

DIFFERENZE DI GENERE NELLE COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE DI TIPO 2

Giuseppina Russo¹, Giovannella Baggio², Ilaria Teobaldi³, Angelo De Pascale⁴, Daniela Bruttomesso⁵

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

² Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova

³ MDA Endocrinologia e Malattie del metabolismo, AOUI-Verona

⁴ IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – IST, Dipartimento di Medicina Interna Cattedra di Endocrinologia.

⁵ UOC Malattie del Metabolismo. Dipartimento DIMED. Università di Padova, Padova

Introduzione

Dall'inizio degli anni '90 numerosi autori, prevalentemente in campo cardiologico, hanno sottolineato come le donne siano meno studiate, meno trattate, eppure più ammalate di malattie cardiovascolari (CVD), che sono la prima causa di morte per il genere femminile (1-2). Tuttavia, tutti i grandi trial che hanno descritto i fattori di rischio per malattie CVD nelle ultime decadi, hanno preso in considerazione casistiche in cui le donne erano per nulla rappresentate o solo in piccola percentuale (3). Inoltre, negli ultimi 40 anni si è assistito ad una importante riduzione della mortalità per malattie CVD nell'uomo (-40%), ma non nella donna, in cui il *trend* di riduzione è iniziato in ritardo, dall'inizio degli anni 2000 in poi, ed è stato meno evidente rispetto a quanto osservato nel sesso maschile (4).

Da queste premesse è nata la Medicina di Genere, una dimensione della medicina che studia l'influenza del sesso (accezione biologica) e del genere (accezione sociologica) sulla fisiologia, fisiopatologia e patologia umana (5).

E' soprattutto in ambito cardiovascolare che sono state descritte importanti differenze di genere in diversi aspetti della patologia. Nella presentazione clinica degli eventi maggiori, ad

esempio, l'infarto miocardico raramente si presenta nelle donne con il tipico dolore retrosternale gravativo, mentre prevalgono dolori atipici (addominali, interscapolari, al giugulo) oppure sintomi vaghi quali astenia, ansia, dispnea lieve o angoscia. Anche la mortalità per infarto in fase acuta e durante ospedalizzazione è superiore nelle donne ed alcune patologie cardiache come la sindrome di Takotzubo, la rottura del cuore, la dissezione coronarica incidono per il 90% solo nelle donne. La donna, inoltre, è meno studiata con coronarografia, e meno trattata con PTCA, stent o bypass aorto-coronarico (1,4,5). Anche lo stroke è più frequente nel sesso femminile, nel quale è gravato da una maggiore mortalità e minore possibilità di recupero (6,7). In tutte queste patologie il diabete ha una grande importanza, a fianco dell'ipertensione, fibrillazione atriale, fumo, sindrome metabolica, emicrania con aura, uso della terapia anticoncezionale, gravidanza e parto.

Anche nel diabete, infatti, vi è evidenza di importanti differenze di genere nelle complicanze sia micro- che macroangiopatiche. Tuttavia, queste evidenze spesso riportano risultati contrastanti in larga parte ascrivibili a differenze metodologiche e nelle caratteristiche della popolazione valutata, il che rende gli studi difficilmente paragonabili tra loro. Inoltre, gli studi che abbiano cercato di trovare una spiegazione "fisiopatologica" a tali differenze sono ancora oggi molto limitati.

In questa rassegna vengono discusse le evidenze disponibili sulle differenze di genere nelle complicanze a lungo termine del diabete di tipo 2 (T2DM).

Differenze di genere nella Macroangiopatia diabetica

Il Diabete è un potente fattore di rischio CVD sia negli uomini che nelle donne.

Così come nella popolazione generale, anche nei soggetti con diabete il rischio CVD è, in termini assoluti, maggiore tra i maschi che tra le femmine, tuttavia, evidenze raccolte negli ultimi 20 anni dimostrano come il rischio relativo associato al diabete sia costantemente maggiore in quest'ultime (**Figura 1**) (8-13). Una meta-analisi di Peters et al. (13), ha infatti dimostrato come le donne con diabete di tipo 2 (T2DM) abbiano un rischio di coronaropatia aumentato del 44% rispetto agli uomini. Questa meta-analisi, che ha analizzato i dati di 858.507 persone, di età compresa tra 20 e 107 anni, suddivise in 64 coorti provenienti da diverse parti del mondo e, con un follow-up di 5-30 anni, ha calcolato che il rischio di coronaropatia negli uomini con diabete è di 2.16 volte (IC 90% 1.82-2.56) maggiore rispetto a quelli senza malattia, mentre per le donne diabetiche tale rischio è 2.86 volte (CI 2.35-3.38) maggiore di quello delle pari-sesso senza diabete (13). Analogamente, Kalyani et al. (14) hanno dimostrato, in una popolazione di 11.517 persone con età inferiore a 60 anni, seguita per 7-15 anni e senza coronaropatia all'arruolamento, che gli uomini senza diabete avevano un rischio di coronaropatia (Hazard Ratio, HR) 2.43 volte maggiore rispetto alle donne (HR 2.43, CI 1.76-3.35), dopo correzione per i principali fattori di rischio CVD.

Tuttavia, quando veniva esaminato il sottogruppo con diabete, tale differenza di genere si annullava (HR 0.89, CI0.43-1.83).

Anche il rischio relativo di stroke è maggiore nelle donne affette da diabete, come dimostrato da un'altra recente meta-analisi di Peters et al. (15) che ha esaminato l'incidenza di stroke fatale e non fatale in 775.385 soggetti, suddivisi in 64 coorti, seguiti per 5-32 anni (dal 1961 al 2002). Confrontando l'incidenza di stroke in soggetti con e senza diabete, il rischio relativo (RR) era di 2.28 (CI1.93-2.69) nelle donne e di 1.83 (CI 1.60-2.08) negli uomini (**Figura 2**).

L'eccesso di rischio di stroke legato al diabete nelle donne sembra particolarmente evidente soprattutto nelle fasce di età più giovani, tanto da arrivare a essere oltre 8 volte maggiore nelle donne con T2DM di età compresa tra 35 e 54 anni (16). Inoltre, nel sesso femminile, il diabete si associa ad un'aumentata mortalità intraospedaliera per stroke ischemico (odds ratio:1.32; 1.06-1.64), mentre questa differenza non si osserva nella popolazione senza diabete (17). E' da segnalare, tuttavia, che almeno un ampio studio di popolazione, il Korean Heart Study, condotto su una coorte di 408.022 pazienti seguiti per 10 anni, non ha trovato alcuna differenza di genere nel rischio CVD associato al diabete, un risultato non facile da spiegare, cui possono aver contribuito non definiti fattori etnici o razziali (18).

