 per le amputazioni maggiori, in linea con quanto riportato nella letteratura internazionale (32-33).

Nonostante questa crescente mole di dati che indica un più alto rischio CVD correlato al DMT2 nelle donne, le ragioni alla base di questo eccesso di rischio sono in gran parte indeterminate. In generale, nelle donne, differenze di sesso nell'albero vascolare e nelle peculiari manifestazioni della CVD sono state messe in relazione a differente espressione genica, assetto ormonale e all'azione di specifici fattori di rischio, come l'ipertensione arteriosa (34).

Anche la macroangiopatia diabetica presenta nel sesso femminile, degli aspetti distintivi di ordine fisiopatolo-

gico, clinico, epidemiologico, razziale e sociale, ancora solo parzialmente indagati (35-37). Inoltre, una maggiore prevalenza e/o potenza di fattori di rischio comuni, differenze nel letto vascolare, effetti ormonali e diversi fattori non biologici sono stati identificati come possibili cause delle differenze di sesso/genere nei dati epidemiologici (6, 35-37). Il minor raggiungimento dei target raccomandati per i principali fattori di rischio CVD nelle donne rispetto agli uomini con DMT2 è riportato in modo consistente sia nella letteratura internazionale sia negli studi eseguiti in Italia. I dati degli Annali AMD (38) hanno dimostrato, in una coorte di 415.294 pazienti (45.3% donne, 54.7% uomini) con DMT2, un maggior rischio di avere HbA1c  $\geq 9.0\%$ , un valore di BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dl rispettivamente di +14%, 42% e +50%, nelle donne rispetto agli uomini con DMT2. È stato inoltre osservato come la discrepanza uomo/donna nel controllo di questo fattore di rischio fosse maggiore nelle donne con DMT2 più anziane e con più lunga durata di malattia, a prescindere dal trattamento ipolipemizzante, che invece era paragonabile nei due sessi (39). La presenza di un profilo di rischio CVD meno vantaggioso nelle donne con DMT2 rispetto agli uomini e la maggior frequenza di fallimento terapeutico fra le donne è emerso anche dallo studio RIACE (40), uno studio osservazionale prospettico che ha indagato l'impatto della malattia renale su morbilità e mortalità in una popolazione di 15.773 pazienti con diabete di tipo 2 seguiti presso 19 centri antidiabetici italiani. Tali osservazioni sono confermate anche dallo studio MIND.IT (41) che ha dimostrato come il controllo della glicemia e dei maggiori fattori di rischio CVD fosse meno soddisfacente nelle donne rispetto agli uomini con DMT2.

Diverse evidenze internazionali hanno imputato il mancato raggiungimento dei target al fatto che i principali fattori di rischio CVD siano sotto-trattati nelle donne rispetto agli uomini con DMT2 (6, 42), tendenza non confermata negli studi italiani, che hanno consistentemente dimostrato come non vi sia disparità di trattamento, in termini di quantità e qualità di cura negli uomini e nelle donne seguite dai servizi di diabetologia in Italia (3).

I dati italiani suggeriscono, inoltre, un diverso impatto dei medesimi fattori di rischio CVD nei due generi. Senza dubbio i *fattori ormonali* giocano un ruolo chiave nel condizionare il dimorfismo sessuale anche nel diabete, sia

direttamente sia in modo indiretto, condizionando ad esempio la distribuzione del grasso corporeo (6, 43). Le donne con DMT2 sono più obese e presentano una maggiore prevalenza di obesità grave (6, 41, 44), oltre ad un maggior rischio CVD legato all'obesità (45). La *sindrome metabolica* è inoltre più frequente nelle donne con DMT2, a prescindere dai criteri utilizzati per la sua diagnosi (46). Tra i predittori di CHD, il già citato studio DAI (19) ha identificato predittori comuni (area geografica e microangiopatia) e predittori sesso/genere-specifici del rischio di sviluppare CHD: ipertensione e compenso glicemico negli uomini, dislipidemia aterogena nelle donne. Dati internazionali, inoltre, indicano come il cattivo compenso glicemico sia un fattore di rischio più importante per l'ictus nelle donne con DMT2 (47).

Dati su differenze di sesso/genere sono anche disponibili per l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia aterogena (3, 6, 48). Le donne con DMT2 presentano, rispetto alle non diabetiche, livelli più elevati di trigliceridi e LDL-C, bassi valori di HDL-C e sottoclassi di HDL meno "ateroprotettive", legate al processo infiammatorio, con un diverso impatto sulla mortalità e sul rischio CVD (49-51).

#### **DIFFERENZE DI SESSO/GENERE NELLE COMPLICANZE MACROANGIOPATICHE E NEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DMT1**

I pazienti con DMT1 hanno un rischio CVD elevato, e questa evidenza è stata resa ancora più esplicita dalla stratificazione del rischio secondo le Linee guida ESC-EASD del 2019 (52): questa stratificazione applicata ai 34.705 DMT1 seguiti in 258 servizi di diabetologia in Italia nel 2018 (53) ha messo in evidenza che il 64.7% dei pazienti ha un rischio CVD molto elevato ed il 28.5% un rischio elevato, mentre solo il 6.8% ha un rischio moderato (54). Nel 2015 Rachel Huxley pubblica la prima metanalisi di 26 studi sulle differenze di genere nei tassi standardizzati di mortalità (SMR) di 214.114 DMT1: la mortalità per tutte le cause nelle donne è più elevata del 40% rispetto agli uomini, il rischio di ictus è maggiore del 37%, di malattia renale cronica del 44%, e di evento CVD fatale del 86%, mentre il rischio di un evento di coronaropatia è più che doppio rispetto ai maschi con DMT1. Non emergono differenze di genere, invece, per quanto concerne i suicidi e la mortalità per cancro (54). Questa meta-analisi pone per la prima volta quesiti rilevanti sulle differenze di genere nei

**Tabella 1** ♦ Differenze di genere negli indicatori di esito intermedio nel DMT1

DMT1 – ANNALI 2011	M (%)	F (%)	P
n (%)	15.708 (54,5%)	13.094 (45,5%)	
Età x (anni)	44.5±16.0	45.0±17.0	0.17
Durata del diabete (anni)	18.3±13.0	18.8±13.0	
Indicatori di esito favorevole			
HbA1c ≤ 7.0% (≤ 53 mmol/m)	25.6	20.4	<0.0001
LDL-C < 100 mg/dl	41.4	41.5	0.91
BP ≤ 130/80 mmHg	61.5	69.5	<0.0001
Indicatori di esito sfavorevole			
HbA1c > 8.0% (> 64 mmol/m)	41.6	47.3	<0.0001
LDL-C ≥ 130 mg/dl	22.1	20.7	0.02
BP ≥ 140/90 mmHg	31.5	25.2	<0.0001
BMI ≥ 30 Kg/m <sup>2</sup>	8.7	9.8	0.002
GFR ≤ 60 ml/m	7.8	9.6	<0.0001
MAU	30.1	24.7	<0.0001

I dati sono n, % e medie ± DS. Mod. da Annali AMD 2011 (56)

fattori di rischio CVD nel DMT1, sulla appropriatezza e intensità dei trattamenti e sulla qualità di cura di questa popolazione. I dati sulle differenze di genere nel DMT1 sono scarsi: una piccola casistica di DMT1 in Austria non ha mostrato differenze di sesso/genere nel compenso metabolico, ma nel controllo di altri fattori di rischio CVD, attribuite a sotto-trattamento con statine e aspirina (55). I primi dati italiani su una vasta casistica di persone con DMT1 – provenienti dagli Annali 2011 riesaminati in ottica di genere (56) – evidenziano differenze significative: sono stati studiati 28.802 DMT1, seguiti da 300 servizi di Diabetologia in Italia nel corso dell'anno indice 2011, di cui 15.708 M (54.5%) e 13.094 F (45.5%), di pari età (Tab. 1), e durata di malattia. La prevalenza del DMT1 è risultata, come nel DMT2, a sfavore del sesso maschile, a conferma della corretta rappresentazione epidemiologica di questa popolazione (57).

Non sono emerse differenze nel monitoraggio dei parametri essenziali per il controllo del diabete tra maschi e femmine, mentre sul controllo dei fattori di rischio CVD le differenze sono evidenti. L'abitudine al fumo prevale nei maschi e il BMI >30 Kg/m<sup>2</sup> nelle femmine, e gli indicatori di esito intermedio sia favorevoli che sfavorevoli

sono espressi in tabella 1. Mentre 1 maschio su 4 è a target per i livelli di HbA1c, solo 1 donna su 5 lo è. Viceversa, c'è un 9% in più di donne a target per i valori pressori rispetto ai maschi, mentre i pazienti a target per i livelli di LDL-C sono sovrapponibili. Le donne inoltre hanno il 30% in meno di probabilità di avere una HbA1c ≤7%, e il 33% in più di rischio di avere una HbA1c >8%. Le donne sono più frequentemente trattate con CSII (19.6% vs 13.9%), ma meno frequentemente con antipertensivi ed ipolipemizzanti. Quando i valori di LDL-C sono >130 mg/dl, le donne hanno il 49% in più di rischio di non essere trattate con ipolipemizzanti e il 17% in più di rischio di non essere trattate con antipertensivi per valori di PA >140/90 mmHg. Seppur difficile da dimostrare, è verosimile un ruolo dell'inerzia del medico nel trattare i fattori di rischio CVD o la resistenza dei pazienti ad affrontare un altro problema di salute. In estrema sintesi, le donne con DMT1 nel *real life* dei servizi di Diabetologia italiani mostrano una maggiore difficoltà nell'ottenere il target di HbA1c desiderato, mentre gli uomini tendono ad avere un minor controllo dei valori pressori. L'assetto lipidico invece – a differenza dei pazienti con DMT2 – non mostra sostanziali differenze di genere.

