



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

Facoltà di Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

**“DIFFERENZE DI GENERE NEL TRATTAMENTO E NEL CONTROLLO DEI  
FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI DIABETICI DI TIPO 2:  
RISULTATI DI UNO STUDIO CONDOTTO SU UNA POPOLAZIONE DI  
PAZIENTI GENOVESI”**

*Relatori: Prof. Andrea Stimamiglio*

*Prof. Carlo Maganza*

*Candidata: Irene Bevilacqua*

## Sex Disparities in the Treatment and Control of Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes

IOANNA GOUNI-BERTHOLD, MD<sup>1</sup>  
HEINER K. BERTHOLD, MD, PHD<sup>2</sup>  
CHRISTOS S. MANTZOROS, MD<sup>3</sup>

MICHAEL BÖHM, MD<sup>4</sup>  
WILHELM KRONE, MD<sup>1</sup>

**OBJECTIVE** — To assess whether sex differences exist in the effective control and medication treatment intensity of cardiovascular disease (CVD) risk factors.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** — We performed a cross-sectional analysis including 44,893 patients with type 2 diabetes (51% women). End points included uncontrolled CVD risk factors (LDL cholesterol  $\geq 130$  mg/dl, systolic blood pressure [SBP]  $\geq 140$  mmHg, and A1C  $\geq 8\%$ ) and the intensity of medical management in patients with uncontrolled CVD risk factors. Multiple-adjusted odds ratios were calculated after stratification for the presence of CVD (present in 39% of the patients).

**RESULTS** — Women with CVD were less likely to have SBP, LDL cholesterol, and A1C controlled and less likely to receive intensive lipid-lowering treatment. Women without CVD were less likely than men to have LDL cholesterol controlled with no differences in SBP or A1C control.

**CONCLUSIONS** — Women with diabetes and CVD have poorer control of important modifiable risk factors than men and receive less intensified lipid-lowering treatment.

*Diabetes Care* 31:1389–1391, 2008

### RESEARCH DESIGN AND METHODS

— This study is a cross-sectional trial in outpatients with type 2 diabetes using data from the DUTY registry (7). Data of 44,893 patients were obtained from 3,096 office-based physicians. End points included levels of modifiable CVD risk factors, i.e., most recent levels of systolic blood pressure (SBP), LDL cholesterol, and A1C (intermediate outcomes). These outcomes were analyzed as binary variables according to levels considered not in control and therefore requiring more action, as recommended by the American Diabetes Association (8). A second set of end points was defined to reflect the intensity of medication management strategies of the three outcomes for subjects with risk factor values at or above these cut points. For each CVD risk factor, we calculated the sex-specific proportion of the patients with levels not in control who were cur-

