

Medicina di Genere in Diabetologia

Valeria Manicardi

Direttore Unità Internistica
Multidisciplinare Osp. Montecchio.
Coordinatore Diabetologia
Interaziendale
AUSL di Reggio Emilia

 Regione Emilia-Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA



Fe. D. E. R.
Federazione Diabetologia Emilia Romagna

Lunedì 26 ottobre 2015

ore 9:00 - 17:00

Workshop

**L'applicazione del Piano sulla
Malattia Diabetica nella
Regione Emilia-Romagna:
seconda edizione**

Sala Polivalente "Guido Fanti"

Viale Aldo Moro, 50

BOLOGNA

La Medicina di Genere

Sesso = identifica
le differenze
biologiche



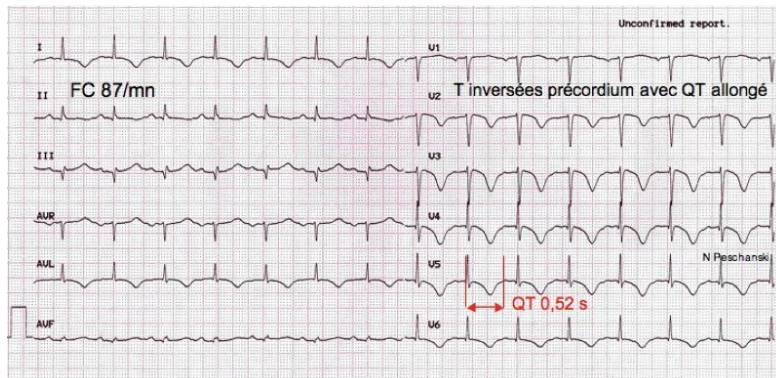
Genere =
differenze socio-
culturali, etniche,
di ruolo,
comportamentali
tra l'uomo e la
donna nella società

e che sono determinanti di salute

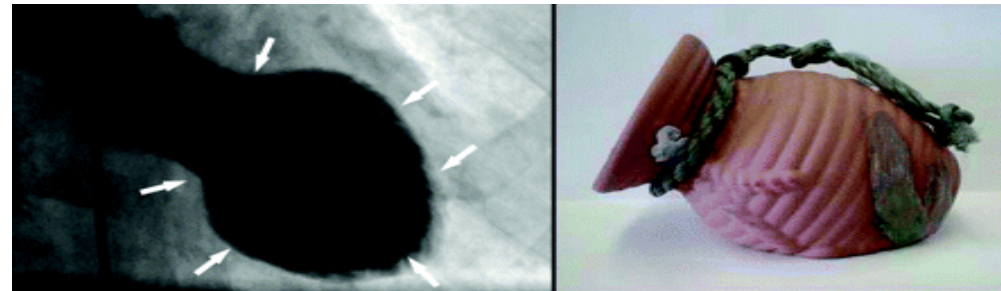
WHO : Women are not little men

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

Tako-tsubo Cardiomyopathie de stress



F3b9 ou C01b6



- **Il diabete è il più importante fattore di rischio di mortalità per malattie cardiovascolari**
- **Il rischio di morte per malattia Cardiaca è**
- **nella donna diabetica : 3-5 volte più alto rispetto alla donna non diabetica**
- **nell'uomo diabetico : 2-3 volte più alto rispetto al non diabetico**

*The Framingham study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women.
-Metanalisi di 37 studi prospettici di coorte - J Gend Specific Med 2002; 5: 27*

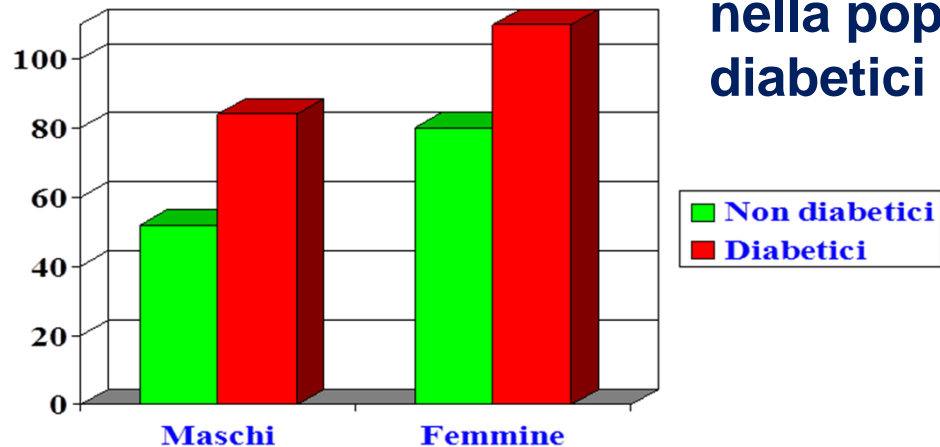
..... **di rischio :**

Le donne Diabetiche sono colpite da Infarto tanto come gli uomini:

- hanno perso la protezione ormonale dall'infarto in età fertile



la mortalità Cardio Vascolare è scesa nella popolazione generale ma non nei diabetici



H-Nanes: Nelle donne
Diabetiche è aumentata
del 10%

- Perché le donne con diabete hanno beneficiato meno della riduzione degli eventi cardiovascolari verificatesi nella popolazione USA e Europea alla fine del 2° millennio?

ü Differente accessibilità alle cure ?
ü Differente controllo dei fattori di rischio ?
ü Differente terapia o intensità di trattamento ?

Diabetes Care 28:514–520, 2005

Cite this article as: *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38678.389583.7C (published 21 December 2006)

Research

Huxley R et al., BMJ 2006

Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies

Rachel Huxley, Federica Barzi, Mark Woodward

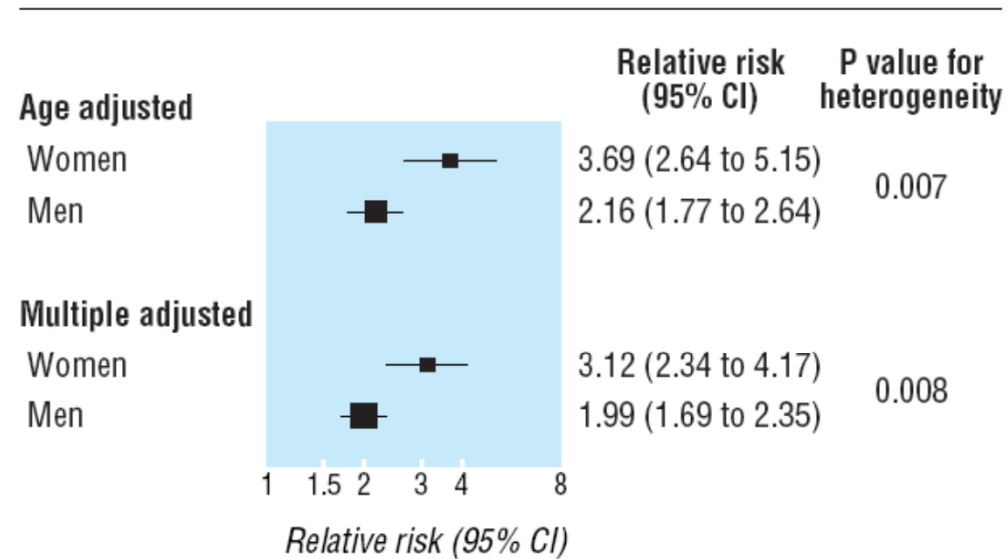


Fig 2 Overall summary estimates of relative risks and 95% confidence intervals for fatal coronary heart disease in men and women with and without diabetes in 22 studies that reported both age and multiple adjusted coefficients