**Tabella 2** ♦ Indicatori di esito intermedio favorevoli e sfavorevoli in base al genere nel DMT1

DMT1 – ANNALI 2018	M (%)	F (%)	P
Soggetti con HbA1c ≤7,0%	30.8	25.3	<0,001
Soggetti con HbA1c ≥8,0%	34.4	39.4	<0.001
Soggetti con colest.LDL <100 mg/dl	49.4	49.4	ns
Soggetti con colest.LDL ≥130 mg/dl	17.2	16.4	ns
Soggetti con PA ≥140/90 mmHg	30.7	24.3	<0.001
Soggetti con BMI ≥30 Kg/m <sup>2</sup>	11.8	13.0	<0.01
Soggetti con micro/macroalb (%)	28.7	23.0	<0.001
Soggetti con eGFR <60 mg/dl*1.73 m <sup>2</sup> (%)	6.7	8.3	<0.001
Soggetti fumatori (%)	30.1	21.6	<0.001

I dati sono %. Mod. da Annali AMD 2018 (60)

Alcuni studi di popolazione condotti in diversi continenti (Australia, USA, Europa) (58) e in Scozia (59) hanno confermato i nostri dati: le donne con DMT1 hanno un peggior compenso metabolico e gli uomini un peggior controllo dei valori pressori, mentre non emergono differenze nel pattern lipidico, a conferma che occorre approfondire le eventuali differenze biologiche e/o ormonali/psicologiche che determinano questi risultati. Per quello che concerne il controllo metabolico, i dati *real world* confermano la necessità di migliorare di molto la qualità di cura erogata ai pazienti DMT1 in Italia: se nel DMT2 si raggiunge il target di HbA1c nella metà dei pazienti, nei DMT1 non si va oltre un terzo di pazienti a target, con i migliori risultati ottenuti con l'uso delle tecnologie (CSII). A distanza di 6 anni dalla raccolta dati del 2011, nella raccolta Annali AMD 2018 (60) i pazienti DMT1 valutati sono stati 28.536, 13.048 donne (45.7%) e 15.488 uomini (54.3%) (Tab. 2), con il 16.6% dei pazienti che ha più di 65 anni. Gli indicatori di esito intermedio favorevole sono tutti significativamente migliorati sia negli uomini che nelle donne con DMT1, ma permangono le stesse differenze di genere già dimostrate nella casistica precedente (56): le donne con DMT1 raggiungono il target di HbA1c in una percentuale più bassa del 5.5% rispetto agli uomini, mentre quest'ultimi raggiungono i target pressori nel 6.4% in meno rispetto alle donne. I target lipidici sono decisamente migliorati, senza differenze di sesso/genere: poco meno del 50% dei DMT1, in entrambi i sessi, hanno LDL-C <100 mg/dl. I maschi fumano di più e le femmine sono leggermente più obese (60). Il dato sull'obesità nel DMT1

è aumentato progressivamente negli anni (dallo 0.4% nel 2004 al 13.4% nel 2018), ed è un problema che richiede una attenzione costante e nuove strategie per combatterlo.

Il trattamento con CSII riguarda il 12.6% dei DMT1, con una netta prevalenza di donne trattate con CSII, 15.5%, rispetto all'11.1% dei maschi. Ancora una volta l'analisi del compenso metabolico in base al tipo di trattamento mostra un miglioramento di entrambi i generi, ma con le stesse differenze a sfavore delle donne: l'HbA1c media scende da 8.0 a 7.6% nelle donne, mentre negli uomini scende da 7.8 a 7.5%; nelle donne l'HbA1c <7% è raggiunta nel 24.2% se in MDI vs il 30.9% se in CSII; negli uomini nel 30.3% in MDI vs 35.5% in CSII. Analogamente, migliorano gli esiti peggiori: HbA1c >8% nel 40.8% delle F in MDI vs 31.4% nelle F in CSII; 35.2 nei M in MDI vs 27% nei M in CSII (60). La conferma dopo 6 anni delle medesime differenze di genere (peggiore compenso metabolico nelle donne, e peggior controllo pressorio nei maschi) induce a cercare differenze biologiche/ormonali e di risposta ai farmaci che spieghino questi risultati, coerenti con altri in letteratura (58-59). Lo Score Q è migliorato in entrambi i generi, senza differenze significative, con il 51.6% delle F e il 51.4% dei M che ha un valore >25. Lo Score Q è inoltre nettamente migliore sia negli uomini che nelle donne che sono trattate con CSII, ma solo nelle donne la differenza è significativa (26.7 vs 28.0; p=0,04), come se l'uso del microinfusore/sensore potesse ridurre a distanza il rischio CV delle donne con DT1.

Le variazioni ormonali (61) della vita della donna possono condizionare la variabilità glicemica e il peggior compenso metabolico che caratterizza le donne con DMT1, ma anche differenze psicologiche, di adattamento e di accettazione della malattia diabetica: la depressione, il peso della malattia prevalgono nelle donne con DMT1, anche se non sembrano influenzare il grado di compenso metabolico in questa piccola casistica (62), come invece dimostrato dallo studio BENCH-D per genere nei DMT2 (63), in una vasta osservazione *real life* in Italia.

#### DIFFERENZE DI SESSO/GENERE NELLE COMPLICANZE MICROANGIOPATICHE NEL DMT1 E DMT2

Differenze di sesso/genere sono state riportate anche nella prevalenza e nelle manifestazioni cliniche delle complicanze microangiopatiche in entrambi i tipi di diabete.

##### Nefropatia

Il sesso maschile si associa ad un aumentato rischio di progressione di insufficienza renale acuta (AKI) (64-65); al contrario, dati statunitensi molto recenti documentano come la malattia renale cronica (CKD) prevalga nella donna (15 vs 12%) (66), con un aumento del 28.2% nelle donne e del 25.3% nell'uomo registrato nella decade 2007-2017 (67). Una metanalisi del 2016 ha identificato il sesso maschile (HR 1.37) come determinante di progressione della CKD stadi 3-5 verso l'insufficienza renale terminale (68). Un effetto del sesso sul rischio di sviluppare malattia renale in corso di diabete (DKD) è riportato in modo molto contraddittorio nella letteratura scientifica. La inconsistenza di queste osservazioni può essere attribuita a molti fattori: diversità legata al sesso nei markers di filtrazione glomerulare (creatinina sierica e cistatina C), differenze performance delle equazioni di stima del GFR, scarso utilizzo dei cutoff sesso-specifici (peraltro validati) di eGFR e albuminuria (69), fattori confondenti residuali, incluso l'impatto delle complicanze cardiovascolari sulla funzione renale, differenze nelle varie popolazioni studiate (percentuale di donne in età post-menopausale, età di insorgenza e durata della malattia). Importante, seppur non completamente chiarito, è anche il ruolo degli ormoni sessuali: gli estrogeni sembrerebbero svolgere un ruolo protettivo (70) e Yu et al. hanno dimostrato che le donne di età  $\geq 60$  anni hanno una aumentata prevalenza di DKD avanzata rispetto agli uomini (71). Nel DMT1, l'età

di esordio e la durata di malattia appaiono determinanti importanti correlati al sesso: l'esordio precoce è protettivo nei confronti dello sviluppo futuro di DKD in entrambi i sessi, mentre la prevalenza di DKD aumenta nel maschio con durata di malattia  $>25$  anni (72-73).

Un altro aspetto del dimorfismo sessuale nella DKD è rappresentato dalle differenze nella emodinamica renale. È stato dimostrato che le adolescenti con DMT1 o DMT2 tendono a sviluppare più spesso una iperfiltrazione glomerulare (74-75), probabilmente dovuta ad un aumento delle resistenze a livello della arteriola glomerulare efferente, con ridotto flusso plasmatico renale e conseguente aumento della pressione idrostatica intraglomerulare. Altri meccanismi potenzialmente coinvolti potrebbero essere i più elevati livelli di biodisponibilità di NO, per aumentata attività della NO sintasi, documentati in modelli animali di sesso femminile, con accentuata vasodilatazione della arteriola afferente (76).

Nel 2004 MacIsaac documentò per la prima volta la presenza di un fenotipo non albuminurico di CKD nel DMT2. La prevalenza dei soggetti normoalbuminurici con GFR  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (misurato con il <sup>99m</sup>Tc-DTPA) erano donne relativamente anziane (77). Queste osservazioni sono poi state confermate in ampie coorti di pazienti (78-79), e la diabetologia italiana ha largamente contribuito all'avanzamento delle conoscenze in tale ambito. Lo studio RIACE, uno studio osservazionale prospettico condotto in 15.773 pazienti con DMT2, ha descritto un diverso fenotipo di CKD associata al diabete in relazione al sesso, con una prevalenza del fenotipo non albuminurico nel sesso femminile a parità di età (80); il danno renale non albuminurico ha però una prevalenza ridotta prima dei 55 anni, suggerendo che il sesso, più dell'età, potrebbe influenzare una mis-classificazione di una certa quota di soggetti, determinando anche una potenziale sovrastima della prevalenza di CKD nel DMT2 (Tab. 3). I dati degli Annali AMD hanno confermato, sia nel DMT2 (3, 38) sia nel DMT1 (56) la maggiore prevalenza nelle donne di insufficienza renale cronica normoalbuminurica e hanno documentato come, in pazienti con DMT2 e ipertensione arteriosa, il sesso femminile, oltre ad età, durata di malattia, BMI, basso GFR basale, e altre caratteristiche cliniche, predica nel tempo il rischio di riduzione del GFR (81). Questa osservazione è stata in qualche modo confermata anche nel DMT1, dove il sesso maschile, la retinopatia e il fumo erano correlati alla presenza di al-

buminuria, mentre il basso eGFR correlava con il sesso femminile (82).