Ancora molto limitate sono ad oggi le evidenze sulle potenziali differenze di genere nell'ambito dell'arteriopatia periferica, anche se dati del Framingham Study indicano un rischio di *claudicatio* significativamente maggiore nelle donne diabetiche rispetto a quelle senza diabete, con uno scarto maggiore che tra i partecipanti di sesso maschile (19).

Inoltre, la macroangiopatia diabetica presenta, nel sesso femminile, degli aspetti distintivi di ordine fisiopatologico, clinico, epidemiologico, razziale e sociale (**Tabella 1**) ancora solo parzialmente indagati (9,10,11).

Ad oggi sono state infatti formulate diverse ipotesi per spiegare l'eccesso di rischio CVD nelle donne con diabete, e queste includono: l'esistenza di fattori di rischio peculiari al sesso femminile, il maggior impatto di alcuni fattori di rischio, pur comuni ai due sessi, per potenziamento di specifici fattori o *clustering*, differenze di ordine biologico, disparità nel trattamento e/o disparità nella risposta al trattamento (**Tabella 2**).

Già lo studio INTERHEART (20), un ampio studio internazionale che ha incluso 15.152 casi e 14.820 controlli provenienti da 52 paesi ha dimostrato come il diabete fosse un fattore di rischio "più forte" nelle donne rispetto agli uomini (OR 4.3, 95% CI 3.5-5.2 vs 2.7, 2.7-3.0). Tra gli studi recenti, diversi hanno analizzato la relazione tra fattori di rischio CVD e diabete nei due generi. Esaminando per 8 anni l'incidenza di infarto miocardico, stroke o altre malattie CVD in 8365 soggetti, Schottker et al. (21) hanno dimostrato che il diabete era associato ad un rischio CVD

aumentato sia nei maschi (HR 2.36 [CI1.81-3.09]) che nelle femmine (HR 2.62 [CI1.96-3.55]). Tuttavia, dopo aggiustamento per i fattori di rischio CVD, HR si riduceva a 2.09 (CI 1.61-2.71) nell'uomo e crollava a 1.71 (CI 1.25-2.35) nella donna, suggerendo che nella popolazione femminile il diabete possa esercitare i suoi effetti negativi tramite un aumentato peso dei classici fattori di rischio CVD, da soli o in sinergia tra loro. Come esempio dello speciale impatto della combinazione di multipli fattori di rischio nel sesso femminile può essere presa la *sindrome metabolica* (SM) che è più frequente nelle donne con diabete a prescindere dai criteri utilizzati per la sua diagnosi (22) e questo può condizionarne il rischio CVD. Infatti, nel Singaporean National Heart Survey, l'incidenza di eventi CVD (per 1000 person years) era 21.5 in donne con diabete e SM, 5.3 in donne con diabete senza SM, 21.4 in uomini con diabete e SM e 22.5 in uomini con diabete senza SM (23).

Inoltre, gli stessi fattori di rischio potrebbero avere un impatto diverso nei due sessi, come dimostrato dallo studio DAI, uno studio Italiano su 11.644 uomini e donne con T2DM senza coronaropatia al baseline seguiti per 4 anni (24). Questo studio ha confermato la maggiore incidenza, in termini assoluti, di coronaropatia negli uomini rispetto alle donne con diabete (28.8% vs 23.3%). Inoltre, ha identificato fattori di rischio diversi nei due sessi: ipertensione e compenso glicemico negli uomini, dislipidemia diabetica nelle donne, area geografica e microangiopatia in entrambi i sessi (**Figura 3**). Al contrario, nelle donne, il cattivo *compenso glicemico* sembra condizionare maggiormente il rischio di stroke. Infatti, Zhao et al. in 30.154 pazienti con nuova diagnosi di diabete seguiti per 6.7 anni, hanno dimostrato che nelle donne ogni punto percentuale di aumento della HbA1c era associato ad un aumento del rischio di *stroke* del 6%, ma questo non si riscontrava negli uomini (25).

Senza dubbio i *fattori ormonali* giocano un ruolo chiave nel condizionare il dimorfismo sessuale anche nel diabete. Dati dal Rancho Bernardo Study indicano, ad esempio, che nell'uomo bassi livelli di testosterone sono un fattore di rischio di cardiopatia ischemica, mentre nella donna accade l'opposto: elevati livelli di testosterone ne aumentano il rischio (26). I fattori ormonali potrebbero incidere sul rischio CVD anche in modo indiretto, modificando la distribuzione del grasso corporeo (27). L'*obesità addominale* aumenta il rischio CVD e tale effetto è più spiccato tra le femmine che tra i maschi. Numerosi studi hanno dimostrato che l'*obesità addominale* ha una prevalenza maggiore tra i diabetici tipo 2 rispetto ai non diabetici e quasi doppia nelle donne rispetto agli uomini con T2DM(40). L' eccesso di *obesità addominale* in donne con T2DM è stato anche confermato dallo studio Multifactorial Intervention in Type 2 Diabetes – Italy (MIND.IT), uno studio italiano che ha reclutato una coorte di 2465 pazienti con T2DM, con l'obiettivo di valutare gli effetti del trattamento intensivo dei fattori di rischio CVD rispetto alla “*usual care*”.

(28). Anche l'*ipertensione arteriosa* ha una prevalenza maggiore ed una più stretta associazione con il rischio di infarto nel sesso femminile: un aumento del 10% della pressione sistolica si associa infatti ad un aumento del rischio CVD del 30% fra le donne e del 14% fra gli uomini (29). Anche nel T2DM è stato dimostrato come l'ipertensione abbia un impatto negativo sul sistema CVD maggiore nelle donne che negli uomini (20). Riguardo al ruolo della *dislipidemia* sul rischio CVD, il colesterolo LDL (LDL-C) resta il principale fattore di rischio CVD nel T2DM, anche tra le donne, tuttavia la dislipidemia aterogena (elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL, presenza di LDL piccole e dense) sembra avere un impatto maggiore nel genere femminile. Numerosi studi (28,30-33) hanno dimostrato che le donne diabetiche hanno, rispetto alle non diabetiche, livelli elevati di trigliceridi e LDL-C e bassi valori di HDL-C. E' inoltre emerso che nelle donne con T2DM prevalgono sottoclassi di HDL (α -3 HDL) che potrebbero essere meno "atero-protettive" sia sul piano del traffico del colesterolo che su quello della regolazione del processo infiammatorio (34,35).