Research Article

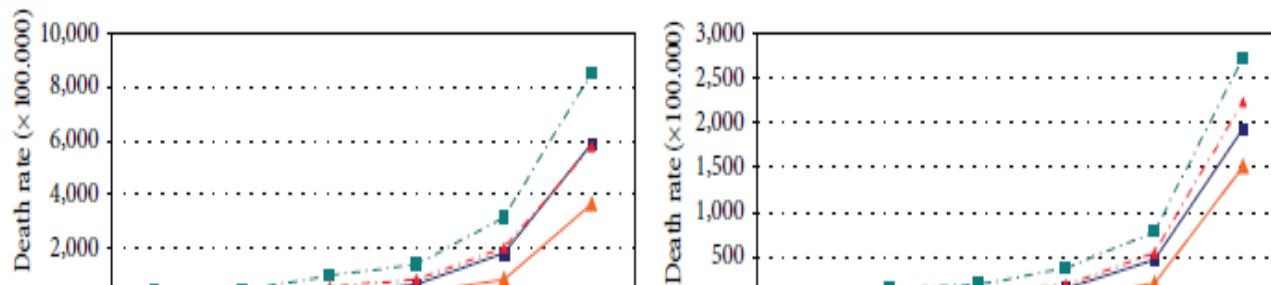
Sex Differences in Cardiovascular Mortality in Diabetics and Nondiabetic Subjects: A Population-Based Study (Italy)

Paola Ballotari,^{1,2} Sofia Chiatamone Ranieri,³ Ferdinando Luberto,^{1,2} Stefania Caroli,^{1,2} Marina Greci,⁴ Paolo Giorgi Rossi,^{1,2} and Valeria Manicardi⁵

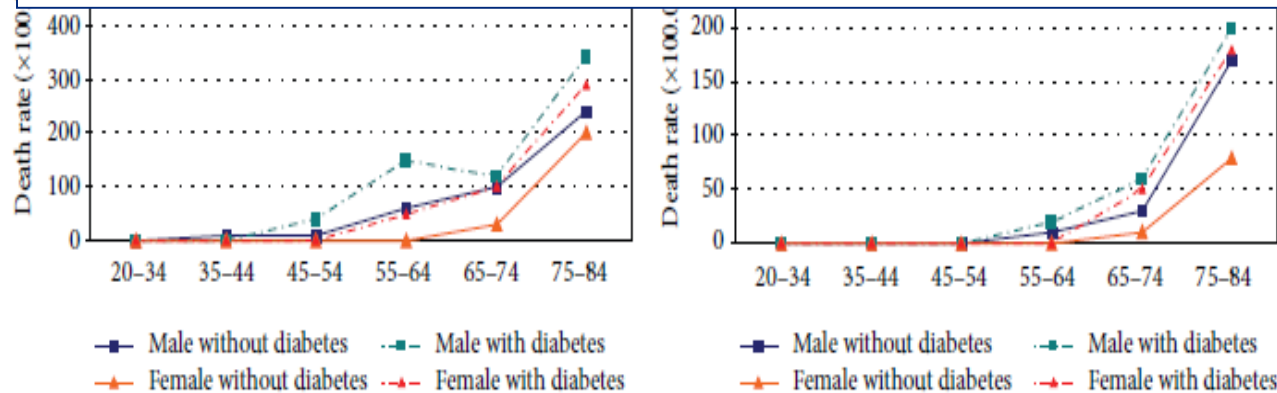
Dati della Provincia di
Reggio Emilia, 2014

Hindawi Publishing Corporation
International Journal of Endocrinology
Article ID 914057

Age-specific death rates by sex and diabetes status:



Mortalità aumentata dei Diab vs NonDiab, e delle Donne diabetiche rispetto ai Maschi per CVD, IMA e mal Renale.



(c) AMI

(d) Renal causes

Rischio di morte nel DT1 : Metanalisi

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



Lancet Diabetes Endocrinol 2015;
3: 198-206

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

Summary

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

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

Lancet Diabetes Endocrinol 2015

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

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

School of Public Health,
University of Queensland,

Mortalità per tutte le cause nelle Donne :+ 40%

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

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

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

La Medicina di Genere in Diabetologia nasce in AMD nel 2010 , come



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



Differenze di Genere

Nel DT2
Nel DT1



415.320 DT2 seguiti da 251 servizi in Italia nel 2009.

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



2012

2014

(Diabetes Care 36:3162-3168,2013).



DT2

Diabetes Care 36:3162–3168, 2013

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



MARIA CHIARA ROSSI, MSCPHARMCHEM¹
MARIA ROSARIA CRISTOFARO, MD²
SANDRO GENTILE, MD³
GIUSEPPE LUCISANO, MSCSTAT¹
VALERIA MANICARDI, MD⁴
MARIA FRANCA MULAS, MD⁵
ANGELA NAPOLI, MD⁶

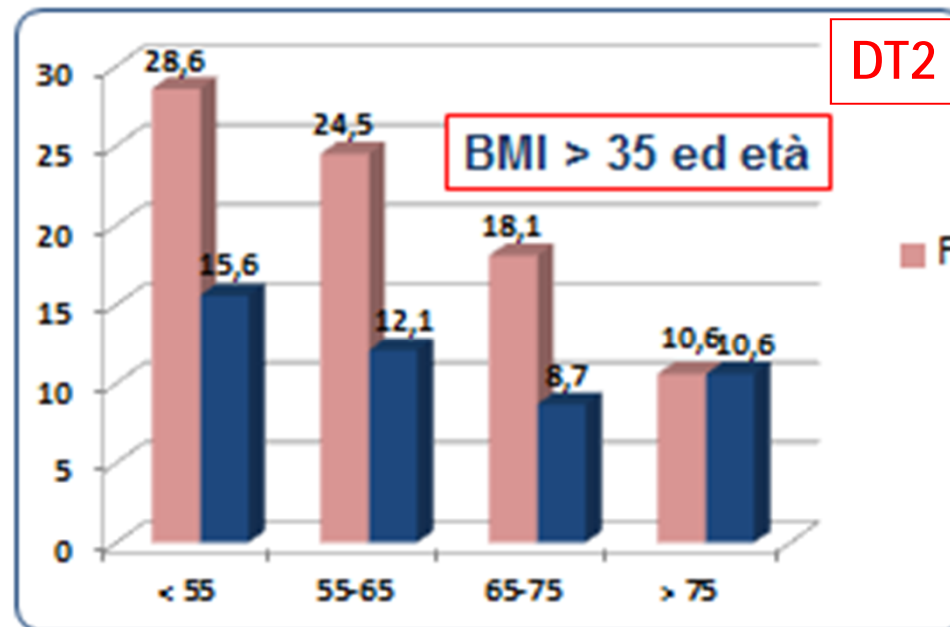
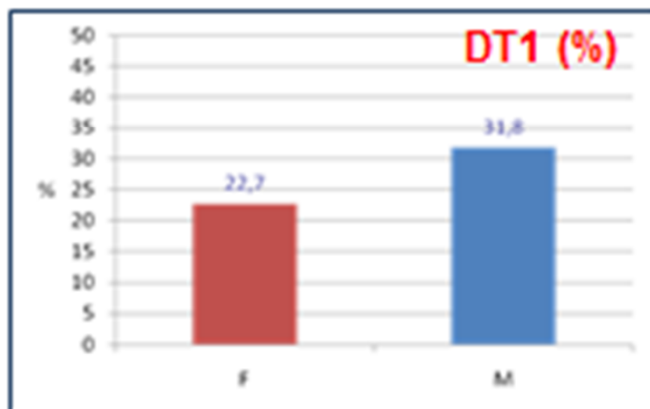
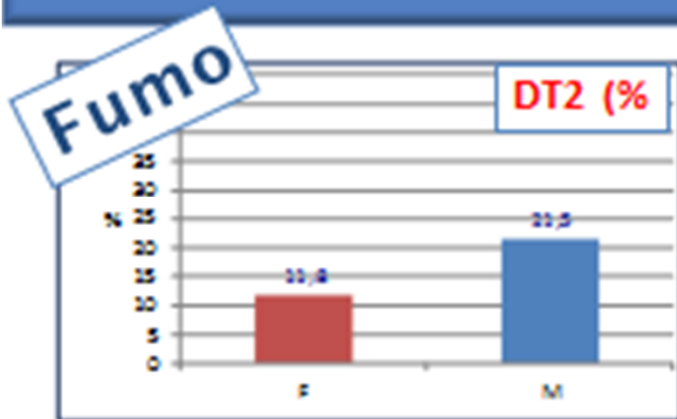
ANTONIO NICOLUCCI, MD¹
FABIO PELLEGRINI, MSCSTAT¹
CONCETTA SURACI, MD⁷
CARLO GIORDA, MD⁸
ON BEHALF OF THE AMD ANNALS STUDY GROUP*