### Retinopatia

La retinopatia diabetica (RD) si è confermata, nel 2020, una importante causa di cecità globale nei soggetti di età >50 anni (0.86 milioni di casi [0.59-1.23]) (83), nonché un predittore indipendente di mortalità cardiovascolare (84). In Europa, la prevalenza della RD è del 25.7%, più elevata nel DM1; l'incidenza annua media nel DM1 si attesta al 4.6% (85). Una ampia metanalisi di dati di popolazione prodotti tra il 1980 e il 2014 ha documentato come la cecità e la ridotta acuità visiva dovuti alla RD siano più comuni tra le donne che tra gli uomini (OR 2.52 [1.48-3.73]) (86); la gravidanza potrebbe fungere da acceleratore della progressione del danno (87). Più controversi appaiono i dati sul rapporto tra sesso e rischio di sviluppare RD; la prevalenza, sia nel DM1 che nel DM2, sembra maggiore nell'uomo (88-89), ma dati di alcuni anni fa riportavano il contrario, pur confermando un andamento più severo della malattia nel sesso maschile (90). Oltre all'intuitivo ruolo degli ormoni sessuali, sono stati suggeriti altri possibili determinanti sesso-specifici di RD: una riduzione dell'albuminemia nell'uomo, valori più elevati di HbA1c, ridotto eGFR e basso acido urico nella donna.

I dati italiani documentano nel DM2 una prevalenza di RD che si attesta poco sotto il 10% (91), di molto inferiore a quella riportata in Germania (20.12%) (92). Nello studio RIACE non si è osservata una diversa prevalenza di RD proliferante o non proliferante nei due sessi, mentre la maculopatia, sebbene rara, era fortemente associata al sesso femminile, ma non alla HbA1c, allo stato ipertensivo, né all'età, al fumo, ai trigliceridi (93); lo studio DAI, condotto alcuni anni prima, riportava una prevalenza di RD intorno al 18%, significativamente maggiore nel sesso femminile (19).

### Neuropatia

La neuropatia diabetica (ND), la complicanza microvascolare di più difficile diagnosi, ha una prevalenza elevata, con circa il 50% dei pazienti con DM1 o DM2 che sviluppano un qualche segno di interessamento del sistema nervoso periferico o autonomico dopo 10-15 anni di malattia (93). Pochi studi hanno valutato la prevalenza di ND nell'uomo e nella donna. Nello studio BARI 2D, condotto in soggetti di etnia caucasica, la prevalenza di

ND periferica era del 46.2% nelle donne e del 52.6% negli uomini (94). A sottolineare la rilevanza di fattori genetici ed ambientali nell'influenzare tali prevalenze, in Asia è stata invece riportata una maggiore prevalenza nel sesso femminile (95). Per quanto riguarda il rapporto tra genere e neuropatia autonoma, una metanalisi di qualche anno fa che includeva soprattutto soggetti con DM1, ha evidenziato un valore predittivo di danno dell'allungamento del QTc all'ECG di 3.8 volte superiore nell'uomo (96). Per quanto riguarda la disfunzione sessuale, questa è più comune nel sesso maschile, ma la neuropatia autonoma diabetica è un buon predittore di disfunzione sessuale nelle donne portatrici di DM1 (97).

In Italia, i dati epidemiologici disponibili risalgono al periodo 1990-2010 e provengono da studi di popolazione, ambulatori dei medici di medicina generale e servizi diabetologici. La prevalenza media di polineuropatia oscilla in queste casistiche tra il 20% e il 28%; stratificando per criteri di gradazione della certezza della diagnosi (possibile, probabile o confermata dall'esame strumentale) la prevalenza di quest'ultima si attesta intorno al 36% (98). In queste casistiche, la prevalenza era più che doppia nel sesso femminile. Recentemente, uno studio multicentrico ha definito frequenza e caratteristiche della ND dolorosa diagnosticata con metodiche strumentali, identificando il sesso femminile come unico determinante indipendente di questa forma clinica (99).

### Piede diabetico

Il piede diabetico è una complicanza a patogenesi complessa, che determina un alto grado di disabilità, si associa ad un elevato rischio di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari ed insufficienza renale, è gravato da un rilevante tasso di mortalità (100), e genera elevati costi diretti ed indiretti a carico dei sistemi sanitari. La sua prevalenza è maggiore nel sesso maschile, ma è riportata una più elevata mortalità nelle donne portatrici di ND (101). La comparsa di osteomielite non sembra legata al sesso (102). Alcuni centri italiani hanno fornito un importante contributo all'avanzamento delle conoscenze in questo ambito. Una ampia osservazione condotta su un database amministrativo toscano (165.650 soggetti con diabete, equamente distribuiti per sesso, seguiti per 6 anni) ha tenuto conto anche della patogenesi delle lesioni al piede. Nei portatori di PD vascolare, la prevalenza di PD e il rischio di malattia aterosclerotica, malattia

**Tabella 3** ♦ Prevalenza di complicanze nei soggetti della coorte RIACE stratificate per genere\*

COMPLICANZE, N (%)	TOTALE	UOMINI	DONNE	p*
Retinopatia, stadio	15773 (100)	8960 (56.8)	6813 (43.2)	0.341
No	12276 (77.8)	6959 (77.7)	5317 (78.0)	
Non avanzato	1957 (12.4)	1131 (12.6)	826 (12.1)	
Avanzato	1540 (9.8)	870 (9.7)	670 (9.8)	
Pre-proliferativo	660 (4.2)	385 (4.3)	275 (4.0)	
Proliferativo	658 (4.2)	373 (4.2)	285 (4.2)	
Maculopatia	205 (1.3)	102 (1.1)	103 (1.5)	
Cecità	17 (0.1)	10 (0.1)	7 (0.1)	
Nefropatia				
Albuminuria				<0.0001
Normale (<10 mg per 24 h)	6023 (38.2)	2993 (33.4)	3030 (44.5)	<0.0001
Low (10-29 mg per 24 h)	5515 (35.0)	3109 (34.7)	2406 (35.3)	0.421
Micro (30-299 mg per 24 h)	3497 (22.2)	2340 (26.1)	1157 (17.0)	<0.0001
Macro (≥300 mg per 24 h)	738 (4.7)	518 (5.8)	220 (3.2)	<0.0001
eGFR				<0.0001
1 (≥90 mL min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>2</sup> )	4662 (29.6)	2954 (33.0)	1708 (25.1)	<0.0001
2 (60-89 mL min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>2</sup> )	8152 (51.7)	4657 (52.0)	3495 (51.3)	0.400
3 (30-59 mL min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>2</sup> )	2701 (17.1)	1226 (13.7)	1475 (21.7)	<0.0001
4 (15-29 mL min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>2</sup> )	229 (1.5)	106 (1.2)	123 (1.8)	0.001
5 (<15 mL min <sup>-1</sup> · 1.73 m <sup>2</sup> )	29 (0.2)	17 (0.2)	12 (0.2)	0.843
CKD, stadio				<0.0001
0	9865 (62.5)	5526 (61.7)	4339 (63.7)	0.01
1	1052 (6.7)	764 (8.5)	288 (4.2)	<0.0001
2	1897 (12.0)	1321 (14.8)	576 (8.5)	<0.0001
3	2701 (17.1)	1226 (13.7)	1475 (21.7)	<0.0001
4	229 (1.5)	106 (1.2)	123 (1.8)	0.001
5	29 (0.2)	17 (0.2)	12 (0.2)	0.843

I dati sono n (%). Mod. da studio RIACE, 2013 (40)

renale cronica o mortalità risultavano significativamente maggiori nei maschi, con la eccezione dello stroke; in caso di PD a patogenesi non vascolare, il rischio era significativamente maggiore nelle donne (103). Un altro studio recente ha esaminato retrospettivamente gli esiti delle ospedalizzazioni occorse nel periodo 2011-2015 in un centro di riferimento regionale, identificando il sesso maschile come quello caratterizzato da una prognosi

peggiore: il tasso di guarigione, ma anche il tempo di guarigione erano maggiori nel sesso maschile, gravato anche da una mortalità più elevata (24.5% vs 16.1%, p=0.02) (104).

## DIFFERENZE DI GENERE NEGLI ASPETTI PSICOSOCIALI DEL DMT2

Far comprendere ai pazienti l'interazione tra stile di vita, uso di farmaci, stress emotivo/fisico è un fattore chiave per il raggiungimento ed il mantenimento di un ottimale controllo metabolico e qualità di vita (105-107).

Nonostante questa evidenza, troppe persone con diabete ricevono cure, educazione terapeutica e supporto inadeguati per consentire loro di raggiungere una salute e un benessere ottimali. Dieci anni dopo il primo studio DAWN (108), lo studio DAWN2 condotto in 17 paesi ha confermato carenze nell'educazione all'autogestione erogata, anche a causa di risorse (umane, strumentali e culturali) non sempre ottimali (109).

