



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea specialistica in 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*

Anno Accademico 2010-2011

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	p. 4
<b>1- LA MEDICINA DI GENERE</b>	p. 7
<b>2- LA MALATTIA CARDIOVASCOLARE</b>	p. 11
<b>2.1 Epidemiologia</b>	p. 11
<b>2.2 Rischio di mortalità cardiovascolare</b>	p. 12
<b>2.2.1 Punteggi di rischio</b>	p. 12
2.2.1.1 <i>Framingham Risk Score</i>	p. 13
2.2.1.2 <i>Reynolds Risk Score</i>	p. 13
2.2.1.3 <i>Classificazione American Heart Association</i>	p. 14
2.2.1.4 <i>Rischio cardiovascolare globale</i>	p. 14
<b>2.3 Fattori di rischio per malattia cardiovascolare</b>	p. 16
2.3.1 <i>Fumo</i>	p. 17
2.3.2 <i>Dieta</i>	p. 19
2.3.3 <i>Alcol</i>	p. 20
2.3.4 <i>Attività fisica</i>	p. 21
2.3.5 <i>Obesità</i>	p. 22
2.3.6 <i>Adiposità addominale</i>	p. 23
2.3.7 <i>Ormoni sessuali e tessuto adiposo viscerale</i>	p. 24
2.3.8 <i>Ipertensione</i>	p. 25
2.3.9 <i>Dislipidemia</i>	p. 27
2.3.10 <i>Diabete mellito</i>	p. 28
2.3.11 <i>Sindrome metabolica</i>	p. 29
2.3.12 <i>Infiammazione/Proteina C-reattiva ad alta sensibilità</i>	p. 34
2.3.13 <i>Stato post-menopausale</i>	p. 35
2.3.14 <i>Evidenza di malattia vascolare subclinica/calcifificazione coronarica</i>	p. 35
2.3.15 <i>Stress</i>	p. 36
2.3.16 <i>Depressione</i>	p. 37
<b>3- DIABETE E MALATTIA CARDIOVASCOLARE</b>	p. 39
<b>3.1 Il diabete mellito</b>	p. 39
3.1.1 <i>Classificazione del diabete mellito</i>	p. 39
3.1.2 <i>Epidemiologia</i>	p. 41
3.1.2.1 <i>Nel mondo</i>	p. 41
3.1.2.2 <i>In Italia</i>	p. 41
<b>3.2 Il diabete mellito di tipo 2</b>	p. 45

3.2.1 Patogenesi	p. 46
3.2.2 Diagnosi	p. 48
3.2.3 Terapia del diabete mellito di tipo 2	p. 49
3.2.3.1 Controllo glicemico	p. 50
3.2.3.2 Interventi sullo stile di vita	p. 53
A Esercizio fisico	p. 53
B Terapia medica nutrizionale	p. 54
C Dieta	p. 54
D Cessazione del fumo	p. 56
3.2.3.3 Interventi farmacologici	p. 56
A Biguanidi	p. 57
B Acarbiosio	p. 57
C Tiazolidinedioni	p. 58
D Sulfoniluree e glinidi	p. 58
E Incretine	p. 59
F Insulina	p. 59
3.2.4 Complicanze del diabete mellito di tipo 2	p. 61
3.2.4.1 Prevenzione e gestione della malattia cardiovascolare nel paziente diabetico.	p. 62
A Valutazione del rischio cardiovascolare globale	p. 63
B Iperglicemia	p. 63
C Dislipidemia e suo trattamento	p. 63
D Ipertensione e suo trattamento	p. 65
E Farmaci antiaggreganti piastrinici	p. 67
<b>3.3 Fisiopatologia delle malattie cardiovascolari nel paziente diabetico</b>	p.68
3.3.1 Infiammazione	p. 68
3.3.2 Stress ossidativo	p. 69
3.3.3 Leucociti attivati	p. 71
3.3.4 Disfunzione delle cellule endoteliali	p. 71
3.3.5 Disfunzione delle cellule muscolari lisce	p. 74
3.3.6 Alterata funzione piastrinica	p. 75
3.3.7 Anomalie della coagulazione	p. 75
3.3.8 Alterazioni dei grandi vasi	p. 77
3.3.9 Alterazioni dei piccoli vasi	p. 78
<b>4- EFFETTI CARDIOVASCOLARI DEGLI ORMONI SESSUALI: DIFFERENZE DI GENERE</b>	p. 80
4.1 Effetti estrogeno mediati	p. 81

<b>4.2 Effetti mediati dal testosterone</b>	p. 83
<b>4.3 Effetti genere specifici degli ormoni sessuali nella progressione dell'aterosclerosi</b>	p. 84
4.3.1 <i>Effetti estrogeno-mediati</i>	p. 84
4.3.2 <i>Effetti testosterone-mediati</i>	p. 85
<b>4.4 Effetti di genere degli ormoni sessuali sui fattori di rischio cardiovascolari</b>	p. 87
4.4.1 <i>Metabolismo dei lipidi</i>	p. 88
4.4.2 <i>Obesità</i>	p. 89
4.4.3 <i>Metabolismo del glucosio</i>	p. 90
4.4.4 <i>Pressione arteriosa</i>	p. 90
<b>4.5 Terapia ormonale sostitutiva (ERT/HRT)</b>	p. 92
<b>4.6 Terapia androgenica</b>	p. 93
<b>SCOPO DEL LAVORO</b>	p. 94
<b>MATERIALI E METODI</b>	p. 99
<b>RISULTATI E DISCUSSIONE</b>	p. 104
<b>CONCLUSIONI</b>	p. 129
<b>APPENDICE 1</b>	p. 132
<b>Carta del rischio cardiovascolare</b>	
<b>Calcolo del punteggio individuale</b>	
<b>APPENDICE 2</b>	p. 139
<b>Tipologia della query effettuata</b>	
<b>APPENDICE 3</b>	p. 145
<b>Tabella BMI</b>	
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	p. 146

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito e le sue complicanze costituiscono ancora oggi una sfida per la medicina. Attualmente è in corso un'epidemia di diabete, con 177 milioni di diabetici in tutto il Mondo e secondo le stime la prevalenza raddoppierà entro il 2025, interessando anche i Paesi in via di sviluppo, a causa della pandemia di obesità, della diffusione di stili di vita inadeguati, della crescita e dell'invecchiamento della popolazione.

Nei prossimi anni assisteremo dunque ad un drammatico incremento delle complicanze del diabete e tra queste quella che ha il maggiore impatto in termini morbilità e mortalità (soprattutto nei pazienti diabetici di tipo 2 di entrambi i sessi), è senza dubbio la malattia cardiovascolare (1) (2). Diversi studi hanno dimostrato un aumento del rischio relativo di malattia cardiovascolare in pazienti con diabete di tipo 2 rispetto alla popolazione generale (3) (4) (5) (6) e questo aumento del rischio è maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Mentre la mortalità per malattie cardiovascolari sembra essere diminuita sia per la popolazione generale sia nei pazienti con diabete di tipo 2, (7) resta controverso se questo declino si possa riscontrare in entrambi i sessi. Infatti, l'analisi del National Health and Nutrition Examination Survey suggerisce che la mortalità per tutte le cause è in calo negli uomini ma non nelle donne con diabete di tipo 2 (8). Alcuni studi hanno riportato una maggiore mortalità a causa di malattia cardiovascolare nelle donne diabetiche di tipo 2 rispetto agli uomini, (9) (10) (11) (12), mentre altri hanno riscontrato un maggior tasso di mortalità negli uomini (13). Una recente analisi del Framingham Heart Study non ha evidenziato alcuna significativa differenza di sesso nella mortalità cardiovascolare nei pazienti con DM2 (2) (14).

La presenza di differenze di genere relative al rischio di malattia cardiovascolare e alla sua morbilità e mortalità nei pazienti diabetici di tipo 2, può essere spiegata in base alle differenze di genere nei fattori di rischio, tra cui iperglicemia, dislipidemia e ipertensione.

Il diabete di tipo 2 è una malattia associata a livelli di glicemia cronicamente aumentati, a seguito di carenza insulinica e resistenza all'insulina. Elevati livelli e ampie oscillazioni della glicemia a digiuno, della glicemia a due ore dal pasto e dell'emoglobina glicata sono tipiche dei pazienti con DM2 e queste caratteristiche contribuiscono allo sviluppo di complicanze microvascolari e macrovascolari (15)

(16) (17) (18), tuttavia, è ancora poco chiaro se le variazioni nella glicemia o dell'emoglobina glicata, differiscano nei due sessi e quale impatto possano avere sul rispettivo rischio di malattia cardiovascolare. I pochi studi che hanno esaminato direttamente le differenze di genere riguardanti la glicemia e il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2, hanno riportato un migliore controllo glicemico negli uomini rispetto alle donne. Il fatto che l'iperglicemia sia più comune nelle donne può essere sorprendente, visti gli effetti benefici degli estrogeni sull'iperglicemia, attraverso lo stimolo alla secrezione insulinica (19) (20) e sulla riduzione dell'incidenza di diabete di tipo 2 (21) (22). Tuttavia, alcuni studi hanno riportato che i livelli di estrogeni nelle donne con diabete di tipo 2, sono in declino prima della menopausa, (23) (24) suggerendo che, nel diabete di tipo 2, la perdita di ormoni sessuali femminili come fattore protettivo nei confronti delle malattie cardiovascolari, possa essere in parte spiegata con un declino dei livelli di estrogeni e quindi con la perdita della secrezione insulinica indotta dagli estrogeni.

La dislipidemia è una condizione associata al diabete, tanto che è stato coniato il termine "dislipidemia diabetica" con cui ci si riferisce alla dislipidemia aterogena che si presenta nelle persone con diabete di tipo 2, caratterizzata da elevati livelli di trigliceridi, particelle LDL e basse concentrazioni di colesterolo HDL. È stato riscontrato che bassi livelli di HDL-C ed elevati livelli di trigliceridi contribuiscono al rischio cardiovascolare nei diabetici di tipo 2 in generale, ma in maggiore misura nelle donne rispetto agli uomini (25) (26).

Diabete di tipo 2 ed ipertensione sono patologie strettamente correlate ed ambedue le condizioni incrementano significativamente il rischio di CVD. La riduzione della pressione arteriosa ha mostrato di migliorare la prognosi cardiovascolare in pazienti con T2DM (27) (28) (29) (30). Diversi studi hanno riscontrato che le donne con diabete di tipo 2 presentano valori più elevati di pressione sistolica e pressione diastolica (25) (31) (32) (33) e questo è piuttosto sorprendente, dato che nelle donne non diabetiche, fino alla menopausa, i livelli di pressione arteriosa sono inferiori rispetto ai maschi (34) (35) (36). Questa osservazione suggerisce che il diabete possa eliminare l'effetto protettivo del sesso femminile nei confronti dell'ipertensione.

Numerosi studi suggeriscono che nel diabete si verifica una condizione di squilibrio nei livelli di ormoni sessuali. In particolare, le donne con diabete di tipo 2 presentano comunemente un aumento dei livelli circolanti di testosterone, accanto ad una diminuzione dei livelli di estradiolo (23) (24) (37). In sintesi, questa alterazione dei livelli ormonali nelle donne, è responsabile di un profilo ormonale simile a quello maschile, con un maggiore rapporto testosterone/estrogeni. Pertanto il diabete mellito

di tipo 2 annulla la protezione normalmente garantita dagli ormoni sessuali femminili prima della menopausa.

Alcuni studi hanno dimostrato anche che le donne diabetiche sono meno trattate per diabete, dislipidemie, ipertensione, obesità e di conseguenza le probabilità di raggiungere gli obiettivi terapeutici sono minori rispetto agli uomini.

Sulla base di queste osservazioni, ci siamo proposti di valutare la presenza di differenze di genere nel livello di compenso e nel trattamento farmacologico dei fattori di rischio per malattia cardiovascolare, in una popolazione di pazienti genovesi, affetti da diabete di tipo 2.

## 1- LA MEDICINA DI GENERE

Fino alla metà del secolo scorso, anche in ambito medico, la donna era considerata una deviazione dalla norma, rappresentata dal maschio. Per anni alla donna è stato attribuito un unico ruolo, quello di madre e questo ha fatto in modo che anche la Medicina identificasse il concetto di salute femminile esclusivamente con la salute sessuale e riproduttiva della donna.

Durante la metà del XIX secolo si attribuiva alle funzioni biologiche della donna, la causa di disturbi psicologici e psichiatrici; era opinione diffusa che qualsiasi malattia che colpiva una donna, comportasse modificazioni nel funzionamento del suo sistema sessuale e che il funzionamento normale o disturbato del suo sistema sessuale influenzasse il corso di qualsiasi malattia, per quanto tale malattia potesse esserne indipendente.

Anche la ricerca ha trascurato la donna, concentrandosi raramente su problematiche di salute femminile non strettamente correlate alla riproduzione e quando ha preso in esame patologie che colpivano entrambi i sessi, l'interesse dei ricercatori è caduto prevalentemente sulla popolazione maschile. Spesso le donne sono state escluse o hanno partecipato in maniera limitata agli studi clinici a causa della difficoltà di interpretazione dei risultati, dovuta alla variabilità ormonale e per motivazioni etiche legate alla possibile gravidanza durante l'assunzione dei farmaci in studio (38).

Per molti anni le campagne di prevenzione si sono concentrate su patologie tipicamente femminili come il tumore della mammella o dell'utero, trascurando le patologie cardiovascolari che rappresentano la principale causa di morte per le donne di tutto il mondo.

Solo nelle ultime due decadi, la comunità medico-scientifica ha finalmente compreso che le differenze tra uomini e donne non sono limitate all'apparato riproduttivo, che il sesso influenza i meccanismi biologici dell'organismo a livello cellulare e molecolare (39) e che, a differenza del passato non è più possibile continuare a considerare l'uomo, come termine di riferimento per la ricerca medica e la pratica clinica.