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



RESULTS—Overall, 415,294 patients from 236 diabetes outpatient centers were evaluated, of whom 188,125 (45.3%) were women and 227,169 (54.7%) were men. Women were 14% more likely than men to have HbA_{1c} >9.0% in spite of insulin treatment (odds ratio 1.14 [95% CI 1.10–1.17]), 42% more likely to have LDL cholesterol (LDL-C) ≥130 mg/dL (1.42 [1.38–1.46]) in spite of lipid-lowering treatment, and 50% more likely to have BMI ≥30 kg/m² (1.50 [1.50–1.54]). Women were less likely to be monitored for foot and eye complications. In 99% of centers, the percentage of men reaching the LDL-C target was higher than in women, the proportion of patients reaching the HbA_{1c} target was in favor of men in 80% of the centers, and no differences emerged for blood pressure.

F.d.R: FUMO e BMI nel Diabete



Valeria Manicardi - AUSL di Reggio Emilia

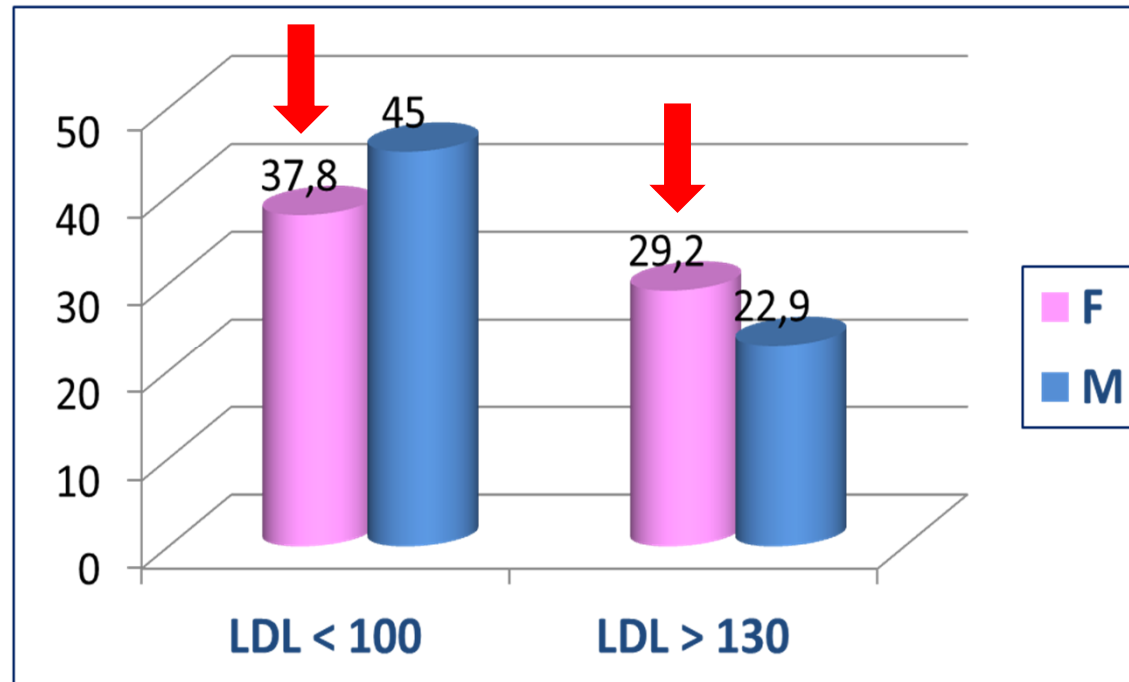
Differenze di Genere nel DT2 : HbA1c

Donne con DT2 :
Età, BMI , e
Durata di
Malattia sono più
elevati ,
Ma dopo
aggiustamento :

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

Indicatori di esito intermedio:		F	M	delta
HbA1c ≤7.0%	→	41.0	44.8	- 3.8
HbA1c >8.0%	→	29.9	27.2	+ 2.7

Target lipidici aggiustati per età e durata del diabete



L'assetto Lipidico nelle **Donne** resta **significativamente peggiore** anche dopo correzione dei dati per Età e Durata di malattia

*Il mancato raggiungimento dei target di LDL-C è sempre a sfavore delle Donne con DT2 : - **Sia trattate che non trattate con Statine**
- **le differenze aumentano con età e durata del DM.***

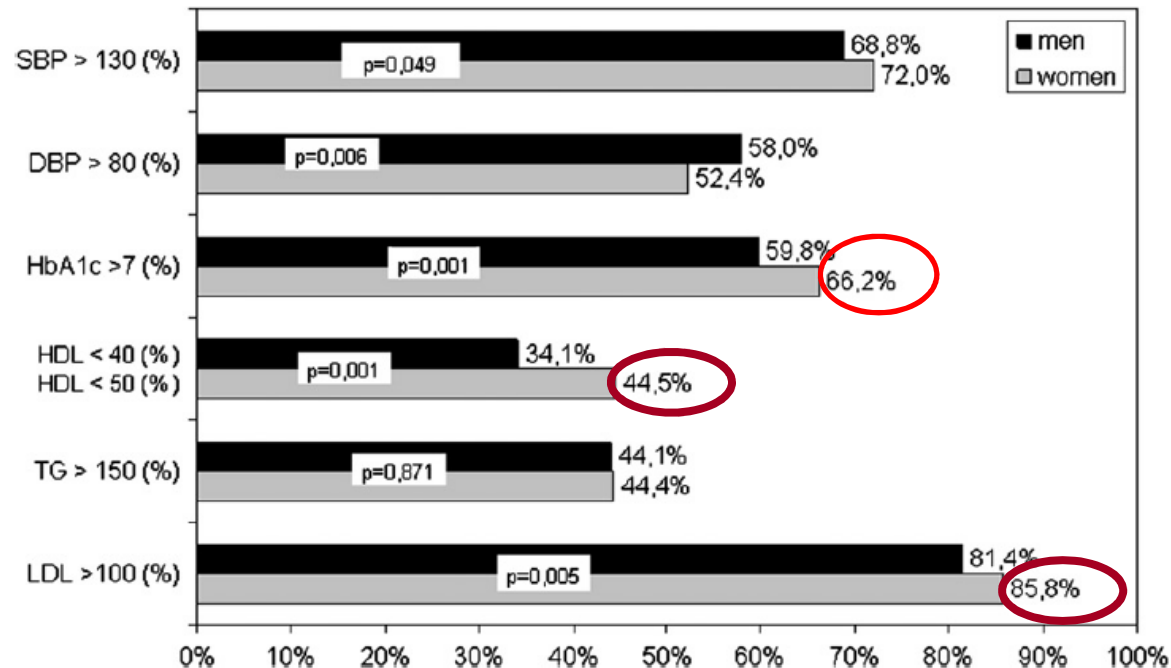


à Le Donne con DT2 più anziane sono a maggior rischio di CHD



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

L. Franzini ^{a,*}, D. Ardigo ^a, F. Cavalot ^b, R. Miccoli ^c, A.A. Rivellese ^d,
M. Trovati ^b, I. Zavaroni ^a, O. Vaccaro ^d



EBM: Sottotrattamento delle donne con diabete vs uomini

- Tonstad S. – Undertreatment and overtreatment with statins:the Oslo Health Study 2000-2001. J. Intern Med 2004;255:494.
- Cull CA - Changing aspirin use in patients with type 2 diabetes in the UKPDS. Diab Med 2004;21:1368

EBM: I trattamenti per le donne sono meno validati di quelli per gli uomini

- Persell SD – Aspirin use among adults with diabetes. Arch.Intern.Med 2004;164:2492
- Muiesan ML- Sex differences in hypertension-related renal and cardiovascular diseases in Italy: the I-DEMAND study. J.Hypertens. 2012 Nov 7



Il genere influenza le scelte Terapeutiche ?



