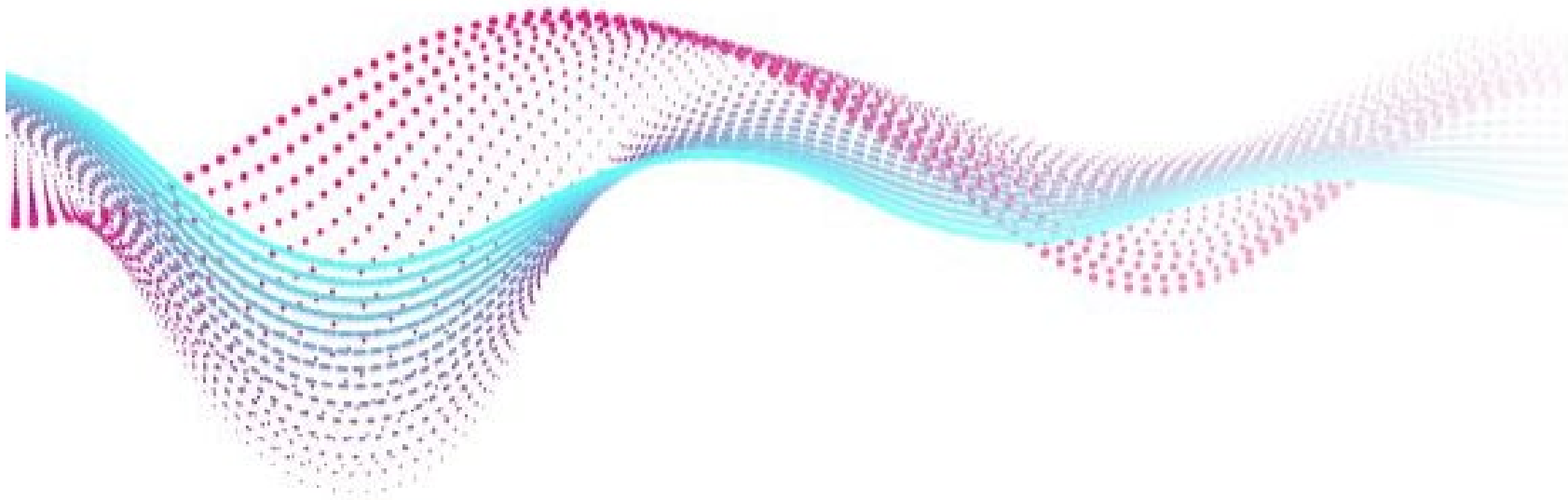


CONGRESSO REGIONALE
SID-AMD | Calabria
2024



Il Diabete è una Malattia di Genere?

Antonella Accoti

SOC Medicina Interna – AOU Dulbecco - Catanzaro



Dichiaro di non aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Dichiaro altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

DDL Lorenzin Medicina di Genere nel S.S.N. italiano

LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3

Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute. (18G00019) (GU Serie Generale n. 25 del 31-01-2018)

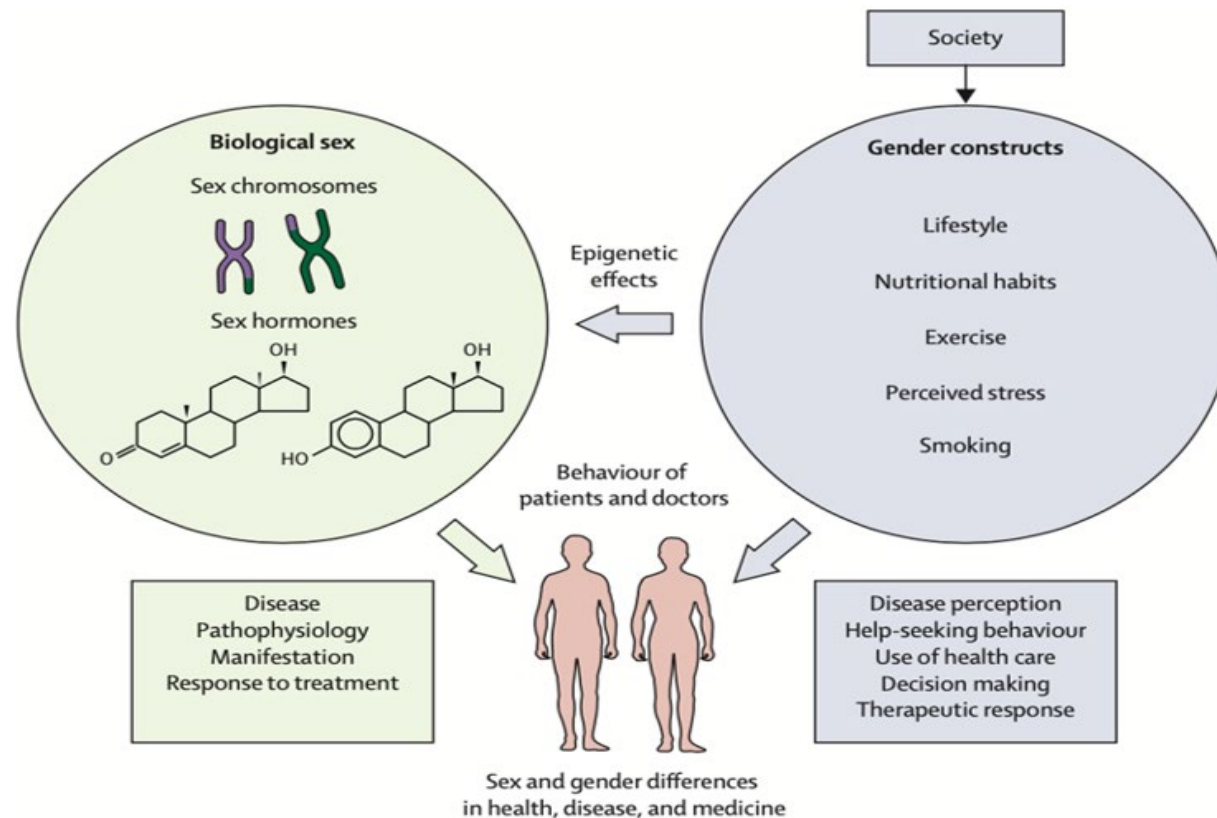
Note: Entrata in vigore del provvedimento: 15/02/2018

Articolo 3

Applicazione e diffusione della medicina di genere nel Servizio sanitario nazionale



Nel 2019 l'Italia è stato il primo Paese al mondo con una Legge e un Piano per promuovere lo sviluppo di specificità e parità di genere nella salute.





Review

> [Diabetologia](#). 2023 Jun;66(6):986-1002. doi: 10.1007/s00125-023-05891-3
Epub 2023 Mar 10.

Sex differences in type 2 diabetes

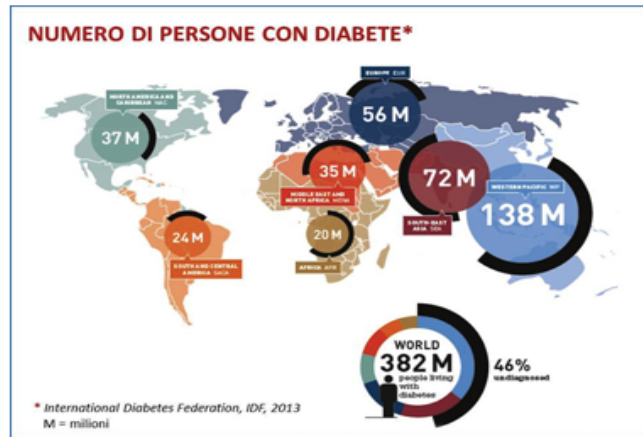
Alexandra Kautzky-Willer^{1 2}, Michael Leutner³, Jürgen Harreiter³



Sex-specific risks and sex and gender differences in risk factors and clinical features of men and women with type 2 diabetes

Illustration of the most important sex differences in the complications and possible effects of pharmacological therapy and management of patients with type 2 diabetes

Il **diabete mellito** rappresenta, oggi, uno dei principali problemi per la sanità a livello globale.



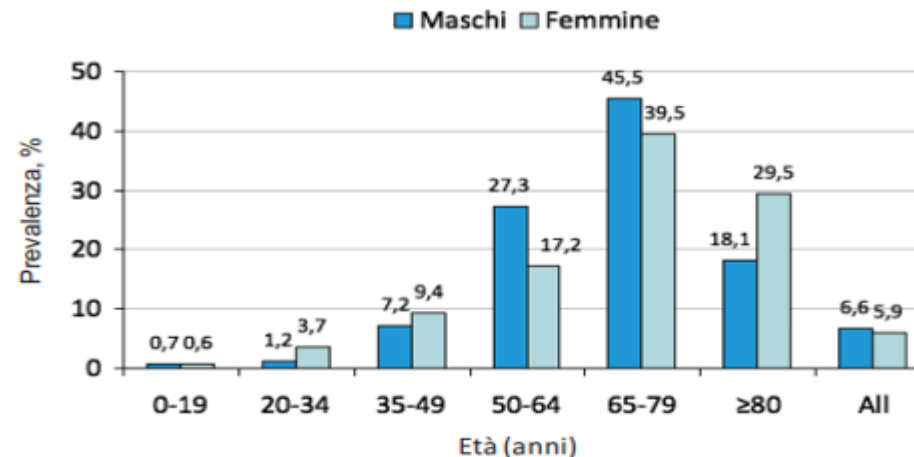
Il diabete colpisce nel **mondo** circa 400 milioni di persone e di queste la metà sono donne. Le stime per il futuro non sono incoraggianti in quanto entro il 2040 i malati saranno 650 milioni.



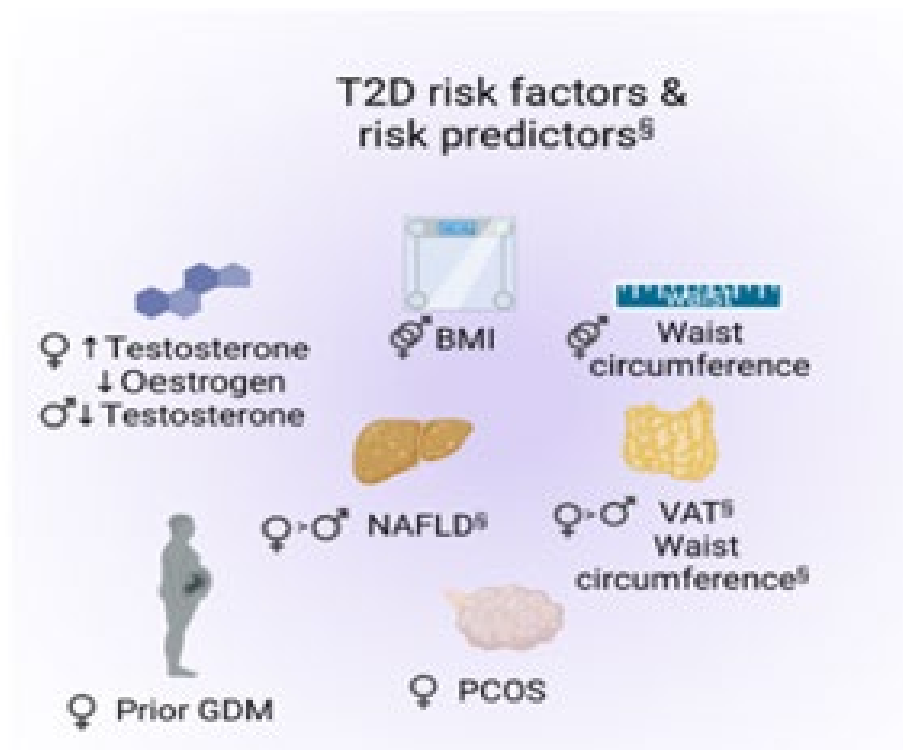
In **Italia** i diabetici sono oltre 3 milioni, il doppio rispetto a 30 aa fa, con un costo per il servizio sanitario pari all'8%.