In Italia, lo studio BENCH-D, studio osservazionale su ampia scala promosso dall'Associazione Medici Diabetologi, è stato lanciato con l'obiettivo di indagare la complessa interazione tra caratteristiche socio-demografiche, esiti clinici e un ampio insieme di indicatori centrati sulla persona, al fine di fornire elementi utili per migliorare i programmi e gli esiti educativi, anche in un'ottica di genere, raramente esplorata. In linea con gli Annali AMD (38), anche lo studio BENCH-D ha documentato livelli più elevati di HbA1c nelle donne rispetto agli uomini, assieme ad un peggior profilo sociale ed economico, misurato attraverso un set di questionari validati ed in parte condivisi con lo studio DAWN2 (108-110) (indicatori centrati sulla persona o *patient-reported outcomes*). Nel confronto di genere (110), è emerso che le donne avevano punteggi meno soddisfacenti rispetto agli uomini, con differenze statisticamente significative per gli indicatori di funzionalità fisica, benessere psicologico, attività di self-care dedicate all'attività fisica, empowerment, distress correlato al diabete, soddisfazione per il trattamento, barriere all'assunzione di farmaci, soddisfazione per l'accesso alle cure croniche e per la comunicazione col medico, e sostegno sociale percepito. Le donne, invece, mostravano una maggiore aderenza rispetto agli uomini alle attività di self-care dedicate all'automonitoraggio della glicemia e all'esame del piede. Il confronto dei punteggi tra i sessi dopo aggiustamento per le caratteristiche cliniche e socio-demografiche ha mostrato che la differenza nello score di *empowerment* non era più significativa, mentre tutte le altre differenze rimanevano coerenti con i valori crudi (Tab. 4). Lo studio ha anche documentato che una donna

su quattro e un uomo su dieci presentano probabile depressione (espressa come score di WHO-5  $\leq 28$ ), mentre due donne su tre e un uomo su due hanno mostrato un elevato distress correlato al diabete (PAID-5) (Fig. 1).

Infine, lo studio è stato importante per documentare quanto siano diversi i fattori che negli uomini e nelle donne si associano al non raggiungimento del target metabolico. All'analisi multivariata: negli uomini ma non nelle donne, la probabilità di avere HbA1c  $\geq 8,0\%$  diminuiva con l'aumentare dell'età (-3% per ogni 5 anni in più) ed era associata al livello di istruzione scolastica; nelle donne, ma non negli uomini, alti livelli di distress correlato al diabete (PAID-5) erano associati a una maggiore probabilità di cattivo controllo metabolico; l'utilizzo dell'insulina (da sola o in associazione ad altre terapie orali) aumenta la probabilità di avere HbA1c  $\geq 8,0\%$  in entrambi i sessi.

Lo studio BENCH-D è stato molto importante, quindi, per suggerire quanto potrebbero essere necessari nuovi approcci specifici di genere per far fronte agli aspetti clinici e psicosociali del diabete. L'interazione tra fattori clinici e non clinici è di per sé complessa e il genere influenza la relazione tra le diverse componenti.

Più recentemente è stato condotto uno studio trasversale italiano atto a valutare l'associazione di variabili psicologiche sull'attività fisica nel tempo libero e sul tempo sedentario in uomini e donne con DMT2 (111). Nello studio i punteggi sui sintomi di depressione e ansia, i fattori psicosociali (tra cui l'autoefficacia, l'interferenza percepita, la gravità percepita, il supporto sociale, il comportamento di supporto fuorviante, il comportamento positivo del coniuge), l'attività fisica e il tempo trascorso da seduto sono stati valutati utilizzando i questionari Beck Depression Inventory- II, Beck Anxiety Inventory, questionario multidimensionale sul diabete e questionario internazionale sull'attività fisica.

L'attività fisica è risultata significativamente associata a un maggiore sostegno sociale nelle donne e ad una maggiore autoefficacia negli uomini. Il tempo sedentario era significativamente associato a una maggiore interferenza percepita, ansia e sintomi depressivi e a una ridotta autoefficacia del diabete nelle donne, mentre era associato esclusivamente all'ansia negli uomini. I sintomi depressivi e l'autoefficacia nelle donne e i sintomi di ansia negli uomini erano predittori indipendenti di tempo sedentario quando inseriti in un modello di regressione multiva-

**Tabella 4** ♦ **Indicatori centrati sulla persona (patient-reported outcomes) per genere nel DMT2 in Italia: lo studio BENCH-D**

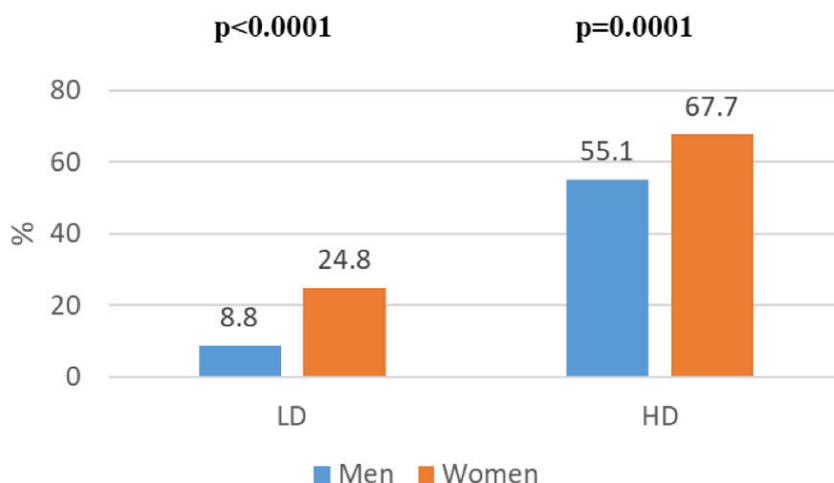
DOMINIO	QUESTIONARIO	SIGLA	PUNTEGGI CRUDI			PUNTEGGI AGGIUSTATI		
			M	F	P	M	F	P
Funzionalità fisica	SF-12 Health Survey - physical component	SF12 – PCS	44.9 (9.1)	40.3 (9.9)	<0.0001	44.0 (0.32)	40.8 (0.37)	<0.0001
Benessere psicologico	WHO-5 well-being index	WHO-5	62.5 (21.1)	49.5 (23.7)	<0.0001	61.2 (0.80)	50.7 (0.96)	<0.0001
Attività di self-care	Diabetes Self-care Activities	DSCA-Dieta	5.0 (1.9)	5.0 (2.0)	0.79	4.9 (0.07)	5.0 (0.09)	0.26
		DSCA-Esercizio fisico	3.4 (2.6)	2.7 (2.5)	<0.0001	3.1 (0.09)	2.7 (0.11)	0.002
		DSCA-SMBG	3.8 (2.6)	4.3 (2.5)	<0.0001	3.8 (0.09)	4.2 (0.10)	0.004
		DSCA-Piede	3.2 (2.8)	3.8 (2.8)	<0.0001	3.1 (0.10)	3.9 (0.12)	<0.0001
		DSCA-Farmaci	6.6 (1.4)	6.6 (1.4)	0.89	6.6 (0.05)	6.6 (0.06)	0.88
Empowerment	Diabetes Empowerment Scale - Short Form	DES-SF	80.3 (15.3)	78.4 (16.2)	0.004	78.5 (0.56)	77.8 (0.66)	0.46
Distress legato al diabete	Problem Areas in Diabetes	PAID-5	42.0 (26.9)	51.4 (28.1)	<0.0001	41.8 (1.00)	49.4 (1.19)	<0.0001
Soddisfazione per il trattamento	Global Satisfaction for Diabetes Treatment	GSDT	80.7 (11.9)	78.8 (12.9)	0.0004	80.8 (0.44)	79.1 (0.53)	0.01
Barriere all'assunzione di farmaci	Barriers to Taking Medications	BM	24.4 (9.1)	26.0 (10.5)	<0.0001	24.1 (0.33)	25.7 (0.39)	0.003
Soddisfazione per l'accesso ad un modello di cura cronica	Patients Assessment of Chronic Illness Care - Short Form	PACIC	74.8 (15.8)	73.5 (16.5)	0.05	74.3 (0.60)	72.4 (0.71)	0.05
Soddisfazione per la comunicazione col medico	Health Care Climate Questionnaire - Short Form	HCCQ	88.8 (14.2)	87.4 (15.4)	0.03	88.4 (0.52)	86.9 (0.62)	0.06
Supporto sociale percepito	Perceived social support	PSS	81.1 (15.4)	78.2 (15.1)	<0.0001	80.8 (0.52)	77.3 (0.63)	<0.0001

I dati crudi sono espressi come media e deviazione standard (std); i dati aggiustati sono espressi come media e errore standard (se). Aggiustamento per età, durata del diabete, indice di massa corporea, complicanze del diabete, schema di trattamento ipoglicemizzante, istruzione scolastica e situazione abitativa (da solo/partner). Mod. da studio BENCH D (109)

riata che includeva anche età, indice di massa corporea, emoglobina A1c, durata del diabete, interferenza percepita e autoefficacia come covariate. È quindi possibile che interventi comportamentali individualizzati, progettati per ridurre i sintomi depressivi e migliorare l'autoefficacia

del diabete, alla fine riducano i comportamenti sedentari, in particolare nelle donne con DMT2.

**Figura 1** ♦ Differenze di genere nella prevalenza di probabile depressione (Likely Depression, LD) (% soggetti con score WHO-5 <28) ed elevato distress correlato al diabete (High Distress, HD) (% soggetti con score PAID-5 >=40) in pazienti con DMT2



I dati sono %. Mod. da studio BENCH D (109)

#### DIFFERENZE DI SESSO/GENERE NEL TRATTAMENTO IPOGLICEMIZZANTE NEL DMT1 E DMT2

Numerosi studi, anche italiani, hanno affrontato la tematica delle differenze di genere nel trattamento del diabete e delle condizioni morbose ad esso associate, quali l'ipertensione, la dislipidemia e l'obesità. Ciò in quanto, come già sottolineato, la maggior parte degli studi presenti in letteratura hanno documentato un peggior profilo dei fattori di rischio cardiovascolare nelle donne diabetiche rispetto agli uomini diabetici, che potrebbe spiegare il più elevato rischio relativo di andare incontro ad eventi CVD maggiori, quali l'infarto miocardico e lo stroke (112), dato questo riscontrato anche nella popolazione italiana (113). Al fine di comprendere le motivazioni alla base del peggior profilo di rischio osservato nelle donne, sono state esaminate diverse possibilità, incluse un minore accesso alle cure o una minore qualità delle stesse, una minore aderenza al trattamento o una minore efficacia delle misure farmacologiche e non (114-115). I risultati di questi studi hanno attribuito un ruolo sia a disparità di trattamento legate a fattori socio-economici e culturali sia a differenze di genere nella risposta al trattamento stesso legate a fattori fisiopatologici, con variazioni in base al paese o al contesto in cui gli studi sono stati condotti.