European Heart Journal (2011) 32, 1337–1344
doi:10.1093/eurheartj/ehr027

CLINICAL RESEARCH

Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women[†]

Raffaele Bugiardini^{1*}, Andrew T. Yan², Raymond T. Yan², David Fitchett², Anatoly Langer², Olivia Manfrini¹, and Shaun G. Goodman², on behalf of the Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators*

[†]Dipartimento di Medicina Interna, Cardioangiologia, Epato-logia (Padiglione 11), University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy; and ²Terrence Donnelly Heart Centre, Division of Cardiology, St. Michael's Hospital, University of Toronto and the Canadian Heart Research Centre, Toronto, Ontario, Canada

Received 18 October 2010; revised 8 January 2011; accepted 25 January 2011; online publish-ahead-of-print 7 March 2011

See page 1313 for the editorial comment on this article (doi:10.1093/eurheartj/ehr083)

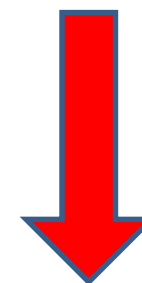
Aims Previous studies have reported differences in the use of cardiovascular medications for acute coronary syndromes (ACSs) according to the sex of the patient. We analysed which clinical factors are associated with underutilization of evidence-based therapies in women.

Methods and results From the Canadian Registry of ACS I and II, 6558 patients (4471 men and 2087 women) with a final diagnosis of ACS were selected for the current analysis. Covariates were chosen using the approach described by Blackstone. The final selected model included 23 patient clinical variables. Women were less likely than men to receive beta-blockers (75.76 vs. 79.24%; $P < 0.01$), lipid-modifying agents (56.37 vs. 65.44%; $P < 0.0001$), and angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitors (55.52 vs. 59.99%; $P < 0.01$). Female sex and clinical decision not to investigate with cardiac catheterization were the strongest independent predictors for not receiving lipid-modifying agents and ACE-inhibitors. Age, Killip class 2, and Killip class 3/4 were significant independent predictors of underutilization of beta-blocker use. Women were older (69 ± 12 vs. 64 ± 12 ; $P < 0.01$) with a higher prevalence of Killip class ≥ 2 (19.95 vs. 15.54%; $P < 0.068$), and they were less likely to be referred for cardiac catheterization (41.9 vs. 49.6%; $P < 0.001$).

Conclusions The current findings demonstrate that underutilization of evidence-based therapies in women with ACS compared with men is associated with multiple factors related to the patient (age), the consequences of the disease (congestive heart failure), and the physician's assessment of patient risk (decision to catheterize). Female gender remains associated with underutilization of lipid-modifying agents and ACE-inhibitors despite adjustment for these confounders.

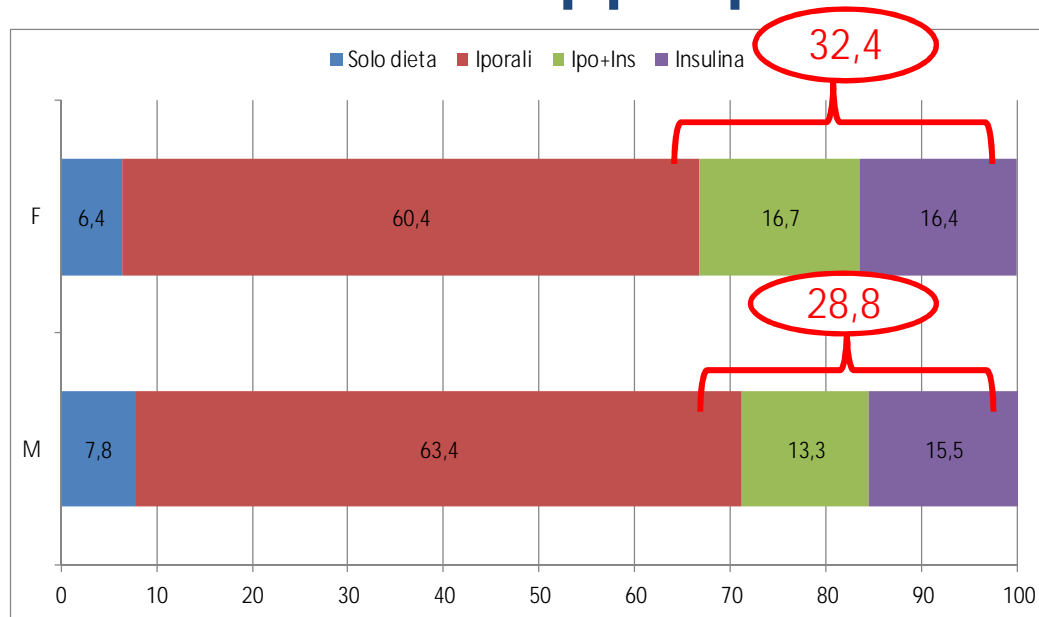
Keywords Women • Evidence-based therapies

Il genere femminile
Resta un predittore
indipendente di sotto
Utilizzo di Statine
e ACE-I