Dati dell' IDF

Dati ISTAT



Fattori e predittori di rischio

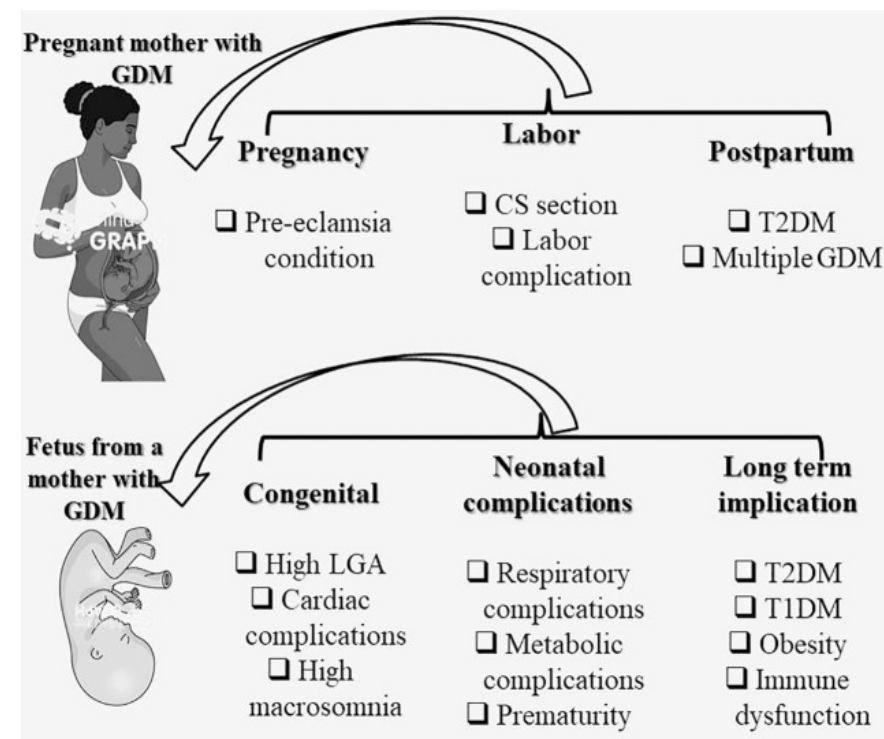
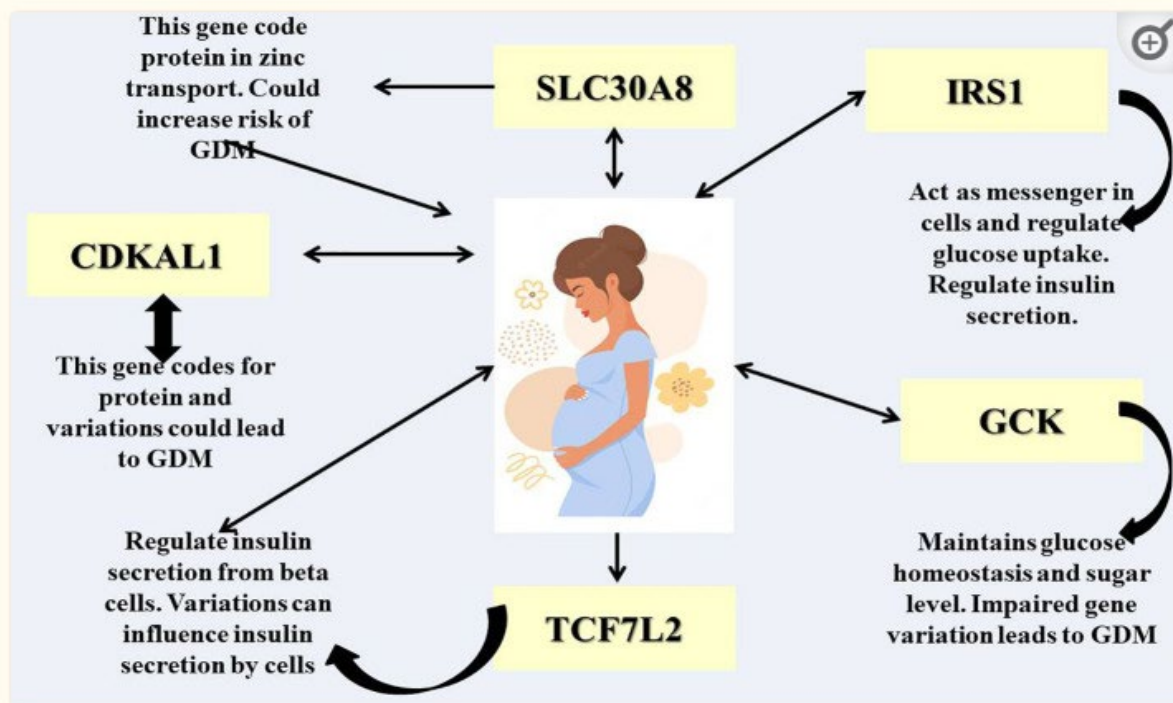


- BMI e VAT
- NAFLD in premenopausa
- Testosterone e omeostasi glicemica
- PCOS aumento del rischio di 4 volte
- GDM aumento del rischio di 7 volte

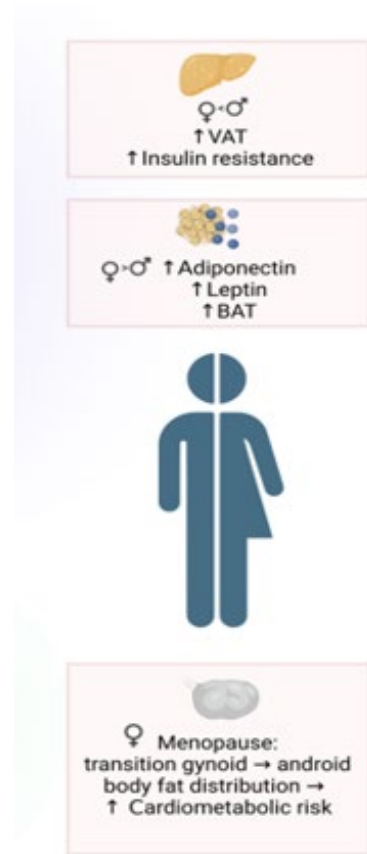
Meta-Analysis > BMC Med. 2024 Mar 6;22(1):101. doi: 10.1186/s12916-024-03315-0.

Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: a systematic review and meta-analysis

Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review



Caratteristiche fisiologiche e rischio di diabete



M E N O P A U S E

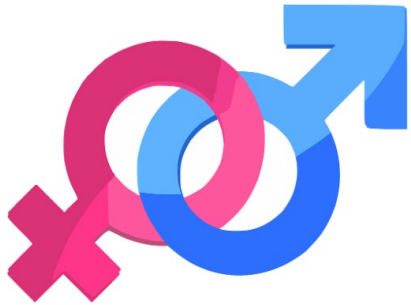
> [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2010 Dec;95(12):5419-26. doi: 10.1210/jc.2010-1378. Epub 2010 Sep 15.

Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study

- VAT e insulinoresistenza
- Adiponectine benefiche e BAT
- Estrogeni e sensibilità insulinica
- Cambiamenti grasso ectopico, insulino-sensibilità e rischio cardiometabolico



Is it time to revise the fighting strategy toward type 2 diabetes? Sex and pollution as new risk factors

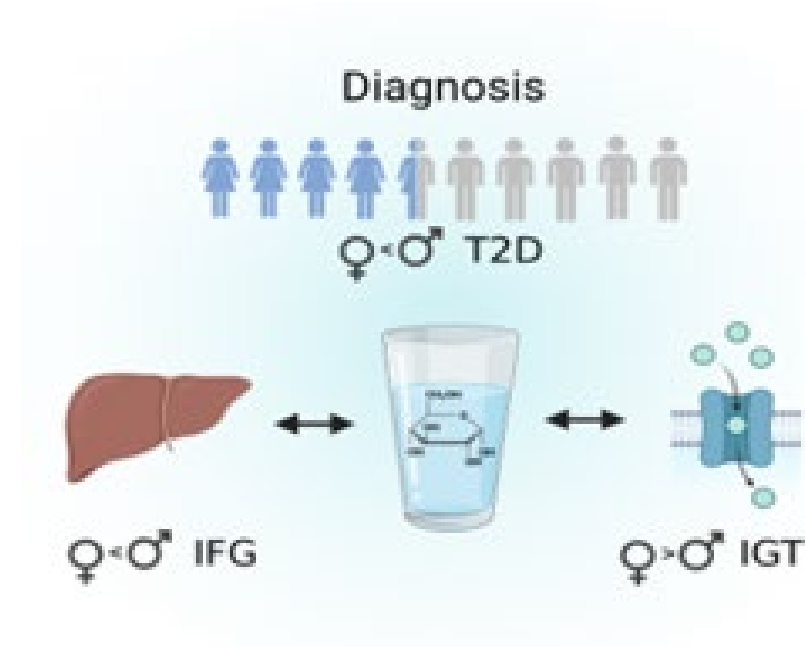


Abstract

Diabetes mellitus, a metabolic condition affecting around 537 million individuals worldwide, poses significant challenges, particularly among the elderly population. The etiopathogenesis of type 2 diabetes (T2D) depends on a combination of the effects driven by advancing age, genetic background, and lifestyle habits, e.g. overnutrition. These factors influence the development of T2D differently in men and women, with an obvious sexual dimorphism possibly underlying the diverse clinical features of the disease in different sexes. More recently, environmental pollution, estimated to cause 9 million deaths every year, is emerging as a novel risk factor for the development of T2D. Indeed, exposure to atmospheric pollutants such as $PM_{2.5}$, O_3 , NO_2 , and Persistent Organic Pollutants (POP)s, along with their combination and bioaccumulation, is associated with the development of T2D and obesity, with a 15 % excess risk in case of exposure to very high levels of $PM_{2.5}$. Similar data are available for plasticizer molecules, e.g. bisphenol A and phthalates, emerging endocrine-disrupting chemicals. Even though causality is still debated at this stage, preclinical evidence sustains the ability of multiple pollutants to affect pancreatic function, promote insulin resistance, and alter lipid metabolism, possibly contributing to T2D onset and progression. In addition, preclinical findings suggest a possible role also for plastic itself in the development of T2D. Indeed, pioneeristic studies evidenced that micro- or nanoplastics (MNP)s, particles in the micro- or nano- range, promote cellular damage, senescence, inflammation, and metabolic disturbances, leading to insulin resistance and impaired glucose metabolism in animal and/or in vitro models. Here we synthesize recent knowledge relative to the association between air-related or plastic-derived pollutants and the incidence of T2D, discussing also the possible mechanistic links suggested by the available literature. We then anticipate the need for future studies in the field of candidate therapeutic strategies limiting pollution-induced damage in preclinical models, such as SGLT-2 inhibitors. We finally postulate that future guidelines for T2D prevention should consider pollution and sex as additional risk factors to limit the diabetes pandemic.



Prediabete



- IGT per maggiore resistenza insulinica periferica nelle donne



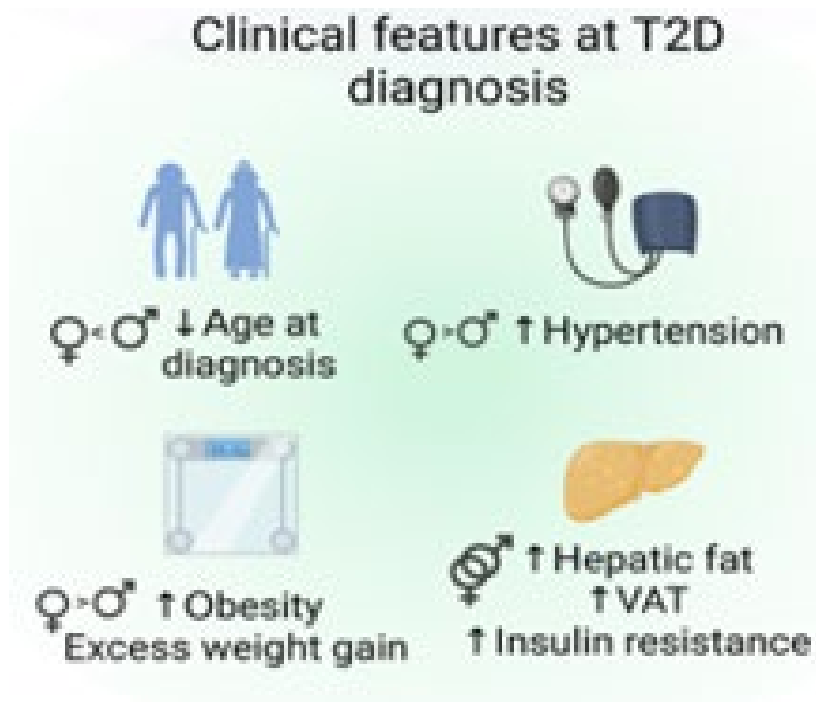
- IFG per maggiore resistenza insulinica epatica negli uomini

Review > [J Endocrinol. 2024 Feb 12;261\(1\):e230245. doi: 10.1530/JOE-23-0245. Print 2024 Apr 1.](#)

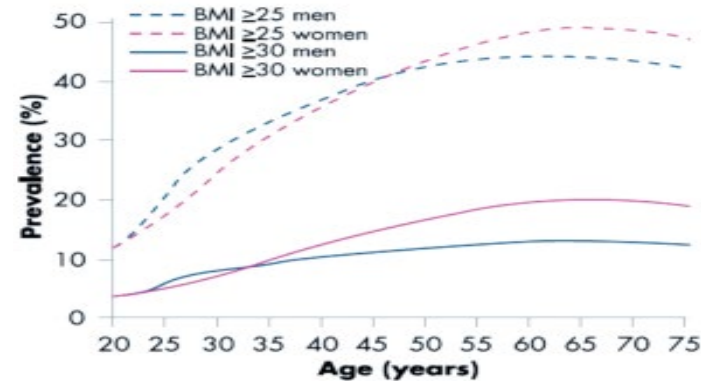
Sex-based differences in insulin resistance