Alcuni studi, inoltre, dimostrano che la donna diabetica conserva un eccesso di rischio CVD anche escludendo l'effetto di fattori di rischio classici come dislipidemia, ipertensione, o obesità addominale. In effetti, anche se le evidenze vanno considerate parziali, vi è prova che nella donna diabetica vi sia una maggiore tendenza alla ipercoagulabilità (elevati livelli di fibrinogeno, fattore VIIc e plasminogeno), a turbe della vasodilatazione endotelio-dipendente, ad uno stato pro-ossidante e pro-infiammatorio (11,27).

Un'altra delle ipotesi per spiegare il maggior rischio CVD nelle donne con diabete è che vi sia una disparità nel trattamento dei fattori di rischio maggiori. Il minor raggiungimento dei target per i fattori di rischio CVD nelle donne rispetto agli uomini con T2DM è riportato in modo consistente sia nella letteratura mondiale che negli studi eseguiti in Italia (27,28,31,32,33). A tale riguardo, Rossi et al. (31) hanno valutato le potenziali differenze di genere nella cura del T2DM analizzando i dati degli Annali AMD, un'iniziativa che ha coinvolto circa un terzo dei centri diabetologici italiani con lo scopo di monitorare nel tempo un ampio set di indicatori di outcome e di processo. Questi Autori (31) hanno dimostrato, in una coorte di 415,294 pazienti (45.3% donne, 54.7% uomini) con T2DM seguiti da 236 centri diabetologici, un maggior rischio (+14%) di avere HbA1c \geq 9.0%, un maggior rischio (+50%) di avere un valore di BMI \geq 30 kg/m² ed un maggior rischio (+42%) di avere livelli di LDL-colesterolo \geq 130 mg/dl nelle donne con T2DM. Analizzando più in dettaglio le differenze di genere nella gestione dei livelli di LDL-C, inoltre, è stato osservato come la discrepanza uomo/donna nel controllo di questo fattore di rischio fosse più evidente nelle pazienti più anziane e con maggior durata di malattia, a prescindere dal trattamento ipolipemizzante, che era paragonabile nei due sessi (32). La presenza di un profilo di rischio CVD

meno vantaggioso nelle donne con diabete tipo 2 rispetto agli uomini e la maggior frequenza di fallimento terapeutico fra le donne è emerso anche dallo studio RIACE (33), uno studio osservazionale prospettico che ha indagato l'impatto della filtrazione glomerulare su morbilità e mortalità in una popolazione di 15.773 pazienti con diabete tipo 2 seguiti presso 19 centri antidiabetici italiani. Dati confermati anche dallo studio MIND.IT (28) che ha dimostrato come il controllo della glicemia e dei maggiori fattori di rischio CVD fosse meno soddisfacente nelle donne rispetto agli uomini con T2DM.

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 T2DM (27,36). Tuttavia, questa tendenza non emerge dai dati italiani. Infatti, i dati degli Annali AMD (31), così come quelli degli studi RIACE (33) e MIND.IT (28) della società italiana di diabetologia, sono tutti concordi nel dimostrare come, in Italia, nei pazienti seguiti dai servizi di diabetologia, il mancato raggiungimento dei target nelle donne con T2DM non sia riconducibile a differenze nella quantità o nella qualità della cura erogata, che in questi studi appare assolutamente paragonabile nei due generi.

Al di là delle disparità di trattamento, le possibili ipotesi per spiegare perché le donne con T2DM raggiungano in minor misura i target dei fattori di rischio CVD restano numerose: la persistenza della percezione che le donne hanno un rischio CVD stabilmente inferiore agli uomini, la sotto-rappresentazione delle donne nei trial farmacologici fin qui eseguiti, la maggior tendenza fra le donne a sospendere i farmaci per l'insorgere di effetti collaterali. Inoltre, mentre non pare esistere una "resistenza" all'azione delle statine o dei farmaci anti-ipertensivi specifica per il sesso femminile (37,38), esiste una segnalazione di una minor efficacia antiaggregante dell'aspirina (39). Anche le ipotesi di una specifica predisposizione su base "biologica" alla macroangiopatia, così come la possibilità che interazioni geni-genere (40) possano influenzare il peso dei fattori di rischio o la loro risposta al trattamento sono a tutt'oggi da dimostrare. Va infine segnalato che peculiarità nei sintomi di stenocardia nella donna e la bassa sensibilità e specificità dei test da sforzo possono ritardare la diagnosi e l'accesso alle terapie e quindi contribuire allo svantaggio per il sesso femminile che ancora persiste in questo ambito.

Differenze di genere nella Neuropatia diabetica

La neuropatia diabetica, una delle complicanze croniche più comuni ed invalidanti della malattia, è caratterizzata da un ampio spettro di alterazioni funzionali e strutturali dei nervi periferici che condizionano un quadro clinico proteiforme, di cui la neuropatia periferica simmetrica distale (Diabetic peripheral neuropathy, DPN) è la forma più comune (41,42,43).

Gli studi che ad oggi hanno indagato le differenze di genere nella DPN hanno mostrato differenze in termini di prevalenza, progressione e severità della neuropatia. Com'è noto, la prevalenza della DPN varia in base al metodo utilizzato per la diagnosi ed all'eventuale esecuzione di indagini strumentali, il che rende difficile paragonare tra loro gli studi a disposizione. Seppur con queste limitazioni, vi è evidenza di una maggiore prevalenza della DPN nel sesso maschile (44,45,46). In uno dei primi lavori, Albers et al. (47), in 429 pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2, ha infatti dimostrato una minore ampiezza, una rallentata velocità di conduzione ed una maggiore latenza all'esame della velocità di conduzione nervosa negli uomini rispetto alle donne con diabete. Inoltre, nello studio BARI 2D (48), la prevalenza di DPN, indagata utilizzando il Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) in 2368 soggetti con T2DM e malattia coronarica, era significativamente maggiore negli uomini rispetto alle donne (52.6% vs. 46.2%, $P = 0.005$). Dati confermati anche da uno studio Iraniano che mostrava un OR maschi/femmine per DPN di 2.9, dopo valutazione sia clinica sia con la velocità di conduzione nervosa (45).