Sottotrattamento
delle donne con
Diabete vs uomini

DT2 – Trattamento del diabete . Appropriatezza e Intensità

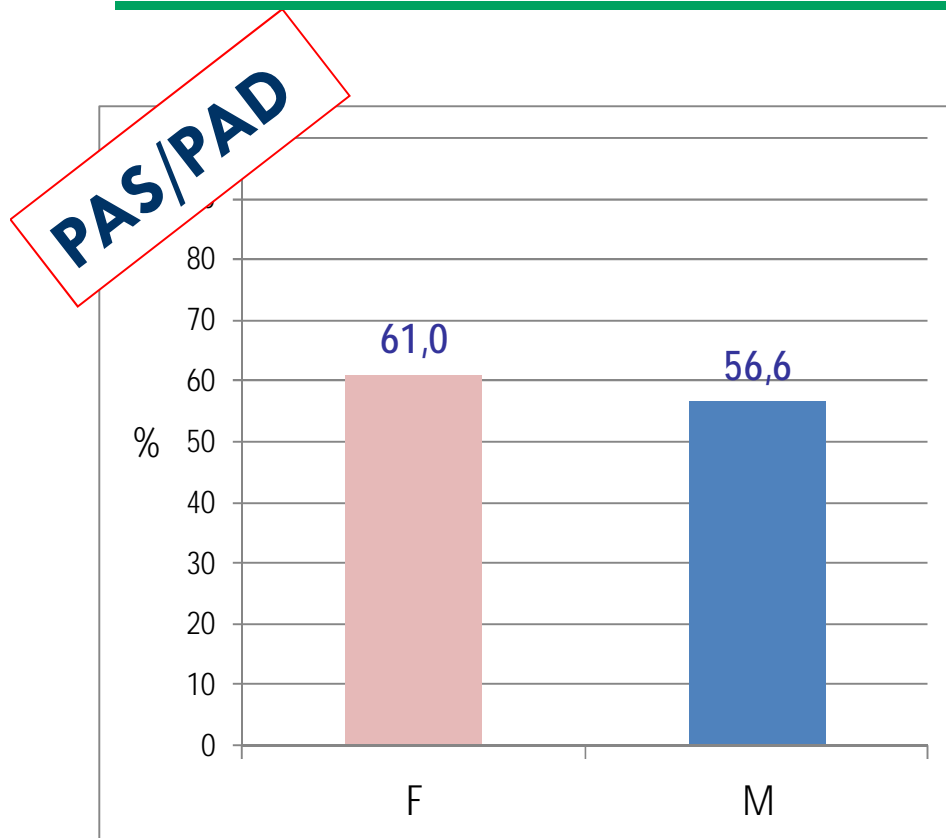


**Compenso Glicemico
E terapia nel DT2**

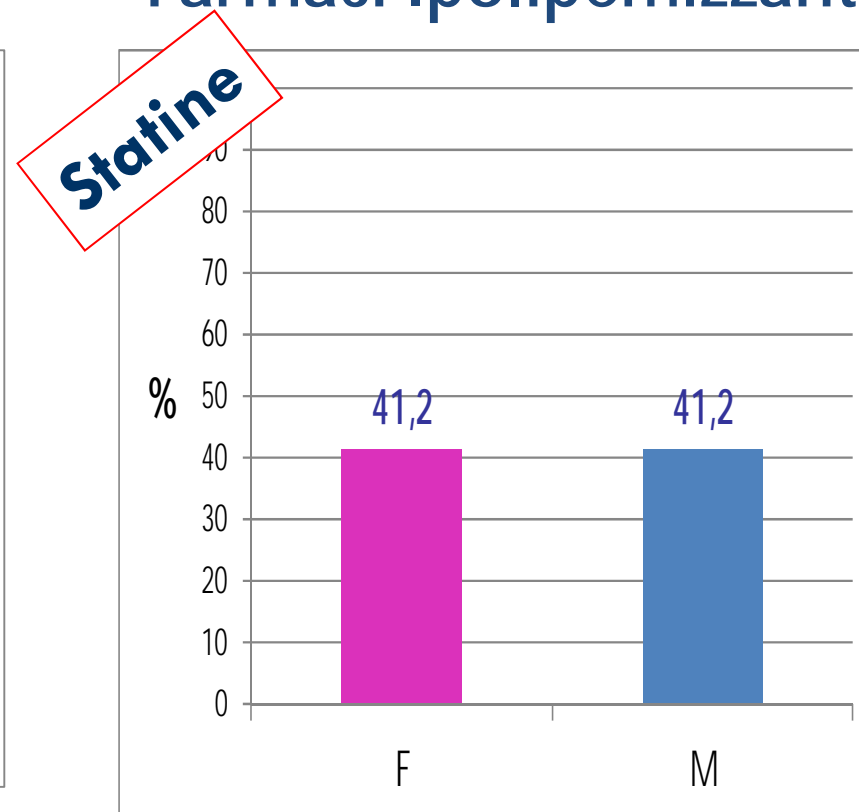
**Le donne con DT2 sono trattate più intensamente :
con Insulina e Insulina + Ipo-Orali**

DT2 – Appropriata e Intensità di Trattamento

Farmaci Ipolipemizzanti



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



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

Ci sono differenze di Genere : SI' quali le ragioni ?

- ü **Differente accessibilità alle cure ? – NO**
- ü **Differente trattamento ? – NO**
- ü **Differente raggiungimento dei target ?- SI'**
 - **e controllo dei fattori di rischio CV nel DT2**



- ü **Differente aderenza alla terapia ?**
- ü **Differenze biologiche ?**
- ü **Diversa risposta ai farmaci ?**

Ricerca sugli animali



Ricerca sugli umani

Donne poco rappresentate nei trials clinici!!!!





DT1 : differenze di genere

Caratteristiche	M	F	p-value
N	15,708	13,094	
Età media (anni)	44.5±16.0	45.0±17.0	0.17
Fumatori (%)	31.8	22.7	<0.0001
Durata DM1 (anni)	18.3±13.0	18.8±13.0	0.0004
BMI (Kg/m2)	25.0±3.7	24.2±4.3	<0.0001
Trattamento per il diabete (%)			
Microinfusore	13.9	19.6	<0.0001
Terapia multiiniettiva	86.1	80.4	

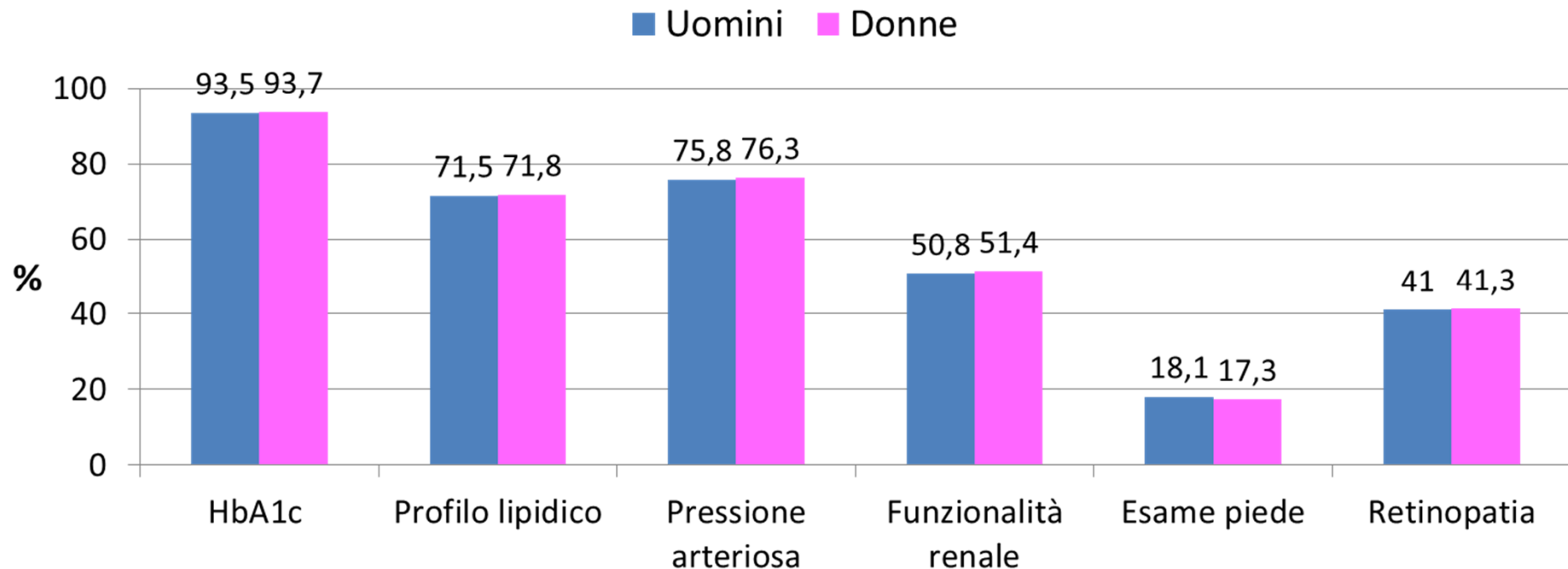
DT1 : Stessa età media e Durata di malattia (18,5a)
Le Donne con DT1 sono più spesso trattate con microinfusore.