Oggi sappiamo che le stesse malattie si manifestano in modo differente nei due sessi, i fattori di rischio differiscono, così come variano le risposte alla terapia farmacologica. Questa consapevolezza ha promosso, in Italia e negli altri Paesi sviluppati del mondo, la nascita di Società per la Medicina di genere.

I termini “sesso” e “genere” hanno un diverso significato a seconda del contesto nel quale vengono utilizzati.

Nelle scienze sociali per “genere” si intendono le differenze tra maschi e femmine, non attribuibili esclusivamente a fattori biologici o psicologici, ma soprattutto le influenze legate al contesto culturale, sociale e storico. In ambito biomedico questi termini sono stati utilizzati come sinonimi e il loro uso impreciso ha avuto importanti implicazioni nelle ricerche biomediche, nella pratica clinica e nell’approccio al trattamento farmacologico.

L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) descrive il “sesso” come ciò che è dato dalle caratteristiche biologiche che definiscono l’uomo e la donna e “genere” come il riferimento sociale di comportamenti, attività e attributi che una società considera specifici per l’uomo e per la donna (40).

L’OMS riconosce che il sesso ed il genere sono importanti determinanti della salute. Essi regolano le condizioni di salute e malattia degli uomini e delle donne pertanto, in ogni programma che riguarda la salute, le differenze di genere e di sesso devono essere considerate.

È noto che esiste una stretta relazione tra grado di eguaglianza fra sessi, livello di salute goduta e di qualità della politica sanitaria (41) (42).

Le ineguaglianze tra i sessi influenzano la capacità dei cittadini di soddisfare i bisogni in termini di salute e di fruire delle cure sanitarie. Tutte le società soffrono del problema della discriminazione sessuale, pur con gradi diversi (43) e questa disuguaglianza spesso impedisce alle donne di godere pienamente del loro diritto alla salute (41).

Nei paesi ad alto reddito, l’aumento della partecipazione femminile ai processi produttivi ha determinato un miglioramento delle condizioni finanziarie delle donne, del loro ruolo sociale, con notevoli benefici sullo stato di salute (44). Il lavoro fuori casa si associa a due importanti fattori per la salute: l’aumento dell’autostima e l’indipendenza economica. I vantaggi associati sono superiori agli effetti negativi che derivano dal ricoprire più ruoli e responsabilità (45) (46).

L’impegno delle donne nel mondo del lavoro non ha ridotto le responsabilità nei confronti degli impegni domestici (47) che sono caratterizzati dalla quotidianità, ripetitività, non procrastinabilità e, spesso, imprevedibilità; di conseguenza, il tempo libero delle donne non solo è limitato ma anche frammentato (48). Inoltre, la necessità di prendersi cura dei propri familiari può portare le donne a trascurare la propria salute.

L'aspettativa di vita delle donne è superiore a quella degli uomini è destinata ad aumentare ma, in molti casi, all'aumento della durata della vita media, non corrisponde una qualità della vita soddisfacente.

In Italia la durata della vita media nel 2006 ha raggiunto i settantanove anni per gli uomini e gli ottantaquattro anni per le donne; su una popolazione di circa sessanta milioni di persone, circa trentuno milioni sono donne e, di queste, circa dodici milioni hanno più di 50 anni di età.

L' O.M.S. (Organizzazione Mondiale della Sanità ) prevede che, entro il 2030, il numero delle donne over 50 nel mondo raggiungerà la cifra di un miliardo e duecento milioni circa.

Dall'analisi di questi dati, emerge l'importanza di occuparsi delle problematiche socio-sanitarie femminili per evitare che nell'arco di pochi decenni milioni di donne siano affette da temibili malattie cardio-cerebrovascolari, polmonari, metaboliche, neurodegenerative, con pesanti costi economici e sociali.

In base ai dati dell'indagine Istat presentata il 2 marzo 2008, l'8,3% delle donne italiane denunciava un cattivo stato di salute contro il 5,3% degli uomini. La disabilità risultava più diffusa tra le donne (6,1% vs. 3,3% degli uomini).e tra le malattie per le quali le donne presentavano una maggiore prevalenza rispetto agli uomini, figuravano il diabete (+9%) e l'ipertensione arteriosa (+30%) (49), importanti fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari.

In Italia, le donne che ogni anno muoiono a causa di malattie cardiovascolari sono circa 120.000. Nonostante questa evidenza, rimane la tendenza a considerare tale condizione specifica del sesso maschile.

Per molti anni, lo studio della malattia coronarica e dei suoi fattori di rischio ha interessato prevalentemente gli uomini, data la maggiore frequenza della malattia in età media, la comparsa in età più precoce rispetto alla donna e l'elevata letalità.

Per molti anni le malattie cardiovascolari sono state considerate un problema di salute di pertinenza "maschile" tanto da spingere Bernardine Healy, commentando due studi che riportavano come le donne affette da coronaropatia fossero curate meno e ricevessero interventi meno risolutivi ed aggressivi rispetto agli uomini, ad affermare provocatoriamente che la condizione di queste pazienti era simile a quella della giovane ragazza ebrea, Yentl, che nel racconto di Singer è costretta a travestirsi da uomo per ricevere un'educazione religiosa (50).

Fino alla menopausa, la frequenza della malattia e i livelli dei fattori di rischio sono più bassi rispetto agli uomini; con l'avanzare dell'età le differenze si riducono e i valori risultano simili o diventano più elevati rispetto a quelli riscontrati negli uomini. La sottostima del problema ha suggerito che "forse il più importante fattore di rischio

di cardiopatia ischemica nelle donne è la percezione sbagliata che la cardiopatia ischemica non sia una malattia delle donne". Infatti, uno studio condotto dall'American Heart Association, pubblicato su *Circulation* (51) nel febbraio 2005 ha mostrato che solo il 13% delle donne percepiva le malattie cardiovascolari come il più importante problema di salute da trattare e solo un terzo pensava che rappresentassero la principale causa di morte.

Questo studio conferma un dato già emerso da precedenti analisi e cioè che le donne continuano a ricevere le informazioni sulle malattie cardiovascolari dai mass-media, mentre solo il 24% delle intervistate le riceve dai medici. Inoltre, il riconoscimento dell'origine cardiaca del malessere femminile ha ancora tempi troppo spesso lunghi, i medici hanno una scarsa conoscenza degli aspetti peculiari delle malattie cardiovascolari che colpiscono il sesso femminile (52).

Le cause di questo fenomeno sono molteplici e non ancora note. È stato ipotizzato che il tempo tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi sia più lungo per le donne, con conseguente ritardo nell'inizio dei trattamenti (53).

Alcuni studi riportano che nelle donne i fattori di rischio sono spesso non riconosciuti e non adeguatamente trattati (54) (55). È anche possibile che la prognosi peggiore nel sesso femminile sia dovuta a differenze nella placca aterosclerotica, nella reattività coronarica e nella funzione endoteliale tra uomini e donne.

Come risulta dai dati di Health Search (HS), le donne sono le più numerose frequentatrici degli studi medici (58% degli accessi ambulatoriali): questo non dipende solo dal loro ruolo di curatrici familiari, ma anche dal fatto che si ammalano di più; inoltre, spesso si recano ai consultori, fanno prevenzione e a causa dell'assunzione di farmaci continuativi come i contraccettivi orali, hanno più spesso contatti regolari con i Medici di Medicina Generale (MMG) (56). È a questo punto che diventa necessario l'intervento dei MMG, i quali dovrebbero informare le donne sulla gravità e sull'importanza della prevenzione cardiovascolare.

Una maggiore sensibilizzazione femminile apporterebbe benefici alla salute delle donne ma anche a quella degli uomini, poiché le donne hanno un ruolo rilevante nell'influenzare le abitudini delle loro figlie e figli ed è noto che molte abitudini che favoriscono la comparsa delle malattie cardiovascolari siano acquisite proprio durante l'infanzia e l'adolescenza.

Inoltre, le donne sono spesso dei punti di riferimento per il mantenimento dello stato di salute dei familiari.

## **2- LA MALATTIA CARDIOVASCOLARE**

Il termine “malattia cardiovascolare” è un termine generico usato per descrivere una serie di patologie che colpiscono il cuore e i vasi sanguigni, come la malattia coronarica; le aritmie e le cardiopatie congenite.

Il termine "malattia cardiaca" è spesso usato in modo intercambiabile con "malattia cardiovascolare" - un termine che si riferisce generalmente a condizioni che comportano una riduzione del flusso o un'occlusione dei vasi sanguigni che può determinare infarto miocardico, angina o ictus.

### **2.1 Epidemiologia**

La malattia cardiovascolare, è stata la principale causa di morte, con tassi di mortalità più elevati nelle donne rispetto agli uomini fin dal 1984 (57); essa rappresenta la più comune causa di mortalità nelle donne in tutto il mondo, uccidendo più di sedici donne al minuto (58), più del cancro, della tubercolosi, dell'HIV/AIDS e della malaria combinati. Il 43% dei decessi negli uomini e il 54% dei decessi femminili in Europa sono ascrivibili a malattia cardiovascolare (59). In particolare, la malattia coronarica rappresenta il 21% dei decessi negli uomini e il 22% nelle donne, mentre l'ictus è una causa di morte più frequente nelle donne rispetto gli uomini (17% e 11%, rispettivamente), così come le altre malattie cardiovascolari (15% nelle donne e 11% negli uomini). L'ictus rappresenta la terza causa di morte negli uomini e la seconda nelle donne.

Si stima che entro il 2030, quasi 23,6 milioni di persone moriranno per malattie cardiovascolari, soprattutto per malattie cardiache e ictus che rappresenteranno le cause principali di morte. L'incremento percentuale maggiore si verificherà nell'area Mediterranea orientale, mentre il maggiore incremento nel numero dei decessi si verificherà nel sudest asiatico.

I tassi di mortalità aumentano in modo esponenziale con l'età (60). Tuttavia, nelle fasce di età più giovani la prevalenza delle malattie cardiovascolari è più bassa nelle donne rispetto agli uomini e il contrario avviene in età più avanzata. La prevalenza di ictus è leggermente maggiore negli uomini rispetto alle donne, a prescindere dall'età.

Negli uomini il dolore tipico della malattia cardiovascolare, spesso si presenta come un dolore retrosternale, costrittivo, alleviato dal riposo e dai nitroderivati (61). Le donne invece presentano segni e sintomi di malattia coronarica atipici, descritti come senso di costrizione o di pressione, non come dolore sulla parte sinistra del torace, del

dorso, alla spalla o dolore al braccio e sperimentano un sistema di allarme precoce caratterizzato da sintomi intermittenti che aumentano di frequenza e gravità già un mese prima di un infarto miocardico (62). Questi segni e sintomi atipici sono spesso sottovalutati dalle donne e dai loro medici curanti e spesso sottovalutati anche se correttamente riconosciuti.

E' meno probabile che le donne siano sottoposte ad un elettrocardiogramma entro dieci minuti dal ricovero in ospedale (25,2% vs 29,3% per gli uomini) e che vengano visitate da un cardiologo durante un ricovero ospedaliero (53,4% vs 63,4% per gli uomini). Il rischio di complicanze in ospedale, compresa la morte, è dal 15% al 20% più elevato per le donne rispetto agli uomini, in parte a causa di una maggiore comorbidità (63).

## **2.2 Rischio di mortalità cardiovascolare**

La conoscenza dei principali fattori di rischio è fondamentale per mettere in atto misure di prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Diversi studi hanno riportato che la mortalità cardiovascolare aumenta all'aumentare del numero di fattori di rischio presenti in un individuo.

Con un numero  $\leq$  a cinque fattori di rischio cardiometabolici, il rischio di mortalità generale per le donne varia dal 1,7% al 11,5% e risulta significativamente più elevato rispetto ai maschi che presentano un rischio che va da 1,1% al 5% ( $P < 0,001$ ) (64). Il numero dei fattori di rischio influenza anche il rischio di eventi cardiovascolari. Ad esempio il fatto di avere uno o due fattori aumenta il rischio di malattia cardiovascolare di più di tre volte, mentre un numero di fattori di rischio maggiore uguale a tre aumenta il rischio in modo significativo di quasi sei volte (62). Il rischio legato al diabete di tipo 2 è ancora maggiore: tre o più fattori di rischio sono associati ad un rischio relativo (RR) di trenta (65).

L'aspettativa di vita media è superiore di dieci anni per gli uomini e per le donne che hanno un profilo di rischio ottimale (rischio Framingham globale  $< 10\%$  e uno stile di vita sano, senza fattori di rischio) rispetto a quelli con due o più fattori di rischio maggiori, all'età di cinquanta anni (66).

### **2.2.1 Punteggi di rischio**

I punteggi di rischio sono stati creati per la valutazione del rischio di malattia cardiovascolare e per la gestione dei fattori di rischio.

### 2.2.1.1 Framingham Risk Score

L'indice di rischio di Framingham usa età, sesso, fumo, pressione sanguigna e livelli di colesterolo per predire il rischio cardiovascolare nella popolazione generale. Il Framingham risk score (FRS), calcola il *risk score* ottenuto dalla somma del punteggio attribuito ai singoli fattori di rischio presenti e fornisce stime del rischio di eventi coronarici stratificando i soggetti in tre categorie di rischio: basso (< 10% il rischio di un evento in 10 anni), intermedio (10% -20% del rischio) e alto (> 20% del rischio). Sebbene il FRS sia ampiamente utilizzato nella popolazione generale per determinare la prognosi e la necessità di intervento, il valore di questo punteggio è meno chiaro nei giovani pazienti, nelle donne e nei soggetti con una storia familiare di malattia coronarica precoce (67).

Inoltre, gli outcome di malattia coronarica sono limitati ad infarto miocardico e a morte cardiaca in pazienti non affetti da diabete mellito di tipo 2 o da malattia coronarica.

Pollin et al. (68) hanno esaminato i fattori di rischio di CVD di una coorte di 8936 donne, utilizzando il FRS tradizionale.