Manuel Gado ^{1 2 3}, Eva Tsaousidou ⁴, Stefan R Bornstein ^{1 2 3 5}, Nikolaos Perakakis ^{1 2 3}

Aspetti clinici al momento della diagnosi



- Et  più giovane e BMI pi  basso sesso maschile
- Obesit  prevalente nelle donne



Fattori psicosociali

Psychosocial factors



♀ > ♂ ↓ Educational level
↓ Socioeconomic status



♀ > ♂ ↑ Diabetes distress
↑ Psychosocial stress



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

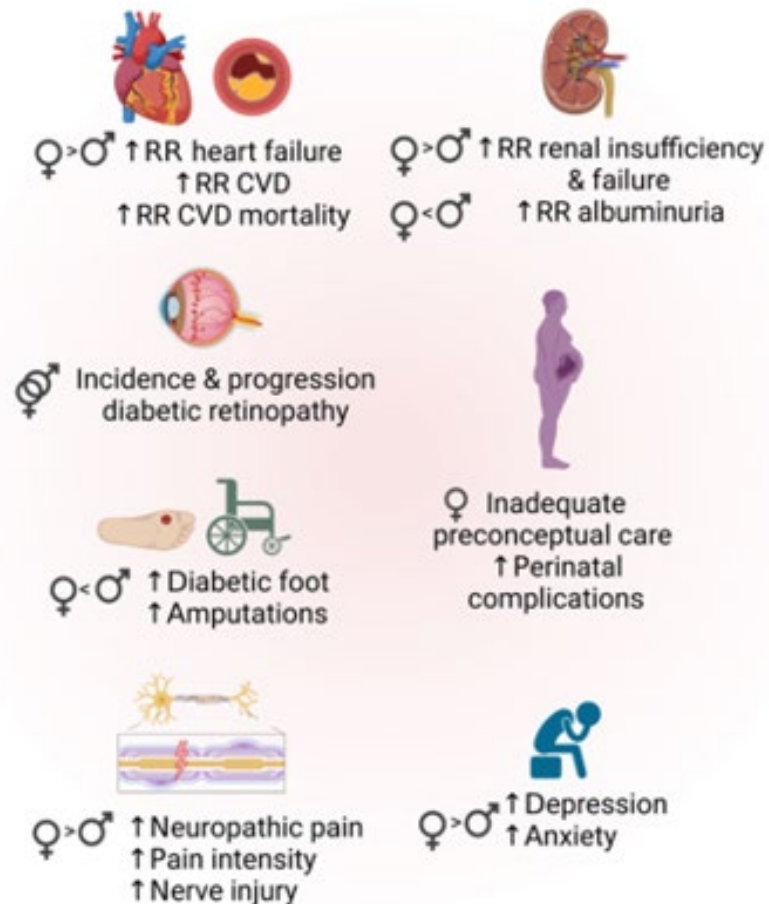
I dati crudi sono espressi come media e deviazione standard (std); i dati aggiustati sono espressi come media e errore standard (se). Aggiustamento per età, durata del diabete, indice di massa corporea, complicanze del diabete, schema di trattamento ipoglicemizzante, istruzione scolastica e situazione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

Complicanze



La malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) è la principale causa di morte nelle donne e negli uomini e la sua incidenza continua ad aumentare con l'intensificarsi della dimensione epidemiologica di obesità, diabete, dislipidemie e malattie cardiometaboliche^{1,3}. Tra gli adulti <65 anni, gli uomini presentano tassi assoluti di eventi ASCVD più elevati rispetto alle donne, ma in Europa e negli Stati Uniti, l'aumento relativo più rapido della mortalità per ASCVD si registra nelle donne di mezza età (45-64 anni)^{1,2}. La diagnosi mancata o ritardata e il trattamento insufficiente dell'ASCVD sono fattori chiave^{4,5} con l'evidenza che le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere le terapie preventive raccomandate dalle linee guida^{6,8}. In accordo con il recente Position Statement dell'European Atherosclerosis Society (EAS)⁹, è indispensabile porre in atto una "call to action" per migliorare le strategie di prevenzione dell'ASCVD nelle donne, con particolare attenzione alle differenze di genere, nella relazione tra diabete, dislipidemie ed ASCVD.

Complications



- RR CHD 44% Ictus 27% Morte CVD 43% più alto nelle donne
- HFpEF e ospedalizzazione maggiore nel sesso femminile
- Studio Riace: fenotipo di CKD non albuminurico sesso femminile
- Depressione (self-care e aderenza terapeutica)
- Demenza su base vasculopatica



Article history:
Received 29 June 2016
Received in revised form 7 August 2016
Accepted 17 August 2016
Available online 25 August 2016

Keywords:
Alzheimer's disease
Obesity
BMI
diabetes
Type-3 Diabetes
MCI amyloid beta
Tau
GSK3 β

Biochimica et Biophysica Acta 1863 (2017) 1078–1089

Is Alzheimer's a Form of Diabetes?

By Catherine Guthrie Thursday, Oct. 18, 2007

"Scientists report new evidence linking insulin to a disorder of the brain: when the brain prevents the hormone from acting properly, the ensuing chemical imbalance may help trigger Alzheimer's disease.

The correlation is so strong that some researchers are calling Alzheimer's disease "type 3" diabetes".

Abstract of a review article in the journal *Brain Pathology*, edited by P. Hemachandra Reddy. © 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

THE DIABETIC BRAIN in Alzheimer's Disease

HOW INSULIN RESISTANCE IN TYPE 2 DIABETES AND "TYPE 3 DIABETES" TRIGGERS YOUR RISK FOR ALZHEIMER'S AND HOW YOU CAN PROTECT YOUR BRAIN



2019

RALPH SANCHEZ, MTCM, CNS

Relazione ben nota e studiata ma molti punti sono ancora da chiarire



Biochimica et Biophysica Acta 1863 (2017) 1078–1089



Contents lists available at ScienceDirect

Biochimica et Biophysica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bba



Review

Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal[☆]

Ramesh Kandimala^{a,*}, Vani Thirumala^{a,b}, P. Hemachandra Reddy^{a,c}

^a Garrison Institute on Aging, Texas Tech University Health Sciences Center, 3601 4th Street, MS 9424, Lubbock, TX 79430, United States

^b JSA Neuroscience, University of Texas at Austin, Austin, TX 78712, USA

^c Departments of Cell Biology & Biochemistry, Neuroscience & Pharmacology and Neurology, Texas Tech University Health Sciences Center, 3601 4th Street, MS 9424, Lubbock, TX 79430, United States

ARTICLE INFO

Article history:
Received 29 June 2016
Received in revised form 7 August 2016
Accepted 17 August 2016
Available online 25 August 2016

Keywords:
Alzheimer's disease
Obesity
BMI
diabetes
Type-3 Diabetes
MCI amyloid beta
Tau
GSK3 β

ABSTRACT

Recently researchers proposed the term "Type-3 Diabetes" for Alzheimer's disease (AD) because of the shared molecular and cellular features among Type-1 Diabetes, Type-2 Diabetes, and insulin resistance associated with memory deficits and cognitive decline in elderly individuals. Recent clinical and basic studies on patients with diabetes and AD revealed previously unreported cellular and pathological among diabetes, insulin resistance and AD. These studies are also strengthened by various basic biological studies that decipher the effects of insulin in the pathology of AD through cellular and molecular mechanisms. For instance, insulin is involved in the activation of glycogen synthase kinase 3 β , which in turn causes phosphorylation of tau, which involved in the formation of neurofibrillary tangles. Interestingly, insulin also plays a crucial role in the formation amyloid plaques. In this review, we discussed significant shared mechanisms between AD and diabetes and we also provided therapeutic avenues for diabetes and AD. This article is part of a Special Issue entitled: Oxidative Stress and Mitochondrial Quality in Diabetes/Obesity and Critical Illness Spectrum of Diseases - edited by P. Hemachandra Reddy. © 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Brain Pathology ISSN 1015-6305

REVIEW

Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus are distinct diseases with potential overlapping metabolic dysfunction upstream of observed cognitive decline

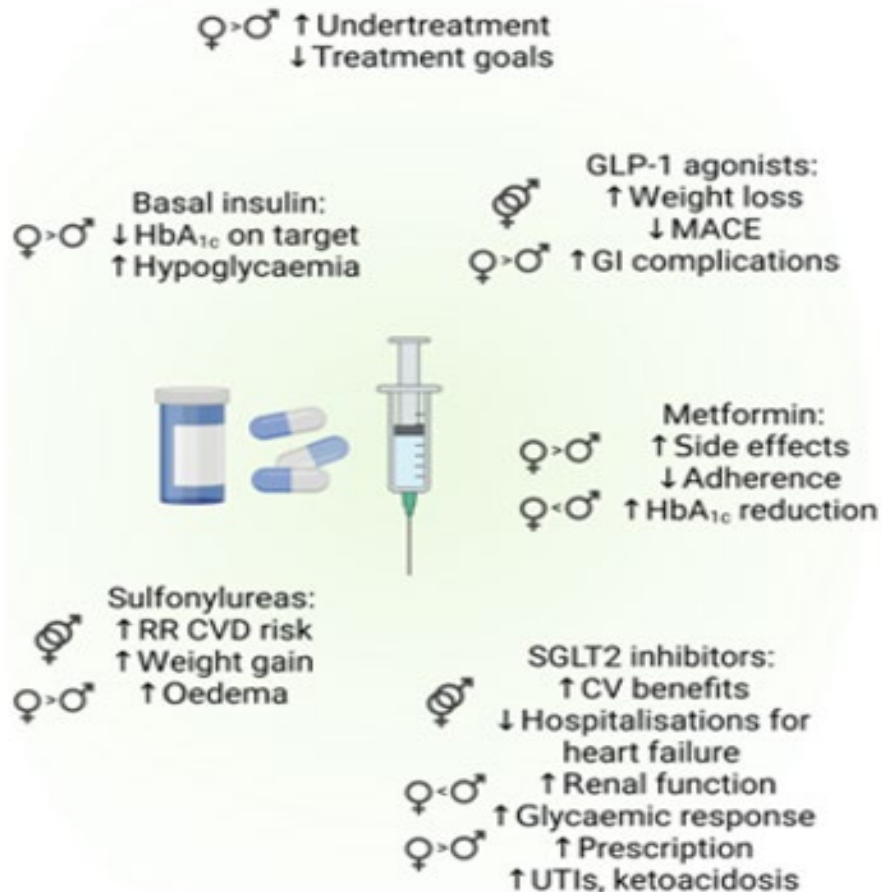
Yevgen Chornenkyy¹, Wang-Xia Wang^{1,2}, Angela Wei³ and Peter T. Nelson^{1,2}

> Geriatr Nurs. 2023 Jul-Aug;52:165–171. doi: 10.1016/j.gerinurse.2023.05.017. Epub 2023 Jun 22.

Gender differences in cognitive function and its associated factors among older adults with type 2 diabetes

Terapia

Therapy



Randomized Controlled Trial

> [Cardiovasc Diabetol.](#) 2024 Aug 5;23(1):285.

doi: 10.1186/s12933-024-02371-3.

Sex-difference of multifactorial intervention on cardiovascular and mortality risk in DKD: post-hoc analysis of a randomised clinical trial

Objective: Women with type 2 diabetes experience higher cardiovascular and mortality risk than men possibly because of a sub-optimal cardio-protective treatment. We evaluated whether an intensive multifactorial therapy (MT) produces similar protective effect on development of adverse outcomes in women and men.

Conclusions: MT similarly reduces the risk of MACEs in either sex. This therapeutic approach is associated with a survival advantage in women as compared with men and it may represent an important rationale to motivate physicians in overcoming their therapeutic inertia often encountered in female patients as well as to encourage patients of both sexes at improving their adherence to multidrug therapy.