DT1 : differenze di genere

Indicatori di processo nel DT1

% soggetti sottoposti nel 2011 ad almeno una valutazione di:



**DT1 : Stessa età media (45 a) e Durata di malattia.
Donne con DT1 più magre, fumano di meno.**

DT1 – Raggiungimento dei target

28.802 DT1 assistiti in Italia nel SSN

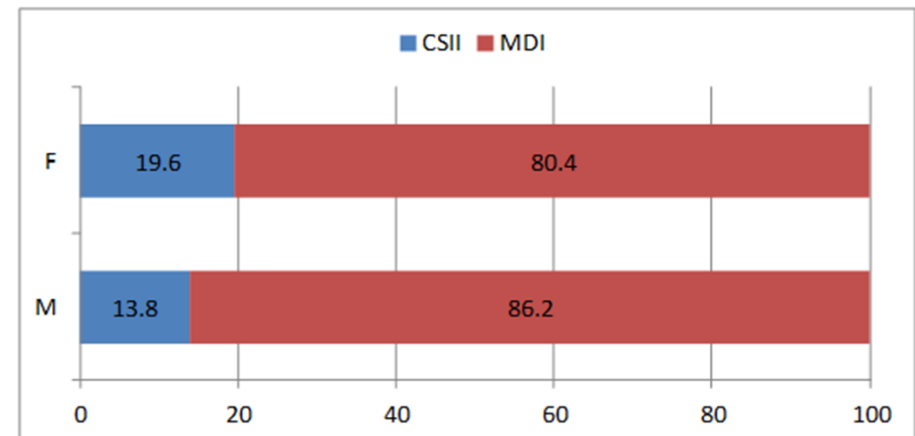
Indicatori di outcomes intermedi		<i>F (%)</i>	<i>M (%)</i>	<i>p</i>
HbA1c • 7.0% (• 53 mmol/mol)	➔	20.4	25.6	<0.0001
LDL-C <100 mg/dl	➔ =	41.5	41.4	0.91
BP • 130/80 mmHg	➔	69.5	61.5	<0.0001
Presence of micro/ macroalbum.	➔	24.7	30.2	<0.0001

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

Multiiniettiva (MDI) vs Microinfusore (CSII)

- **Le F sono più spesso trattate con CSII dei M (19,6 vs 13,2%),** ma raggiungono il target di HbA1c sempre in % inferiore vs i M
- In entrambi i generi il trattamento con Microinfusore si associa ad **un aumento del 6% nel raggiungimento del target per l'HbA1c** rispetto alla ter multiiniettiva

- **Da MDI a CSII:**
- **F a target da 19,3 a 25,1%;**
- **M a target da 24,7 a 31,2%**



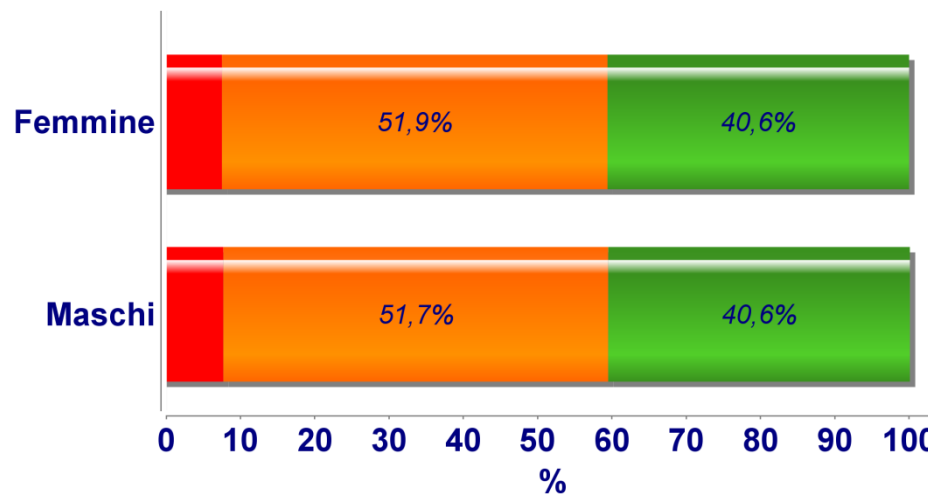
SCORE Q : qualità di cura



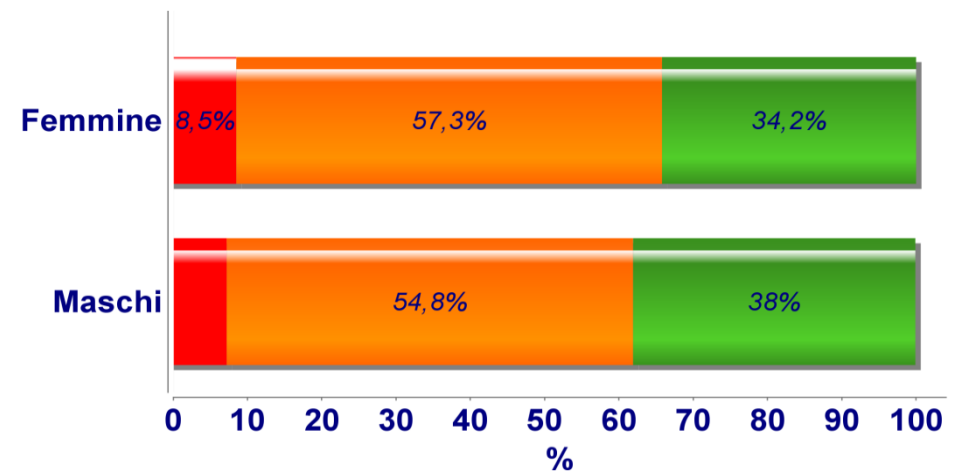
Misura riassuntiva di qualità di cura.
Correla con il rischio di eventi Cardio-
Vascolari maggiori



DM1



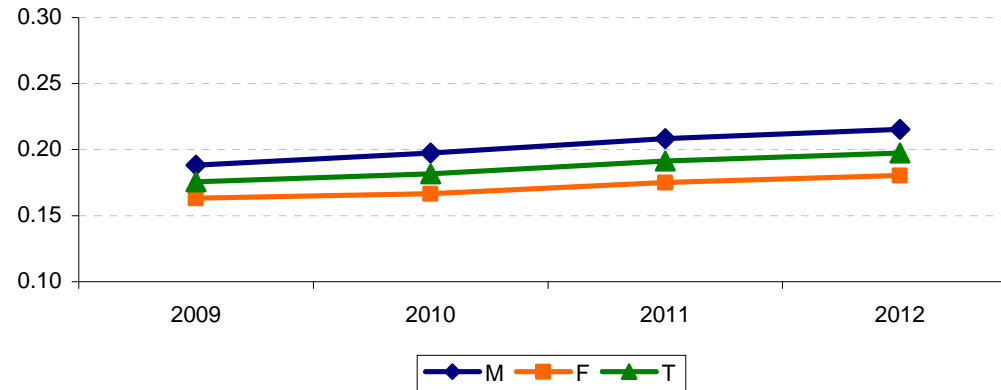
DM2



Nel DM1, non c'è alcuna differenza tra M e F riguardo le classi di score di Qualità di cura (HbA1c e PA si compensano).
Nel DM2, c'è invece uno Score Q peggiore nelle donne.