Sebbene la maggior parte dei soggetti sia stata inserita nel gruppo a basso rischio, il 39% è risultato in sovrappeso e il 35% obeso, con il 55% con un giro vita > 35 pollici. In effetti, il 19% del gruppo a basso rischio e il 41% del gruppo a rischio intermedio aveva un numero di fattori di rischio metabolici maggiore o uguale a tre. Molte delle donne considerate a basso rischio dal FRS avevano un rischio significativo di sindrome metabolica e CVD.

### 2.2.1.2 Reynolds Risk Score

Ridker et al. (69) hanno derivato e convalidato il Reynolds Risk Score analizzando trentacinque fattori di rischio in 24558 donne statunitensi inizialmente sane, dell'età di quarantacinque anni, seguite per dieci anni per eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus ischemico, rivascolarizzazione coronarica e morte cardiovascolare). Il modello, che includeva età, pressione sistolica, fumo e colesterolo HDL (c -HDL), emoglobina glicata se diabetiche, proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) ed anamnesi familiare positiva per infarto prima dei sessanta anni, ha riclassificato dal 40% al 50% delle donne inizialmente classificate nel gruppo a rischio intermedio dal FRS, in categorie di rischio superiore o inferiore, con il 98% di accuratezza (70).

### *2.2.1.3 Classificazione American Heart Association*

L'American Heart Association ha riconosciuto i limiti del Framingham Risk Score e nel 2007, ha aggiornato la classificazione del rischio CVD per le donne (71).

La categoria ad alto rischio include ora le donne con malattia coronarica nota, diabete mellito e malattia arteriosa periferica, così come le donne con malattia renale cronica e un FRS a dieci anni superiore al 20%. Il gruppo di rischio ottimale comprende donne con stili di vita sani, l'assenza di qualsiasi fattore di rischio e un FRS di < 10% (71).

Lo scopo di stabilire il livello di rischio è di prevedere modalità di attuare strategie di prevenzione e di gestione (cioè modificare lo stile di vita o la farmacoterapia).

Pazienti considerati a basso rischio dal FRS ricevevano con minore probabilità dei pazienti a rischio intermedio o alto, istruzioni su dieta ed attività fisica ( $P < 0,05$ ). Per valutare ulteriormente l'effetto delle disparità di genere sulla valutazione e sulla prevenzione della malattia cardiovascolare, è stato condotto uno studio sperimentale online su medici selezionati in modo casuale (300 medici di medicina generale, 100 ginecologi e 100 cardiologi). Questo studio è stato condotto utilizzando un questionario standardizzato per sondare la loro consapevolezza e l'adesione alle linee guida per malattia cardiovascolare (72).

I ricercatori hanno rilevato una maggiore probabilità che i medici riassegnassero donne a rischio intermedio alla categoria a basso rischio, piuttosto che uomini a rischio intermedio, ad una categoria di rischio inferiore ( $p < 0,001$ ) e che le donne hanno ricevevano un minor numero di raccomandazioni per la prevenzione rispetto agli uomini. Lo stesso avveniva con la terapia ipolipemizzante (67% vs 54% per gli uomini;  $P = NS$ ), antiaggregante (91% vs 77% per gli uomini;  $P < 0,01$ ) e con i consigli sullo stile di vita (73).

### *2.2.1.4. Rischio cardiovascolare globale*

Il rischio cardiovascolare globale assoluto è la probabilità di essere colpiti da un evento fatale o non fatale coronarico o cerebrovascolare nei successivi dieci anni. È costruito sulla base di otto fattori di rischio (età, sesso, abitudine al fumo, diabete, colesterolemia totale e HDL, pressione sistolica, terapia antipertensiva). Esso è un indicatore che permette di valutare la probabilità di ammalare di un evento cardiovascolare maggiore conoscendo il livello di alcuni fattori di rischio.

Negli ultimi anni è stata abbandonata l'idea di identificare le persone a rischio sulla base dei fattori considerati singolarmente, ma viene presa in considerazione la loro valutazione globale. L'uso del rischio globale assoluto rispetta l'eziologia

multifattoriale della malattia cardiovascolare: il suo valore viene stimato per ogni individuo a partire dai principali fattori di rischio presenti. Inoltre offre opzioni multiple al trattamento delle persone con rischio aumentato: la modificazione di ciascuno dei singoli fattori può influenzare in maniera prevedibile il rischio assoluto. Per valutare il rischio globale assoluto si utilizzano funzioni matematiche che elaborano dati derivanti da studi longitudinali, condotti su gruppi di popolazione seguiti nel tempo. La validità di queste funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione che le ha generate e degli individui a cui vengono applicate.

Le funzioni di rischio includono tre elementi:

- valori di popolazione dei fattori di rischio (ad esempio, la media dei valori di colesterolemia e di pressione arteriosa nella popolazione)
- coefficienti di rischio (fattori moltiplicativi) che attribuiscono un peso eziologico a ogni singolo fattore
- probabilità di sopravvivere senza la malattia da parte della popolazione stessa.

Tutte queste componenti cambiano da popolazione a popolazione, in particolare se si confrontano popolazioni che vivono culture molto diverse fra loro, ma anche nel confronto di coorti generazionali diverse. Ha rilevanza inoltre la numerosità delle coorti utilizzate per derivare le funzioni: più ampi sono i campioni, maggiore è il numero di eventi verificatisi e più stabili e affidabili sono le stime.

Da queste funzioni sono stati elaborati due strumenti di valutazione del rischio globale assoluto: le carte del rischio cardiovascolare e il punteggio individuale che in Italia vengono utilizzate nell'ambito del Progetto Cuore, coordinato dall'Istituto Superiore della Sanità, con lo scopo di valutare il rischio delle malattie ischemiche del cuore nella popolazione.

Le carte del rischio sono classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio (età, sesso, diabete, fumo, pressione sistolica e colesterolemia totale).

Il punteggio individuale offre, invece, una valutazione più precisa, perché considera valori continui per alcuni fattori di rischio, cioè l'età, la colesterolemia totale, HDL e la pressione arteriosa sistolica; include, inoltre, nella stima la terapia anti-ipertensiva, considerando che il valore di pressione sistolica registrato non è naturale ma dovuto anche al trattamento specifico; la terapia anti-ipertensiva è anche un indicatore di ipertensione arteriosa di vecchia data.

Per questo motivo, la carta del rischio e il punteggio individuale possono dare risultati diversi (vedi Appendice 1).

**Tabella 1:** confronto fra carta del rischio cardiovascolare e punteggio individuale

	<b>CARTA</b>	<b>PUNTEGGIO</b>
<b>Età</b>	40-69	35-69
<b>Fattori di rischio</b>	Età, Pressione arteriosa sistolica, Colesterolemia totale, Fumo, Diabete	Età, Pressione arteriosa sistolica, Colesterolemia totale, Fumo, Diabete, HDL, terapia anti-ipertensiva
<b>Pressione arteriosa sistolica, Colesterolemia totale, HDL</b>	Categorico	Continuo
<b>Rischio</b>	Categorico	Continuo

I soggetti con almeno due fattori di rischio (che secondo il Progetto Cuore hanno un rischio intermedio), in presenza di segni strumentali di aterosclerosi preclinica (IMT > 1 mm o PCA, o ABI < 0.9 o ridotta FMD) si collocano ad un livello di rischio molto più elevato. Tali soggetti necessitano di una strategia di prevenzione più aggressiva e di misure farmacologiche anche se in tal senso il consenso non è ancora unanime (74).

### 2.3 Fattori di rischio per malattia cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari hanno un'eziologia multifattoriale pertanto più fattori di rischio contribuiscono contemporaneamente al loro sviluppo. I fattori di rischio sono caratteristiche che aumentano la probabilità di insorgenza della malattia e vengono tradizionalmente suddivisi in:

- non modificabili;
- modificabili (con cambiamenti dello stile di vita e terapia farmacologica).

I più importanti fattori di rischio non modificabili sono:

- **età:** il rischio aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, in particolare dopo i 65 anni, essendo la malattia aterosclerotica una patologia cronic-degenerativa. In particolare, con l'età aumenta l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e la produzione di radicali tossici dell'ossigeno che favoriscono la disfunzione endoteliale e l'innescano di fenomeni apoptotici;

-  **Sesso:** gli uomini sono più a rischio delle donne, ma nella donna il rischio aumenta sensibilmente dopo la menopausa, a causa della carenza di estrogeni che determina modificazioni sfavorevoli dell'assetto lipidico;

-  **fattori genetici e familiarità:** diversi studi epidemiologici hanno evidenziato una predisposizione familiare alla malattia coronarica che sarebbe determinata dall'interazione tra ereditarietà a carattere poligenico e fattori ambientali. Si considera a rischio un individuo in cui un familiare di primo grado abbia presentato un evento coronarico ad un'età < 55 anni se uomo e < 60 anni se donna.

I principali fattori di rischio modificabili sono:

- **obesità**
- **stile di vita**
- **ipertensione**
- **dislipidemie**
- **insulino-resistenza/diabete**
- **dieta**
- **inattività fisica**

Ai classici fattori di rischio, oggi si sono aggiunti fattori di rischio “emergenti”, che comprendono condizioni come adiposità addominale, infiammazione, stress e depressione, che hanno notevole impatto sul rischio cardiovascolare.

Ad eccezione dello stato post-menopausale e del rischio correlato agli ormoni sessuali, questi fattori di rischio sono gli stessi per uomini e donne, ma differiscono per il grado di rischio associato (ad esempio, la presenza di diabete determina un rischio maggiore nelle donne rispetto agli uomini).

Nei paragrafi successivi vengono esaminate le principali condizioni modificabili che influenzano il rischio cardiovascolare.

### *2.3.1 Fumo*

E' ormai noto che il fumo predispone all'aterosclerosi (75) (76). Dal Nurses 'Health Study che includeva più di centoventimila infermiere sane, è emerso che quattro o cinque sigarette al giorno raddoppiavano quasi il rischio, mentre venti sigarette al giorno aumentavano il rischio di sei volte (77). La nicotina attiva il sistema simpatico adrenergico con conseguente aumento della frequenza cardiaca, del lavoro cardiaco, della pressione arteriosa e possibile riduzione del flusso coronarico per

vasocostrizione. Il monossido di carbonio agisce con un meccanismo tossico diretto sull'endotelio che diventa più permeabile alle lipoproteine, e provoca ipossia relativa secondaria all'aumento della carbossiemoglobina.

C'è uno stretto legame tra consumo di tabacco, aumento dell'ossidazione del colesterolo LDL (LDL-C), aggregazione piastrinica ed alterazioni endoteliali (78).

Rispetto alle non fumatrici, le donne fumatrici muoiono 14,5 anni prima (79).

Ogni anno, negli Stati Uniti, 178.000 donne muoiono a causa del fumo di sigaretta.

Uno studio caso-controllo su donne di età inferiore a 44 anni (n = 448), ha rilevato che le probabilità di avere un infarto miocardico sono fortemente associate al numero di sigarette/die, con un rischio di 2,47 (95% CI, 1,12-5,45) per le che fumavano da 1 a 5 sigarette al giorno, passando a un rischio di 74,6 (IC 95%, 33-169) per coloro che fumavano più di 50 sigarette al giorno rispetto alle non fumatrici (n = 1728) (80).

Secondo il CDC, smettere di fumare riduce il rischio di malattia coronarica, ictus, patologie vascolari periferiche malattie cardiache e di recidiva di infarto (81). Quasi un terzo degli internisti e metà dei ginecologi interpellati nell'ambito del New York Staten Women and Heart Disease Physician Education Initiative non sapevano che l'uso del tabacco è stato la principale causa di infarto miocardico in donne giovani.

Inoltre solo il 66% degli internisti e il 55% dei ginecologi ha raccomandato alle pazienti fumatrici di smettere (82).

L'esposizione regolare al fumo passivo aumenta il rischio di malattia cardiovascolare del 25%. (76).

Il World Health Report del 2002 ha stimato che nei paesi sviluppati, oltre il 20% di eventi cardiovascolari è dovuto al fumo (83).

Lo studio caso-controllo INTERHEART ha stimato che il 29% dei casi di infarto in Europa occidentale sono dovuti al fumo e che fumatori ed ex fumatori presentano un rischio quasi doppio rispetto ai non-fumatori (84).

Le donne presentano maggiori difficoltà a smettere di fumare, uno dei motivi può essere legato alla preoccupazione di aumentare di peso.

Il fumo di sigaretta riduce i livelli di estrogeni endogeni nelle donne e aumenta anche il rischio di menopausa precoce che di per sé è un fattore predisponente per malattia cardiovascolare.

Il fumo induce effetti cardiovascolari e polmonari più dannosi nelle donne rispetto agli uomini. Una possibile spiegazione è dovuta alle dimensioni delle arterie coronarie e dei polmoni che sono inferiori nelle donne e quindi a parità di quantità di fumo, i danni a carico degli organi sono maggiori nel sesso femminile.

### 2.3.2 Dieta

Gli effetti benefici della dieta mediterranea, composta da un'alta percentuale di frutta e verdura su colesterolo totale, colesterolo LDL, pressione arteriosa ed infarto miocardico sono ben noti (85). Nel Lyon Heart Study, 600 donne e uomini sono stati casualmente assegnati al braccio trattato con dieta mediterranea o al gruppo di controllo e dopo ventisette mesi è stata riscontrata una differenza significativa riguardante la mortalità e la morbilità cardiovascolare così come la mortalità totale, in favore del gruppo con dieta mediterranea (86).

I meccanismi alla base di tali effetti benefici sono molteplici e la dieta deve essere sempre associata a cambiamenti dello stile di vita, all'esercizio fisico e ai farmaci, se necessario.

Questi effetti positivi sono probabilmente gli stessi sia negli uomini sia nelle donne, ma non è ancora stato condotto un numero di indagini genere-specifiche sufficientemente ampio (87) (88).