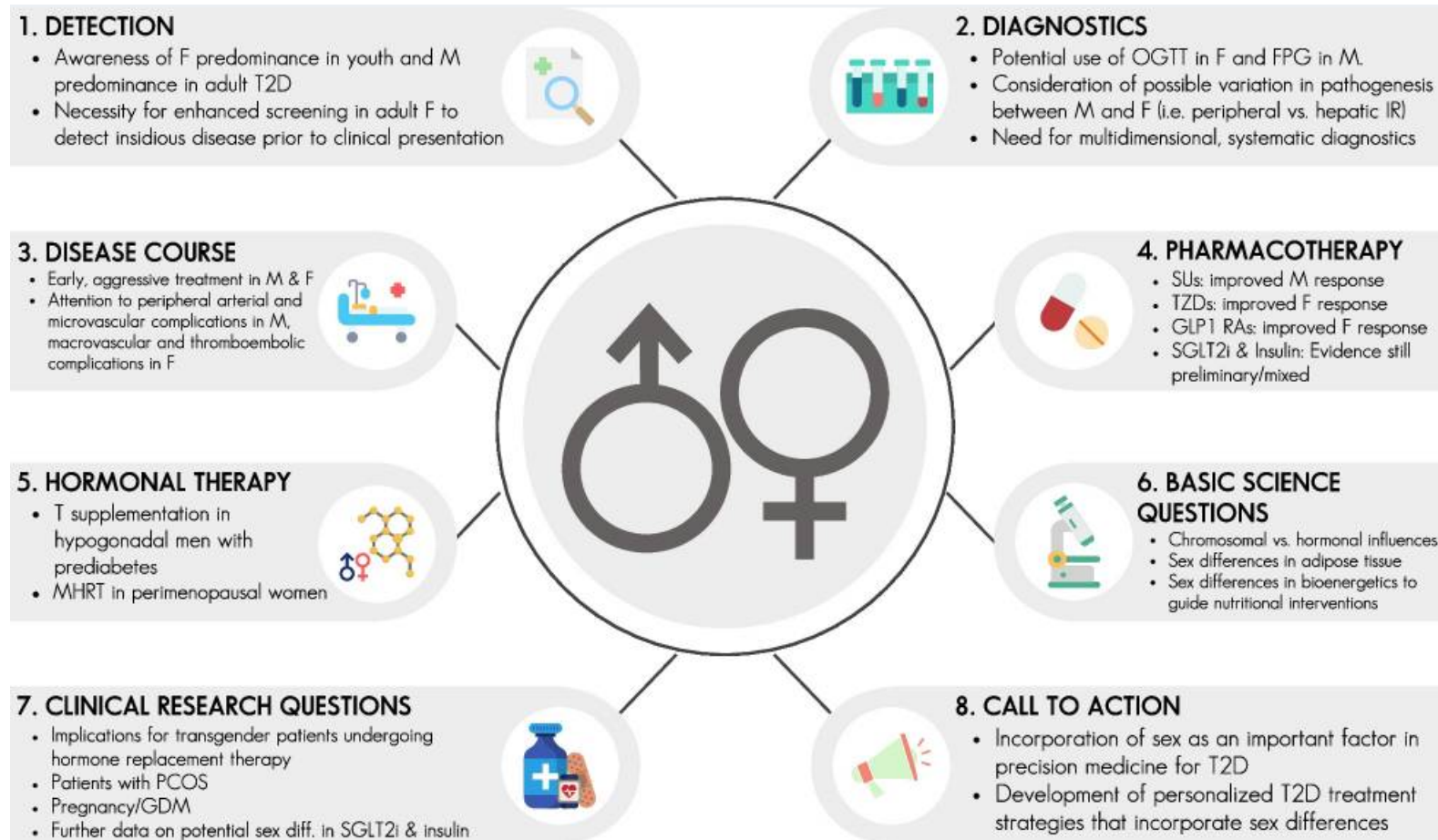


> [Diabetologia.](#) 2024 Jul;67(7):1328-1342. doi: 10.1007/s00125-024-06126-3. Epub 2024 Mar 21.

Effectiveness and safety of empagliflozin: final results from the EMPRISE study

Sex differences in type 2 diabetes: an opportunity for personalized medicine

Meredith L Johnson ^{# 1}, Joshua D Preston ^{# 2 3}, Cetewayo S Rashid ⁴, Kevin J Pearson ⁴,
J Nina Ham ⁵





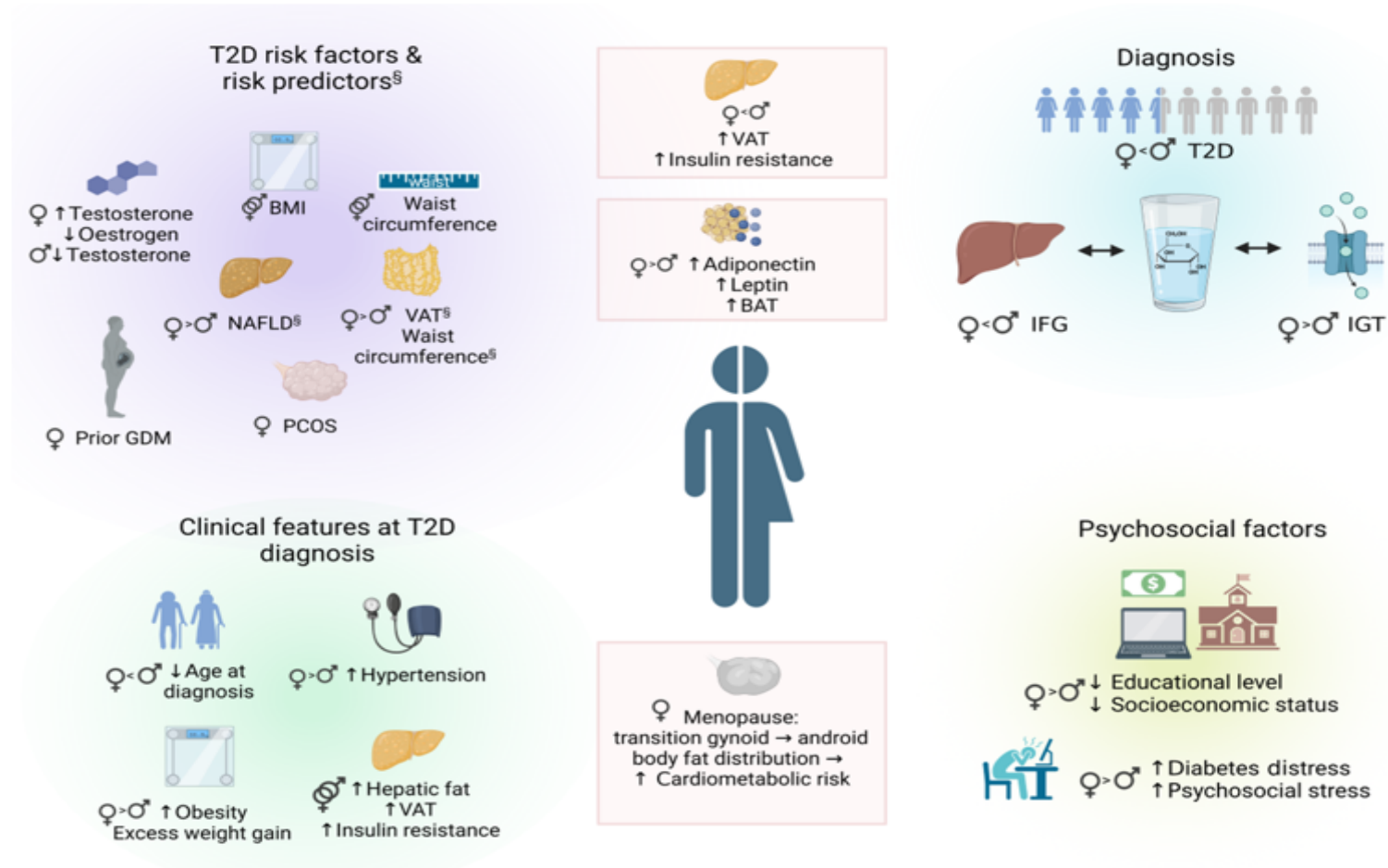
**PRENDERSI CURA
DELLE DIFFERENZE**

VERSO UN'EQUITÀ
DI GENERE
NELLA SALUTE E
NELLA RICERCA
SCIENTIFICA



“Per quanto riguarda le differenze di genere – riassume Manicardi – i dati disponibili non hanno evidenziato un problema di sotto-trattamento delle donne rispetto agli uomini (come segnalato dalla letteratura internazionale) ma, a parità di trattamento, le prime hanno esiti peggiori: sono più obese, hanno un peggior compenso del diabete e soprattutto un peggior profilo lipidico – quindi un peggior profilo di rischio cardiovascolare – oltre a una peggior funzionalità renale. Questo suggerisce che vi siano differenze biologiche e di risposta ai farmaci, che dovranno essere approfondite nell’ambito della ricerca”.

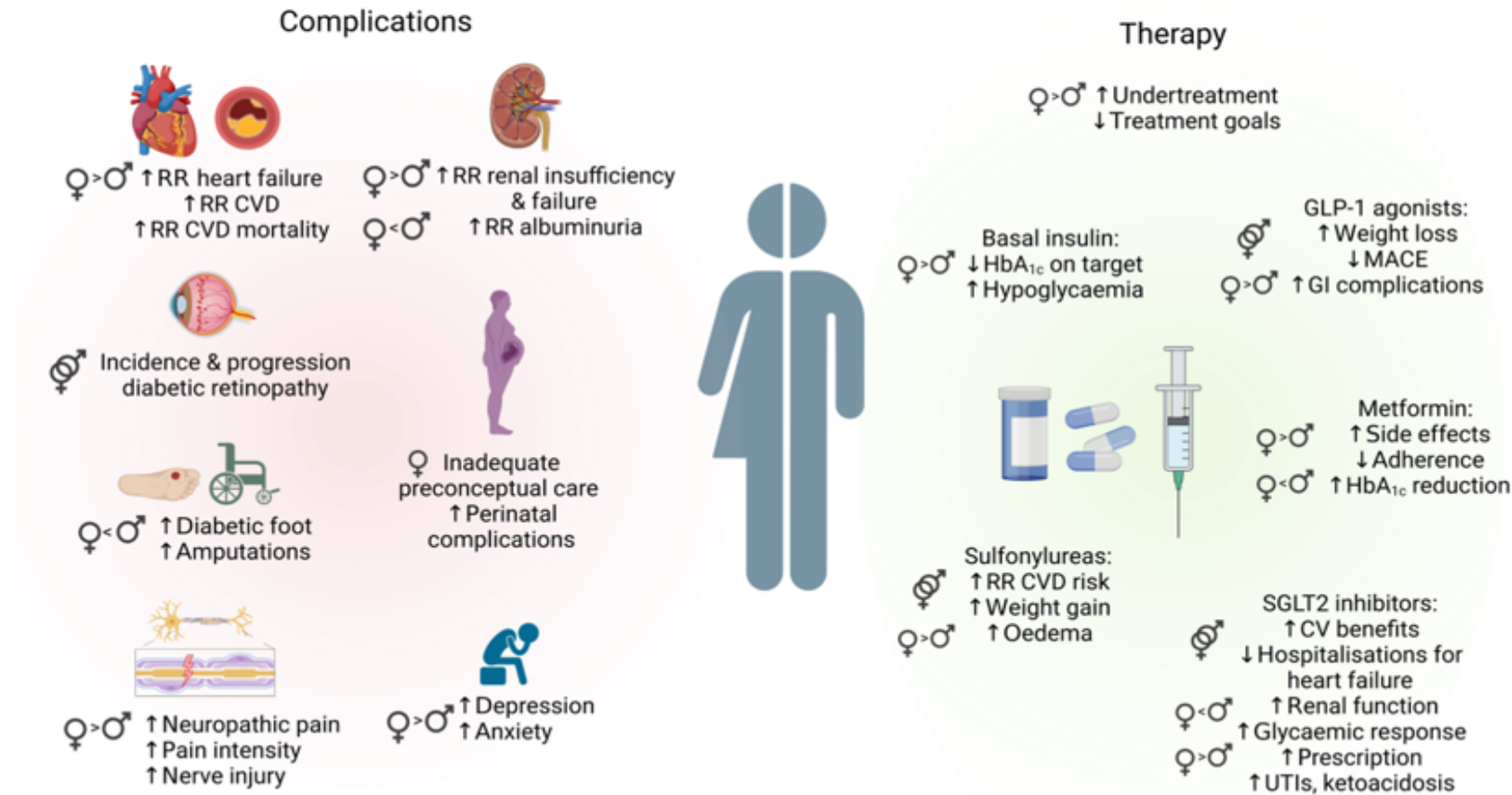
Sex-specific risks and sex and gender differences in risk factors and clinical features of men and women with type 2 diabetes



Sex differences in type 2 diabetes

Alexandra Kautzky-Willer, Michael Leutner, Jürgen Harreiter. Diabetologia. 2023 Jun;66(6):986-1002

Illustration of the most important sex differences in the complications and possible effects of pharmacological therapy and management of patients with type 2 diabetes

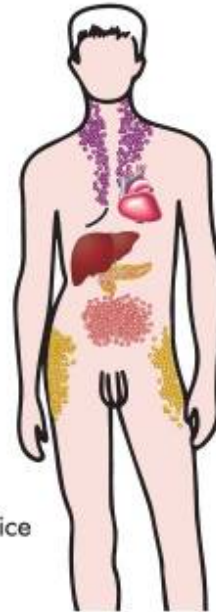


Sex differences in type 2 diabetes

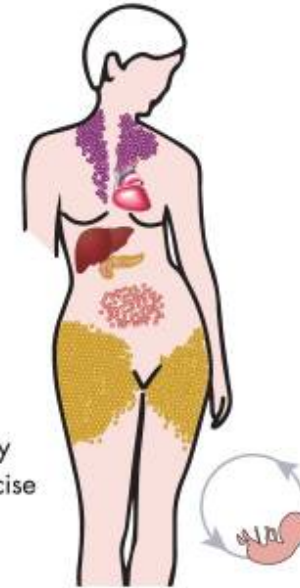
Alexandra Kautzky-Willer, Michael Leutner, Jürgen Harreiter. Diabetologia. 2023 Jun;66(6):986-1002