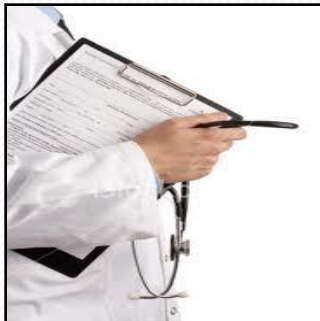
# SCOPO DEL LAVORO



## DIFFERENZE DI GENERE



1) Accuratezza nella registrazione dei dati



3) Valori medi e compenso fattori di rischio



PAS

2) Utilizzo del trattamento farmacologico



c-LDL



HbA<sub>1c</sub>



# **MATERIALI E METODI**

Studio osservazionale trasversale

Febbraio 2010 - marzo 2010

**20602** pazienti di **16** MMG (ASL 3 genovese)

# Tipologia query di estrazione dati

```
SELECT V_PAZIENTI.CODICE,  
(days(v_pazienti.datanasc, today())/365) AS Eta, v_pazienti.sesso  
  
, IF EXISTS (SELECT V_PROBLEMI.codice FROM V_PROBLEMI WHERE V_PROBLEMI.codice = v_PAZIENTI.Codice AND V_PROBLEMI.ICD9  
like '250%' ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF DIAG_DIABETE  
  
, IF EXISTS (SELECT V_ACCERTAMENTI.codice FROM V_ACCERTAMENTI WHERE V_ACCERTAMENTI.codice = v_PAZIENTI.CODICE AND  
(V_ACCERTAMENTI.ACCERTAMENTO like 'glicemia%' and V_ACCERTAMENTI.RISULTN between '126' and '200') group by  
V_ACCERTAMENTI.CODICE having count (ACCERTAMENTO) >=2 )  
or  
EXISTS (SELECT V_ACCERTAMENTI.codice FROM V_ACCERTAMENTI WHERE V_ACCERTAMENTI.codice = v_PAZIENTI.CODICE AND  
(V_ACCERTAMENTI.ACCERTAMENTO like 'glicemia%' and V_ACCERTAMENTI.RISULTN > '200') group by V_ACCERTAMENTI.CODICE having  
count (ACCERTAMENTO) >=1 )  
or  
EXISTS (SELECT V_ACCERTAMENTI.codice FROM V_ACCERTAMENTI WHERE V_ACCERTAMENTI.codice = v_PAZIENTI.CODICE AND  
((V_ACCERTAMENTI.ACCERTAMENTO like 'EMOGLOBINA GLI%' and V_ACCERTAMENTI.RISULTN >= 7) OR  
(V_ACCERTAMENTI.ACCERTAMENTO like 'EMOGLOBINA A%' and V_ACCERTAMENTI.RISULTN >= 7)) group by V_ACCERTAMENTI.CODICE  
having count (ACCERTAMENTO) >=1 )  
  
THEN 1 ELSE 0 ENDIF DIABETE,  
  
(select max (V_PROBLEMI.dataopen) FROM V_PROBLEMI WHERE V_PROBLEMI.codice = v_PAZIENTI.Codice AND V_PROBLEMI.ICD9 like  
'250%')  
_DATA_INIZ_DIABETE  
  
, IF EXISTS (SELECT V_PROBLEMI.codice FROM V_PROBLEMI WHERE V_PROBLEMI.codice = v_PAZIENTI.Codice AND  
V_PROBLEMI.PROBLEMA like '%ALTERATA GLICEMIA A DIG%' ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF DIAG_IFG
```

## Sex disparities in type 2 diabetes treatment

Table 1—Odds ratios (ORs) and 95% CIs between diabetic men and women for CVD risk factors not under control, as well as for intensity of medication management\* for each CVD risk factor among patients with levels not under control (unadjusted and adjusted estimates using male sex as the referent)

	With CVD (n = 9,521 men and 8,050 women)			Without CVD (n = 12,417 men and 14,905 women)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
CVD risk factors not in control (unadjusted)						
SBP $\geq$ 140 mmHg	1.20	1.12–1.27	<0.0001	1.08	1.03–1.13	0.003
LDL cholesterol $\geq$ 130 mg/dl	1.33	1.25–1.42	<0.0001	1.21	1.15–1.28	<0.0001
A1C $\geq$ 8%	1.04	0.97–1.11	0.32	1.01	0.95–1.07	0.82
CVD risk factors not in control (multiple adjusted)						
SBP $\geq$ 140 mmHg	1.19	1.11–1.29	<0.0001	1.0	0.95–1.06	0.99
LDL cholesterol $\geq$ 130 mg/dl	1.44	1.33–1.55	<0.0001	1.25	1.18–1.32	<0.0001
A1C $\geq$ 8%	1.15	1.06–1.25	0.0009	1.04	0.97–1.1	0.29
Intensity of medication management (unadjusted)						
$\geq$ 2 antihypertensive agents	1.09	1.02–1.16	0.014	1.19	1.12–1.26	<0.0001
$\geq$ 1 lipid-lowering drug	0.76	0.72–0.81	<0.0001	0.99	0.93–1.04	0.62
$\geq$ 2 oral antihyperglycemic agents or insulin	1.11	1.03–1.18	0.003	1.05	0.995–1.11	0.073
Intensity of medication management (multiple adjusted)						
$\geq$ 2 antihypertensive agents	0.998	0.92–1.08	0.97	1.01	0.95–1.08	0.71
$\geq$ 1 lipid-lowering drug	0.85	0.79–0.91	<0.0001	0.99	0.93–1.05	0.65
$\geq$ 2 oral antihyperglycemic agents or insulin	1.04	0.95–1.13	0.40	0.96	0.9–1.03	0.25

\*Outcomes analyzed as binary variables ( $\geq$ 140 vs. <140 mmHg for SBP,  $\geq$ 130 vs. <130 mg/dl for LDL cholesterol, and  $\geq$ 8.0 vs. <8.0% for A1C) according to the levels considered not in control and therefore requiring more action, as recommended by the American Diabetes Association. More intense medication management was defined as the use of two or more drug classes of antihypertensive agents for hypertension, of one or more lipid-lowering agents for lipid management, and of two or more oral agents or insulin for antihyperglycemic treatment.