La dieta è influenzata anche dalle abitudini alimentari del gruppo etnico e dalle differenze geografiche (89)

In diversi studi, è stato riscontrato che un cambiamento delle abitudini dietetiche modifica il rischio. Cambiamenti nella quantità e qualità dei grassi assunti, hanno determinato un miglioramento del profilo lipidico (90)

La pressione arteriosa è stata ridotta, diminuendo l'introito di sodio (91), aumentando l'assunzione di potassio (92) e seguendo una dieta a basso contenuto di sale e ricca di frutta e verdura (Dietary Approaches to Stop Hypertension diet) (93).

Questi risultati, tuttavia, sono basati su trial con partecipanti ben motivati in ambienti controllati.

Uno studio randomizzato controllato sull'intervento dietetico in donne in post-menopausa, di età compresa tra 50 e 79 anni (n = 48.835), seguite per 8 anni, non ha riscontrato variazioni significative nell'incidenza di eventi coronarici (hazard ratio [HR] = 0,97; 95% CI, 0,90-1,06), ictus (HR = 1,02; 95% CI, 0,90-1,15), o malattia cardiovascolare (HR = 0,98; 95% CI, 0,92-1,05) e ha riscontrato solo una diminuzione molto piccola di alcuni fattori di rischio cardiovascolare (LDL-C, P < 0,05; pressione diastolica e il fattore VII-c, P < 0,001) (94).

Van Dam et al. (95) hanno osservato che l'assunzione di modelli dietetici sfavorevoli, è associata all'età, ad un basso livello di istruzione, ad una minore attività fisica e al fumo di sigaretta.

Un recente studio condotto da ricercatori italiani su 47749 volontari (15171 maschi e 32578 femmine) tra 35 e 74 anni, ha evidenziato che le donne la cui dieta

comprendeva cibi ad alto indice glicemico avevano un rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare 2,24 volte più alto rispetto a quelle con una dieta a basso indice glicemico mentre non è stata riscontrata alcuna relazione tra indice glicemico dei carboidrati consumati e rischio cardiovascolare negli uomini. Questo diverso effetto potrebbe essere dovuto a differenze di genere nel metabolismo del glucosio e delle lipoproteine

### 2.3.3 Alcol

L'assunzione di moderate quantità di alcol può essere protettiva, ma un'eccessiva assunzione è deleteria (96) (97).

Il tipo di alcol non è importante quanto la quota consumata. Un'assunzione giornaliera bassa-moderata, regolare può essere protettiva, mentre il consumo cronico di quantità elevate di alcol e il binge drinking sono dannosi per cuore e fegato ed associati ad un maggiore rischio di eventi cardiovascolari. Un consumo basso-moderato di alcool è definito come uno standard di un bicchiere al giorno per le donne e due per gli uomini poiché le donne metabolizzano l'alcol più lentamente rispetto agli uomini. Un bicchiere standard è definito come 12 g di alcol, che equivalgono a 15 cl di vino. Studi condotti su donne sia in pre-menopausa sia in post-menopausa hanno riferito che il consumo moderato di alcool può aumentare il colesterolo HDL e diminuire il colesterolo LDL (98) (99), confermando l'effetto protettivo di un'assunzione moderata di alcol.

Il consumo moderato di vino rosso produce una serie di benefici che comprendono tutte le fasi del processo aterosclerotico, dall'aterogenesi all'occlusione dei vasi. Alcuni componenti del vino rosso, soprattutto il resveratrolo e altri composti polifenolici, possono diminuire lo stress ossidativo, migliorare l'efflusso di colesterolo dalle pareti dei vasi (soprattutto aumentando i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità) e inibire l'ossidazione delle lipoproteine, l'accumulo di macrofagi ricchi di lipidi e la formazione di cellule schiumose. Questi componenti possono anche aumentare la biodisponibilità di ossido nitrico, impedendo lo sviluppo della disfunzione endoteliale, riducono la viscosità del sangue, migliorano la sensibilità all'insulina, contrastano l'iperattività piastrinica, inibiscono l'adesione delle piastrine a superfici rivestite di fibrinogeno e diminuiscono i livelli plasmatici di fattore von Willebrand, fibrinogeno e fattore di coagulazione VII. Inoltre sembrano favorire la modulazione genetica delle proteine fibrinolitiche. (100)

Uno studio condotto da Costanzo et al. ha dimostrato che in pazienti con malattie cardiovascolari, il consumo moderato di alcol (5-25 g/die) è risultato

significativamente associato ad una minore incidenza di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. (101)

#### 2.3.4 Attività fisica

In uno studio prospettico osservazionale, è stato accertato che un minore livello di esercizio fisico è associato ad un aumento del rischio di infarto miocardico e ictus di 4,7 volte, indipendentemente da altri fattori di rischio vascolare (102).

Poco più della metà degli adulti statunitensi si impegna in qualche tipo di attività fisica. Il grado di attività fisica diminuisce con l'età, solo il 40% dei soggetti svolge regolare attività fisica all'età di 75 anni e oltre (103).

L'attività fisica regolare è definita come un'attività di intensità moderata per più di trenta minuti al giorno, per più di 5 giorni alla settimana, o attività fisica intensa per più di venti minuti al giorno o per più di tre giorni alla settimana. Uno studio di dodici anni di follow-up in Svezia ha registrato una diminuzione del 41% del rischio di sviluppare malattia coronarica in uomini e donne che effettuano attività fisica almeno due volte a settimana (HR = 0,59; 95% CI, 0,37-0,95), anche dopo l'aggiustamento per età, status socio-economico, fumo e indice di massa corporea (BMI) (104).

Gli effetti benefici dell'esercizio fisico sul profilo di rischio cardiovascolare sono meno marcati nelle donne che negli uomini, con minori incrementi del colesterolo HDL e perdita di peso derivante da forme di esercizio simili (105). Tuttavia, nel Nurses' Health Study, due aspetti sono risultati particolarmente importanti: camminare a ritmo sostenuto conferisce lo stesso beneficio dell'attività fisica intensa e donne sedentarie che divengono attive in fasi tardive della vita, ottengono vantaggi analoghi alle donne che sono state sempre attive (106).

La prova da sforzo è l'indagine meno costosa, meno invasiva e più utilizzata per identificare la presenza di malattia coronarica (107). Gulati et al. (108) hanno rilevato che l'attività fisica, misurata in termini di capacità di esercizio, è un forte predittore indipendente di tutte le cause di morte in donne asintomatiche, dopo aggiustamento per i fattori di rischio cardiaco tradizionali.

Per ogni aumento di una unità metabolica equivalente (MET) della capacità di esercizio, c'è stato un 17% di riduzione del tasso di mortalità. Rispetto al gruppo > 8 MET, il rischio di mortalità raddoppia nei gruppi con MET da 5 a 8 (FRS adjusted HR = 1,9; 95% CI, 1,3-2,9) (P = 0,002) ed è triplicato per quelli della categoria più bassa <5 MET (FRS adjusted HR = 3,1; 95% CI, 2,0-4,7) (P ~≤ 0.001) (107). Ogni aumento della capacità di esercizio di un MET, conferiva un miglioramento del 12% in termini di sopravvivenza in uno studio su uomini sintomatici (109).

Pertanto, il miglioramento dell'attività fisica attraverso l'allenamento, migliora la prognosi, come indicato dalla significativa riduzione di tutte le cause di mortalità cardiovascolare tra gli uomini seguiti per cinque anni (44% di mortalità riduzione del rischio, 95% CI, 0,25-0,59) (110).

### *2.3.5 Obesità*

L'obesità è un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare (111).

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, ci sono attualmente più di un miliardo di adulti in sovrappeso, 300 milioni dei quali obesi (112). In tutto il mondo, il 30% delle donne è in sovrappeso (40% uomini) e 27% sono obese (uomini 24%) (83). L'obesità può essere misurata in vari modi; il BMI è il più comunemente usato e, anche se ancora molto diffuso, molti esperti hanno messo in dubbio la sua capacità di prevedere il rischio cardiovascolare (113).

Il BMI non distingue la percentuale di grasso in relazione alla massa magra e quindi un elevato indice di massa corporea dovuto ad aumenti della massa magra ottenuti con l'esercizio fisico, può essere falsamente interpretato come un aumento del rischio cardiovascolare, mentre in realtà dovrebbe contribuire alla riduzione del rischio (113) (114).

Lo studio INTERHEART, ha arruolato quasi 30.000 uomini e donne in 52 paesi, ha riscontrato che un rapporto vita-fianchi superiore al cut-off di 0,83 per le donne e 0,9 per gli uomini determina un aumento di 3 volte il rischio di infarto miocardico nella popolazione (84).

Per sottolineare l'importanza di combattere l'obesità addominale come strategia per prevenire la malattia coronarica, il Women's Lifestyle and Health Cohort Study su 50.000 donne svedesi seguite per dieci anni ha dimostrato che la circonferenza della vita (HR = 1,9; 95% CI, 1,1-3,3) e il rapporto vita-fianchi (HR = 1,9; 95% CI, 1,2-3,2) erano legati ad un maggiore rischio di malattia coronarica di quanto non fosse il BMI (HR = 1,5; 95% CI, 1,0-2,4), anche dopo aggiustamento per fattori confondenti. (115)

Le donne con obesità addominale, ma con normale BMI erano ad alto rischio di sviluppare malattia coronarica (36,3/100000), mentre le donne con elevato BMI (> 24,0), ma con scarsa obesità centrale (rapporto vita-fianchi < 0,75) avevano un rischio minore di CHD (24,4/100000).

Il Nurses' Health Study ha ipotizzato la presenza di un gradiente di rischio coronarico, in cui le donne con peso corporeo maggiore presentano un rischio di malattia cardiovascolare tre volte maggiore rispetto alle donne magre (116). Molti studi si sono

concentrati sulla differente distribuzione del grasso con un rischio cardiaco maggiore per la morfologia di tipo androide rispetto a quella di tipo ginoide (117).

In generale le misurazioni della piega cutanea contribuiscono solo marginalmente a migliorare la previsione del rischio di cardiopatia ischemica definita in termini di indice di massa corporea (BMI), ma l'obesità centrale, misurata sulla base dello spessore della plica cutanea subscapolare è predittiva ed indipendente dal BMI (117).

Nel Regno Unito, l'obiettivo di BMI raccomandato è compreso tra 18.5 e 24.9 Kg/m<sup>2</sup> e la circonferenza addominale dovrebbe essere < 80 cm per la donna e < 94 cm per l'uomo (118).

### 2.3.6 Adiposità addominale

L'obesità addominale è un importante predittore indipendente di malattia cardiovascolare e diabete mellito di tipo 2. Già cinquanta anni fa, il dottor Jean Vague (119) un clinico francese, descrisse due fenotipi predominanti di distribuzione dell'adipe: il tipo *androide*, caratterizzato dalla distribuzione del grasso a livello della parte superiore del corpo, di tipo centrale-addominale e *ginoide*, con distribuzione del grasso nella parte inferiore del corpo, di tipo gluteo-femorale.

Vague ha osservato che il fenotipo androide aveva maggiore probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari, ipertensione non controllata e diabete mellito di tipo 2. Ricerche successive hanno confermato che insulino-resistenza e alterazioni dei lipidi possono riguardare anche l'obesità centrale.

Un eccesso di tessuto adiposo, dotato di attività endocrina, conduce all'eccessiva produzione di sostanze biologicamente importanti come le adipochine (comprese adiponectina, leptina, fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ , interleuchina-6) con importanti funzioni infiammatorie e immunitarie (120). Le donne hanno livelli di adiponectina maggiori rispetto agli uomini (media geometrica [interquartile range], 11.1 [8,5-14,9] vs 7.2 [5,2-9,6] pg / ml,  $p < 0,05$ ) (121). L'adiponectina stimola lo smaltimento del glucosio e contribuisce all'ossidazione degli acidi grassi e questo spiegherebbe le sue proprietà antiaterogene ed antidiabetiche (122) e a sua volta spiega la forte associazione tra alti livelli di adiponectina e basso rischio di alterata tolleranza glucidica e diabete mellito di tipo 2, in particolare nelle donne. Lo studio di coorte Hoorn nei bianchi ha riscontrato un elevato grado di associazione tra livelli di adiponectina e rischio di alterata tolleranza glucidica e diabete di tipo 2 negli uomini e nelle donne (123). Nelle donne, elevati livelli di adiponectina (Media [SO] 24,78 [5,72] pg/ml) sono stati fortemente associati a basso rischio di alterata tolleranza al glucosio (Odds ratio [AOR] = 0.28, IC 95%, 0.160.48) mentre l'associazione risultava

non significativa negli uomini (AOR = 0,90, 95% CI, 0,51-1,61). Risultati simili sono stati riscontrati per l'associazione tra livelli di adiponectina e rischio di DM2 nelle donne (AOR = 0.15; 95% CI, 0,06-0,39) e negli uomini (AOR = 0.52; 95% CI, 0,23-1,18). Le concentrazioni di adiponectina circolanti, diminuiscono all'aumentare del deposito di grassi, mentre quelle di altre adipochine aumentano (124).

Rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo (SAT), il grasso viscerale (VAT) è metabolicamente più attivo e ha quindi una maggiore attività endocrina (125).

Gli acidi grassi liberi, insieme a mediatori infiammatori prodotti dal tessuto adiposo viscerale (VAT), vengono immessi nella circolazione portale.

Questo ulteriore afflusso contribuisce all'insorgenza del diabete attraverso i suoi effetti ossidativi sulle cellule muscolari lisce e sul fegato, con conseguente aumento di insulino-resistenza epatica e ridotto smaltimento del glucosio (126).

In uno studio trasversale condotto su 52 uomini e donne di colore, Banerji et al. (127) hanno trovato un coefficiente di correlazione lineare tra VAT e lo smaltimento del glucosio insulino-mediato, sia negli uomini (- 0,53,  $p < 0,002$ ) sia nelle donne (- 0,55;  $P > 0,01$ ).