Physiologic Sex-Differences

- ↓ HPA Axis Activity
- ↓ ARC POMC
- ↑ Central Insulin Sensitivity
- ↑ Food Intake
- ↑ Energy Expenditure
- ↓ BAT mass and activity
- ↓ Subcutaneous fat mass
- ↑ Visceral fat mass
- ↑ Liver fat
- ↑ Muscle mass
- ↓ Adiponectin & Leptin
- ↓ Peripheral Insulin Sensitivity
- ↑ Glucose oxidation during exercise
- ↑ FFA oxidation at rest
- ↑ Fasting glucose



- ↑ HPA Axis Activity
- ↑ ARC POMC
- ↑ Central Leptin Sensitivity
- ↓ Food Intake
- ↓ Energy Expenditure
- ↑ BAT mass and activity
- ↑ Subcutaneous fat mass
- ↓ Visceral fat mass
- ↓ Liver fat
- ↓ Muscle mass
- ↑ Adiponectin & Leptin
- ↑ Peripheral Insulin Sensitivity
- ↑ FFA oxidation during exercise
- ↑ FFA storage in TG at rest
- ↑ 2h Glucose (OGTT)

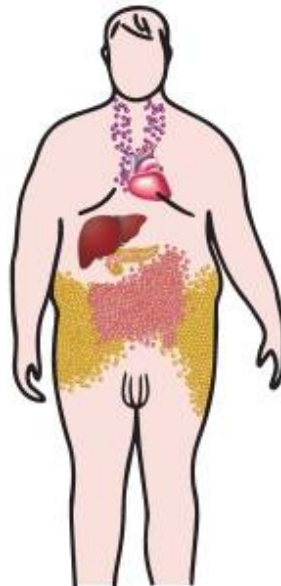


Normoglycemia

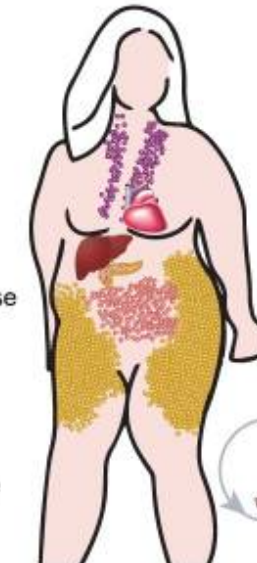
Sex-specific fetal programming

Pathologic Sex-Differences

- ↑ IFG Incidence
- ↑ Diabetes Incidence
- ↑ Diabetes at earlier Age
- ↑ Overweight Incidence
- ↑ Metabolically unhealthy obese
- ↑ Fatty liver
- ↓ Depression
- ↓ Androgens
- ↑ Erectile Dysfunction
- ↑ Neuropathy, Diabetic foot



- ↑ IGT Incidence
- ↓ Diabetes Incidence
- ↑ Diabetes at higher BMI
- ↑ Obesity Incidence
- ↑ Metabolically healthy obese
- ↓ Fatty liver
- ↑ Depression
- ↑ Androgens
- ↑ PCOS
- ↑ RR Cardiovascular disease



Hyperglycemia

Diab. Embryopathy & Fetopathy

Sex and age significantly modulate cardiovascular disease presentation in type 2 diabetes: a large population-based cohort study

Amanda Jiménez ^{# 1 2 3}, Bogdan Vlacho ^{# 4 5}, Manel Mata-Cases ^{4 5}, Jordi Real ⁴,
Dídac Mauricio ^{4 5 6 7}, Josep Franch-Nadal ^{# 4 5 8}, Emilio Ortega ^{# 1 2 3}

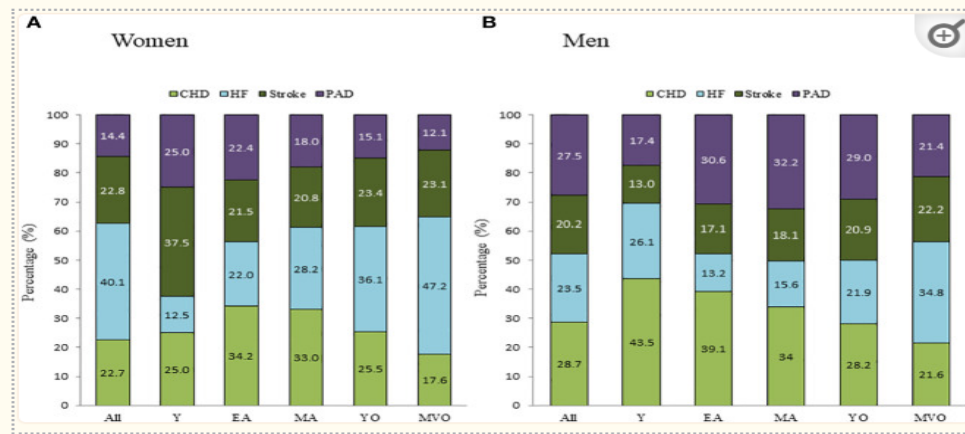


Figura 3

Distribuzione del primo sottotipo di evento cardiovascolare in assoluto stratificato per sesso nelle diverse categorie di età. **(A)** : donne; **(B)** : uomini. Y, giovane; EA, prima età adulta; MA, età media-adulta; YO, giovane anziano; MVO, da mezza a molto anziana; CVD, malattia cardiovascolare; CHD, malattia coronarica; HF, insufficienza cardiaca; PAD, malattia arteriosa periferica.

Negli uomini, la presentazione più frequente di malattia cardiovascolare è stata la CHD (28,7%), seguita dalla PAD (27,5%), mentre nelle donne, l'HF è stata nettamente predominante (40,1%).

Inoltre, il primo evento CVD differiva in base all'età sia negli uomini che nelle donne. Sebbene più frequente tra gli uomini, la CHD è stata la prima manifestazione CVD più frequente sia negli uomini che nelle donne durante la prima e la mezza età adulta, diminuendo in seguito e diventando meno comune nei gruppi più anziani. Nonostante questa riduzione dell'incidenza con l'età, la CHD è rimasta la presentazione più frequente di CVD tra gli uomini di età inferiore ai 75 anni e le donne di età inferiore ai 65 anni. Tendenze simili sono state osservate per la PAD, che era molto più comune tra gli uomini che tra le donne e più frequente tra i gruppi più giovani rispetto a quelli più anziani.

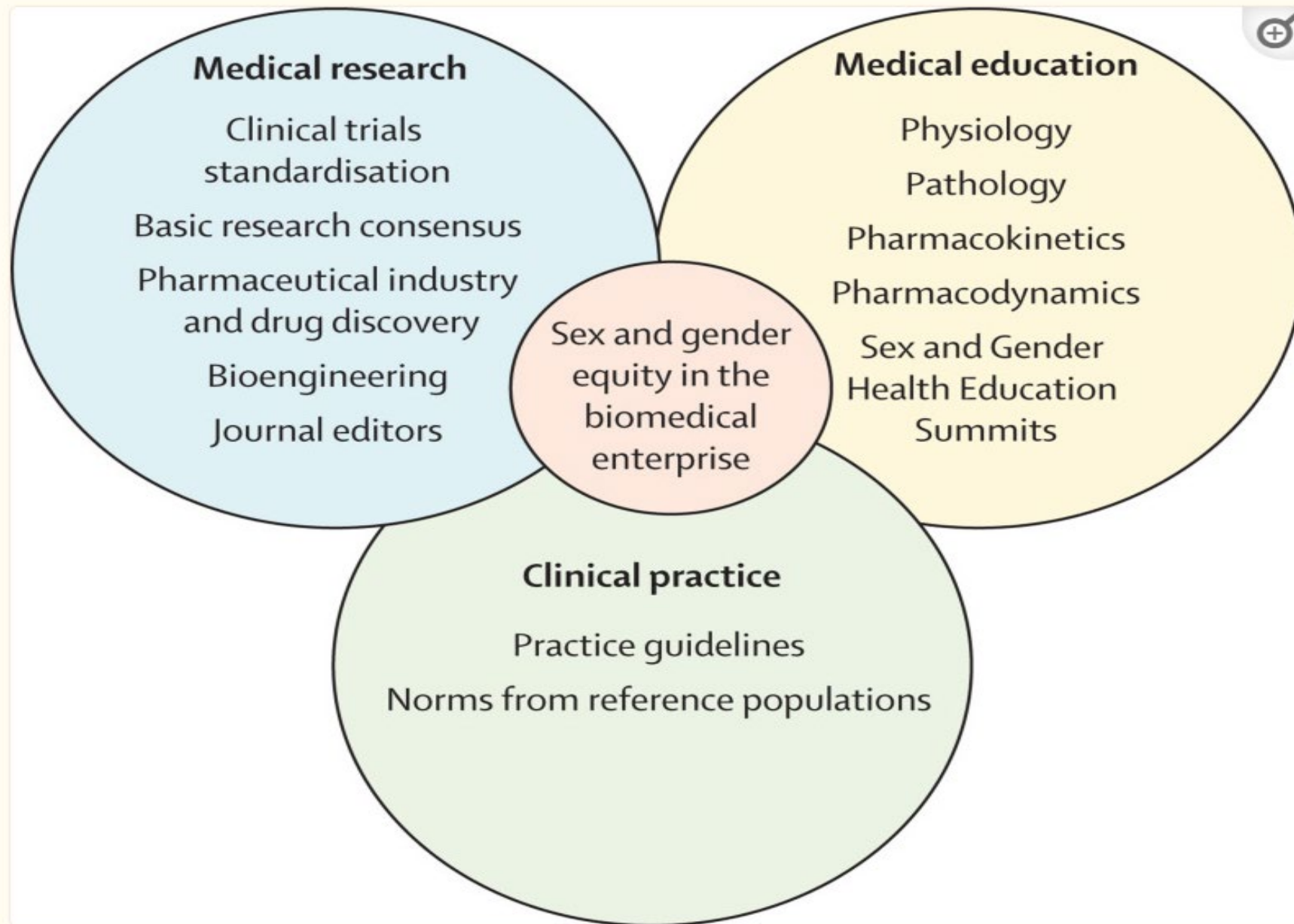
L'opposto è stato osservato per l'HF, che, sebbene più comune nelle donne che negli uomini a qualsiasi età, era relativamente poco frequente nelle fasce di età più giovani ma aumentava notevolmente nei gruppi più anziani. Nelle donne, il contributo dell'HF alla CVD complessiva è raddoppiato tra EA e MVO (dal 22,0% al 47,1%), mentre negli uomini è triplicato (dal 13,3% al 34,8%), rappresentando la presentazione più comune di CVD nei gruppi YO e MVO tra le donne (vale a dire, >65 anni) e nel gruppo MVO tra gli uomini (vale a dire, >75 anni). La proporzione di malattia cerebrovascolare come primo evento cardiovascolare variava meno con l'età e tra i sessi (dal 18,7% al 22,7%) ([Figura 3](#)).

In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che HF e PAD contribuiscono in modo significativo al carico di malattie cardiovascolari nei soggetti con T2D e che, come nella popolazione generale, nelle donne e negli individui più anziani, la CVD si manifesta più frequentemente come HF. Questa evidenza epidemiologica dovrebbe essere presa in considerazione nella pratica clinica e nelle strategie di stima del rischio e potrebbe essere rilevante nella progettazione di futuri studi clinici.