codice	eta	sezzo	diag_diabete	diabete	data_iniz_diabete	mal_cardiovasc	v_diab_2009	v_diab_2008	mai_visti
PISTOCCHI	42	M	1	0	21/11/06	1	0	0	0
SALOMONE	50	M	1	0	12/10/01	1	0	0	0
PISTOCCHI	54	M	1	1	06/07/01	1	0	0	0
TRAVERSO	55	M	1	1	16/02/04	1	0	0	0
ODICINO	56	M	1	1	19/12/02	1	0	0	0
SANTINOLLI	56	M	1	1	08/10/04	1	0	0	0
BARISONE	57	M	0	1		1	0	0	0
ODICINO	58	M	1	1	16/07/03	1	0	0	0
SALOMONE	58	M	1	0	08/11/05	1	0	0	0
VALLARINO	58	M	1	0	15/09/98	1	0	0	0
BARISONE	58	M	1	1	21/10/00	1	1	1	0
BARISONE	58	M	1	0	14/02/07	1	1	0	0
BRASESCO	59	M	0	1		1	0	0	0
PICCO	59	M	1	1	28/05/01	1	1	0	0
SANTINOLLI	59	M	1	1	31/03/05	1	0	0	0
SCALA	59	M	1	1	01/03/97	1	0	0	0
SANTINOLLI	60	M	1	0	29/07/05	1	0	0	0
SCALA	60	M	1	1	18/09/06	1	1	0	0
PISTOCCHI	60	M	1	1	01/01/98	1	0	0	0

20602 righe  
70 colonne



1.188.577 dati disponibili

## 1695 pazienti diabetici di tipo 2

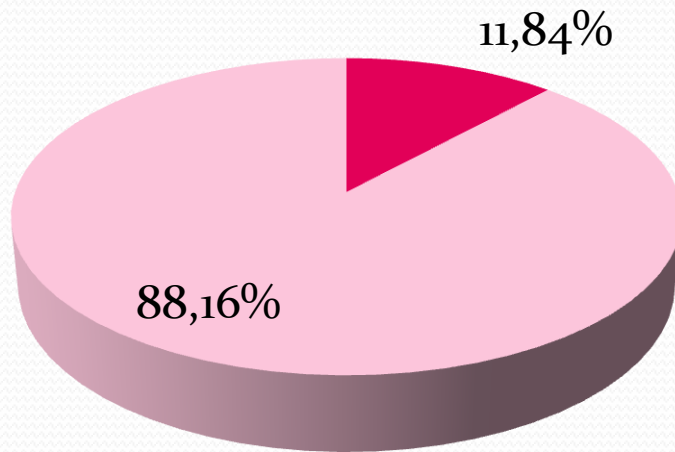
	<b>Con MCV</b>	<b>Senza MCV</b>	
Maschi	<b>154</b> (9,09%)	<b>730</b> (43,07%)	<b>884</b> (52,15%)
Femmine	<b>96</b> (5,66%)	<b>715</b> (42,18%)	<b>811</b> (47,85%)
	<b>250</b> (14,75%)	<b>1445</b> (85,25%)	<b>1695</b> (100%)



# RISULTATI

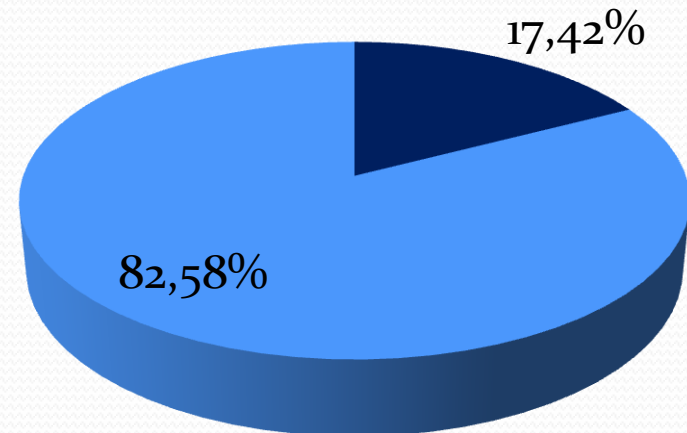
## Prevalenza malattia cardiovascolare (MCV)