Tuttavia, non tutti gli studi sono concordi, dal momento che alcuni Autori non hanno dimostrato alcuna differenza di genere (49,50), mentre altri hanno mostrato una maggiore prevalenza della DPN, soprattutto della sua forma sintomatica, nelle donne. Tra i partecipanti al Canadian First Nation Community (51), il sesso femminile era una variabile indipendente associata alla neuropatia, con un OR di 2.7 volte maggiore (95% CI: 1.163–6.220; $P < 0.05$) rispetto al sesso maschile e le donne riportavano più frequentemente i sintomi della neuropatia come addormentamento, formicolio e perdita della sensibilità ai piedi. Inoltre, Valensi et al. hanno descritto una maggiore prevalenza di neuropatia severa, accertata mediante parametri elettrofisiologici, nelle donne rispetto agli uomini con T2DM (16.4% vs 1.3%, $P < 0.05$), senza differenze legate al genere nelle forme più lievi (52).

In particolare, il maggiore coinvolgimento del sesso femminile viene riportato negli studi che hanno indagato la neuropatia dolorosa (53,54), tra cui un ampio studio dei medici di medicina generale Inglesi che ha dimostrato come una percentuale maggiore di donne (38% vs 31%, $P < 0.0001$) riportasse i sintomi della neuropatia, nonostante questa complicanza fosse più frequente negli uomini (19% vs 23%, $P < 0.0001$). Le donne avevano infatti un rischio del 50% maggiore di sviluppare i sintomi dolorosi della neuropatia (OR 1.5; 95% CI 1.4-1.6%) (63). Anche i dati dello studio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) riportano una maggiore prevalenza dei sintomi della DPN nelle donne rispetto agli uomini con diabete (34.4% vs 31.0%) (55), ed un *trend* analogo è stato osservato in un ampio studio cinese sulla prevalenza delle complicanze microangiopatiche (56).

Gli uomini con diabete, inoltre, sembrano sviluppare la neuropatia più precocemente rispetto alle donne, come suggerito da uno studio su 1705 pazienti con diabete tipo 2, in cui l'intervallo tra la diagnosi di diabete e l'identificazione della DPN era minore negli uomini rispetto alle donne (7.7 vs 9.2 anni, $P < 0.01$), nonostante non vi fossero differenze di prevalenza della neuropatia tra i due sessi (57). Risultati simili sono stati riportati in uno studio retrospettivo su 376 soggetti con diabete tipo 2, dove gli uomini sviluppavano la neuropatia circa 4 anni prima rispetto alle donne ($P=.0006$) (**Figura 4**) (58).

I dati italiani del Verona Diabetic Foot Screening Program (59), contribuiscono a spiegare le differenze riportate negli studi epidemiologici, dimostrando come la prevalenza della neuropatia era di 2.2% negli uomini e 5.5% nelle donne ($P < 0.001$) quando la DPN veniva valutata tramite questionario, mentre era del 30% senza differenze tra i due generi quando veniva valutata con un metodo clinico più "oggettivo" come il MNSI. Sfortunatamente, uno dei più ampi studi sulla neuropatia, condotto in Italia da Fedele et al. (60), che ha coinvolto oltre 8000 pazienti, non ha specificatamente indagato l'effetto del genere sulla prevalenza e/o severità della DPN.

Differenze legate al genere sono state riportate in modo consistente anche nella progressione della neuropatia diabetica. In una meta-analisi di venti studi con 15.385 casi di amputazione in soggetti con diabete tipo 2 e piede diabetico, gli uomini avevano circa il doppio del rischio di amputazione alle estremità rispetto alle donne (61). Infatti, gli uomini sviluppano più facilmente le ulcere e più frequentemente vanno incontro ad amputazioni alle estremità, mentre le donne mostrano maggiori tassi di mortalità legata alle amputazioni (62,63) (**Figura 5**).

Le origini di queste differenze di genere identificate negli studi epidemiologici sulla neuropatia diabetica sono molteplici ed includono fattori genetici, legati allo stile di vita, alla *compliance* al trattamento e/o alle co-morbilità. Anche il diverso pattern ormonale può giocare un ruolo di rilievo dal momento che sono stati riportati degli effetti specifici degli androgeni sul sistema nervoso (64,65) e bassi livelli di testosterone sono di frequente riscontro nei pazienti con diabete tipo 2 (66,67). Recentemente, inoltre, in modelli animali di DPN (topi BTBR ob/ob maschi e femmine), l'analisi di espressione genica su tessuto nervoso ha identificato una disregolazione dei *pathways* infiammatori solo nei topi femmina, suggerendo potenziali differenze di genere nei meccanismi fisiopatologici alla base del danno neuropatico (68).

Differenze di genere nella Nefropatia diabetica

La nefropatia diabetica (Diabetic Kidney Disease, DKD) è una delle principali cause di malattia renale cronica e ESRD ed è associata ad un aumento della mortalità CVD (43).

Quando si esplora però l'effetto del genere sulla funzione renale è necessario ricordare che le formule più utilizzate per la stima del GFR, CKD-EPI e MDRD, includono il sesso tra le variabili prese in esame, partendo dall'assunto che negli uomini la funzione renale è influenzata dalla maggiore massa muscolare e dalla più elevata produzione di creatinina.

L'effetto del genere nella DKD è ancora più dibattuto, dal momento che alcuni studi hanno indicato il sesso maschile come fattore di rischio indipendente (69,70), mentre altri quello femminile (71) ed altri ancora nessuna differenza (72,73).

Negli uomini è stata dimostrata una maggiore suscettibilità allo sviluppo ed alla progressione della DKD (74). Infatti, anche nel diabete, il sesso maschile, sembra un fattore di rischio di progressione verso la ESRD e la terapia dialitica (75-78), sebbene con risultati talvolta discordanti (79).

Anche i dati relativi alla mortalità nei pazienti con DKD appaiono legati al genere: la mortalità durante trattamento dialitico cronico sembra infatti maggiore nelle donne con diabete, soprattutto se anziane (79,80) come anche confermato dai dati in donne francesi con T2DM nei primi 4 anni dopo l'avvio della dialisi (81) e dai dati del Swedish National Diabetes Registers (82). Un maggior grado di infiammazione e di stress ossidativo o differenze nelle modalità di trattamento nei due generi sono stati i fattori chiamati in causa per spiegare queste differenze (79-82).