Un recente articolo mette in luce la **differenza di genere nel diabete di tipo 2**:

- è più frequente nelle bambine
- in età adulta l'insorgenza è più tarda nella donna di una media di 3 anni
- le donne spesso hanno valori di **emoglobina glicata** più bassi rispetto agli uomini, ma maggiore **insulino resistenza periferica** (*si nota spesso nello stato post prandiale, io lo vedo con il sensore CGM*)
- gli uomini hanno **glicemia a digiuno** più alta indicazione di **insulino resistenza epatica**
- la **curva da carico** sembra intercettare il diabete tipo 2 maggiormente nelle donne rispetto agli uomini i cui valori di glicemia a digiuno spesso sono alti e significativamente indicativi, *ma il test da carico andrebbe valutato alla luce del peso e della composizione corporea, nonché volume ematico del soggetto* (non sempre a tutti 75 gr di glucosio)
- le donne hanno maggiori **complicanze macrovascolari e tromboemboliche**
- gli uomini hanno maggiori **complicanze microvascolari e periferiche**
- le complicanze sono più **precoci ed aggressive** nell'uomo
- le complicanze insorgono soprattutto dopo la **menopausa** nella donna (in particolare cardiovascolari)
- alcuni **farmaci** agiscono meglio nell'uomo che nella donna e viceversa e così la terapia con insulina
- la terapia ormonale con **testosterone** nell'uomo riduce il rischio di sviluppare diabete tipo 2
- la **terapia ormonale** nella donna va valutata tra rischio e beneficio, da un lato riduce il rischio di diabete tipo 2, dall'altro aumenta il rischio di eventi trombotici (*l'articolo fa riferimento alla terapia ormonale sostitutiva tradizionale, non menziona quella bioidentica che potrebbe aprire nuovi scenari*)
- le differenza di genere coinvolgono anche l'**uso dei substrati energetici, la distribuzione, la tipologia e la funzione di tessuto adiposo e muscolare, i livelli di infiammazione, il rischio cardiometabolico**

Rischi specifici per sesso e differenze di sesso e genere nei fattori di rischio e nelle caratteristiche cliniche di uomini e donne con diabete di tipo 2. Sono indicate differenze significative nei predittori del rischio di diabete di tipo 2 tra uomini e donne (§). Le caratteristiche fisiologiche correlate al rischio di diabete di tipo 2 negli uomini e/o nelle donne sono mostrate al centro della figura in riquadri. In generale, gli uomini hanno una maggiore resistenza all'insulina e livelli di glucosio a digiuno più elevati e una maggiore massa grassa viscerale rispetto alle donne. Tuttavia, il VAT (o circonferenza della vita come marcatore dell'obesità centrale) sembra essere un migliore predittore della resistenza all'insulina e dello sviluppo del diabete di tipo 2 e delle malattie cardiovascolari nelle donne rispetto agli uomini. Nelle donne, i fattori di rischio delle malattie cardiovascolari come obesità e ipertensione progrediscono durante la transizione alla menopausa, aggravando ulteriormente la resistenza all'insulina, l'infiammazione e la dislipidemia. Alla diagnosi di diabete di tipo 2, le donne mostrano spesso un aumento di peso in eccesso maggiore e livelli più elevati di obesità, nonché una PA più elevata rispetto agli uomini, presentando un carico complessivo di fattori di rischio di malattie cardiometaboliche più elevato. Figura creata in [BioRender.com](https://www.biorender.com) . Questa





Panoramica

Questa pubblicazione definisce i concetti chiave e la terminologia in materia di salute, identità di genere e diversità sessuale, e ne chiarisce il significato nelle linee guida, negli strumenti e in altre risorse dell'OMS. Spiega inoltre come questi concetti e terminologia, insieme alle prove di salute pubblica, siano correlati ai diritti: il diritto alla salute, i diritti ai determinanti sottostanti della salute e altri diritti garantiti dai trattati internazionali sui diritti umani che sono rilevanti nel contesto della salute. È destinato a decisori politici, ricercatori, educatori, operatori sanitari e assistenziali e sostenitori della salute e dei diritti umani.



Frequently asked questions on
sexual and gender diversity, health
and human rights - an introduction
to key concepts

Second edition



In conclusione, il sesso è prima di tutto un modificatore genetico della fisiopatologia della malattia, della presentazione clinica e della risposta al trattamento. Le influenze di genere sul comportamento della comunità, dei medici e dei pazienti possono essere considerate un modificatore sociale e psicologico della presentazione della malattia e un fattore nel determinare come, quando e perché una persona accede alle cure mediche. Sesso e genere sono il fondamento della medicina di precisione e le loro differenze intrinseche dovrebbero informare il processo decisionale per promuovere l'equità di genere nella salute.

- Slightly more men than women are diagnosed with type 2 diabetes and fasting hyperglycaemia, while impaired glucose tolerance is more often described in women
 - Men are diagnosed with type 2 diabetes at a younger age and lower BMI
 - Women have a higher risk factor burden at the time of diagnosis, including excess weight gain and hypertension, especially at a younger age
 - In women, a history of gestational diabetes appears to be the most prominent risk factor for the development of type 2 diabetes
 - Women with PCOS, higher testosterone levels or early menopause and men with low testosterone levels have a higher risk of type 2 diabetes
 - In most studies, women with type 2 diabetes have higher relative risk of cardiovascular complications and mortality than men with type 2 diabetes, while the absolute risk of cardiovascular events is still greater in men than women with type 2 diabetes
 - Women are currently less likely than men to receive the treatment and cardiovascular disease risk reduction recommended by guidelines. Moreover, they more frequently report side effects under many cardiometabolic therapies
-
- Psychosocial risk factors have a stronger impact on the risk of diabetes in women than in men

DDL Lorenzin Medicina di Genere nel S.S.N. italiano

LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3

Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute. (18G00019) (GU Serie Generale n. 25 del 31-01-2018)

Note: Entrata in vigore del provvedimento: 15/02/2018

Articolo 3

Applicazione e diffusione della medicina di genere nel Servizio sanitario nazionale



Nel 2019 l'Italia è stato il primo Paese al mondo con una Legge e un Piano per promuovere lo sviluppo di specificità e parità di genere nella salute.

Dai primi anni Duemila il Ministero della Salute, l'ISS Istituto Superiore di Sanità, l'AIFA Agenzia Italiana del Farmaco e AGENAS l'AGENZIA NAZIONALE per i Servizi regionali sanitari hanno formulato le prime Linee Guida sulle sperimentazioni cliniche e farmacologiche con un approccio di genere, finanziato progetti di ricerca sulla medicina di genere, pubblicato rapporti, avviato progetti e altro.

L'ISS (Istituto Superiore di Sanità) nel 2017 ha istituito il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, che svolge attività di ricerca biomedica, di formazione e comunicazione, oltre che attività istituzionale in un'ottica di genere.

Il **Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'ISS**, con l'associazione **Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere** e con l'associazione **Gruppo Italiano Salute e Genere (GISeG)** creano la **Rete Italiana per la Medicina di Genere**, con l'obiettivo di sviluppare la ricerca scientifica, di promuovere la formazione di medici e operatori sanitari e di informare la popolazione.

La Rete si avvale della collaborazione di una serie di attori, tra cui:

- FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri), che ha costituito un gruppo di lavoro specifico con l'obiettivo di sensibilizzare tutti gli Ordini dei medici italiani all'approfondimento e formazione della medicina di genere;
- FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Internisti) che ha istituito una Sezione di medicina di genere;
- SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie), che ha un'area "Salute della Donna" che si occupa di medicina di genere.

Dal 2015 i soggetti costituenti la Rete hanno fondato l'*Italian Journal of Gender Specific Medicine*, uno strumento di fondamentale importanza nella diffusione della ricerca e della cultura di genere (espressione scientifica della Rete).

La Rete italiana collabora assiduamente con la Società Internazionale di Medicina di Genere (IGM, International Gender Medicine).

Il Piano per l'applicazione della MdG approvato nel 2019 è frutto di un lavoro congiunto del Ministero della Salute e del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'ISS con la collaborazione di:

- un Tavolo tecnico-scientifico di esperti regionali sul tema
- referenti per la medicina di genere della Rete degli Istituti di Ricovero e Cura a carattere scientifico (IRCCS) nonché dell'AIFA e dell'AGENAS



DDL Lorenzin Medicina di Genere nel S.S.N. italiano

LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3

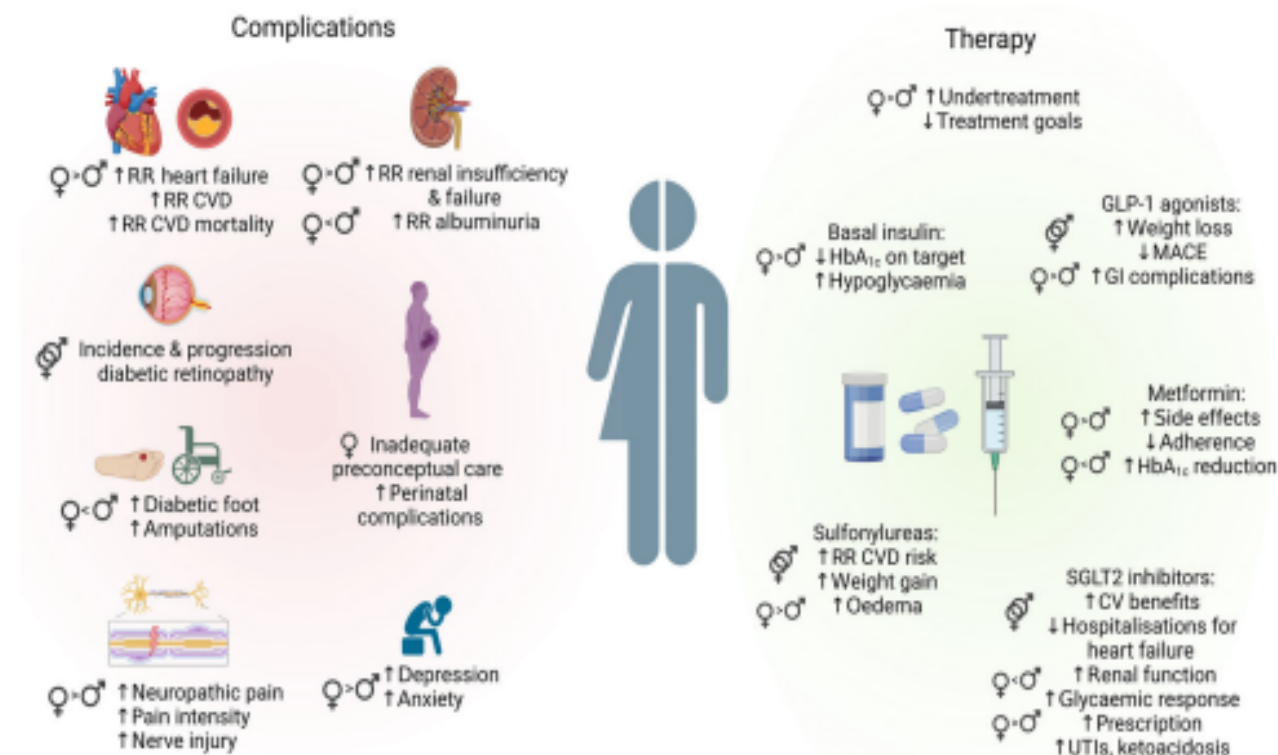
Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute. (18G00019) (GU Serie Generale n. 25 del 31-01-2018)

Note: Entrata in vigore del provvedimento: 15/02/2018

Articolo 3

Applicazione e diffusione della medicina di genere nel Servizio sanitario nazionale

Fig. 2 Illustration of the most important sex differences in the complications and possible effects of pharmacological therapy and management of patients with type 2 diabetes. CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; HF, heart failure; UTI, urinary tract infection. Figure created in [BioRender.com](https://www.biorender.com). This figure is available as part of a [downloadable slideset](#)