Nel genere femminile



■ CON MCV ■ SENZA MCV

Nel genere maschile

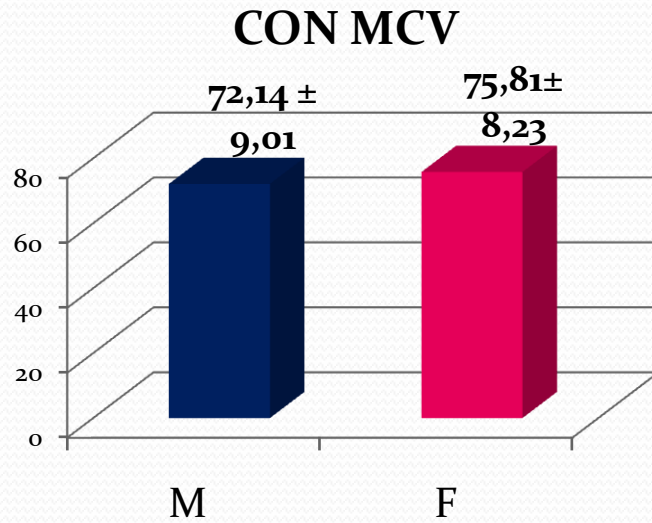


■ CON MCV ■ SENZA MCV

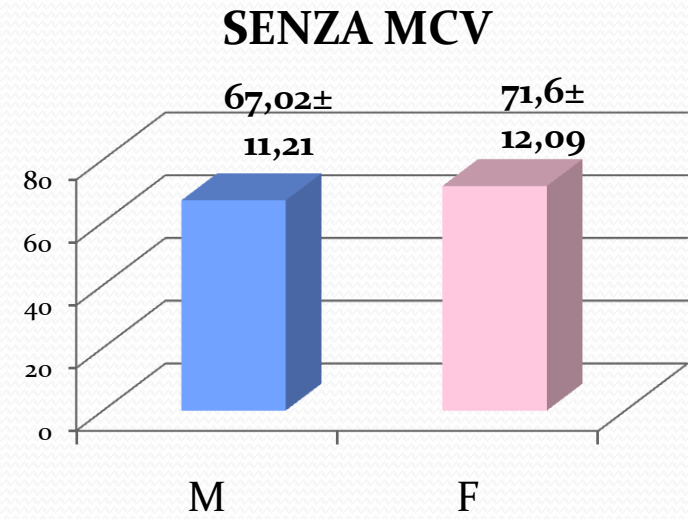
$$\chi^2 = 10,05$$

$$P = 0,001$$

## Età media in anni



Test t = -3,24  
P = 0,001



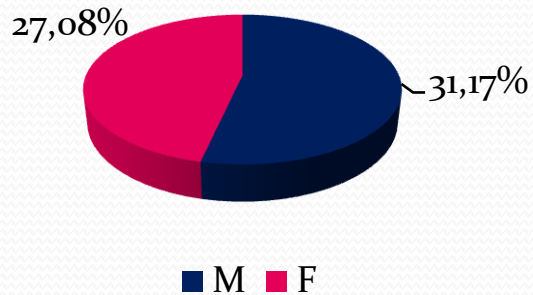
Test t = -7,47  
P = 0,000

# Tipo di trattamento del diabete

- NON FARMACOLOGICO: solo dieta
- FARMACOLOGICO:
  - ipoglicemizzanti orali
  - ipoglicemizzanti orali + insulina
  - insulina

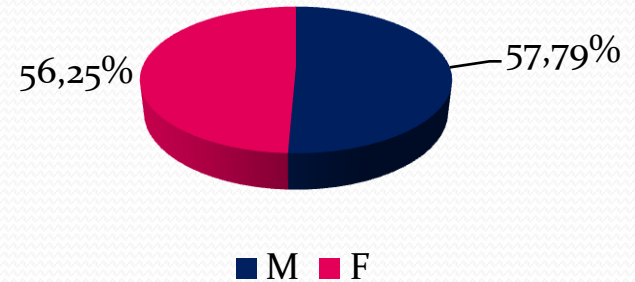
Differenze **solo** nei pazienti **con MCV**