Sono disponibili dati provenienti da importanti studi italiani che consentono di trarre indicazioni sulle differenze di trattamento tra donne e uomini con diabete, specificamente applicabili al nostro paese, seppure riferiti esclusivamente agli individui con DMT2 che si rivolgono ai centri specialistici. Il primo di questi studi è stato il DAI Study, uno studio longitudinale prospettico patrocinato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dall'Istituto Superiore di Sanità che aveva lo scopo di valutare la prevalenza e l'incidenza della malattia coronarica e i suoi determinanti in pazienti con DMT2, utilizzando i dati estratti dai record elettronici di 201 centri diabetologici ospedalieri nei periodi settembre-dicembre 1998 e marzo-giugno 1999 (dati basali) e successivamente ogni anno dal 2000 al 2003 (dati di follow-up). Un'analisi condotta su 11.644 pazienti (6.032 donne e 5.612 uomini), senza evidenza di malattia cardiovascolare al basale, ha fornito informazioni riguardo all'incidenza e ai predittori di malattia coronarica nei due sessi (19). A seguire vi sono stati il Multifactorial Intervention in type 2 Diabetes in Italy (MIND-IT) Study, il Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study e l'AMD Annals Initiative. Lo studio osservazionale MIND IT della SID era finalizzato a valutare la gestione e il trattamento del diabete e il grado di applicazione delle linee guida per la prevenzione delle malattie CV nella pratica clinica in Italia (studio trasversale), nonché l'ef-

fetto sul compenso glico-metabolico e sugli eventi CV di un intervento intensivo multifattoriale (studio longitudinale), in pazienti con DMT2 senza storia di eventi CVD pregressi, seguiti presso 10 centri diabetologici ospedalieri. Un'analisi dei dati di 2.465 individui (1.168 donne e 1.297 uomini) raccolti alla visita di arruolamento negli anni 2004-2006 ha valutato il grado di controllo glicemico e dei fattori di rischio CV, oltre che l'impatto dell'obesità centrale, dell'età e dell'uso di farmaci (41). Lo studio osservazionale prospettico RIACE, anch'esso della SID, con l'obiettivo primario di valutare l'impatto del filtrato glomerulare stimato (eGFR) sulla morbilità e mortalità. Tra gli end-point secondari pre-specificati vi era il confronto tra i due sessi relativamente ai dati raccolti alla visita di arruolamento, effettuata negli anni 2007-2008 (40). Gli Annali AMD rappresentano un'iniziativa volta ad analizzare i dati inseriti nella cartella clinica elettronica di pazienti con DMT2 seguiti nei centri diabetologici italiani, ospedalieri e territoriali, al fine di valutare la qualità dell'assistenza nel nostro paese. Uno studio, in particolare, ha analizzato i dati di 415.294 soggetti da 236 centri, estratti dal data-file relativo all'anno 2009, con lo scopo di evidenziare eventuali differenze di genere nella qualità delle cure nel DMT2 (38).

Tutti questi studi (19, 38, 40-41), così come il San Luigi Gonzaga Diabetes Study pubblicato in precedenza (116), hanno confermato che le donne italiane con DMT2 presentavano peggiori livelli dei fattori di rischio CV rispetto agli uomini, con particolare riferimento agli indici di controllo glicemico, pressorio e lipidico e soprattutto al peso corporeo e al grado di adiposità centrale, oltre che un minor tasso di raggiungimento dei target terapeutici. Questi risultati sono in accordo con quanto riportato in altre popolazioni (117-122) e con una meta-analisi di studi clinici randomizzati e di *real-world*, che ha evidenziato che una più alta proporzione di maschi era associata ad una maggiore probabilità di raggiungimento dei target terapeutici (123). Nella popolazione italiana, però, il peggior profilo di rischio CV non si accompagnava ad un minor tasso di trattamento dell'iperglicemia, dell'ipertensione arteriosa e della dislipidemia (3), come invece riportato negli studi su altre popolazioni, nei quali l'intensità della terapia era appunto inferiore (117, 119-120) o al massimo uguale (118, 122) nelle donne rispetto agli uomini. Ciò è dovuto presumibilmente al fatto che il nostro sistema sanitario, a differenza di altri, è di tipo universalistico

e garantisce uguale accesso alle cure a tutti i cittadini, senza differenze legate al sesso o ad altri fattori. La prevalenza del trattamento con insuline e statine era infatti maggiore nelle donne rispetto agli uomini nello studio DAI (19), così come maggiore era la percentuale di donne trattate con insulina e farmaci anti-ipertensivi nello studio MIND-IT (41).

Analogamente, nello studio RIACE, le donne erano meno frequentemente in terapia non farmacologica e più frequentemente trattate con farmaci anti-iperglicemici (incluse metformina e insulina) e anti-ipertensivi, ma non con statine, rispetto agli uomini; inoltre, il sesso femminile rimaneva un predittore indipendente del non raggiungimento dei target terapeutici dopo aggiustamento per diversi confondenti, inclusi i trattamenti (40). Infine, negli Annali AMD (38), le donne presentavano una maggior prevalenza di terapia insulinica, da sola o in combinazione con ipoglicemizzanti orali, come in precedenza rilevato dal San Luigi Gonzaga Diabetes Study (116), ma anche di trattamento con farmaci anti-ipertensivi, e il medesimo trattamento con statine, rispetto agli uomini. Questi dati sembrano escludere che il peggior profilo di rischio CVD che caratterizza le donne diabetiche sia da attribuire ad un minor trattamento dei fattori di rischio. Tuttavia è possibile che, pur se la prevalenza dei trattamenti è simile o addirittura maggiore nelle donne rispetto agli uomini in termini assoluti, questa sia in realtà minore in rapporto al maggior rischio relativo che grava sulle donne diabetiche, oppure che i dosaggi dei vari farmaci, non disponibili negli studi di cui sopra, sia minore nelle donne rispetto agli uomini. Una scarsa consapevolezza da parte di medici e pazienti del maggior rischio relativo e quindi della necessità di un trattamento più aggressivo nelle donne diabetiche potrebbe essere all'origine di un trattamento insufficiente o di una scarsa aderenza. I rapporti dell'Osservatorio ARNO Diabete hanno fornito informazioni riguardo alle caratteristiche demografiche, fra le quali il sesso, associate alla frequenza e tipologia delle prescrizioni di farmaci e di dispositivi per la terapia e il monitoraggio della glicemia e alla frequenza e tipologia dei ricoveri e delle prestazioni specialistiche, in base ai dati ottenuti dall'integrazione dei flussi amministrativi della farmaceutica territoriale, dalle schede di dimissione ospedaliera, dalla specialistica e diagnostica e dai dispositivi distribuiti per l'automonitoraggio della glicemia e per la terapia iniettiva. Il rapporto

2019 ha riportato che i costi assistenziali annuali relativi a farmaci, ricoveri e prestazioni specialistiche erano minori del 14% nelle femmine rispetto ai maschi (2.587 versus 3.077 €) e che la spesa per tutti i farmaci era minore dell'8% e quella per i farmaci per la cura del diabete era minore del 9% nelle donne rispetto agli uomini, a conferma di un andamento riscontrato già da diversi anni (124). Inoltre, l'uso di farmaci innovativi, quali gli agonisti recettoriali del GLP-1 e gli inibitori di SGLT2, che sono più costosi ma anche superiori in termini di protezione cardio-renale, era minore nelle donne rispetto agli uomini (124). Allo stesso modo, gli Annali AMD hanno riportato che le donne erano meno frequentemente monitorate per il piede diabetico e le complicanze oculari rispetto agli uomini (38). Inoltre, uno studio retrospettivo condotto su dati amministrativi in una popolazione di 14.679 pazienti con DMT2 della Regione Campania ha riportato che la monoterapia era più prevalente nelle donne e la terapia combinata era maggiormente rappresentata negli uomini, sebbene non sia stata condotta un'analisi statistica per valutarne la significatività (125). Riguardo, infine, alla terapia del diabete e ai farmaci per il controllo dei fattori di rischio CV, quali anti-ipertensivi e statine (126), ma anche alla dieta (127), l'aderenza sembra essere minore nelle donne, presumibilmente per effetto di fattori psicologici (128) e di uno scarso supporto sociale e familiare (129).

Rimane comunque la possibilità di una diversa efficacia dei farmaci in relazione al sesso. Sebbene gli studi di outcome cardiovascolare e renale condotti in pazienti con DMT2 con agonisti recettoriali del GLP-1 e inibitori di SGLT2, ma anche con inibitori della DPP4, non abbiano mostrato differenze di sesso relativamente agli endpoints primari e secondari, una rassegna sistematica e meta-analisi ha rilevato una minore efficacia degli inibitori di SGLT2 sull'endpoint primario cardiovascolare (MACE) nelle donne rispetto agli uomini (130). Per quanto riguarda il ruolo della terapia farmacologica anti-iper-glicemica, è stata riportata una maggiore efficacia nella riduzione del peso corporeo nelle donne e nel miglioramento del compenso glico-metabolico negli uomini (122), in particolare per quanto riguarda gli agonisti recettoriali del GLP-1 (131-133). Due studi italiani hanno fornito informazioni a questo riguardo. Il primo, condotto su 315 pazienti, ha indicato un maggior effetto sul calo di peso nelle donne e sulla glicemia negli uomini del trattamen-

to con exenatide (134), mentre l'altro, condotto su 166 pazienti, non ha mostrato alcuna differenza di genere nella risposta alla liraglutide (135).