Fattori di rischio

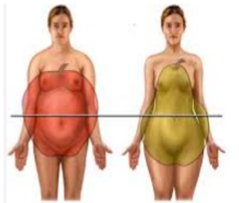
Insulinoresistenza



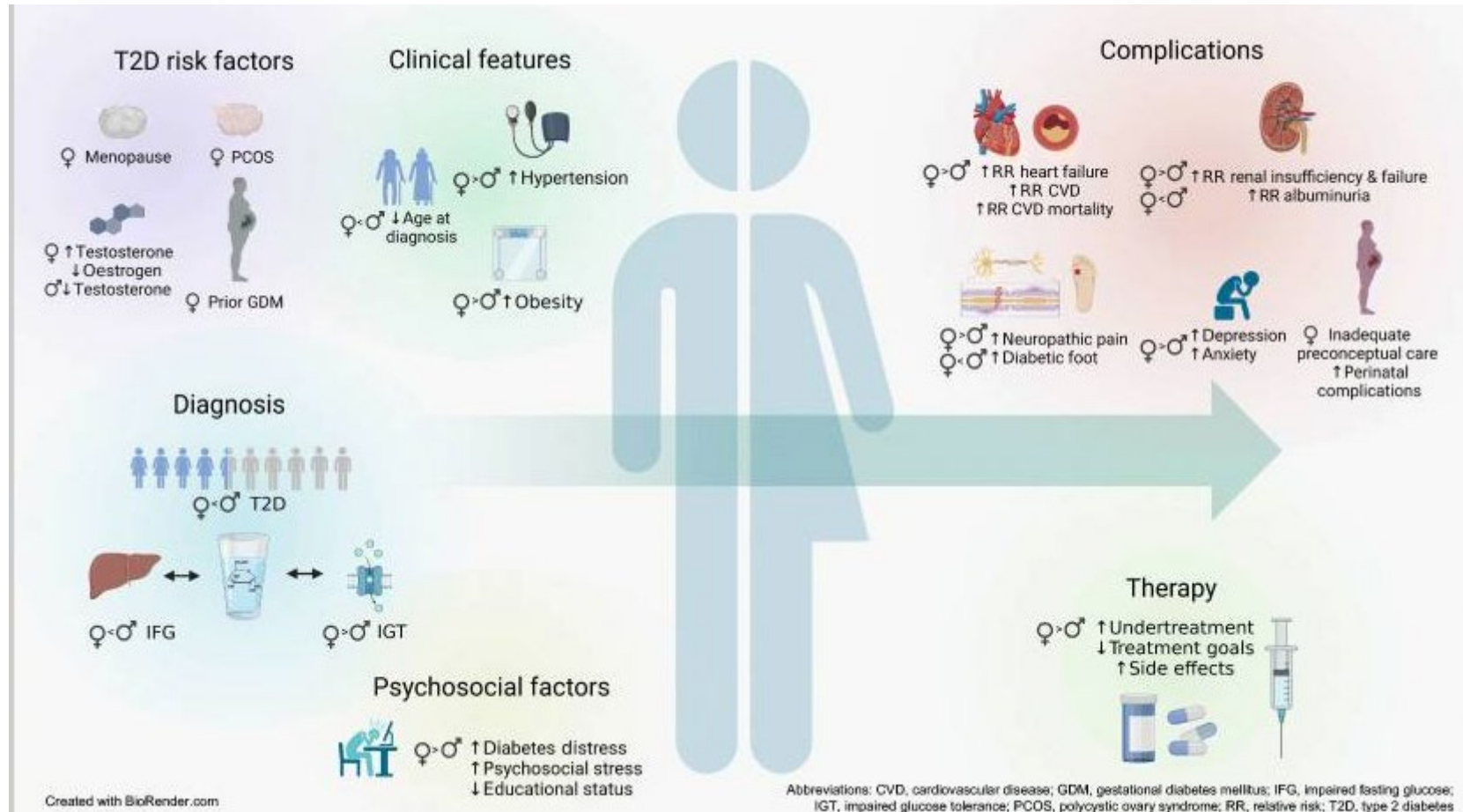
- Epoca premenopausale : maggiore insulinosensibilità e più bassi livelli di glicemia a digiuno e di HBA1C
- Epoca post-menopausale: PA, LDL, HBA1C aumentano e portano alla IGT e all'aumento di rischio CV
- NAFLD

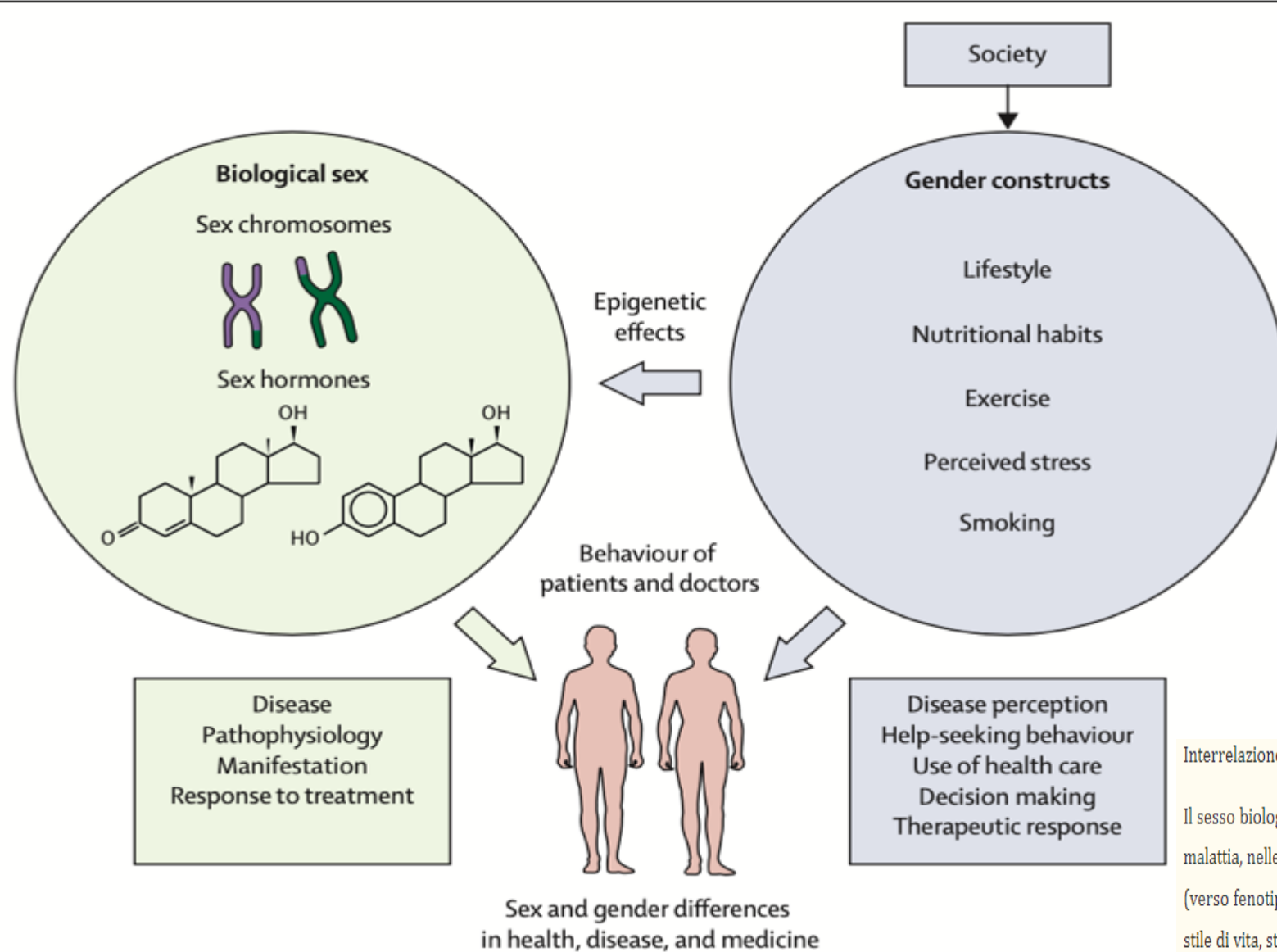
Obesità

- Al tempo della diagnosi nelle donne maggiore obesità
- Circonferenza vita e BMI associazione non lineare con mortalità in uomini e donne con DM ma il rischio di mortalità a un BMI più alto incrementa significativamente nelle donne
- In epoca premenopausale nonostante aumento di adiposità per un dato BMI, il rischio CV più basso che negli uomini
- Inattivazione cromosomica, grasso gluteo-femorale



Conclusioni: la NAFLD, inclusa la NAFLD più grave, è un fattore di rischio più forte per l'incidenza del diabete di tipo 2 nelle donne in premenopausa rispetto alle donne in postmenopausa o agli uomini; la protezione contro il diabete di tipo 2 è persa nelle donne in premenopausa con NAFLD.





Interrelazione tra sesso e genere nella salute, nelle malattie e nella medicina

Il sesso biologico causa differenze di sesso attraverso influenze genetiche e ormonali nella fisiopatologia della malattia, nelle manifestazioni cliniche e nella risposta al trattamento. Il sesso influenza anche i comportamenti (verso fenotipi più aggressivi o premurosi). D'altro canto, i comportamenti correlati al genere (ad esempio, fumo, stile di vita, stress percepito e abitudini alimentari) producono modifiche epigenetiche che modulano l'espressione del sesso biologico. I costrutti di genere determinano la percezione della malattia da parte dei pazienti, il comportamento di ricerca di aiuto e l'uso individuale dell'assistenza sanitaria. I costrutti di genere influenzano anche il processo decisionale e innescano diverse risposte terapeutiche da parte dei fornitori, influenzate dal genere.

ORIGINAL ARTICLE |  Open Access |    

Combining diabetes, sex, and menopause as meaningful clinical features associated with NASH and liver fibrosis in individuals with class II and III obesity: A retrospective cohort study

Violeta Raverdy, Estelle Chatelain, Guillaume Lasailly, Robert Calazzo, Jimmy Vandel, Helene Verkindt, Camille Marciniak, Benjamin Legendre, Pierre Bauvin, Naïma Oukhouya-Daoud ... [See all authors](#) ▾

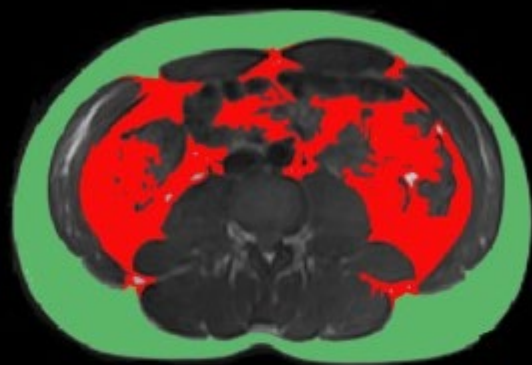
First published: 21 November 2023 | <https://doi.org/10.1002/oby.23904>

Conclusioni

Questo studio ha evidenziato una prevalenza notevolmente elevata di SLD avanzato dopo la menopausa nelle donne con diabete di tipo 2, associata a un profilo biologico epatico disfunzionale.

Questo studio di una grande coorte di malattia epatica steatosica (SLD) caratterizzata istologicamente potrebbe fornire una nuova visione dell'eterogeneità della malattia e suggerire nuove ipotesi per far progredire la medicina di precisione. I nostri risultati evidenziano l'importanza di considerare sesso/menopausa nell'indagine dei fattori di rischio per la progressione della SLD in individui con T2D e obesità. È probabile che varie popolazioni trarranno beneficio da farmacoterapie specifiche per le anomalie metaboliche e molecolari responsabili della loro SLD.

A



30 cm

B



30 cm

Visceral adipose tissue

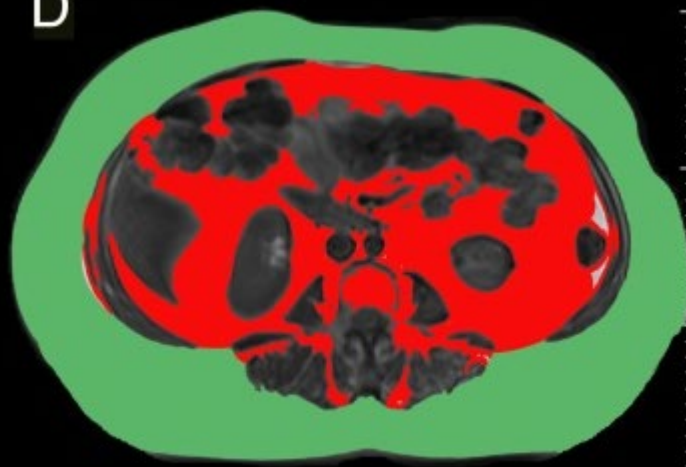
Subcutaneous adipose tissue

C



30 cm

D



30 cm

Potenziali differenze di sesso e genere negli effetti (avversi) dei farmaci ipoglicemizzanti e cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2

	Aderenza	Donne: meno aderenti alla terapia [96]
	Effetti collaterali	Donne: più soggette a effetti collaterali (ad esempio sintomi gastrointestinali) [96]; aumento del tasso di ospedalizzazione [97]
	Possibili effetti della programmazione fetale	Madre sottoposta a terapia con metformina: tassi più elevati di neonati SGA e di adiposità infantile, possibilmente con un rischio leggermente più elevato nei maschi [121]; padre sottoposto a terapia con metformina: esposizione associata a gravi difetti alla nascita, in particolare difetti genitali alla nascita nei maschi [122]
Sulfoniluree	Metabolismo del glucosio	Sesso maschile e BMI più basso: maggiore riduzione dell'HbA _{1c} , rischio di ipoglicemia simile [100]
	Risultato	Donne e uomini: rischio più elevato di CHD [101 , 102]
Tiazolidinedioni	Metabolismo del glucosio	Donne con obesità: maggiore riduzione dell'HbA _{1c} rispetto alla terapia con sulfonilurea [100]
	Effetti collaterali	Donne: le donne con obesità hanno un rischio più elevato di aumento di peso e rischio di edema [100]; rischio più elevato di fratture ossee; le donne con diabete di tipo 2 hanno un tasso di mortalità più elevato in terapia con rosiglitazone [62]. Uomini: il pioglitazone è correlato a un rischio moderatamente aumentato di cancro alla vescica [123]
SGLT-2i	Metabolismo del glucosio	Uomini: (tendenza) migliore risposta glicemica al trattamento [124]



Is it time to revise the fighting strategy toward type 2 diabetes? Sex and pollution as new risk factors

Michelangelo Barbieri ¹, Francesco Prattichizzo ², Rosalba La Grotta ², Giulia Matacchione ³, Lucia Scisciola ⁴, Rosaria Anna Fontanella ¹, Giovanni Tortorella ¹, Rosaria Benedetti ⁵, Vincenzo Carafa ⁶, Raffaele Marfella ¹, Antonio Ceriello ², Giuseppe Paolisso ⁷

Affiliations + expand

PMID: 38971321 DOI: 10.1016/j.arr.2024.102405

Free article

Abstract

Diabetes mellitus, a metabolic condition affecting around 537 million individuals worldwide, poses significant challenges, particularly among the elderly population. The etiopathogenesis of type 2 diabetes (T2D) depends on a combination of the effects driven by advancing age, genetic background, and lifestyle habits, e.g. overnutrition. These factors influence the development of T2D differently in men and women, with an obvious sexual dimorphism possibly underlying the diverse clinical features of the disease in different sexes. More recently, environmental pollution, estimated to cause 9 million deaths every year, is emerging as a novel risk factor for the development of T2D. Indeed, exposure to atmospheric pollutants such as PM_{2.5}, O₃, NO₂, and Persistent Organic Pollutants (POP)s, along with their combination and bioaccumulation, is associated with the development of T2D and obesity, with a 15 % excess risk in case of exposure to very high levels of PM_{2.5}. Similar data are available for plasticizer molecules, e.g. bisphenol A and phthalates, emerging endocrine-disrupting chemicals. Even though causality is still debated at this stage, preclinical evidence sustains the ability of multiple pollutants to affect pancreatic function, promote insulin resistance, and alter lipid metabolism, possibly contributing to T2D onset and progression. In addition, preclinical findings suggest a possible role also for plastic itself in the development of T2D. Indeed, pioneering studies evidenced that micro- or nanoplastics (MNP)s, particles in the micro- or nano- range, promote cellular damage, senescence, inflammation, and metabolic disturbances, leading to insulin resistance and impaired glucose metabolism in animal and/or in vitro models. Here we synthesize recent knowledge relative to the association between air-related or plastic-derived pollutants and the incidence of T2D, discussing also the possible mechanistic links suggested by the available literature. We then anticipate the need for future studies in the field of candidate therapeutic strategies limiting pollution-induced damage in preclinical models, such as SGLT-2 inhibitors. We finally postulate that future guidelines for T2D prevention should consider pollution and sex as additional risk factors to limit the diabetes pandemic.