## Dieta



$$\chi^2 = 5,95$$
$$P = 0,015$$

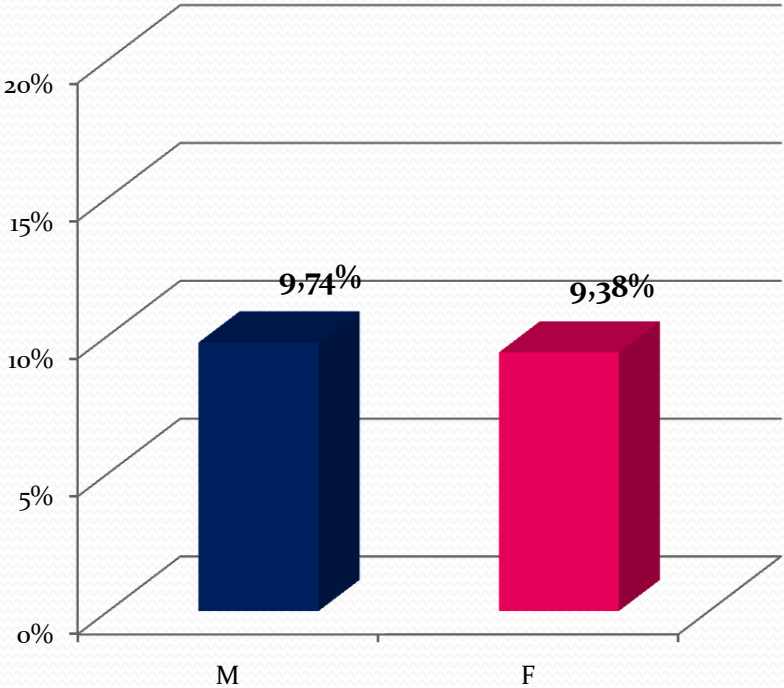
## Solo ipoglicemizzanti orali



$$\chi^2 = 8,08$$
$$P = 0,004$$

# Fumo di sigaretta

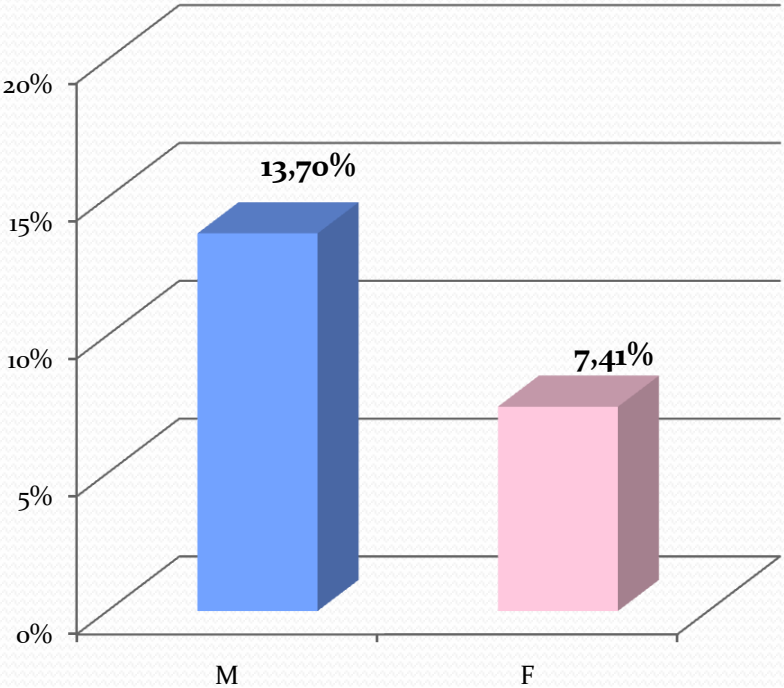
## Con MCV



■ M ■ F

$\chi^2 = 1,04$   
 $P = 0,31$  (n.s.)

## Senza MCV



■ M ■ F

$\chi^2 = 13,9$   
 $P = 0,0002$

## Media $\pm$ DS ultimo BMI misurato

CON MCV				SENZA MCV			
M (n = 154)	F (n = 96)	Test t di Student	P	M (n = 730)	F (n = 715)	Test t di Student	P
29,77 $\pm$ 4,85	28 $\pm$ 6,57	-0,93	0,36 (n.s.)	28,22 $\pm$ 4,29	28,67 $\pm$ 5,24	0,8	0,42 (n.s.)

Tutti i pazienti  $\longrightarrow$  SOVRAPPESO

BMI (Kg/ m <sup>2</sup> )	
< 18.5	SOTTOPESO
18.5 - 24.9	NORMOPESO
25.0 - 29.9	SOVRAPPESO
> 30.0	OBESO

# Obiettivi di attenzione

	CON MCV M: n = 154 (9,09%); F: n = 96 (5,66%)			SENZA MCV M: n = 730 (43,07%); F: n = 715 (42,18%)		
	Odd ratio (OR)	IC 95%	P	Odd ratio (OR)	IC 95%	P
<b>Registrazione valori PAS</b>	0,81	da 0,49 a 1,36	0,43 (n.s.)	0,71	da 0,58 a 0,88	0,001
<b>Registrazione valori colesterolo LDL</b>	1,37	da 0,77 a 2,21	0,32 (n.s.)	0,82	da 0,66 a 1,03	0,08 (n.s.)
<b>Registrazione valori HbA1c</b>	1,00	da 0,60 a 1,67	0,98 (n.s.)	0,79	da 0,64 a 0,97	0,02