Com'è noto, le due espressioni della DKD, ridotto eGFR e albuminuria, possono essere associate ad un diverso set di fattori di rischio, incluso il genere e la differente prevalenza del fenotipo albuminurico/non albuminurico negli uomini e nelle donne con T2DM potrebbe in parte spiegare il diverso rischio associato al genere in questi studi. Già lo studio UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetic Study) aveva identificato il sesso maschile come uno dei predittori indipendenti di albuminuria (83), un *trend* confermato anche da dati Italiani. Nel già citato studio RIACE, il fenotipo non albuminurico era infatti più frequente nelle donne, mentre nel sesso maschile si riscontrava più frequentemente la micro/macroalbuminuria (84,85). Gli stessi dati sono stati confermati negli oltre 120,000 pazienti con diabete tipo 2 del database degli Annali AMD, dove il sesso maschile era associato al fenotipo albuminurico, ed anche in questo studio il profilo di fattori di rischio CVD appariva distinto nei soggetti con albuminuria rispetto a quello dei soggetti con una riduzione dello eGFR (86,87). Inoltre, nei dati longitudinali a 4 anni sull'insorgenza di DKD in pazienti che non presentavano questa complicanza al baseline (88), il sesso maschile era un fattore protettivo nei confronti del declino del GFR (Relative risk ratios, RRRs 0.77, $P < 0.001$ sesso maschile), mentre era un fattore di rischio (RRR 1.36, $P < 0.001$ per il sesso maschile) per lo sviluppo di albuminuria. Infatti, un altro aspetto importante da considerare è che, al di là del compenso glicemico, anche altri fattori di rischio per DKD potrebbero avere un peso diverso nei

due generi, come dimostrato anche nella popolazione non diabetica (89). Alcuni Autori, ad esempio, non hanno dimostrato alcun impatto della dislipidemia diabetica, noto fattore di rischio per DKD (90,91 nelle donne (92,93) e Guo et al. (94) hanno osservato una maggiore associazione dell'iperuricemia con la DKD limitatamente nel sesso maschile.

Numerosi sono i potenziali meccanismi alla base delle differenze di genere riscontrate nella DKD. Senz'altro tra questi vi sono le influenze ormonali: è stato infatti suggerito come gli estrogeni possano avere effetti protettivi sullo sviluppo della malattia renale (95-97), con effetti opposti riportati per il testosterone (98,99). Inoltre, differenze di genere sono state documentate nella risposta ai farmaci bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS) (100). Differenze anatomiche, così come alcune differenze nella risposta emodinamica intrarenale, anche in corso di iperglicemia potrebbero inoltre giocare un ruolo di rilievo (101-103). Infine, dal momento che numerosi geni sono stati chiamati in causa nella DKD (104), anche il background genetico e la presenza di interazioni geni-genere potrebbero conferire una diversa suscettibilità alla DKD, come suggerito da Tien et al. che ha dimostrato un più alto rischio nelle donne diabetiche *carriers* dell'allele ACE D, ma non negli uomini (105).

Differenze di genere nella Retinopatia diabetica

La retinopatia diabetica (RD) è senza dubbio una delle più comuni complicanze del diabete ed è, ancora oggi, la principale causa al mondo di cecità tra gli adulti in età lavorativa (43).

Alcuni studi hanno specificatamente indagato le differenze di genere nell'ambito della RD. Uno di questi, condotto su oltre 50.000 pazienti con diabete tipo 2 in Sud Arabia, ha dimostrato una prevalenza maggiore nel sesso maschile sia di RD che di edema maculare (retinopatia, 21.5% nei maschi e 17.3% nelle femmine; edema maculare 6.4% nei maschi e 4.8% nelle femmine), sebbene i dati di prevalenza variassero in base all'età (106). Anche lo studio UKPDS ha dimostrato che il sesso maschile era un fattore di rischio indipendente sia per l'insorgenza di RD che per la sua progressione verso le forme più severe (107,108). Questo *trend* è supportato anche dai dati su Indiani Pima (109) e dal Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy, che ha trovato un maggior *rate* di "miglioramento" RD nelle donne rispetto agli uomini con diabete (110). Anche dati recenti, riportati in uno studio tedesco che ha valutato la prevalenza ed i fattori di rischio per la RD in una coorte di oltre 6000 pazienti con T2DM seguiti prospetticamente dal 2000 al 2013, hanno identificato il sesso maschile tra i predittori indipendenti di questa temibile complicanza (111) ed una prevalenza due volte maggiore nel sesso maschile è stata inoltre confermata dai dati dello studio NHANES, recentemente pubblicati (112) (**Figura 6**).

Tuttavia, non tutte le evidenze sono concordi ed un ampio studio in USA non ha trovato alcuna differenza nella prevalenza dell'edema maculare in base all'età o al genere (113). Inoltre, una meta-analisi (114) condotta su 35 studi che coinvolgevano 22896 pazienti diabetici sia tipo 1 che tipo 2 non ha dimostrato alcuna differenza di genere nella prevalenza della RD in toto, né quando i diversi stadi della RD venivano considerati separatamente. Che non vi sia una netta prevalenza di genere in questa complicanza è confermato anche da molte altre evidenze, riassunte in una recente *review* sull'argomento (115), che conclude come l'associazione tra sesso maschile e RD, frequentemente identificata nel T2DM di breve durata, tenda ad indebolirsi col progredire della durata della malattia (116,117), influenzando così le stime di prevalenza. Inoltre, le evidenze ad oggi disponibili sulle potenziali basi fisiopatologiche in grado di spiegare le differenze di genere identificate sono molto limitate.

CONCLUSIONI

L'impatto del genere nella gestione del T2DM e delle sue complicanze croniche è oggi molto dibattuto. Differenze di genere possono riguardare lo sviluppo e la progressione sia della micro- che della macroangiopatia, così come i fattori di rischio che le sottendono.

Esistono ormai evidenze consistenti sulle differenze di genere nella macroangiopatia diabetica: l'impatto del diabete sulle complicanze CVD è diverso negli uomini e nelle donne, e queste ultime presentano un rischio relativo maggiore per morbilità e mortalità per malattie CVD, con un pattern di fattori di rischio che appare diverso nei due generi, legato a differenze ormonali, nel metabolismo glucidico e lipidico e ad una diversa distribuzione del grasso corporeo. Dobbiamo ormai avere ben chiaro in mente che le donne con T2DM, anche a parità di cura erogata, non raggiungono i target dei fattori di rischio consigliati dalle società scientifiche al pari degli uomini, anche se le ragioni di questa disparità sono ancora oggetto di indagine. Inoltre, le differenze nella presentazione clinica della malattia possono ritardare la diagnosi e l'avvio di procedure salva-vita. L'ipotesi, infine, suggerita da alcuni studi, che i diversi fattori di rischio CVD possano avere un peso differente a seconda del sesso e del distretto vascolare interessato è un affascinante campo di ricerca ancora aperto.