Le informazioni su eventuali differenze di sesso/genere nel trattamento del DMT1 sono ancora più scarse e tratte in larga parte dai dati della raccolta Annali AMD (53-56). I dati italiani su 28.802 pazienti (di cui 15,708 M (54.5%) e 13,094 F (45.5%)) (56) mostrano come le donne con DMT1 siano più frequentemente trattate con CSII (F:19,6% vs M:13,9%), e non solo a causa della gravidanza, che non raggiunge numeri così elevati, ma probabilmente per il tentativo - da parte dei diabetologi - di colmare il *gap* nel controllo metabolico di questa popolazione, che spesso mostra una maggiore variabilità glicemica. Quando si confrontano i dati del controllo metabolico in base al tipo di trattamento il 30% dei maschi ed il 25% delle femmine trattate con CSII è a target, mentre tra i trattati con MDI solo il 25% dei maschi e il 20% delle femmine lo è.

Anche nel DMT1 le differenze di genere osservate nei dati italiani non sembrano dipendere da disparità di trattamento o nella qualità della cura tra uomini e donne. Infatti, negli Annali AMD (53, 56), la qualità della cura nei pazienti con DMT1, valutata mediante lo Score Q, un punteggio globale (da 0 a 40) che scaturisce da diversi indicatori, sia di esito intermedio che di appropriatezza prescrittiva, e validato negli studi QuEd (136) e Quasar (137) è risultato simile tra uomini e donne, anche se il contributo delle diverse componenti è diverso: peggior controllo metabolico per le donne e peggior controllo pressorio negli uomini. Inoltre, la qualità di cura è risultata simile nei 300 centri partecipanti, a conferma che nelle differenze osservate tra uomini e donne con DMT1 sono implicate differenze biologiche più che nella qualità della assistenza.

## CONCLUSIONI

In conclusione, i dati italiani, ottenuti su ampie casistiche di pazienti sia DMT1 sia DMT2 mostrano differenze di sesso/genere nella epidemiologia del diabete e delle sue complicanze. Dati più consistenti sono disponibili sulla macroangiopatia e sui fattori di rischio CV: in accordo con la letteratura internazionale, anche le donne italiane con DMT2 sono esposte ad un maggior rischio di CVD legato al diabete e non ottengono, al pari degli uomini, il raggiungimento dei target per i principali fattori di

rischio. Un quadro che si prospetta possa ulteriormente peggiorare alla luce dei sempre più stringenti *cut-off* indicati nei pazienti DMT2, in larga parte ad alto o altissimo rischio CV (53). Tuttavia, al contrario dei dati internazionali, quelli italiani non mostrano disparità tra uomini e donne nella qualità della cura, mentre aspetti più propriamente di “genere” quali quelli psicosociali, sembrano giocare un ruolo importante

Se nei DMT2 il peggior profilo di rischio CVD globale nelle donne può in parte spiegare la maggiore morbilità e mortalità CVD (138), nel DMT1 queste differenze non sembrano sufficienti a spiegare il 40% in più di mortalità totale nelle donne, ed il maggior rischio di eventi cardio e cerebro-vascolari (54, 139).

Emerge però, anche nei dati sui pazienti con DMT1, la necessità di controllare meglio il compenso metabolico soprattutto nelle donne, possibilmente ricorrendo sempre di più alle nuove tecnologie che si accompagnano a risultati più favorevoli e ponendo più attenzione al controllo di tutti fattori di rischio CV.

Riguardo al trattamento nel DMT2, le evidenze disponibili che testimoniano differenze di sesso/genere, anche nei dati italiani, non chiariscono ancora in maniera conclusiva quanto queste siano da attribuire a disparità nell'intervento terapeutico o a diversità di efficacia dei farmaci impiegati, o a differente aderenza alla terapia. Sono pertanto necessari ulteriori studi specificamente disegnati per colmare il divario di conoscenza su questi aspetti, in modo da adeguare le linee guida per il trattamento della malattia diabetica e ottimizzare l'assistenza sanitaria.

## BIBLIOGRAFIA

- Ostan R, Monti D, Guerresi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. Gender. Aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Oct 1; 130(19): 1711-1725.
- Franconi F, Campesi I, Occhioni S, Tonolo G. Sex-gender differences in diabetes vascular complications and treatment. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012 Jun; 12(2): 179-196.
- Manicardi V, Rossi MC, Romeo EL, Giandalia A, Calabrese M, Cimino E, Antenucci D, Bollati P, Li Volsi P, Maffettone A, Sperono G, Suraci C, Torlone E, Russo G (on behalf of Gruppo Donna AMD). Gender differences in type 2 diabetes (Italy). *Ital J Gender-Specific Med* 2016; 2(2): 60-68. doi 10.1723/2446.25646.
- Oluwafemi, 2019; International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. 3rd edition. Brussels, 2015.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998 Apr; 21(4): 518-524.
- Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 37: 278-316, 2016.
- Istat 2016 – Il Diabete in Italia. <http://www.istat.it>.
- Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Girotto S, Corbellini M, Gemma ML, Moghetti P, Zenere M, Cacciatori V, et al. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995 Mar; 38(3): 318-325.
- Bonora E, Cataudella S, Marchesini G, Miccoli R, Vaccaro O, Fadini GP, Martini N, Rossi E; under the mandate of the Italian Diabetes Society. Clinical burden of diabetes in Italy in 2018: a look at a systemic disease from the ARNO Diabetes Observatory. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jul; 8(1): e001191. doi: 10.1136/bmj-drc-2020-001191.
- Huxley R, Barzi F, Woodward. 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.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952, 2004.
- 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: 105-113, 2015.
- Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al., China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA* 317: 280-289, 2017.
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, includ-

- ing 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 383: 1973-1980, 2014.
15. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 57: 1542-1551, 2014.
  16. 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 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 538-546, 2018.
  17. Woodward M, Zhang X, Barzi F, et al., Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 26: 360-366, 2003.
  18. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med* 375: 1961-1971, 2016.
  19. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Diabetes and Informatics Study Group, Association of Clinical Diabetologists, Istituto Superiore di Sanità. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 30: 1241-1247, 2007.
  20. Ballotari P, Venturelli F, Greci M, Giorgi Rossi P, Manicardi V. Sex Differences in the Effect of Type 2 Diabetes on Major Cardiovascular Diseases: Results from a Population-Based Study in Italy. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 6039356. doi: 10.1155/2017/6039356.
  21. de Jong M, Woodward M, Peters SAE. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank. *Diabetes Care* 2020 Sep; 43(9): 2050-2059. doi.org/10.2337/dc19-2363.
  22. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, De Vries CS. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 49(12): 2859-2865, 2006.
  23. Policardo L, Seghieri G, Anichini R, De Bellis A, Francesconi F, Francesconi P, Del Prato S, Mannucci E. Effect of diabetes on hospitalization for ischemic stroke and related in-hospital mortality: a study in Tuscany, Italy, over years 2004-2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 Mar; 31(3): 280-286.
  24. Policardo L, Seghieri G, Francesconi P, Anichini R, Francesconi F, Seghieri C, Del Prato S. Gender difference in diabetes-associated risk of first-ever and recurrent ischemic stroke. *J Diabetes Complications*. 2015 Jul; 29(5): 713-717.
  25. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, Travia D, Cacciatori V, Brangani C, Negri C, Perrone F, Pichiri I, Stoico V, Zoppini G, Rinaldi E, Da Prato G, Boselli ML, Santi L, Moschetta F, Zardini M, Bonadonna RC. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Aug; 8(1): e001549. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001549. PMID: 32819978; PMCID: PMC7443259.
  26. Biancalana E, Parolini F, Mengozzi A, Solini A. Phenotyping individuals with newly-diagnosed type 2 diabetes at risk for all-cause mortality: a single centre observational, prospective study. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 May 25; 12: 47. doi: 10.1186/s13098-020-00555-x. 27.
  27. Succurro E, Fiorentino TV, Miceli S, Perticone M, Sciacqua A, Andreozzi F, Sesti G. Relative Risk of Cardiovascular Disease Is Higher in Women With Type 2 Diabetes, but Not in Those With Prediabetes, as Compared With Men. *Diabetes Care*. 2020 Dec; 43(12): 3070-3078. doi: 10.2337/dc20-1401.
  28. Succurro E, Miceli S, Fiorentino TV, Sciacqua A, Perticone M, Andreozzi F, Sesti G. Sex-specific differences in left ventricular mass and myocardial energetic efficiency in non-diabetic, pre-diabetic and newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Mar 6; 20(1): 60. doi: 10.1186/s12933-021-01248-z. 29.
  29. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* 38(4): 504-509, 1989.
  30. Papa G, Degano C, Iurato MP, Licciardello C, Maiorana R, Finocchiaro C. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Jan 18; 12: 20.
  31. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R (2014) Lower Extremity Amputations in Persons with and without Diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS ONE* 9(1): e86405. doi: 10.1371/journal.pone.0086405.
  32. Moxey PW, Hofman D, Hinchliffe RJ, Jones K, Thompson MM, et al. Epidemiological study of lower limb ampu-