Le donne hanno più SAT e meno VAT degli uomini (128). Il SAT è considerato protettivo perché agisce come un deposito non tossico per lo stoccaggio di acidi grassi esterificati, come indicato dalla disfunzione metabolica osservata in pazienti con lipodistrofia, nella quale SAT è assente (125).

Uno studio su quindici donne obese che si sono sottoposte a liposuzione (cioè, rimozione del SAT) ha rilevato che, dopo l'intervento, i parametri metabolici non hanno presentato miglioramenti (129).

L'obesità può essere l'unico fattore di rischio che, quando prevenuto o curato, può ridurre in modo sostanziale non solo il rischio di malattia cardiovascolare e di diabete di tipo 2, ma anche il rischio di sviluppare i fattori di rischio, come l'ipertensione e iperlipidemia.

### *2.3.7 Ormoni sessuali e tessuto adiposo viscerale*

In una casistica di settantotto donne che individua gli ormoni sessuali come causa di fondo della sindrome metabolica, è stato dimostrato che il testosterone libero ha sia un rapporto sia indiretto sia diretto con l'accumulo di VAT e finisce per determinare l'espressione di fattori di rischio per infarto miocardico e insulino-resistenza (130). L'influenza del testosterone nell'accumulo di VAT emerge dagli aumenti della circonferenza della vita e del rapporto vita-fianchi, osservati in donne affette da iperandrogenismo (131) (132), mentre incrementi del VAT sono stati riscontrati in

donne in pre-menopausa (133) e post-menopausa (134) che ricevevano terapia testosterone, riduzione del VAT sono state osservate in donne con diminuzioni di IVA sono state rilevate nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico in terapia con antiandrogeni (135).

### *2.3.8 Ipertensione*

Negli Stati Uniti, un adulto su tre ha ipertensione non controllata (136).

Una meta-analisi di dati prospettici raccolti da oltre un milione di adulti (40-69 anni) ha dimostrato che un incremento di 20 mmHg di pressione sistolica o di 10 mmHg della pressione diastolica, rispetto ai valori abituali di pressione arteriosa, raddoppia la mortalità per malattia coronarica (137). Ictus e malattia coronarica aumentano di tre volte nelle donne con pressione sistolica > 185 mmHg rispetto a donne con pressione sistolica < 135 mmHg (138). Il VII JNC (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) raccomanda livelli di pressione arteriosa < 140/90 mmHg in tutti i pazienti ipertesi e < 130/80 mmHg nei pazienti diabetici e in altri gruppi ad alto rischio cardiovascolare, obiettivo condiviso da molte società nazionali.

Il trattamento dell'ipertensione è attualmente lo stesso per entrambi i sessi e consiste, nella maggior parte dei casi, nella farmacoterapia associata a modifiche dello stile di vita. I farmaci di prima linea sono gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) o i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARBs) se gli ACE inibitori non sono tollerati, diuretici e calcio-antagonisti. Nei casi in cui la risposta è insufficiente, possono essere impiegati altri farmaci. Le donne riferiscono con maggiore frequenza rispetto agli uomini tosse con gli ACE inibitori ed edema periferico con i bloccanti i canali del calcio.

L'ipertensione costituisce un fattore di rischio particolarmente importante per le donne, perché è molto diffuso ma potenzialmente modificabile. In base alle evidenze fornite dal National Health and Nutrition Examination Survey, gli uomini tendono ad avere valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica superiori rispetto alle donne fino all'età di cinquantanove anni, quando aumenta la prevalenza di ipertensione nelle donne (139). La prevalenza di ipertensione nei neri americani, che è tra le più alte del mondo, è particolarmente elevata nelle donne (140) e in particolare nei soggetti obesi (141).

Differenze di genere nell'ipertensione possono essere parzialmente spiegate dagli effetti degli ormoni sessuali, ma a questo proposito esistono ipotesi contrastanti. Uno studio ha riportato livelli di pressione arteriosa superiori nelle donne in post-

menopausa rispetto alle donne in premenopausa (40% vs 10%,  $P < 0,001$ ) (142), ma questo aumento legato alla menopausa potrebbe essere dovuto all'aumento di peso e alla diminuzione dell'attività fisica in questa fase della vita della donna. Per quanto riguarda le cause di ipertensione secondaria, l'ipertensione nefrovascolare dovuta a displasia fibromuscolare, è una malattia più comune nelle giovani donne (143) (144); inoltre, le malattie vascolari del collagene, come il lupus eritematoso sistemico, che sono più comuni nelle donne, possono portare al coinvolgimento renale e successivamente ad ipertensione (143). Anche l'uso di contraccettivi orali può essere correlato ad ipertensione (142). L'entità dell'aumento della pressione arteriosa varia con il variare delle dosi di estrogeni e progestinici (145). I meccanismi che determinano ipertensione nel corso della terapia con contraccettivi orali comprendono: aumento del volume plasmatico, aumento del peso corporeo, insulino-resistenza e sintesi epatica di angiotensinogeno.

Sono state riportate differenze di genere anche nell'elasticità della parte delle grandi e piccole arterie (146). Recentemente, i ricercatori hanno riferito che i farmaci antipertensivi hanno effetti diversi sulla pressione e questo determina migliori esiti cardiovascolari (147).

È noto che più di un gene è responsabile dell'ipertensione (148) e sono state osservate diverse interazioni sulla pressione arteriosa, dovute al genere. Rana et al. (149) hanno suggerito di tenere il gene in considerazione durante la messa a punto di indici diagnostici e terapeutici per l'ipertensione, basati sul genotipo.

Disparità di genere nella diagnosi e nel trattamento sono state documentate in donne con malattia cardiovascolare (150). Per valutare potenziali disparità di genere nella cura dell'ipertensione negli ambulatori dei Medici di Medicina Generale, un gruppo di ricercatori ha di recente esaminato tale questione utilizzando i dati del National Ambulatory Medical Care Survey (151) e del National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (152). Un'analisi trasversale degli accessi dei pazienti agli ambulatori dei loro medici di medicina generale ha esaminato l'associazione tra genere e controllo della pressione arteriosa, uso di un farmaco antipertensivo o inizio di una nuova terapia in pazienti con ipertensione e prescrizione della terapia raccomandata per alcune condizioni cardiovascolari selezionate (153). Sono stati esaminati modelli con variabili multiple per valutare l'associazione tra genere e ogni risultato, controllando per le altre variabili. Sono state valutate 12.064 visite di pazienti (7.786 donne e 4.278 uomini). Tra pazienti con ipertensione, era meno probabile che le donne raggiungessero gli obiettivi di controllo della PA (54,0% vs 58,7%, rispettivamente,  $p < 0,02$ ) rispetto agli uomini. Nelle analisi multivariate, donne di età compresa tra 65 a

80 anni erano meno propense degli uomini a controllare l'ipertensione (OR = 0.62; 95% CI, 0,45-0,85).

### 2.3.9 Dislipidemia

E' noto che la dislipidemia contribuisce direttamente allo sviluppo e alla progressione della malattia coronarica.

Nonostante ne siano interessati sia gli uomini sia le donne, esistono apparenti differenze genere-specifiche. Il colesterolo totale e LDL-C sono generalmente più bassi nelle donne in pre-menopausa che negli uomini di pari età (154).

Dopo la menopausa, colesterolo totale e LDL-C aumentano, con un picco intorno all'età di 60 anni. I livelli di HDL-C sono significativamente più alti anche nelle donne in pre-menopausa e post-menopausa, rispetto agli uomini della stessa età ( $P > 0,001$ ) e questo può essere considerato un fattore protettivo genere specifico (155).

Nelle donne, come negli uomini, l'associazione tra colesterolo LDL ed aumento del rischio cardiovascolare è fuori discussione, così come i benefici della sua riduzione in soggetti ad alto rischio. Lo studio follow-up Lipid Research Clinic ha dimostrato che il colesterolo LDL è il più importante predittore di morte nelle donne con cardiopatia ischemica, dopo essere stato aggiustato per età (156).

Tuttavia, è stato stabilito che bassi livelli di HDL-C (HR = 2.32; 95% CI, 1,64-3,33) e livelli di LDL-C piuttosto elevati (HR = 1,62; 95% CI, 1,17-2,25), predicono meglio il rischio di cardiopatia ischemica nelle donne (157).

Studi epidemiologici hanno dimostrato che bassi livelli di colesterolo HDL hanno un maggiore impatto sulle donne rispetto agli uomini, ma studi indipendenti focalizzati su HDL sono difficili da progettare (158). Esistono studi clinici basati sull'utilizzo di farmaci che aumentano il colesterolo HDL. Una nuova forma di HDL sintetico con nanoparticelle d'oro si è dimostrata capace di legare irreversibilmente il colesterolo. Questo HDL sintetico è di dimensioni simili a HDL e mima la composizione della superficie del colesterolo HDL (159).

Linee guida più recenti raccomandano il trattamento per i soggetti con concentrazioni al di sotto 1 mmol/l. Un aumento dell'1% del colesterolo HDL è associato alla diminuzione del rischio del 3-5% nelle donne, ma solo del 2% negli uomini (160).

L'ipertrigliceridemia può rappresentare un rischio maggiormente significativo per le donne rispetto agli uomini. In una meta-analisi di diciassette studi (tra cui 46.000 uomini e 11.000 donne), elevati livelli di trigliceridi plasmatici, sono stati associati a un aumento del RR del 76% per le donne e 32% per gli uomini (161). Dopo

aggiustamento per il C-HDL ed altri fattori di rischio, il rischio è diminuito ma è rimasto statisticamente significativo (37% nelle donne e 14% negli uomini).

Le apolipoproteine (apo), in particolare il rapporto apoB/apoA-1, riflettono l'equilibrio tra colesterolo potenzialmente aterogenico e le particelle lipoproteiche antiaterogene (162). I ricercatori dell'INTERHEART hanno rilevato che il rapporto apoB/apoA-1 era più accurato per stimare il rischio di infarto miocardico acuto, rispetto ai rapporti del colesterolo, anche dopo gli aggiustamenti apportati ad alcuni fattori di rischio tradizionali (163). Inoltre, lo European Heart Journal ha riportato la capacità di apo B da solo di predire il rischio di morte per cardiopatia ischemica (164). La lipoproteina (a) è nota per essere un fattore di rischio indipendente per CAD negli uomini e nelle donne (67).

Uno studio prospettico di coorte, ha evidenziato che, livelli estremamente elevati ( $\geq 44,0$  mg/dl) di lipoproteina (a), erano associati ad un aumento del rischio cardiovascolare (HR = 1,47,  $p < 0,001$ ), in particolare nelle donne con alti livelli di LDL-c (165). Nelle donne in post-menopausa, il trattamento con estrogeni e progestinici riduce i livelli di lipoproteina (a) (media [SD] -5,8 [15] mg/dl; -0,20 [0,53] pmol/L) rispetto al placebo (0,3 [17] mg/dl; 0,01 [0,60] pmol/L) ( $P < 0,001$ ) (166).

Nei due principali studi di prevenzione secondaria che coinvolgono numeri significativi di donne, queste hanno beneficiato della terapia ipolipemizzante in misura maggiore rispetto agli uomini (167) (168). Nel braccio trattato con simvastatina dell'Heart Protection Trial (HPS), si è verificata una riduzione significativa di tutte le cause di mortalità e una riduzione del 24% degli eventi vascolari. Le donne avevano gli stessi benefici degli uomini.

### *2.3.10 Diabete mellito*

A livello mondiale, 2,8% o 171 milioni di persone sono affette da diabete e si stima che entro il 2030 si verificherà un aumento fino al 4,4% (169).

Il DM2 comprende dal 90% al 95% di tutti i casi di DM diagnosticato negli adulti (170). Il tasso di mortalità cardiovascolare aumenta da 2 a 4 volte a causa di questa patologia (171). I dati dal Framingham Heart Study/National Heart, Lung and Blood Institute indicano che il rischio di sviluppare malattia cardiovascolare per le donne diabetiche (HR = 2.5 per le donne, 2,4 per uomini) e di morire per CVD (HR = 2.2 per le donne, 1,7 per gli uomini) è leggermente superiore rispetto agli uomini (172). Le donne diabetiche hanno meno probabilità di avere valori di emoglobina glicata  $< 7\%$  rispetto agli uomini (AOR = 0,84, 95% CI, 0.750.95) ( $P = 0,005$ ), hanno meno

probabilità di essere trattate con farmaci ipolipemizzanti (AOR = 0,82; 95% CI, 0,71-0,96) (P = 0,01), o quando vengono trattate, di avere livelli di LDL-C <100 mg/dl (AOR = 0,75; 95% CI, 0,62-0,93) (P = 0,004) ed è meno probabile che venga loro prescritta aspirina, a differenza degli uomini (AOR = 0,63, IC 95%, 0,55-0,72) (p < 0,001) (173). Analogamente, le donne con diabete mellito e cardiopatia ischemica, avevano meno probabilità rispetto alla controparte maschile di ricevere una prescrizione per terapia con aspirina (AOR = 0,70; 95% CI, 0,60-0,83) (p < 0,001) o, quando trattate per ipertensione o iperlipidemia, erano meno propense ad avere livelli di PA < 130/80 mm Hg (AOR = 0,75; 95% CI, 0,69-0,82) (P < 0,001) o livelli LDL-C < 100 mg/dl (AOR = 0,80, 95% CI, 0,68-0,94) (P = 0,006).

Gli eventi cardiovascolari sono la principale causa di morte in particolare nel diabete di tipo 2 (174). Le donne diabetiche hanno un rischio di sviluppare malattia cardiovascolare da tre a cinque volte maggiore rispetto agli uomini (175).

Lo studio INTERHEART stima che il 15% degli attacchi di cuore in Europa occidentale sono dovuti al diabete diagnosticato (84). La cifra corrispondente in Europa centrale e orientale è del 9%.