Differenze di genere sono state riportate anche nella microangiopatia diabetica, anche se ad oggi gli studi che hanno esplorato questo aspetto sono ancora pochi e spesso controversi. Per lo più si tratta di studi epidemiologici, mentre le potenziali differenze nella fisiopatologia delle complicanze microangiopatiche, solo raramente indagate, richiamano al ruolo specifico degli ormoni sessuali sul tessuto adiposo e più in generale sul tessuto vascolare. Nell'uomo dobbiamo temere la DPN che viene prima e prima evolve verso il piede diabetico e, forse, la RD soprattutto

all'inizio della storia naturale della malattia, mentre sulla nefropatia diabetica i dati contrastanti potrebbero essere spiegati dal fatto che la prevalenza di genere è diversa nelle diverse forme/stadi di DKD.

Infine, in generale, nelle donne vi è una maggiore mortalità legata sia alle complicanze micro- e macroangiopatiche del diabete, sia alle procedure che usualmente si attuano nelle fasi critiche di queste patologie (stent, bypass, amputazioni, dialisi). La sensazione è che le donne arrivino tardi alla procedura e questo le esponga ad un rischio di morte maggiore rispetto agli uomini, ma la conferma di questa ipotesi ha necessità di studi disegnati *ad hoc* a questo scopo.

In questi ultimi anni l'attenzione al genere in medicina sta crescendo e sia le società scientifiche, sia le Istituzioni che la letteratura internazionale, incluse le grandi riviste quali *Science* e *Nature* (118-119), ripetutamente ci sollecitano a porre nell'Agenda "*il genere*", segno che è ormai necessario recuperare il tempo perduto per migliorare l'assistenza degli uomini e delle donne ad elevato rischio CVD, come i nostri pazienti con diabete.

Bibliografia

- 1 Healy B. The Yentl Syndrome. *N Engl J Med.* 325:274-276, 1991
- 2 Merz CN. The Yentl Syndrome is alive and well. *Eur Heart J.* 32:1313-1315, 2011
- 3 Schiebinger L. Scientific research must take gender into account. *Nature* 507:9, 2014
- 4 Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute Myocardial Infarction in Women. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 133:916-947, 2016
- 5 Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med.* 51:713-727, 2013
- 6 Bushnell C, McCullough LD, Awad IA et al. Guidelines for the prevention of Stroke in Women. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45:1545 -1588, 2014
- 7 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 131:e29-322, 2015
- 8 Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR. Evolving natural history of coronary disease in diabetes mellitus. *Am J Med.* 90:56S-61S, 1991
- 9 Lee WI, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary heart disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 23:962-968, 2000
- 10 Kanaya A, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 162:1737-1745, 2002
- 11 Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutrition, Metabolism & cardiovascular Disease* 20: 474-480, 2010.
- 12 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
- 13 Peters S, Huxley R, Woodward M. Diabetes as a 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* 57:1542-1541, 2014.
- 14 Kalayani R, Lazo M, Ouyang P et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care* 37:380-388, 2014
- 15 Peters S, Huxley R, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 777385 individuals and 12539 strokes. *Lancet* 383:1973-1980, 2014.

- 16 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):2859-65, 2006.
- 17 Policardo L, Seghieri G, Anichini R, De Bellis A, Franconi 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*. 31(3):280-6, 2015
- 18 Kim H, Kim C, Kim E et al. Impaired fasting glucose and risk of cardiovascular disease in Korean men and women: The Korean Heart Study. *Diabetes Care* 36:328-335, 2013.
- 19 Brand FN, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* 38(4):504-9, 1989
- 20 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
- 21 Schöttker B, Müller H, Rothenbacher D, Brenner H. Fasting plasma glucose and HbA1c in cardiovascular risk prediction: a sex-specific comparison in individuals without diabetes mellitus. *Diabetologia* 56:92-100, 2013.
- 22 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):2701-7, 2006
- 23 Ma K K, Ma S, Heng D et al. Impact of sex, metabolic syndrome, and diabetes mellitus on cardiovascular events. *Am J Cardiol* 100: 227-233, 2007
- 24 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
- 25 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
- 26 Barrett-Connor E. The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection. *Glob heart* 8(2) doi:10.1016/j.jgheart.2012.12.002, 2013
- 27 Kautzky-Wille A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 37: 278-316, 2016
- 28 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

- 29 Glynn RJ, L'Italien GJ, Sesso HD, Jackson EA, Buring JE. Development of predictive models for long term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension* 39:105-110, 2002
- 30 Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, Marotta M, Alibrandi A, De Francesco C, Horvath KV, Asztalos B, Cucinotta D. Lipid and non-lipid cardiovascular risk factors in postmenopausal type 2 diabetic women with and without coronary heart disease. *J Endocrinol Invest.* 37(3):261-8, 2014
- 31 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
- 32 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.* 957105. doi: 10.1155/2015/957105, 2015
- 33 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
- 34 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
- 35 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.* 2014:607924 doi: 10.1155/2014/607924, 2014
- 3 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. doi:10.1186/1475-2840-11-88, 2012
- 37 Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol.* 57(5):640-51, 2004
- 38 Hsia J. Managing cardiovascular risk factors: Trial evidence in women. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 20: 445-450, 2010
- 39 De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 6;339:b4531. doi: 10.1136/bmj.b4531, 2009
- 40 Ordovas JM. Gender, a significant factor in the cross talk between genes, environment, and health. *Gend Med.* 4 Suppl B:S111-22, 2007
- 41 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:956-962 2, 2005

- 42 Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 33:2285-2293, 2010
- 43 AMD – SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. www.standarditaliani.it, 2016
- 44 Basit A, Hydrie MZ, Hakeem R, Ahmedani MY, Masood Q. Frequency of chronic complications of type II diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak.* 14:79-83, 2004
- 45 Booya F, Bandarian F, Larijani B, Pajouhi M, Nooraei M, Lotfi J. Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. *BMC Neurol.* 5:24-28, 2005
- 46 Kiziltan ME, Gunduz A, Kiziltan G, Akalin MA, Uzun N. Peripheral neuropathy in patients with diabetic foot ulcers: clinical and nerve conduction study. *J Neurol Sci.* 258:75-9, 2007
- 47 Albers JW, Brown MB, Sima AA, Greene DA. Nerve conduction measures in mild diabetic neuropathy in the Early Diabetes Intervention Trial: the effects of age, sex, type of diabetes, disease duration, and anthropometric factors. Tolrestat Study Group for the Early Diabetes Intervention Trial. *Neurology* 46:85-91, 1996
- 48 Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, Jones TL, for the BARI 2D Investigators. 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
- 49 Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes.* 38:1456-61, 1989
- 50 Lazo MdlA, Bernabe´-Ortiz A, Pinto ME et al. Diabetic Peripheral Neuropathy in Ambulatory Patients with Type 2 Diabetes in a General Hospital in a Middle Income Country: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 9: e95403. doi:10.1371/journal.pone.0095403, 2014
- 51 Bruce SG, Young TK. Prevalence and risk factors for neuropathy in a Canadian First Nation community. *Diabetes Care* 31:1837-41, 2008
- 52 Valensi P, Giroux C, Seeboth-Ghalayini B, Attali JR. Diabetic peripheral neuropathy: effects of age, duration of diabetes, glycemic control, and vascular factors. *J Diabetes Complications* 11:27-34, 1997
- 53 Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* 34:2220-4, 2011
- 54 Aslam A, Singh J, Rajbhandari S. Prevalence of Painful Diabetic Neuropathy Using the Self-Completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Questionnaire in a Population with Diabetes. *Can J Diabetes* 39:285-95, 2015
- 55 Candrilli SD, Davis KL, Kan HJ, Lucero MA, Rousculp MD. Prevalence and the associated burden of illness of symptoms of diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 21:306–314, 2007