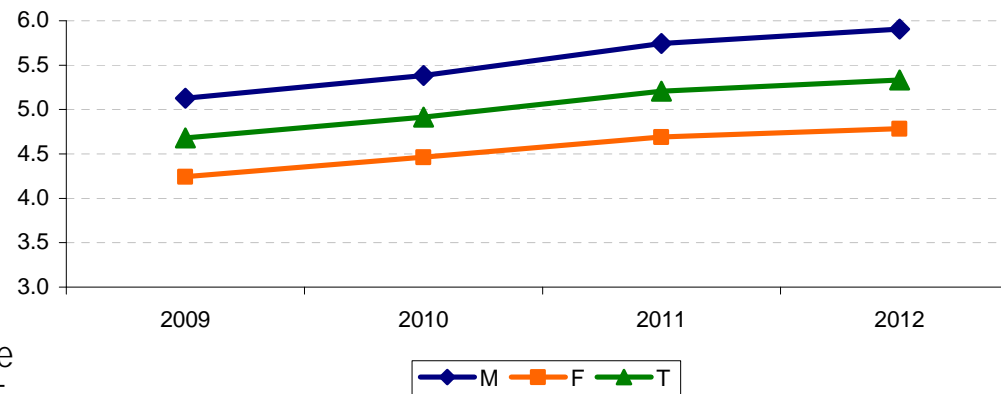
N e prevalenza Diabete Tipo 1 per sesso – 2009-2012

	2009		2010		2011		2012	
	n	prev. (%)	n	prev. (%)	n	prev. (%)	n	prev. (%)
F	435	0.16	449	0.17	464	0.18	482	0.18
M	487	0.19	515	0.20	527	0.21	550	0.22
T	922	0.18	964	0.18	991	0.19	1032	0.20



N e prevalenza Diabete Tipo 2 per sesso – 2009-2012

	2009		2010		2011		2012	
	n	prev. (%)	n	prev. (%)	n	prev. (%)	n	prev. (%)
F	11,316	4.2	12,028	4.5	12,430	4.7	12,774	4.8
M	13,268	5.1	14,041	5.4	14,523	5.7	15,085	5.9
T	24,584	4.7	26,069	4.9	26,953	5.2	27,859	5.3



Fonte: registro diabete re
aggiornamento 07.10.15

Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice

ELSEVIER journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres

International Diabetes Federation

Building a population-based diabetes register: An Italian experience

Paola Ballotari^a, Sofia Chiatamone Ranieri^{b,*}, Massimo Vicentini^a, Stefania Caroli^a, Andrea Gardini^c, Rossella Rodolfi^d, Roberto Crucco^e, Marina Greci^f, Valeria Manicardi^g, Paolo Giorgi Rossi^a

Prevalenza standardizzata del diabete (con IC95%) per sesso e area geografica al 31.12.2009. 20-74 anni, Reggio Emilia

■ femmine ◀ maschi

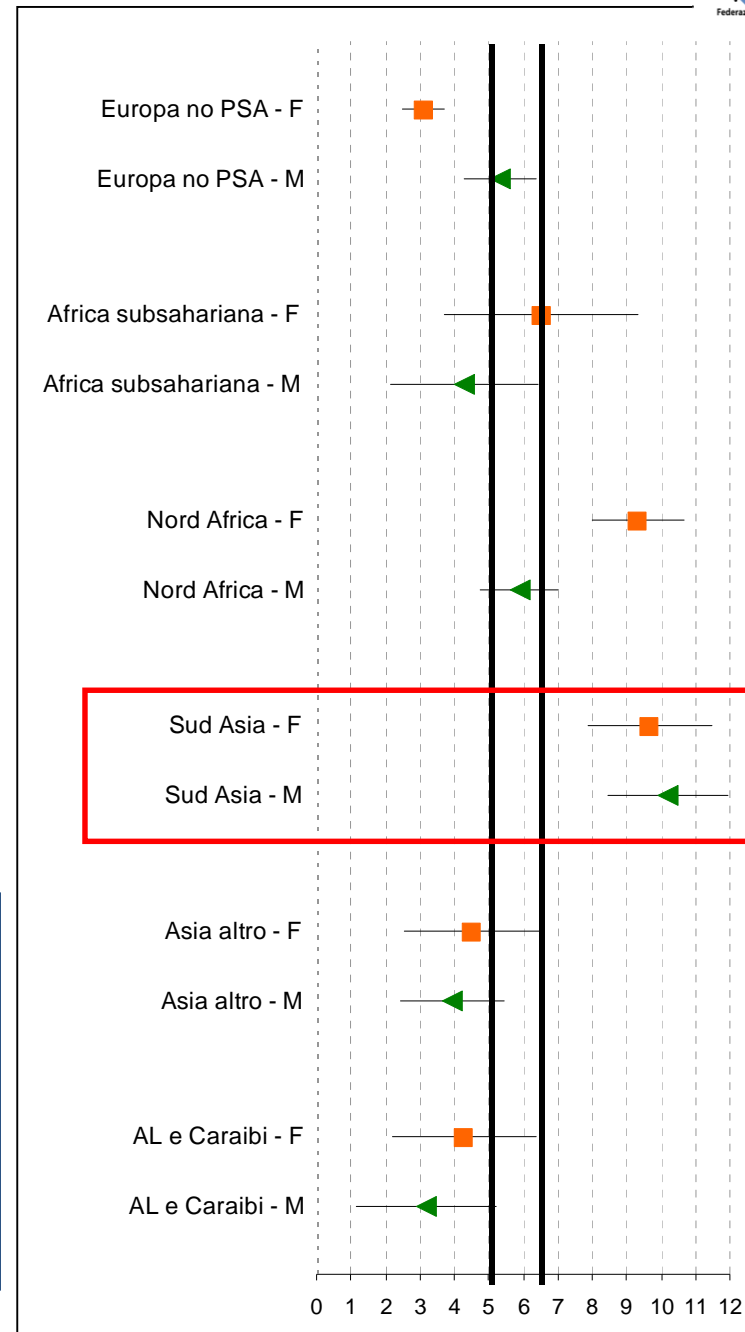
Ballotari et al. BMC Public Health (2015) 15:87
DOI 10.1186/s12889-015-1403-4