Nel Nurses' Health Study, la mortalità per malattia coronarica nelle donne con diabete è risultata 8,7 volte superiore rispetto ai non diabetici e, inoltre, coloro che avevano una storia nota di malattia coronarica avevano un rischio relativo (RR) del 25,8 per malattia coronarica fatale (176).

Il Copenhagen City Heart Study comprendeva 7.198 donne, in un periodo di venti anni, il rischio relativo di nuovo infarto nei diabetici è risultato 1,5-4,5 rispetto ai non-diabetici (177). Inoltre, le donne diabetiche sviluppano malattia cardiovascolare più precocemente rispetto alle donne non diabetiche e alla stessa età degli uomini. Il motivo è ancora sconosciuto e intrigante. Da un recente studio risulta che le donne diabetiche sotto i 65 anni di età hanno outcome peggiori dopo un infarto miocardico rispetto agli uomini e questo è dovuto probabilmente ad un aumento del peso dei fattori di rischio (178).

### *2.3.11 Sindrome metabolica*

Nel corso degli anni, la definizione di sindrome metabolica e il suo impatto sul rischio cardiovascolare, è stata ampiamente dibattuta.

La sindrome metabolica (detta anche sindrome da insulino-resistenza, sindrome X, sindrome dismetabolica e sindrome cardiometabolica) è costituita da un insieme di fattori di rischio cardiovascolare in uno stesso individuo.

La prima descrizione di questo insieme di fattori di rischio risale al 1923, quando lo svedese Eskil Kylin descrisse una sindrome che comprendeva ipertensione, iperglicemia ed iperuricemia (179).

Nel 1988 Reaven introdusse il concetto di insulino-resistenza e coniò il termine “sindrome X” per descrivere una condizione caratterizzata da ipertensione, iperglicemia, intolleranza glucidica, elevata trigliceridemia e bassa concentrazione di colesterolo LDL (180).

Nel 1998 l’Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha definito i seguenti criteri per la diagnosi di sindrome metabolica :

- un elemento fra:

- intolleranza glicidica (glicemia > 140 mg/dl a 120' di OGTT)
- DM-T2 (glicemia a digiuno > 126 mg/dl oppure > 200 mg/dl a 120' OGTT)
- insulinoresistenza (insulinemia o HOMA al IV quartile)

- più 2 elementi fra:

- obesità centrale (rapporto fianchi/vita > 0.9 nel maschio o > 0.85 nella femmina e/o BMI >30 e/o circonferenza vita > 102 cm nel maschio o > 88 cm nella femmina)
- ipertensione arteriosa (> 140/90 mmHg)
- ipertrigliceridemia (> 150 mg/dl o 1.7mM/L) e/o diminuzione HDL (< 40 mg/dl nel maschio o < 50 mg/dl nella femmina)
- microalbuminuria (> 20 mcg/minuto o albumina/creatinina > 30 mg/g).

L’impiego di questi criteri è stato scarso fino al 2001, quando il NCEP ATP III identificò la sindrome metabolica come fattore di rischio per malattia cardiovascolare e come obiettivo delle terapie ipolipemizzanti e di riduzione degli altri fattori di rischio cardiovascolare.

Criteri NCEP ATP III:

Più di 3 elementi fra:

- obesità
- ipertrigliceridemia (> 150 mg/dl/1.7mM/l)
- diminuzione HDL (< 40 mg/dl nel maschio o < 50 mg/dl nella femmina)
- ipertensione arteriosa (> 140/90 mmHg)
- iperglicemia (> 110 mg/dl)

Le definizioni del National Cholesterol Education Program (67), dell’International Diabetes Federation (181) e della World Health Organization (182) pur presentando diversi criteri sovrapponibili (183), differiscono per alcuni aspetti.

Nel 2005, sia l'International Diabetes Federation (IDF) (184) sia l'American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) (185) hanno tentato di conciliare le diverse definizioni cliniche di sindrome metabolica. Nonostante questo sforzo, le loro raccomandazioni presentano differenze relative al circonferenza della vita e l'International Diabetes Foundation riconosce che la circonferenza della vita differisce in base alla nazionalità o etnia.

L'IDF non include l'insulino-resistenza tra i criteri per MetS, ma considera l'obesità addominale come uno dei cinque elementi necessari per la diagnosi, con particolare enfasi sulla misura della vita come strumento di screening semplice, per il resto i criteri sono sostanzialmente identici a quelli forniti da ATP III. La AHA/NHLBI ha leggermente modificato i criteri ATP III, ma non ha considerato l'obesità addominale come fattore di rischio necessario.

I restanti quattro fattori di rischio erano identici a quelli della definizione IDF.

Inoltre, non vi era accordo sulla definizione di obesità addominale tra IDF e AHA/NHLBI.

L'IDF ha definito come soglia per la circonferenza della vita per definire l'obesità addominale nelle persone di origine europea 94 centimetri per gli uomini e 80 cm per le donne, la AHA/NHLBI, al contrario, consiglia cut off di 102 per gli uomini e 88 cm per le donne

Questi ultimi valori sono coerenti con la definizione di obesità addominale delle linee guida del National Institutes of Health che corrispondono a un indice di massa corporea di circa  $30 \text{ kg/m}^2$  nei maschi. I valori di IDF sono più vicini a un indice di massa corporea  $25 \text{ kg/m}^2$  nei maschi (182).

Recentemente, entrambe le parti hanno convenuto che l'obesità addominale non deve essere un prerequisito per la diagnosi, ma che è uno dei cinque criteri, in modo che la presenza di 3 su 5 fattori di rischio costituisce una diagnosi di sindrome metabolica.

La prevalenza di sindrome metabolica è in aumento nella popolazione statunitense e varia in base alla definizione utilizzata e alla popolazione studiata.

Secondo un'analisi dei dati del NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) circa cinquanta milioni di statunitensi (23,5% della popolazione) hanno la sindrome metabolica.

La maggiore prevalenza si riscontra nelle donne afroamericane e in uomini e donne ispanici; ciò è probabilmente ascrivibile alla sproporzione tra elevati valori di pressione arteriosa, obesità e diabete negli afroamericani e all'elevata prevalenza di obesità e diabete negli ispanici.

Le donne afroamericane hanno una maggiore prevalenza del 57% rispetto ai maschi afroamericani e le donne ispaniche una maggiore prevalenza del 26% rispetto ai maschi ispanici (186).

Anche nel nostro Paese la sindrome metabolica (MetS) è una malattia comune, la prevalenza aumenta dal 3% nei soggetti di età compresa fra 20-29 anni fino al 25% nei soggetti oltre i 70 anni (187), spesso è sottovalutata tra gli anziani di entrambi i sessi e grave, in quanto potenziale causa di morte per ictus e infarto.

La conferma viene dallo studio italiano ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) del Consiglio nazionale delle ricerche, condotto su un campione di 5.632 individui di età compresa tra i 65 e gli 84 anni, seguiti per quattro anni e scelti a caso tra la popolazione di otto Comuni italiani.

L'indagine rileva che la prevalenza di MetS è alta in generale nella popolazione invecchiata (31% nei maschi e 59% nelle femmine) e raggiunge tassi estremamente alti fra gli individui con il diabete (65% nei maschi e 82% nelle donne)

La differenza tra sessi è determinata soprattutto da due componenti presenti nelle donne: obesità viscerale (75,2% contro 29,5%) e colesterolo HDL basso (56,5% contro 22,8%).

Le combinazioni più frequenti in uomini non diabetici sono l'obesità addominale, trigliceridi elevati e ipertensione, presente nel 21% degli individui, in uomini diabetici la stessa combinazione, più la iperglicemia, è presente nel 18%.

Fra le donne non diabetiche la combinazione più frequente è l'obesità addominale, colesterolo basso HDL ed ipertensione, presente nel 32% di loro, mentre fra le donne diabetiche la combinazione più frequente è quella di tutte cinque le componenti, presente nel 36%.

Nell'arco dei quattro anni, gli uomini non diabetici con la sindrome metabolica hanno avuto un rischio di mortalità per malattie cardiovascolari 3,35 volte maggiore rispetto a quelli senza la sindrome metabolica, mentre nessuna differenza significativa è stata trovata nelle donne.

In entrambi i sessi, però, il rischio di sviluppare diabete in questo arco di tempo è aumentato di quattro volte nei maschi e di dieci volte nelle femmine (188).

Ford suggerisce una stretta associazione tra sindrome metabolica e mortalità totale e cardiovascolare, ancora più forte in certi sottogruppi come gli anziani e le donne (189).

In soggetti anziani italiani la sindrome metabolica non è risultata un predittore indipendente di mortalità per tutte le cause (190).

Questi dati sono un'ulteriore conferma della necessità di riconoscere precocemente i soggetti affetti da sindrome metabolica e di intervenire su tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

Alcuni studi hanno dimostrato che la MetS, definita secondo i criteri ATPIII o WHO, aumenta il rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare di oltre quattro volte (191) (192) (193).

Tuttavia altri studi non hanno dimostrato un aumento del rischio (194) (195). Nella coorte dello studio Framingham, la MetS è risultata responsabile del 25% circa dei nuovi eventi cardiovascolari; nella stessa coorte la presenza della sindrome metabolica era altamente predittiva di nuovi episodi di diabete mellito di tipo 2, sia negli uomini, sia nelle donne (185) (191).

L'eziologia della sindrome metabolica non è stata completamente chiarita, ma le tre cause eziologiche potenziali sono (185):

- sovrappeso e obesità
- insulino-resistenza
- fattori indipendenti (età, stato proinfiammatorio, modifiche ormonali)

L'obesità, soprattutto quella addominale aumenta il rischio di ipertensione, iperglicemia e malattie cardiovascolari, provoca un aumento del colesterolo totale e la riduzione del colesterolo HDL; spesso è associata ad uno stato protrombotico e pro infiammatorio (185).

Insulinoresistenza ed iperinsulinemia possono determinare l'aumento delle VLDL e dei trigliceridi che predispongono all'intolleranza glucidica e incrementano la pressione arteriosa (185) (180) (196).

Obesità ed insulinoresistenza sono spesso associate, infatti molti obesi presentano insulinoresistenza.

Tuttavia in molte popolazioni (ad esempio gli asiatici), si riscontra insulinoresistenza anche in condizioni di sovrappeso lieve/moderato (197).

Non importa come la sindrome metabolica venga definita, ma la componente centrale è rappresentata da un cluster di fattori di rischio cardiovascolare (198).

In una dichiarazione congiunta, l'American Diabetes Association e la European Association for the Study of Diabetes hanno contestato il valore della sindrome metabolica come strumento per la valutazione del rischio, sottolineando la possibilità di sottotrattare pazienti che hanno solo uno o due fattori di rischio (199). Non esiste un trattamento per la sindrome metabolica come singola entità; la gestione è ancora mirata a trattare singolarmente ogni fattore di rischio.

**Tabella 2: criteri diagnostici della sindrome metabolica (MetS).**

ANORMALITÀ	AHA-NHBLI	IDF	NCEP-ATPIII	OMS
	Qualsiasi combinazione di 3 anomalie	Obesità centrale e 2 ulteriori anomalie	Qualsiasi combinazione di 3 anomalie	Alterazioni glicemiche o insulino-resistenza e 2 ulteriori anomalie
Alterazioni glicemiche	FPG > 100 mg/dl o diabete noto	FPG > 100 mg/dl o diabete noto	FPG > 100 mg/dl o diabete noto	FPG > 100 mg/dl o IGT o diabete noto
Insulino-resistenza				M-clamp nel quartile inferiore della popolazione
Obesità centrale	Circonferenza addominale $\geq 102$ cm nell'uomo e $\geq 88$ cm nella donna	Circonferenza addominale $\geq 94$ cm nell'uomo e $\geq 80$ cm nella donna di razza caucasica (differenti cut-off per individui di altre etnie)	Circonferenza addominale $\geq 102$ cm nell'uomo e $\geq 88$ cm nella donna	Rapporto vita/fianchi > 0,90 nell'uomo e > 0,85 nella donna e/o BMI $\geq 30$
Iperensione arteriosa	Sistolica $\geq 130$ e/o diastolica $\geq 85$ mmHg e/o trattamento antipertensivo	Sistolica $\geq 130$ e/o diastolica $\geq 85$ mmHg e/o trattamento antipertensivo	Sistolica $\geq 130$ e/o diastolica $\geq 85$ mmHg	Sistolica $\geq 140$ e/o diastolica $\geq 90$ mmHg
Ipertrigliceridemia	$\geq 150$ mg/dl o terapia ipolipemizzante	$\geq 150$ mg/dl o terapia ipolipemizzante	$\geq 150$ mg/dl	
Basso colesterolo HDL	< 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipemizzante	< 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipemizzante	< 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipemizzante	
Dislipidemia				Trigliceridi $\geq 150$ mg/dl e/o C-HDL < 35 mg/dl nell'uomo e < 39 mg/dl nella donna
Micro-albuminuria				UAE > 20 $\mu$ g/min o ACR > 30 mg/g

BMI, indice di massa corporea (body mass index); C-HDL, colesterolo HDL; UAE, escrezione urinaria di albumina; ACR rapporto albumina/creatinina.

Nota: Un recente documento di un gruppo di esperti di varie istituzioni, incluse AHA e IDF, ha convenuto sull'opportunità di adeguarsi ai criteri AHA-NHBLI (Circulation 11/11/2009).

Da STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2009-2010, [http://www.siditalia.it/documenti/2010\\_linea\\_guida](http://www.siditalia.it/documenti/2010_linea_guida)

### 2.3.12 Infiammazione/Proteina C-reattiva ad alta sensibilità

Alcuni studi hanno ipotizzato un ruolo di Chlamydia pneumoniae, di Citomegalovirus ed altri agenti infettivi nel processo aterosclerotico. Nell'uomo sono stati riscontrati alcuni microrganismi nella placca aterosclerotica, ma non esistono riscontri di una correlazione tra infezione microbica ed aterosclerosi. Il processo infettivo di per sé non è in grado di causare aterosclerosi, ma gli agenti infettivi e la risposta dell'organismo all'infezione, potrebbero agire da stimolo infiammatorio, aggravando l'aterosclerosi (200).