- tation in England between 2003 and 2008. *Br J Surg* 97: 1348-1353, 2010.
33. Vamos EP, Bottle A, Edmonds ME, Valabhji J, Majeed A, et al. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008. *Diabetes Care* 33: 2592-2597, 2010.
  34. Mattioli AV, Sciomer S, Moscucci F, Maiello M, Cugusi L, Gallina S, Dei Cas A, Lombardi C, Pengo M, Parati G, Barilla F, Ciccone MM, Palmiero P, Mercurio G, Maffei S. Cardiovascular prevention in women: a narrative review from the Italian Society of Cardiology working groups on 'Cardiovascular Prevention, Hypertension and peripheral circulation' and on 'Women Disease'. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019 Sep; 20(9): 575-583. doi: 10.2459/JCM.0000000000000831.
  35. Russo GT, Baggio G, Rossi MC, Kautzky-Willer A. Type 2 diabetes and cardiovascular risk in women. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 832484. doi: 10.1155/2015/832484.
  36. Russo G, Baggio G, Teobaldi I, De Pascale A, Bruttomesso D. Differenze di genere nelle complicanze croniche del diabete di tipo 2. *Focus on SID* 2017.
  37. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutrition, Metabolism & cardiovascular Disease* 20: 474-480, 2010.
  38. Rossi MC, Cristofaro WR, Gentile S 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 AMD annual initiative. *Diabetes Care* 10: 3162-3168, 2013.
  39. Russo G, Pintaudi B, Giorda C et al. Age- and gender-related differences in LDL-cholesterol management in outpatients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 957105. doi: 10.1155/2015/957105.
  40. Penno G, Solini A, Bonora E et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Internal Med* 274: 176-191, 2013.
  41. Franzini L, Ardigò D, Cavalot F 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. *Nutrition Metabolism Cardiovasc Diseases* 23: 231-241, 2013.
  42. Krämer HU, Raum E, Rüter G et al. Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study. *Cardiovasc Diabetol* 27(11): 88, 2012. doi:10.1186/1475-2840-11-88.
  43. De Paoli M, Werstuck GH. Role of Estrogen in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Clinical and Pre-clinical Data. *Can J Diabetes*. 2020 Jul; 44(5): 448-452. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.01.003. Epub 2020 Jan 12. PMID: 32127295.
  44. Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of Gender Differences in Diabetes and Obesity. *Adv Exp Med Biol* 1043: 3-8, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3\_1. PMID: 29224087.
  45. Zaccardi F, Dhalwani NN, Papamargaritis D, Webb DR, Murphy GJ, Davies MJ, Khunti K. Nonlinear 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*. 2017 Feb; 60(2): 240-248.
  46. Metascreen Writing Committee, Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care* 29(12): 2701-2707, 2006.
  47. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. Sex differences in the risk of stroke and HbA1c among diabetic patients. *Diabetologia* 57: 918-926, 2014.
  48. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, Cucinotta D. Gender differences in lipoprotein metabolism. *Ital J Gender-Specific Med* 1(2): 58-65, 2015. doi: 10.1723/2188.23640.
  49. Russo GT, Horvath KV, Di Benedetto A, Giandalia A, Cucinotta D, Asztalos B. Influence of menopause and cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphisms on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 201: 294-301, 2010.
  50. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL et al. Markers of systemic inflammation and Apo-AI-containing HDL subpopulations in women with and without diabetes. *Int J Endocrinol* 607924, 2014. doi: 10.1155/2014/607924.
  51. Orsi E, Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Morano S, Baroni MG, Nicolucci A, Pugliese G, Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Independent association of atherogenic dyslipidaemia with all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes and modifying effect of gender: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabe-*

- tol. 2021 Jan 30; 20(1): 28. doi: 10.1186/s12933-021-01224-7. PMID: 33516215; PMCID: PMC7847015.
52. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, *Eur Heart J* 41: 255-323, 2020.
  53. Pintaudi B, Corrao S, Di Bartolo P, Frison V, Gallo M, Manicardi V, Mannino D, Nicolucci A, Piscitelli G, Rossi MC, Scatena A. Profili assistenziali nei pazienti con DM1 e DM2 in relazione alla stratificazione del rischio cardiovascolare. *Monografia Annali AMD 2020*. [https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/01/Monografia\\_25\\_1\\_2021-prot.pdf](https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/01/Monografia_25_1_2021-prot.pdf).
  54. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. 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* 3: 198-206, 2015. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70248-7 PMID: 25660575.
  55. Kautzky-Willer A, Stich K, Hintersteiner J, Kautzky A, Kamyar MR, Saukel J, et al. Sex-specific differences in cardiometabolic risk in type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 12: 78, 2013. doi: 10.1186/1475-2840-12-78 PMID: 23705959.
  56. Manicardi V, Russo G, Napoli A, Torlone E, Li Volsi P, Giorda CB, Musacchio N, Nicolucci A, Suraci C, Lucisano G, Rossi MC; AMD Annals Study Group. Gender-Disparities in Adults with Type 1 Diabetes: More Than a Quality of Care Issue. A Cross-Sectional Observational Study from the AMD Annals Initiative. *PLoS One*. 2016 Oct 3; 11(10): e0162960. doi: 10.1371/journal.pone.0162960. PMID: 27695110; PMCID: PMC5047461.
  57. Wandell Per E., Carlsson Axel C. Time Trends and Gender Differences in Incidence and Prevalence of Type 1 Diabetes in Sweden. *Current Diabetes Reviews* 9(4), 342-348, 2013.
  58. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA, Hofer S, Fritsch M, Schober E, Svensson J, Almdal T, Young R, Warner JT, Delemer B, Souchon PF, Holl RW, Karges W, Kieninger DM, Tigas S, Bargiota A, Sampanis C, Cherubini V, Gesuita R, Strele I, Pildava S, Coppel KJ, Magee G, Cooper JG, Dinneen SF, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, Veeze H, Aanstoot HJ, Khalangot M, Tamborlane WV, Miller KM. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med*. 2015 Aug; 32(8): 1036-1050. doi: 10.1111/dme.12676. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25510978.
  59. Collier A, Ghosh S, Hair M, Waugh N. Gender differences and patterns of cardiovascular risk factors in Type 1 and Type 2 diabetes: a population-based analysis from a Scottish region. *Diabet Med*. 2015 Jan; 32(1): 42-46. doi: 10.1111/dme.12569. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25156218.
  60. Aglialaro A, Bertuzzi F, Celleno R, Clemente G, De Cosmo S, Giorda CB, Girelli A, Grassi G, La Penna G, Li Volsi P, Manicardi V, Manti R, Musacchio N, Nicolucci A, Pisanu P, Porta M, Rocca A, Rossi MC, Russo G, Striglia E, Tripodi PF, Zanon M, Di Bartolo P, Mannino D. Profili assistenziali nei pazienti adulti con Diabete Tipo 1. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/04/Monografia-diabete-DT1-x-web-prot.pdf>.
  61. Mauvais-Jarvis F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Jan; 22(1): 24-33. doi: 10.1016/j.tem.2010.10.002. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21109497; PMCID: PMC3011051.
  62. Enzlin P, Mathieu C, Demyttenaere K. Gender differences in the psychological adjustment to type 1 diabetes mellitus: an explorative study. *Patient Educ Couns*. 2002 Oct-Nov; 48(2): 139-145. doi: 10.1016/s0738-3991(02)00009-5. PMID: 12401417.
  63. Rossi MC, Lucisano G, Pintaudi B, et al. The complex interplay between clinical and person-centered diabetes outcomes in the two genders. *Health Qual Life Outcomes* 15(1): 41, 2017. doi: 10.1186/s12955-017-0613-0.
  64. Neugarten J, Golestaneh L, Kolhe NV. Sex differences in acute kidney injury requiring dialysis. *BMC Nephrol* 19: 131, 2018.
  65. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, et al. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 14: 151-164, 2018.
  66. Prevention, C.f.D.C.a., *Chronic Kidney Disease in the United States 2019*, US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2019.
  67. Fraser SDS, Roderick PJ. Kidney disease in the Global Burden of Disease Study 2017. *Nat Rev Nephrol* 15: 193-194, 2019.
  68. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Sys-

- tematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 95: e3013, 2016.
69. Neugarten J, Golestaneh L. Influence of sex on the progression of chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 94: 1339-1356, 2019.
  70. Giandalia A, Giuffrida AE, Gembillo G, et al. Gender Differences in Diabetic Kidney Disease: Focus on Hormonal, Genetic and Clinical Factors. *Int J Mol Sci* 22: 5808, 2021.
  71. Yu MK, Rees Lyles C, Bent-Shaw LA, et al. Risk factor, age and sex differences in chronic kidney disease prevalence in a diabetic cohort: the pathways study. *Am J Nephrol* 36: 245-251, 2012.
  72. Möllsten A, Svensson M, Waernbaum I, et al. Cumulative risk, age at onset, and sex-specific differences for developing end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes* 59: 1803-1808, 2010.
  73. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II*. *Diabetes* 39: 1116-1124, 1990.
  74. Lovshin JA, Škrčić M, Bjornstad P, et al. Hyperfiltration, urinary albumin excretion, and ambulatory blood pressure in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 314: F667-F674, 2018.
  75. Bjornstad P, Nehus E, El Ghormli L, et al. Insulin sensitivity and diabetic kidney disease in children and adolescents with type 2 diabetes: an observational analysis of data from the TODAY Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 71: 65-74, 2018. Erratum in: *Am J Kidney Dis* 73: 580, 2019.
  76. Slyvka Y, Malgor R, Inman SR, et al. Antioxidant diet and sex interact to regulate NOS isoform expression and glomerular mesangium proliferation in Zucker diabetic rat kidney. *Acta Histochem* 118: 183-193, 2016.
  77. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 195-200, 2004.
  78. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care* 32: 1497-1502, 2009.
  79. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al.; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 55: 1832-1839, 2006.
  80. Penno G, Solini A, Bonora E, et al., for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 29: 1802-1809, 2011.
  81. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al., and the AMD-Annals Study Group. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Medicine (Baltimore)* 95: e4007, 2016.
  82. Pacilli A, Viazzi F, Fioretto P, et al., AMD-Annals Study Group. Epidemiology of diabetic kidney disease in adult patients with type 1 diabetes in Italy: The AMD-Annals initiative. *Diabetes Metab Res Rev* 33, 2017.
  83. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 9: e144-e160, 2021. Erratum in: *Lancet Glob Health* 9: e408, 2021.
  84. Xu XH, Sun B, Zhong S, et al. Diabetic retinopathy predicts cardiovascular mortality in diabetes: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 20: 478, 2020.
  85. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 35: 11-23, 2020.
  86. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al.; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 5: e1221-e1234, 2017.
  87. Morrison JL, Hodgson LA, Lim LL, et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 44: 321-334, 2016.
  88. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, et al. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes—a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia* 54: 1977-1984, 2011.
  89. Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia* 56: 109-111, 2013.
  90. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year

- incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 112: 1217-1228, 1994.
91. Pugliese G, Solini A, Zoppini G, et al., Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. High prevalence of advanced retinopathy in patients with type 2 diabetes from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Res Clin Pract* 98: 329-337, 2012.
  92. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, et al.; DPV Initiative -German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One* 10: e0132492, 2015.
  93. Hussain N, Adrian TE. Diabetic neuropathy: update on pathophysiological mechanism and the possible involvement of glutamate pathways. *Curr. Diabetes Rev* 13: 488-497, 2017.
  94. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst* 14: 1-13, 2009.
  95. Liu Z, Fu C, Wang W, et al. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients – a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes* 8: 62, 2010.
  96. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 23: 241-247, 2000.
  97. Hotaling JM, Sarma AV, Patel DP, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, sexual dysfunction, and urinary incontinence in women with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 39: 1587-1593, 2016.
  98. Spallone V. Neuropatia diabetica in Italia. In: *Il diabete in Italia. Collana Aggiornamenti in Diabetologia a cura della SID*. Ed. Bruno G, Edizioni Minerva Medica, Torino, pp. 119-133, 2012.
  99. Truini A, Spallone V, Morganti R, et al., Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Society of Neurology. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain* 159: 2658-2666, 2018.
  100. Saluja S, Anderson SC, Hambleton I, et al. Foot ulceration and its association with mortality in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 37: 211-218, 2020.
  101. Aragón-Sánchez J, Viquez-Molina G, López-Valverde ME, et al. Long-term Mortality of a Cohort of Patients Undergoing Surgical Treatment for Diabetic Foot Infections. An 8-year Follow-up Study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021 Apr 28; 15347346211009425.
  102. Zhang LX, Wang YT, Zhao J, et al. Sex Differences in Osteomyelitis of the Foot in Persons With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Wound Manag Prev* 67: 19-25, 2021.
  103. Seghieri G, Policardo L, Gualdani E, et al. Gender difference in the risk for cardiovascular events or mortality of patients with diabetic foot syndrome. *Acta Diabetol* 56: 561-567, 2019.
  104. Iacopi E, Pieruzzi L, Riitano N, et al. The Weakness of the Strong Sex: Differences Between Men and Women Affected by Diabetic Foot Disease. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021 Jan 22; 1534734620984604.
  105. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care* 36: S100-8, 2013.
  106. Fisher L, Tang T, Polonsky W. Assessing quality of life in diabetes: I. A practical guide to selecting the best instruments and using them wisely. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Apr; 126: 278-285.
  107. Russo GT, Scavini M, Acmet E, Bonizzoni E, Bosi E, Giorgino F, Tiengo A, Cucinotta D. The Burden of Structured Self-Monitoring of Blood Glucose on Diabetes-Specific Quality of Life and Locus of Control in Patients with Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: The PRISMA Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Jul; 18(7): 421-428.
  108. Nicolucci, A., Rossi, M.C., Pellegrini, F. et al. Benchmarking network for clinical and humanistic outcomes in diabetes (BENCH-D) study: protocol, tools, and population. *SpringerPlus* 3: 83, 2014. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-83>.
  109. Rossi MC, Lucisano G, Funnell M, Pintaudi B, Bulotta A, Gentile S, Scardapane M, Skovlund SE, Vespasiani G, Nicolucci A; BENCH-D Study Group. Interplay among patient empowerment and clinical and person-centered outcomes in type 2 diabetes. *The BENCH-D study. Patient Educ Couns*. 2015 Sep; 98(9): 1142-1149.
  110. Pintaudi B, Lucisano G, Gentile S, Bulotta A, Skovlund SE, Vespasiani G, Rossi MC, Nicolucci A; BENCH-D Study Group. Correlates of diabetes-related distress in type 2 diabetes: Findings from the benchmarking network for clinical and humanistic outcomes in diabetes

- (BENCH-D) study. *J Psychosom Res.* 2015 Nov; 79(5): 348-354.
111. Indelicato L, Dauriz M, Bacchi E, Donà S, Santi L, Negri C, Cacciatori V, Bonora E, Nouwen A, Moghetti P. Sex differences in the association of psychological status with measures of physical activity and sedentary behaviour in adults with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2018 Jun; 55(6): 627-635.
  112. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375: 2215-2222, 2010.
  113. Palmieri L, Donfrancesco C. Heart. Prevalence trend of cardiovascular diseases in the Italian adult population. *Epidemiol Prev* 35: 94-95, 2011.
  114. Maric C. Risk factors for cardiovascular disease in women with diabetes. *Gend Med* 7: 551-556, 2010.
  115. Kautzky-Willer A, Lemmens-Gruber R. Obesity and Diabetes. In: Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in pharmacology. Springer, Heidelberg-New-York-Dordrecht-London, 2012.
  116. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 813-819, 2006.
  117. McFarlane SI, Castro J, Kaur J, John J Shin JJ, Kelling D Jr, Farag A, Simon N, El-Atat F, Sacerdote A, Basta E, Flack J, Bakris B, Sowers JR. Control of blood pressure and other cardiovascular risk factors at different practice settings: outcomes of care provided to diabetic women compared to men. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 7: 73-80, 2005.
  118. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 514-20, 2005.
  119. Ferrara A, Mangione CM, Kim C, Marrero DG, Curb D, Stevens M, Selby JV Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care* 31: 69-74, 2008.
  120. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Bohm M, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31: 1389-1391, 2008.
  121. Guthrie B, Emslie-Smith A, Morris AD. Which people with Type 2 diabetes achieve good control of intermediate outcomes? Population database study in a UK region. *Diabet Med* 26: 1269-1276, 2009.
  122. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, Handisurya A, Stemer G, Hudson S, Luger A, Lemmens-Gruber R. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med* 7: 571-583, 2010.
  123. Mannucci E, Monami M, Decembrini I, Piselli A, Porta M. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in real word: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 37: 477-495, 2014.
  124. Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto 2019. Vol. XXXI: 1-74, 2019. [www.arno.cineca.it](http://www.arno.cineca.it).
  125. Moreno Juste A, Menditto E, Orlando V, Monetti VM, Gimeno Miguel A, González Rubio F, Aza-Pascual-Salcedo MM, Cahir C, Prados Torres A, Riccardi G. Treatment Patterns of Diabetes in Italy: A Population-Based Study. *Front Pharmacol* 10: 870, 2019.
  126. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J* 165: 665-678, 2013.
  127. Wang GJ, Volkow ND, Telang F, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Zhu W, Wong CT, Thanos PK, Geliebter A, Biegon A, Fowler JS. Evidence of gender differences in the ability to inhibit brain activation elicited by food stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 1249-1254, 2009.
  128. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: Implications for research and practice. *Am Psychol* 71: 539-551, 2016.
  129. Miller TA, DiMatteo MR. Importance of family/social support and impact on adherence to diabetic therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 6: 421-426, 2013.
  130. 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. *Diabetes Metab Syndr* 14: 181-187, 2020.

131. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG, Reusch JEB. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia* 62: 1761-1772, 2019.
132. Pencek R, Blickensderfer A, Li Y, Brunnell SC, Chen S. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: effectiveness and tolerability in patient subpopulations. *Int J Clin Pract* 66: 1021-1032, 2012.
133. Buyschaert M, Preumont V, Oriot PR, Paris I, Ponchon M, Scarnière D, Selvais P. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice *Diabetes Metab* 36: 381-388, 2010.
134. Anichini R, Cosimi S, Di Carlo A, Orsini P, De Bellis A, Seghieri G, Franconi F, Baccetti F. Gender difference in response predictors after 1-year exenatide therapy twice daily in type 2 diabetic patients: a real world experience *Diabetes Metab Syndr Obes* 6: 123-129, 2013.
135. Fadini GP, Simioni N, Frison V, Dal Pos M, Bettio M, Rocchini P, Avogaro A. Independent glucose and weight-reducing effects of Liraglutide in a real-world population of type 2 diabetic outpatients. *Acta Diabetol* 50: 943-949, 2013.
136. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 57-65, 2008.
137. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, et al. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. *Diabetes Care* 34: 347-352, 2011. [10.2337/dc10-1709](https://doi.org/10.2337/dc10-1709).
138. The Lancet Diabetes Endocrinology. Sex disparities in diabetes: bridging the gap. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 839, 2017.
139. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care* 29: 218-225, 2006.