- 56 Liu Z, Fu C, Wang W, Xu B. 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
- 57 Kamenov ZA, Parapunova RA, Georgieva RT. Earlier development of diabetic neuropathy in men than in women with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med.* 7:600-15, 2010
- 58 Aaberg ML, Burch DM, Hud ZR, Zacharias MP. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 22:83–87, 2008
- 59 Salvotelli L, Stoico V, Perrone F et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *J Diabetes Complications* 29:1066-70, 2015
- 60 Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care* 20:836–843, 1997
- 61 Tang ZQ, Chen HL, Zhao FF. Gender differences of lower extremity amputation risk in patients with diabetic foot: a meta-analysis. *Int J Low Extrem Wounds* 13:197-204. 8, 2014
- 62 Peek ME. Gender differences in diabetes-related lower extremity amputations. *Clin Orthop Relat Res.* 469: 1951–1955, 2011
- 63 Bruun C, Siersma V, Guassora AD, Holstein P, de Fine Olivarius N. Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and co-morbidity. *Diabet Med.* 30:964–972, 2013
- 64 Roglio I, Giatti S, Pesaresi M, et al. Neuroactive steroids and peripheral neuropathy. *Brain Res Rev.* 57:460–469, 2008
- 65 Pesaresi M, Maschi O, Giatti S, et al. Sex differences in neuroactive steroid levels in the nervous system of diabetic and non-diabetic rats. *Horm Behav.* 57:46–55, 2010
- 66 Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:5462–5468, 2004
- 67 Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E; SUBITO-DE study group. The SUBITO-DE study: sexual dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetes male patients. *J Endocrinol Invest.* 36:864-8, 2013
- 68 O'Brien PD, Hur J, Robell NJ, Hayes JM, Sakowski SA, Feldman EL. Gender-specific differences in diabetic neuropathy in BTBR ob/ob mice. *J Diabetes Complications* 30:30-7, 2016
- 69 Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ.* 314:783-8, 1997
- 70 Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 158: 998–1004, 1998

- 71 Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Perrone F, Lippi G, Muggeo M. Higher HDL cholesterol levels are associated with a lower incidence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 19:580-6, 2009
- 72 Maric C. Sex, diabetes and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 296(4):F680-8, 2009
- 73 Yu MK, Katon W, Young BA. Associations between sex and incident chronic kidney disease in a prospective diabetic cohort. *Nephrology (Carlton)* 20:451-8, 2015
- 74 Diamond-Stanic MK, You YH, Sharma K. Sugar, sex, and TGF-beta in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 32:261–8, 2012
- 75 Zitt E, Pscheidt C, Concin H, Kramar R, Lhotta K, Nagel G. Anthropometric and Metabolic Risk Factors for ESRD Are Disease-Specific: Results from a Large Population-Based Cohort Study in Austria. *PLoS One* 11:e0161376. doi: 10.1371/journal.pone.0161376, eCollection 2016
- 76 Elley CR, Robinson T, Moyes SA, et al. Derivation and validation of a renal risk score for people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36: 3113–3120, 2013
- 77 Jardine MJ, Hata J, Woodward M, et al. Prediction of kidney-related outcomes in patients with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis.* 60: 770–778, 2012
- 78 de Haeclocque A, Ragot S, Slaoui Y, Gand E, Miot A, Sosner P, Halimi JM, Zaoui P, Rigalleau V, Roussel R, SaulnierPJ, HadjadjSamy S. The influence of sex on renal function decline in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 31:1121–1128, 2014
- 79 Radcliffe NJ, Seah JM, Clarke M, MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Clinical Predictive Factors in Diabetic Kidney Disease Progression. *J Diabetes Investig.* doi: 10.1111/jdi.12533, 2016
- 80 Hecking M, Bieber BA, Ethier J, et al. Sex-Specific Differences in Hemodialysis Prevalence and Practices and the Male-to-Female Mortality Rate: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med.* 11:e1001750, 2014
- 81 Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R. Effect of age, gender, and diabetes on excess death in end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 18:2125–2134. 324, 2007
- 82 Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 373:1720–1732, 2015
- 83 Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 55:1832-9, 2006
- 84 Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 29:1802-9, 2011
- 85 Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 35:143-9, 2012

- 86 De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, et al. AMD-Annals Study Group. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 29:657-62, 2014
- 87 De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. AMD-Annals Study Group. Achievement of therapeutic targets in patients with diabetes and chronic kidney disease: insights from the Associazione Medici Diabetologi Annals initiative. *Nephrol Dial Transplant.* 30:1526-33, 2015
- 88 De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al. 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
- 89 Fabbian F, Bedani PL, Rizzioli E, Molino C, Pala M, De Giorgi A, Menegatti AM, Bagnaresi I, Portaluppi F, Manfredini R. Risk factors for renal disease and urinary abnormalities in men and women: data from the World Kidney Day in the province of Ferrara, Italy. *Ren Fail.* 35(4):440-5, 2013
- 90 Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation* 129:999-1008, 2014
- 91 Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, et al. AMD-Annals Study Group. Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative. *Diabetes Care* 39:2278-2287, 2016
- 92 Hanai K, Babazono T, Yoshida N, et al. Gender differences in the association between HDL cholesterol and the progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 27:1070-5, 2012
- 93 Lin J, Hu FB, Mantzoros C, Curhan GC. Lipid and Inflammatory Biomarkers and Kidney Function Decline in Type 2 Diabetes. *Diabetologia* 53: 263–267, 2010
- 94 Guo M, Niu JY, Li SR, Ye XW, Fang H, Zhao YP, Gu Y. Gender differences in the association between hyperuricemia and diabetic kidney disease in community elderly patients. *J Diabetes Complications* 29(8):1042-9, 2015
- 95 Sandberg K. Mechanisms underlying sex differences in progressive renal disease. *Gend Med.* 5(1):10-23, 2008
- 96 Zdunek M, Silbiger S, Lei J, Neugarten J. Protein kinase CK2 mediates TGF-beta1-stimulated type IV collagen gene transcription and its reversal by estradiol. *Kidney Int.* 60(6):2097-108, 2001
- 97 Negulescu O, Bognar I, Lei J, Devarajan P, Silbiger S, Neugarten J. Estradiol reverses TGF-beta1-induced mesangial cell apoptosis by a casein kinase 2-dependent mechanism. *Kidney Int.* 62(6):1989-98, 2002
- 98 Elliot SJ, Berho M, Korach K, Doublier S, Lupia E, Striker GE, Karl M. Gender-specific effects of endogenous testosterone: female alpha-estrogen receptor-deficient C57Bl/6J mice develop glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 72(4):464-72, 2007