Nel Physicians' Health Study condotto su uomini apparentemente sani, elevate concentrazioni plasmatiche di hs-CRP erano associate ad un aumento di due volte del

rischio di ictus ed un aumento di tre volte il rischio di infarto miocardico (201). Più di recente, la relazione tra PCR, sindrome metabolica e il verificarsi di accidenti cardiovascolari, è stata valutata in 14.719 donne sane seguite per 8 anni (202). Allo stato basale, i livelli medi di PCR nei soggetti con 0, 1,2,3,4, o 5 caratteristiche della sindrome metabolica sono stati 0,68; 1,09; 1,93, 3,01; 3,88 e 5,75 mg/l, rispettivamente ( $p < 0,001$ ).

A tutti i livelli di gravità della sindrome metabolica, la PCR aggiungeva informazioni prognostiche sul rischio successivo. Per esempio, tra le donne con sindrome metabolica all'inizio dello studio, i tassi di incidenza aggiustata per età degli eventi cardiovascolari futuri sono stati 3,4 per i soggetti con livelli basali di PCR  $< 3,0$  mg/l e del 5,9 per 1000 persone/anno per i soggetti con livelli basali di PCR  $> 3,0$  mg/l. In una coorte di 1.157 uomini e donne adulti in Spagna, i livelli medi di PCR sono stati 1,57 mg/l e il 25% degli uomini e delle donne presentavano valori di PCR  $> 3$  mg/l (203). Nessuna differenza è stata osservata tra uomini e donne, anche dopo aggiustamento per età e BMI. Dopo che sono stati esclusi i pazienti con valori di PCR  $> 97,5^{\circ}$  percentile ( $n = 31$ ), le concentrazioni di PCR sono aumentate notevolmente, con livelli crescenti di fattori di rischio cardiovascolare negli uomini e nelle donne ( $p < 0,001$ ).

### *2.3.13 Stato post-menopausale*

Gli studi longitudinali hanno riferito che nelle donne in post-menopausa, sia fisiologica, sia chirurgica, il rischio cardiovascolare è aumentato (204) (205). La causa di questo aumento del rischio sono molteplici e derivano da modificazioni dei livelli di ormoni sessuali. Dopo la menopausa fisiologica o chirurgica, i livelli di estradiolo e di inibina A e B sono risultati significativamente diminuiti, mentre il livello di ormone follicolo-stimolante era significativamente aumentato (tutti  $P < 0,01$ ) (206). La dimetilarginina asimmetrica sierica, il colesterolo totale, LDL-C e le concentrazioni di leptina sono risultati significativamente più elevati nelle donne in post-menopausa rispetto alle donne in premenopausa (tutti  $p < 0,05$ ). Le concentrazioni sieriche di omocisteina sono aumentate significativamente nel corso della transizione menopausale (analisi della varianza,  $P = 0,01$ ).

### *2.3.14 Evidenza di malattia vascolare subclinica/calcificazione coronarica*

Le differenze di genere relative alla salute cardiometabolica esistono e si riscontrano nell'anatomia cardiovascolare (per esempio, erosioni sono più comuni nelle donne che

negli uomini a causa di un apparente effetto protettivo degli estrogeni sulla rottura della placca (207)), nei sintomi di presentazione, nei fattori di rischio, nella diagnosi e nella gestione. Un sottogruppo di donne con infarto miocardico (n = 19) ha descritto affaticamento, nausea e diaforesi come sintomi di presentazione predominanti (62).

L'assenza di dolore toracico o l'infarto miocardico silente, sono più comuni nelle donne che negli uomini (35% vs 28%) e quindi le donne spesso si rivolgono tardivamente al medico e i sintomi possono essere trattati meno aggressivamente (208). È noto che le donne si presentano con sintomi atipici e una comprensione dell'anatomia e della patologia vascolare può aiutare a diagnosticare e trattare le donne prima (209). Metodiche come la tomografia a fascio di elettroni, che identifica e misura le calcificazioni coronariche come un indice di malattia aterosclerotica (65) e il rapporto arteriola/venula per misurare il restringimento delle arteriole retiniche (210) sono state sviluppate per quantificare il peso della malattia aterosclerotica ed evidenziare malattia cardiovascolare subclinica.

Il punteggio di calcificazione coronarica ha maggior valore nella stima del rischio delle donne rispetto agli uomini. In realtà, l'American Heart Association utilizza l'evidenza di aterosclerosi subclinica per stratificare il rischio delle donne. Uno studio comprendente 6.186 uomini e 4.191 donne asintomatici, ha constatato che la calcificazione coronarica è stata associata ad un più alto rischio di morte nelle donne rispetto agli uomini ad ogni livello di calcificazione, così che i rapporti di RR erano aumentati 3 volte, 5,5 volte e 5,5 volte per le donne paragonate agli uomini con punteggi di calcificazione coronarica 101-399, 400-1.000, e > 1000, rispettivamente (P < 0,001) (64). A cinque anni di follow-up, il 98% delle donne senza calcificazione coronarica erano vive, rispetto al 80% delle donne con calcificazione severa. Il calcium score screening ha aggiunto ulteriori informazioni prognostiche ai tradizionali fattori di rischio per morte da qualsiasi causa negli uomini e nelle donne.

### *2.3.15 Stress*

Numerose osservazioni hanno evidenziato che una particolare condizione comportamentale, definita come personalità di "tipo A" e caratterizzata da atteggiamenti caratteriali quali fretta, impazienza, eccessiva competitività ed ostilità verso l'ambiente sociale, lavorativo e familiare, possa aumentare il rischio coronarico. Il meccanismo fisiopatologico è verosimilmente dovuto ad un'aumentata reattività cardiovascolare secondaria ad una maggiore liberazione di catecolamine e all'ipercortisolemia. Tuttavia, in tali soggetti il rischio aumenterebbe solamente quando non si realizzino gli obiettivi prefissati. L'opinione pubblica ha

frequentemente associato stress psicosociale e stress acuto ad infarto miocardico o ictus, a causa del numero crescente di pazienti, principalmente di sesso femminile, ospedalizzati per grave insufficienza cardiaca dopo aver sperimentato un evento estremamente stressante. Di solito si verifica un recupero spontaneo dopo il ricovero in ospedale. Tuttavia, sono stati riscontrati elevati livelli di ormoni dello stress (211). Rispetto agli altri fattori di rischio, le variabili psicosociali sono più difficili da definire e misurare obiettivamente, ma stress lavorativo e familiare, eventi negativi della vita, reti sociali scarsamente funzionanti, basso livello socioeconomico, depressione sono fattori, che possono influire sul rischio di cardiopatia ischemica così come sulla prognosi. Diversi studi dimostrano una chiara relazione tra stress e malattie cardiovascolari. Nelle donne è stato dimostrato che lo stress familiare e coniugale aumentano il rischio di cardiopatia ischemica (212). Lo studio INTERHEART, sottolinea che lo stress sul luogo di lavoro così come lo stress in ambito domestico sono più comuni tra i pazienti con infarto miocardico che nei controlli e lo stress rappresenta il 30% del rischio totale (213). In conclusione, lo stress può indurre non solo cardiopatia ischemica, ma può determinarne un peggioramento, probabilmente influenzando i processi di aterosclerosi, funzione endoteliale, fibrinolisi, coagulazione, infiammazione e funzione vascolare.

### *2.3.16 Depressione*

La depressione è un aspetto dello stress psicosociale e sono più le donne che si ammalano di depressione dopo un infarto miocardico rispetto agli uomini. Inoltre, la depressione è un fattore di rischio per cardiopatia ischemica più importante nelle donne (214) (215).

La comorbidità di depressione e coronaropatia risulta in un aumento della mortalità cardiovascolare in donne adulte in buona salute (RR = 1.50; 95% CI, 1,10-2,03) (216) e accelera la coronaropatia nelle donne diabetiche (P < 0,01) (217). I pazienti depressi possono avere una minore compliance alla terapia farmacologica e con minori probabilità di seguono le raccomandazioni dei loro medici e questo fa sì che aumenti il rischio di eventi cardiaci (218).

Altre spiegazioni per questa correlazione sono aritmia cardiaca dovuta a tossicità da antidepressivi triciclici (219) e anomalie della serotonina piastrinica che determinano un aumento dell'aggregazione piastrinica.

Questa ipotesi è supportata dalla riduzione della mortalità cardiovascolare nei pazienti trattati con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (Sertraline

AntiDepressantHeart Attack Trial (220) and Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients trial) (221).

Inoltre, la proteina C reattiva (PCR) che è un forte predittore di eventi cardiovascolari, risulta aumentata nei pazienti con depressione (222). L'aumento di PCR down-regola la produzione endoteliale di ossido nitrico e la produzione piastrinica ed endoteliale dell'ossido nitrico sintasi.

Un'altra ipotesi suggerisce che l'aterosclerosi diffusa possa causare anomalie del sistema nervoso centrale tra cui la depressione, da cui il termine "depressione vascolare" (223).

## **3- DIABETE E MALATTIA CARDIOVASCOLARE**

### **3.1 Il diabete mellito**

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, il diabete mellito comprende un gruppo di disordini metabolici a diversa eziologia, che influenzano il metabolismo glucidico, lipidico e proteico ed è una condizione caratterizzata da iperglicemia cronica, per un difetto della secrezione o dell'azione di insulina, presenti in differente grado.

L'insulina è l'ormone, prodotto dal pancreas, che consente l'ingresso del glucosio nelle cellule e il suo conseguente utilizzo come fonte energetica. Quando questo meccanismo è alterato, il glucosio si accumula nel circolo sanguigno, determinando iperglicemia.

#### *3.1.1 Classificazione del diabete mellito*

**I. Diabete mellito tipo 1** (distruzione delle  $\beta$  cellule che solitamente determina insufficienza insulinica assoluta)

- Immunomediato
- Idiopatico

**II. Diabete mellito tipo 2** (può variare da una forma con insulino resistenza predominante e relativa carenza insulinica a una forma con predominante difetto secretorio ed insulinoresistenza)

#### **III. Altri tipi specifici di diabete**

A. Difetti genetici della funzione delle beta cellule

- Cromosoma 12, HNF-1- (MODY 3)
- Cromosoma 7, glicochinasi (MODY 2)
- Cromosoma 20, HNF-4- (MODY 1)
- DNA mitocondriale
- Altri

B. Difetti genetici dell'azione dell'insulina

- Insulino resistenza tipo A
- Leprecaunismo
- Sindrome di Rabson-Mendenhall
- Diabete lipoatrofico

- Altri

#### C. Malattie del pancreas endocrino

- Pancreatiti
- Trauma
- Pancreasectomia
- Fibrosi cistica
- Emocromatosi
- Pancreatopatia fibrocalcolosa
- Neoplasia
- Altri

#### D. Endocrinopatie

- Acromegalia
- Sindrome di Cushing
- Glucagonoma
- Feocromocitoma
- Iperitiroidismo
- Somatostatina
- Aldosteronoma
- Altri

#### E. Farmacologicamente o chimicamente indotto

- Vacor
- Pentamidina
- Acido nicotinico
- Glucocorticoidi
- Ormoni tiroidei
- Diazossido
- Agonisti  $\beta$  adrenergici
- Tiazidici
- Fenitoina
- $\alpha$ -interferone
- Inibitori delle proteasi
- Clozapina
- B bloccanti
- Altri

#### F. Infezioni

- Rosolia congenita
- Citomegalovirus
- Coxackie
- Altri

#### G. Forme rare di diabete immuno mediato

- Sindrome "Stiff-man"
- Anticorpi anti-recettori dell'insulina
- Altri

## H. Altre sindromi genetiche associate col diabete

- Sindrome di Down
- Sindrome di Klinefelter
- Sindrome di Turner
- Sindrome di Wolfram
- Atassia di Friedreich
- Corea di Huntingdon
- Sindrome di Laurence-Moon-Biedl
- Distrofia miotonica
- Porfiria
- Sindrome di Prader-Willi
- Altri

## IV. Diabete mellito gestazionale (esordio o diagnosi di intolleranza di glucosio in gravidanza)

### 3.1.2 Epidemiologia

#### 3.1.2.1 Nel mondo

Secondo l'OMS, sono circa 177 milioni le persone affette da diabete in tutto il mondo. Un numero che sembra destinato a raddoppiare entro il 2025, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, a causa della crescita e dell'invecchiamento della popolazione, ma soprattutto a causa di uno stile di vita non corretto. Se nei Paesi industrializzati i diabetici saranno principalmente persone oltre i 65 anni di età, nei Paesi in via di sviluppo questa malattia interesserà soprattutto persone tra i 45 e i 64 anni.

Secondo l'International Diabetes Federation, i cinque Paesi con il più alto numero di diabetici sono l'India (32,7 milioni), la Cina (22,6 milioni), gli Stati Uniti (15,3 milioni), il Pakistan (8,8 milioni) e il Giappone (7,1 milioni). Inoltre, nonostante il diabete risulti la quarta causa di morte nella maggior parte dei Paesi industrializzati, il 50% dei diabetici non è consapevole della propria condizione, con punte dell'80% in alcuni Paesi.

#### 3.1.2.2 In Italia

I dati riportati dall'Annuario Statistico Istat 2010, indicano che è diabetico il 4,8% degli italiani (5% delle donne e 4,6% degli uomini), pari a circa 2.900.000 persone. Numeri che registrano un aumento rispetto all'indagine multiscopo del 1999-2000,

secondo cui era diabetico il 3,7% degli italiani (4% le donne e 3,5% gli uomini). La prevalenza del diabete aumenta con l'età fino ad arrivare al 18,9% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni. Per quanto riguarda la distribuzione geografica, la prevalenza è più alta nel Sud e nelle Isole, con un valore del 5,5%. Seguono il Centro con il 4,9% e il Nord con il 4,2%.