A favore del genere femminile

	CON MCV M: n = 154 (9,09%); F: n = 96 (5,66%)			SENZA MCV M: n = 730 (43,07%); F: n = 715 (42,18%)		
	Odd ratio (OR)	IC 95%	P	Odd ratio (OR)	IC 95%	P
<b>Fattori di rischio non compensati</b>						
PAS $\geq$ 140 mm Hg	0,75	da 0,38 a 1,48	0,4 (n.s.)	0,91	da 0,68 a 1,22	0,55 (n.s.)
colesterolo LDL $\geq$ 130 mg/dl	0,93	da 0,32 a 2,74	0,9 (n.s.)	1,25	da 0,87 a 1,81	0,23 (n.s.)
HbA1c $\geq$ 8%	0,93	da 0,34 a 2,54	0,88 (n.s.)	0,87	da 0,58 a 1,33	0,53 (n.s.)
<b>Intensità del trattamento farmacologico</b>						
$\geq$ 2 farmaci antiipertensivi	1,04	da 0,55 a 1,94	0,91 (n.s.)	1,53	da 1,23 a 1,89	0,0001
$\geq$ 1 farmaco antidislipidemico	0,51	da 0,30 a 0,88	0,02	1,27	da 1,02 a 1,57	0,03
$\geq$ 2 farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina	1,35	da 0,74 a 2,48	0,32 (n.s.)	1,17	da 0,90 a 1,53	0,23 (n.s.)
$\geq$ 1 farmaco antiaggregante	0,64	da 0,35 a 1,15	0,13 (n.s.)	1,25	da 1,00 a 1,56	0,04

A svantaggio del genere femminile

A favore del genere femminile

## Media ± DS ultimo valore PAS misurato

CON MCV				SENZA MCV			
M (n = 154)	F (n = 96)	Test t di Student	P	M (n = 730)	F (n = 715)	Test t di Student	P
139,12 ± 17,54	137,07 ± 17,50	-0,67	0,5 (n.s.)	140,24 ± 15,95	138,88 ± 17,46	-1,01	0,27 (n.s.)

< 130 mm Hg \*

## Media ± DS ultimo valore c -LDL misurato

CON MCV				SENZA MCV			
M (n = 154)	F (n = 96)	Test t di Student	P	M (n = 730)	F (n = 715)	Test t di Student	P
100,39 ± 30,98	101,37 ± 35,33	0,14	0,88 (n.s.)	119,15 ± 34,38	123,34 ± 36,90	1,28	0,2 (n.s.)

< 100 mg/dl \*

## Media ± DS ultimo valore HbA1c misurato

CON MCV				SENZA MCV			
M (n = 154)	F (n = 96)	Test t di Student	P	M (n = 730)	F (n = 715)	Test t di Student	P
6,92 ± 1,22	6,90 ± 1,12	-0,09	0,92 (n.s.)	6,92 ± 1,30	6,93 ± 1,10	0,11	0,91 (n.s.)

≤ 7% \*

\* Obiettivi SID per pazienti diabetici



# CONCLUSIONI

Gruppo **con** malattia cardiovascolare:

- 1) non differenze significative per l' accuratezza nella registrazione dei dati;
- 2) non differenze significative nei trattamenti farmacologici:
  - antiipertensivo;
  - ipoglicemizzante;
  - antiaggregante;
- 3) trattamento meno intenso del c-LDL nelle donne ( $P = 0,02$ )  
(analogamente allo studio tedesco);
- 4) non differenze significative nel profilo rischio cardiovascolare;  
(a differenza dello studio tedesco);





## Gruppo **non** affetto da malattia cardiovascolare:

- 1) differenze significative per l'accuratezza nella registrazione dei dati (PAS e Hb glicata), a favore del genere femminile;
- 2) differenze di genere significative a vantaggio del genere femminile nella terapia:
  - antiipertensiva ( $P = 0,0001$ );
  - antidislipidemica ( $P = 0,03$ );
  - antiaggregante ( $P = 0,04$ );(a differenza dello studio tedesco) ;
- 3) non differenze di genere significative nel profilo di rischio cardiovascolare  
(a differenza dello studio tedesco).

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



Fernando Botero, *Una familia*