- 99 Doublier S, Lupia E, Catanuto P, Periera-Simon S, Xia X, Korach K, Berho M, Elliot SJ, Karl M. Testosterone and 17 β -estradiol have opposite effects on podocyte apoptosis that precedes glomerulosclerosis in female estrogen receptor knockout mice. *Kidney Int.* 79(4):404-13, 2011
- 100 Clotet S, Riera M, Pascual J, Soler MJ. RAS and sex differences in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* ajprenal.00292.2015. doi: 10.1152/ajprenal.00292.2015, 2016
- 101 Neugarten J, Golestaneh L. Gender and the prevalence and progression of renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 20(5):390-5, 2013
- 102 Miller JA, Anacta LA, Cattran DC. Impact of gender on the renal response to angiotensin II. *Kidney Int.* 55(1):278-85, 1999
- 103 Cherney DZ, Sochett EB, Miller JA. Gender differences in renal responses to hyperglycemia and angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetes. *Kidney Int.* 68(4):1722-8, 2005
- 104 Lambers Heerspink HJ, Oberbauer R, Perco P, Heinzl A, Heinze G, Mayer G, Mayer B. Drugs meeting the molecular basis of diabetic kidney disease: bridging from molecular mechanism to personalized medicine. *Nephrol Dial Transplant. Suppl.* 4:iv105-112. doi: 10.1093/ndt/gfv210, 2015
- 105 Tien K J, Hsiao J Y ,Hsu S C, Liang H T, Lin S R, Chen H C, Hsieh M C.G ender-dependent effect of ACEI/D and AGT M235T polymorphisms on the progression of urinary albumin excretion in Taiwanese with type 2 diabetes. *Am J Nephrol.* 29:299–308, 2009
- 106 Al-Rubeaan K, Abu El-Asrar AM, Youssef AM, Subhani SN, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, Alguwaihes A, Alotaibi MS, Al-Ghamdi A, Ibrahim HM. Diabetic retinopathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: a Saudi National Diabetes Registry-based study. *Acta Ophthalmol.* 93(2):e140-7. doi:10.1111/aos.12532. PubMed PMID: 25270515, 2015
- 107 Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 116:297–303, 1998
- 108 Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 44:156–163, 2001
- 109 Nagi DK, Pettitt DJ, Bennett PH, Klein R, Knowler WC. Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIDDM. *Diabet Med.* 14:449–456, 1997
- 110 Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 112:1217–1228, 1994
- 111 Hammes HP, Welp R, Kempe HP, Wagner C, Siegel E, Holl RW. 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(7):e0132492. doi: 10.1371/journal.pone.0132492, 2015

- 112 Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 304(6):649-56, 2010
- 113 Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol.* 132 (11):1334-40, 2014
- 114 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-64.
- 115 Ozawa GY, Bearse MA, and Adams AJ Male-female differences in diabetic retinopathy. *Current Eye Res.* 40(2): 234-246, 2015
- 116 Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia* 56(1): 109-111, 2013
- 117 Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D, et al. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland. *Diabetologia* 55(9): 2335-2342, 2012
- 118 Putting Gender on the Agenda. *Nature* 7299:665, 2010
- 119 Clayton J. Needed: more Females in Animal and Cell Studies. *Science* 344; 679, 2014

Tabella 1- Caratteristiche peculiari della macroangiopatia diabetica nella donna

Fisiopatologiche <ul style="list-style-type: none">✓ maggior interessamento del microcircolo✓ erosione di placca, vasospasmo, dissezione coronarica e cardiomiopatia stress-correlata piuttosto che rottura di placca
Cliniche <ul style="list-style-type: none">✓ ritardato accesso al pronto soccorso,✓ sintomi di presentazione atipici, incerti valori di riferimento della troponina✓ maggior incidenza di complicazioni periprocedurali durante angioplastica✓ peggior outcome dopo by-pass aorto-coronarico✓ eccesso di mortalità durante fibrinolisi
Epidemiologiche <ul style="list-style-type: none">✓ età di insorgenza della coronaropatia e dell'arteriopatia obliterante più tardiva✓ minor trend alla riduzione della mortalità da malattie CVD negli ultimi 10 anni
Razziali <ul style="list-style-type: none">✓ elevata prevalenza di infarto tra le donne afro-americane
Sociali <ul style="list-style-type: none">✓ minor accesso delle donne delle minoranze a programmi riabilitativi✓ minor riduzione del fumo

Tabella 2- Possibili meccanismi patogenetici alla base del maggior rischio CVD nella donna con T2DM

Fattori di rischio peculiari del sesso femminile <ul style="list-style-type: none">✓ genetici✓ ormonali✓ altro
Maggiore impatto di alcuni fattori di rischio “classici” <ul style="list-style-type: none">✓ dislipidemia✓ obesità addominale✓ ipertensione
Maggiore prevalenza fattori di rischio “non classici” <ul style="list-style-type: none">✓ tendenza alla ipercoagulabilità✓ turbe della vasodilatazione endotelio-dipendente,✓ stato pro-ossidante e pro-infiammatorio
Disparità nel trattamento <ul style="list-style-type: none">✓ percezione che le donne hanno un rischio CVD inferiore al maschio,✓ sotto-rappresentazione delle donne nei trial farmacologici✓ mancata somministrazione di statine pur in presenza di indicazioni✓ maggior tendenza a sospendere la statina all’ insorgere di effetti collaterali,✓ minor somministrazione di beta bloccanti dopo un infarto e di ACE-inibitori per il trattamento dell’ insufficienza cardiaca✓ una disparità di sesso nel trattamento anti-ipertensivo