ORIGINAL ARTICLE |  Open Access |    

Combining diabetes, sex, and menopause as meaningful clinical features associated with NASH and liver fibrosis in individuals with class II and III obesity: A retrospective cohort study

Violeta Raverdy, Estelle Chatelain, Guillaume Lasailly, Robert Caiazza, Jimmy Vandel, Helene Verkindt, Camille Marciniak, Benjamin Legendre, Pierre Bauvin, Naima Oukhouya-Daoud ... See all authors ▾

First published: 21 November 2023 | <https://doi.org/10.1002/oby.23904>

Conclusioni

Questo studio ha evidenziato una prevalenza notevolmente elevata di SLD avanzato dopo la menopausa nelle donne con diabete di tipo 2, associata a un profilo biologico epatico disfunzionale.

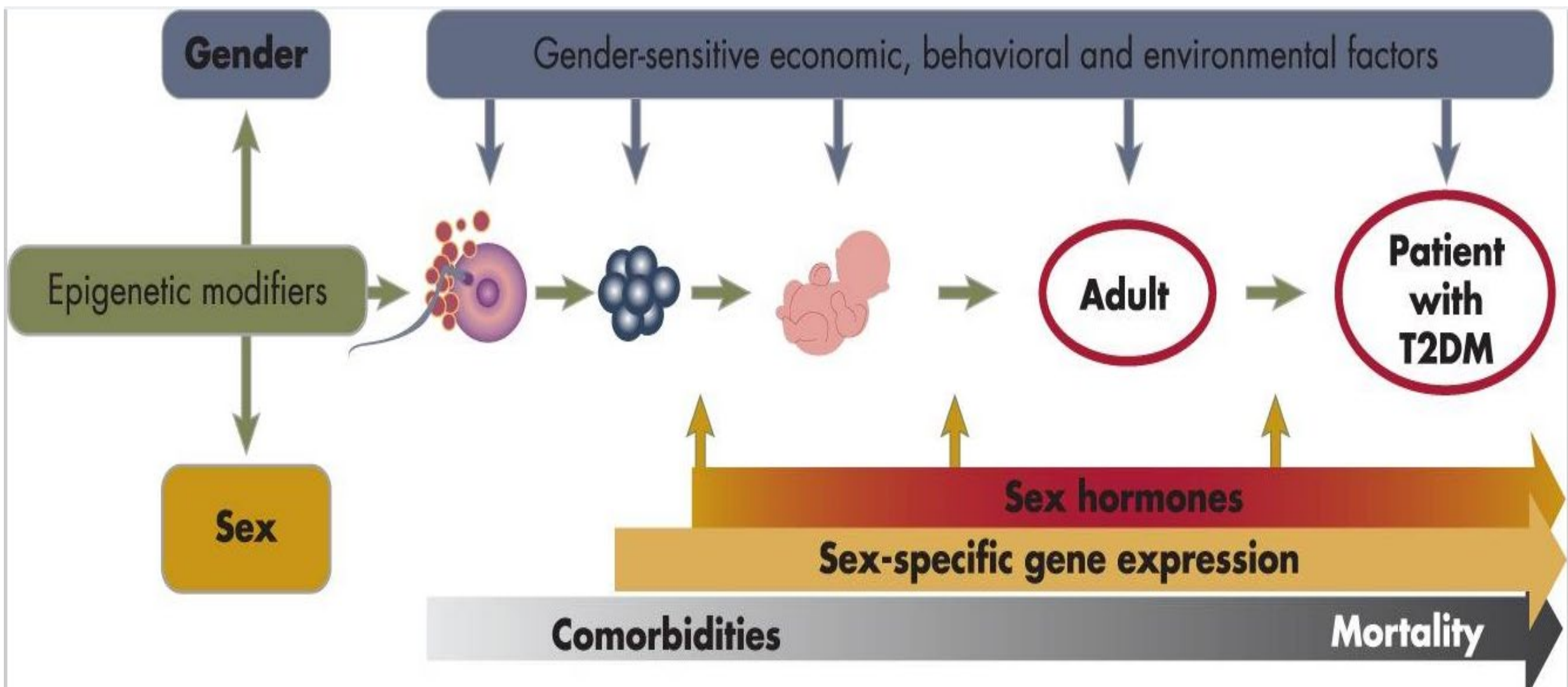
Questo studio di una grande coorte di malattia epatica steatosica (SLD) caratterizzata istologicamente potrebbe fornire una nuova visione dell'eterogeneità della malattia e suggerire nuove ipotesi per far progredire la medicina di precisione. I nostri risultati evidenziano l'importanza di considerare sesso/menopausa nell'indagine dei fattori di rischio per la progressione della SLD in individui con T2D e obesità. È probabile che varie popolazioni trarranno beneficio da farmacoterapie specifiche per le anomalie metaboliche e molecolari responsabili della loro SLD.

➤ [Pharmacoepidemiol Drug Saf.](#) 2023 Dec;32(12):1395-1405. doi: 10.1002/pds.5672. Epub 2023 Jul 31.

Sex disparities in treatment patterns after metformin initiation among patients with type 2 diabetes mellitus

Monika P Oktora ¹, Stijn de Vos ², Sieta T de Vries ¹, Eelko Hak ², Petra Denig ¹

Conclusions: Sex disparities were observed in treatment transitions after metformin initiation. Women more often switched treatment than men, which suggest that prescribers acknowledge more tolerance or other problems for metformin in women. Men intensified treatment earlier and at higher HbA1c levels, indicative of a higher need for treatment intensification.



Impatto e interazione per tutta la vita tra sesso e genere sullo sviluppo e gli esiti del T2DM: le condizioni sociali (in alto) e i fattori biologici (in basso) influenzano lo sviluppo delle cellule germinali, la programmazione fetale, il neonato, la pubertà, l'età riproduttiva, l'invecchiamento e la manifestazione del T2DM negli uomini e nelle donne, nonché la progressione delle sue complicazioni e comorbidità.

Diabetes prevalence

A

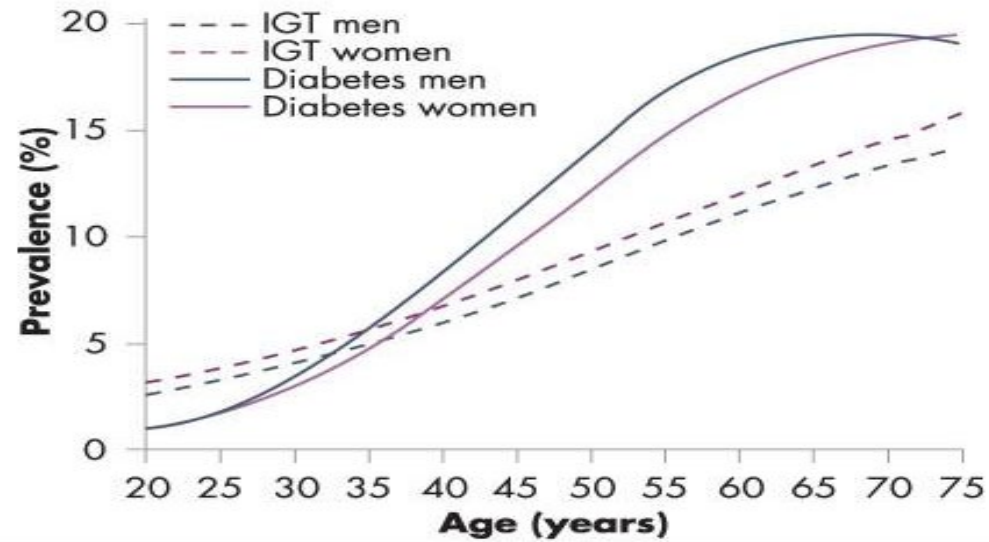
Women



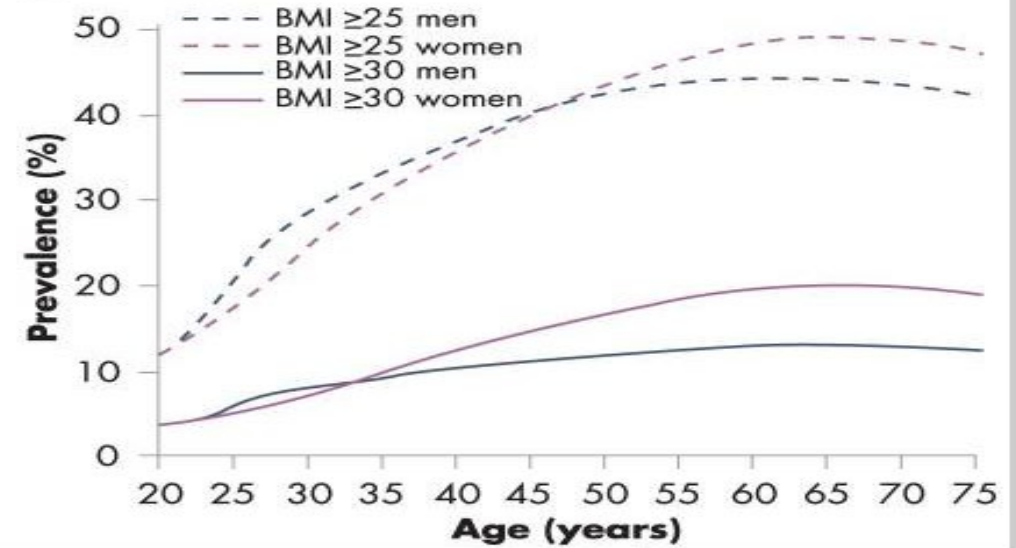
Men



B



C



Diabete mellito di tipo 2 e medicina di genere

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

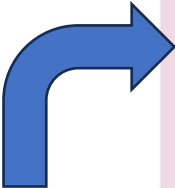
*Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana,
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"*

PREVALENZA DELLE ALTERAZIONI LEGATE AL SESSO IN PRESENZA DI DM2

DM2 e genere femminile



DM2 e genere maschile



- ↑ Alterata tolleranza glucidica (IGT)
- ↑ Circonferenza addominale
- Testosterone elevato
- ↑ Incidenza di complicanze macrovascolari (scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, ictus)
- ↑ ApoB
- ↑ Incidenza di cancro
- ↑ Incidenza di cancro del colon prossimale
- ↑ Incidenza di demenza associata a vasculopatie
- ↑ Mortalità
- ↑ Depressione
- ↑ Disturbi del comportamento alimentare (DCA)
- ↑ Ricorso alla chirurgia bariatrica
- ↑ Efficacia della Liraglutide (GLP1-agonista)

- ↑ Alterata glicemia a digiuno (IFG)
- Testosterone ridotto
- ↑ Incidenza di complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia, neuropatia)
- ↑ Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)
- ↑ Iperuricemia
- ↑ Sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (OSAS)
- ↑ Incidenza di cancro del colon distale
- ↑ Incidenza di cancro epatico
- ↑ Incidenza di alterazioni cognitive non associate a vasculopatie
- ↑ Calo ponderale dopo dieta ipocalorica
- ↑ Efficacia degli inibitori del SGLT-2