BMC Public Health

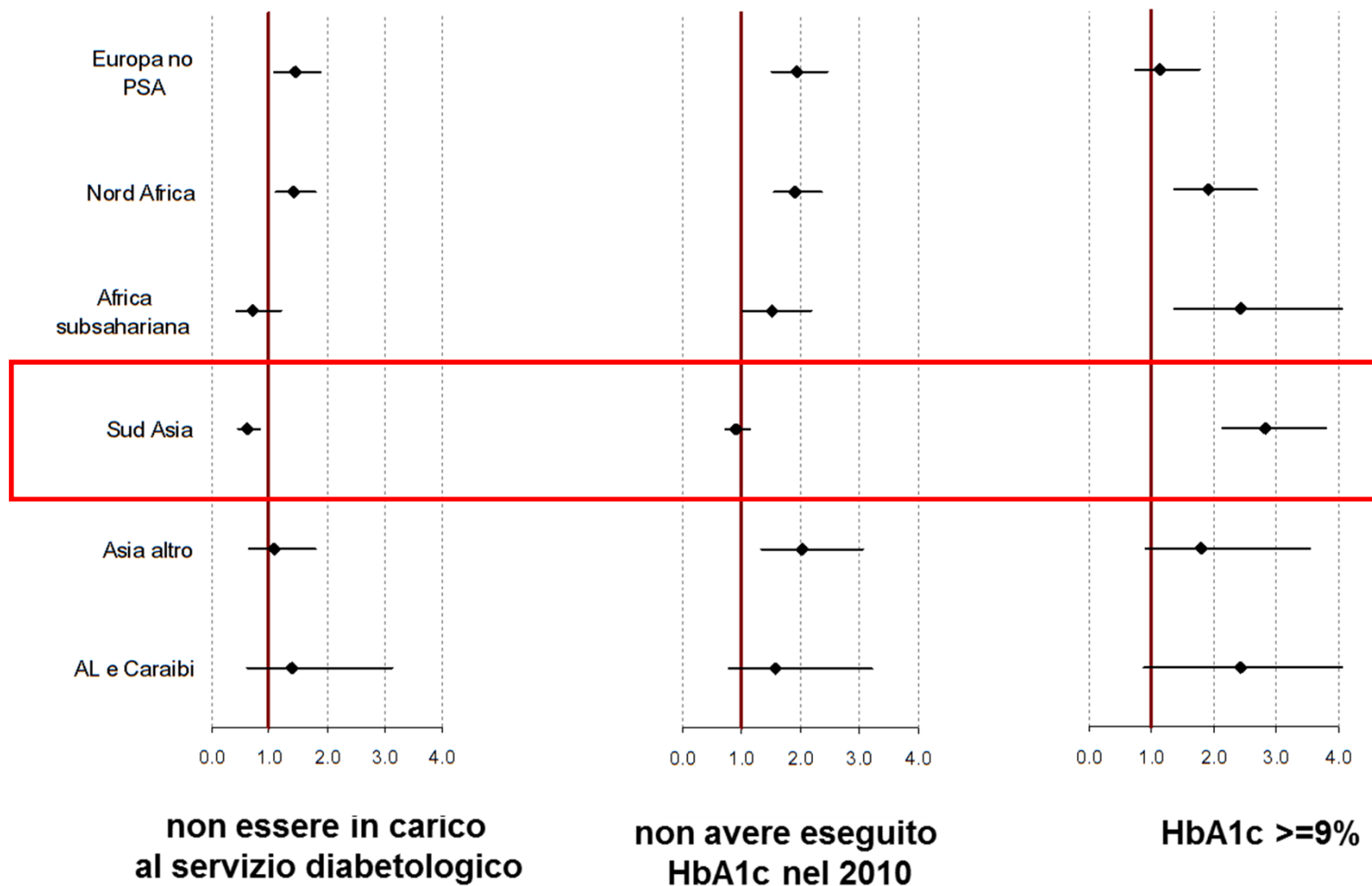
RESEARCH ARTICLE Open Access

Differences in diabetes prevalence and inequalities in disease management and glycaemic control by immigrant status: a population-based study (Italy)

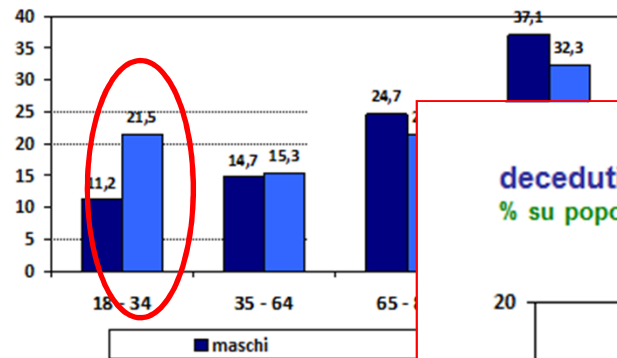
Paola Ballotari^{1,2*}, Stefania Caroli^{1,2}, Francesca Ferrari^{1,2}, Gabriele Romani², Greci Marina³, Antonio Chiarenza⁴, Valeria Manicardi⁵ and Paolo Giorgi Rossi^{1,2}



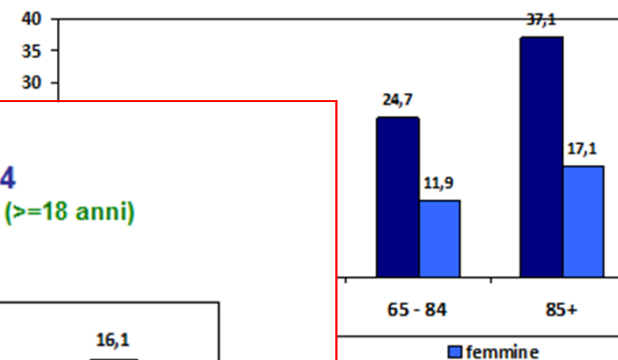
Odds ratio con 95%IC per area di provenienza vs italiani



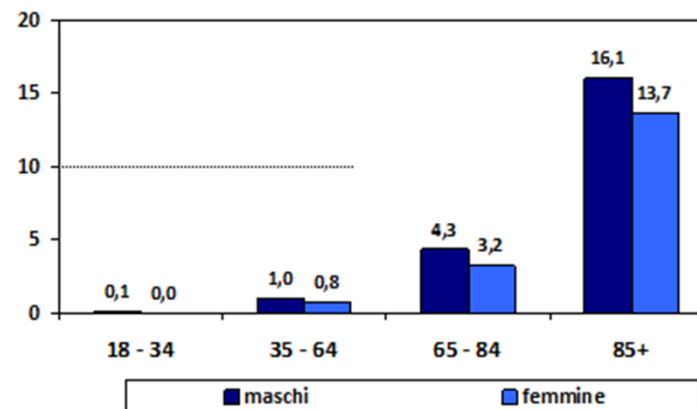
ricoveri, Emilia-Romagna, 2014
% su popolazione con diabete residente (>=18 anni)



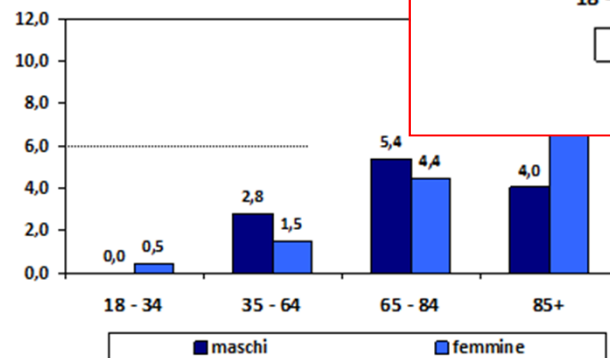
infarto 1° episodio, Emilia-Romagna, 2014
/1.000 su popolazione con diabete residente (>=18 anni)



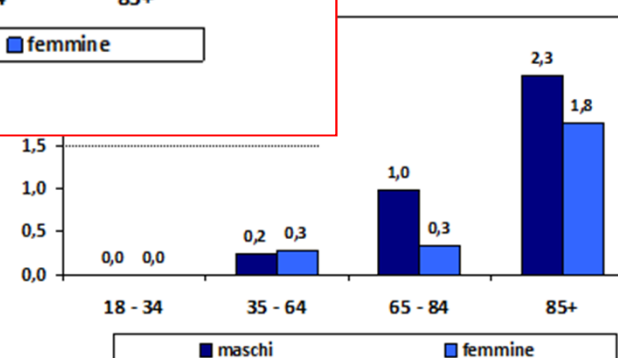
deceduti, Emilia-Romagna, 2014
% su popolazione con diabete residente (>=18 anni)



complicanze renali, Emilia-Romagna, 2014
% su popolazione con diabete residente (>=18 anni)



complicanze cardiache, Emilia-Romagna, 2014
% su popolazione con diabete residente (>=18 anni)



Come ridurre il Rischio CV delle Donne con D. Tipo 2 ?

- **Trattare subito !**
- **Verificare l'aderenza**
- **Intensificare i trattamenti**
tenendo conto delle differenze e
delle Etnie
per raggiungere i target desiderati



e nel Diabete Tipo 1 ?

- **Intensificare il controllo metabolico** anche con l'utilizzo delle tecnologie nel diabete (microinfusori e sensori per la Glicemia), ma non solo.
- **non trascurare gli altri FdR : PA, Lipidi, Fumo.**

1. **Le Donne con DT2 hanno un peggior profilo di rischio CV**, nonostante pari opportunità di cura
2. **Le Donne con DT1 hanno maggiori difficoltà ad ottenere un buon compenso metabolico, nonostante siano più trattate con Microinfusori.**
3. **Non ci sono differenze nella qualità di cura erogata nella Rete Italiana dei servizi per il Diabete in Italia.**
4. **Occorrono strategie educative e approcci terapeutici personalizzati e differenziati per genere e per etnia per annullare le differenze**

Sarà indispensabile l'analisi sistematica di genere dei dati sul diabete in RER, per verificare l'equità dell'offerta e l'efficacia dei modelli assistenziali adottati sia per gli uomini che per le donne con Diabete.

**"Quando le donne stanno bene,
tutto il mondo sta meglio"
Amartya Sen**



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