Secondo i dati del sistema di sorveglianza Passi relativi al pool di Asl partecipanti nel 2007-2008, la prevalenza del diabete è pari al 5%. L'analisi per macroaree geografiche evidenzia un gradiente significativo fra Nord (4%), Centro (5%) e Sud/Isole (6%). Nella P.A. di Bolzano si registra il valore più basso (2%), mentre in Basilicata quello più alto (8%), con differenze statisticamente significative rispetto al valore medio del pool di Asl.

La prevalenza del diabete cresce con l'età (nella fascia 50-69 anni circa una persona su dieci ha dichiarato di avere una diagnosi di diabete), è più alta nelle persone senza alcun titolo di studio o con la sola licenza elementare (15%) e in quelle con difficoltà economiche percepite (9%). Un'analisi multivariata, che considera la presenza di tutte le variabili sociodemografiche indicate, ha confermato l'associazione significativa del diabete con l'età più elevata, il basso livello di istruzione e la presenza di difficoltà economiche.

Nel 2004 è stato realizzato lo studio epidemiologico Quadri, condotto dall'Istituto superiore di sanità in collaborazione con le Regioni, i responsabili delle Aziende sanitarie, la Società italiana di diabetologia (SID) e l'Associazione medici diabetologi (AMD). Dallo studio, che ha coinvolto oltre 3200 persone con esenzione ticket per diabete di età compresa fra 18 e 64 anni residenti nelle 21 Regioni e Province autonome italiane, è emerso che l'adesione alle linee guida da parte dei pazienti era piuttosto scarsa. Per quanto riguarda la terapia, il 62% degli uomini diabetici in Italia non segue alcun trattamento farmacologico, il 24% non è trattato in modo adeguato (il valore della glicemia rimane superiore a 126 mg/dl) e solo il 14% riceve un trattamento adeguato. Tra le donne, il 56% non è sottoposto ad alcun trattamento farmacologico, il 31% non è trattato in modo adeguato e solo il 13% riceve trattamenti adeguati.

Secondo i dati dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare, raccolti a partire dal 1998 e pubblicati sul sito del Progetto Cuore, in Italia i diabetici noti e non noti sono il 10% degli uomini e il 7% delle donne. Inoltre, sono a rischio in quanto intolleranti al glucosio l'8% degli uomini e il 4% delle donne, con alcune differenze a livello regionale. Infine, il 23% degli uomini e il 21% delle donne è affetto da sindrome metabolica.

Figura 1

Fonte ISTAT 2010, elaborazione ISS

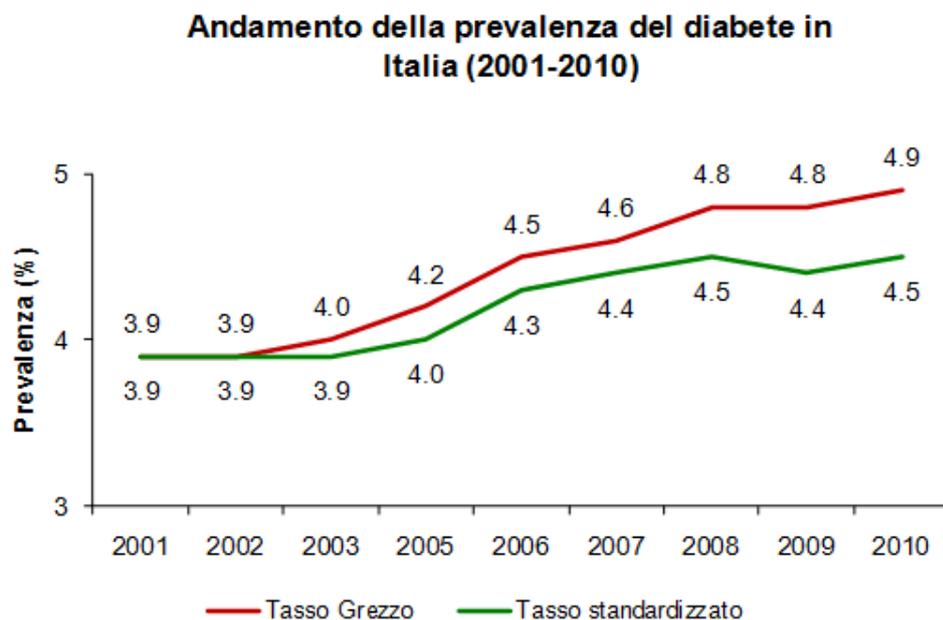


Figura 2

Fonte ISTAT 2010, elaborazione ISS

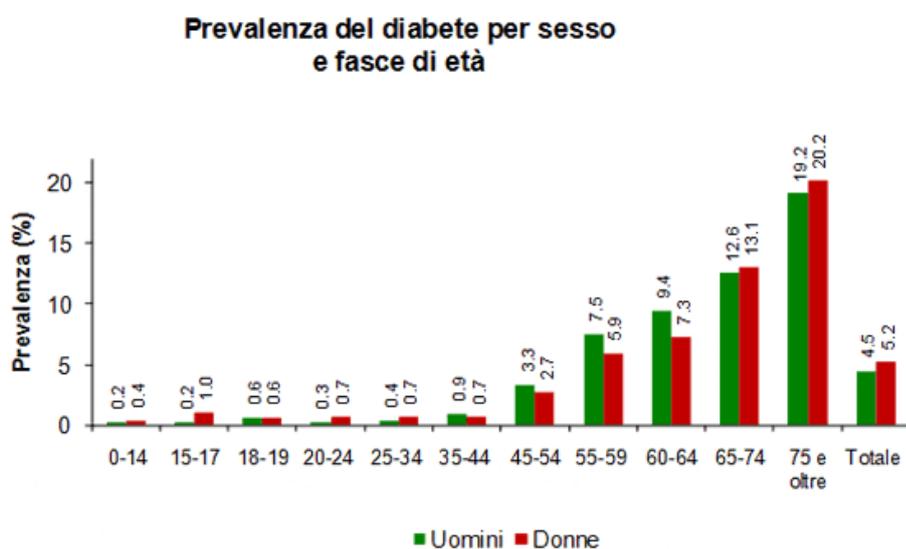


Figura 3

Fonte ISTAT 2010, elaborazione ISS

### Prevalenza del diabete per area geografica

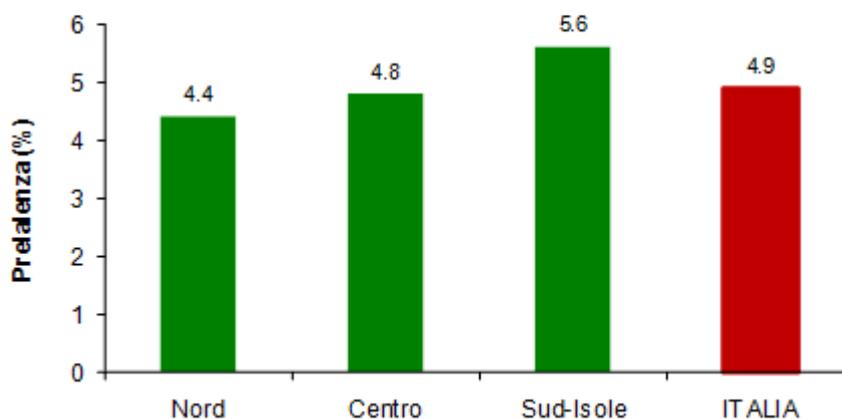


Tabella 3: caratteristiche cliniche differenziali del diabete tipo 1 e tipo 2.

	Tipo 1	Tipo 2
<b>Prevalenza</b>	Circa 0,3%	Circa 5%
<b>Sintomatologia</b>	Sempre presente Spesso eclatante e con inizio brusco	Spesso modesta o assente
<b>Tendenza alla chetosi</b>	Presente	Assente
<b>Peso</b>	Generalmente normale	Generalmente in eccesso
<b>Età all'esordio</b>	Più comunemente < 30 anni	Più comunemente > 40 anni
<b>Comparsa di complicanze croniche</b>	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso presenti al momento della diagnosi
<b>Insulina circolante</b>	Ridotta o assente	Normale o aumentata
<b>Autoimmunità</b>	Presente	Assente
<b>Terapia</b>	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, farmaci orali, analoghi GLP-1, insulina

Da Standard italiani per la cura del diabete mellito di tipo 2, Società Italiana di Diabetologia

### 3.1.3 Il diabete mellito di tipo 2

È la forma più comune di diabete e rappresenta circa il 90% dei casi di questa malattia. Generalmente, la malattia si manifesta dopo i 30-40 anni e sono ormai conosciuti numerosi fattori di rischio associati alla sua insorgenza. Tra questi: la familiarità per diabete, lo scarso esercizio fisico, il sovrappeso e l'appartenenza ad alcune etnie. Riguardo la familiarità, circa il 40% dei diabetici di tipo 2 ha parenti di primo grado (genitori, fratelli) affetti dalla stessa malattia.

Anche per il diabete tipo 2 esistono forme rare, dette MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) o diabete giovanile ad insorgenza nell'età matura. Il MODY è una forma monogenica di diabete relativamente rara (1-2% dei casi di diabete), caratterizzata da trasmissione autosomica dominante, insorgenza precoce dell'iperglicemia ed alterazione della secrezione insulinica.

Attualmente sono descritti una decina di difetti genetici diversi che, con meccanismi differenti, conducono a un'alterazione funzionale della  $\beta$ -cellula pancreaticata. La frequenza delle diverse mutazioni causa di MODY nella popolazione italiana sembra differire da quelle descritte nelle popolazioni nordeuropee; non esistono tuttavia adeguati studi di popolazione. I criteri clinici per la identificazione del MODY sono i seguenti:

**Tabella 4:** criteri diagnostici per MODY.

età di insorgenza < 25 anni;
controllo metabolico mantenuto senza insulina per oltre 2 anni;
ereditarietà autosomica dominante (almeno tre generazioni di soggetti affetti da diabete nel pedigree familiare);
assenza di autoimmunità

Circa il 5% dei pazienti inizialmente definiti come diabetici tipo 2 è in realtà affetto da una forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adult) o, meno frequentemente, NIRAD (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes). Utilizzando gli abituali criteri clinici, tali pazienti sono definiti come diabetici tipo 2 e iniziano il trattamento con dieta e ipoglicemizzanti orali, ma nell'arco di 2-6 anni manifestano molto spesso un deterioramento della funzione  $\beta$ -cellulare tale da richiedere terapia insulinica. Gli aspetti epidemiologici, genetici e fisiopatologici di questa condizione non sono

completamente chiariti e alcuni autori ritengono che il LADA in realtà non rappresenti altro se non il diabete tipo 1 dell'adulto.

Il problema principale degli studi sull'epidemiologia del LADA è dato dalla mancanza di criteri diagnostici standardizzati. Dal punto di vista clinico, la condizione deve essere sospettata se sono presenti uno o più tra le seguenti caratteristiche:

**Tabella 5:** criteri diagnostici per LADA.

età < 50 anni;
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> ;
anamnesi familiare positiva per diabete tipo 1 o malattie autoimmuni;
anamnesi positiva per malattie autoimmuni;
inadeguato compenso glicemico in corso di trattamento con ipoglicemizzanti orali a distanza di 6-12 mesi dalla diagnosi.

*Nota: l'età di esordio > 50 anni e la presenza di sovrappeso, tuttavia, non devono fare escludere a priori la diagnosi di LADA quando gli altri criteri siano soddisfatti.*

### 3.1.3.1 Patogenesi

Il diabete mellito di tipo 2 è una patologia ad eziologia complessa, che risente di influenze genetiche ed ambientali.

Sebbene i geni responsabili di questo disordine non siano ancora stati identificati, è noto che la malattia è poligenica e multifattoriale. Numerosi loci genici contribuiscono alla suscettibilità e fattori ambientali come dieta ed attività fisica, contribuiscono a modularne l'espressione fenotipica. La concordanza del DM tipo 2 nei gemelli monozigoti si colloca tra 70 e 90%. I soggetti con anamnesi familiare positiva per DM tipo 2 hanno un rischio di diabete da due a quattro volte superiore rispetto alla popolazione generale; se un genitore è diabetico di tipo 2, il rischio nei figli raggiunge il 38%, mentre se sono affetti entrambi i genitori, la prevalenza del diabete è di circa il 60% a 60 anni.

Il fattore chiave nello sviluppo di questa patologia è rappresentato da resistenza insulinica ed alterata secrezione insulinica. L'ipotesi più accreditata è che la resistenza insulinica preceda il difetto di secrezione, nonostante numerose controversie sul difetto primitivo.

Le anomalie fisiopatologiche che caratterizzano questa malattia sono tre:

- insulinoresistenza periferica
- alterata secrezione insulinica
- eccessiva produzione epatica di glucosio.

L'aspetto principale del DM 2 è rappresentato dalla ridotta capacità dell'insulina di agire efficacemente sui tessuti bersaglio periferici (muscoli e fegato).

La resistenza all'azione insulinica altera l'utilizzo del glucosio da parte dei tessuti insulino-sensibili e aumenta la produzione epatica di glucosio: entrambi gli effetti contribuiscono all'iperglicemia che si riscontra nel diabete. L'aumentato rilascio epatico di glucosio è responsabile dell'aumento dei livelli di glicemia a digiuno, mentre il ridotto utilizzo periferico di glucosio determina iperglicemia post-prandiale. Nel muscolo scheletrico la glicogeno sintesi è maggiormente compromessa rispetto alla glicolisi.

Si ritiene che la causa principale dell'insulinoresistenza vada ricercata nei difetti di molecole implicate nei meccanismi postrecettoriali.

Un'altra teoria prevede che gli elevati livelli di acidi grassi liberi, come accade nell'obesità, possano contribuire alla patogenesi del DM 2 in diversi modi:

alterando l'utilizzo del glucosio nel muscolo scheletrico, promuovendo la produzione epatica di glucosio e alterando le funzioni della cellula  $\beta$ .

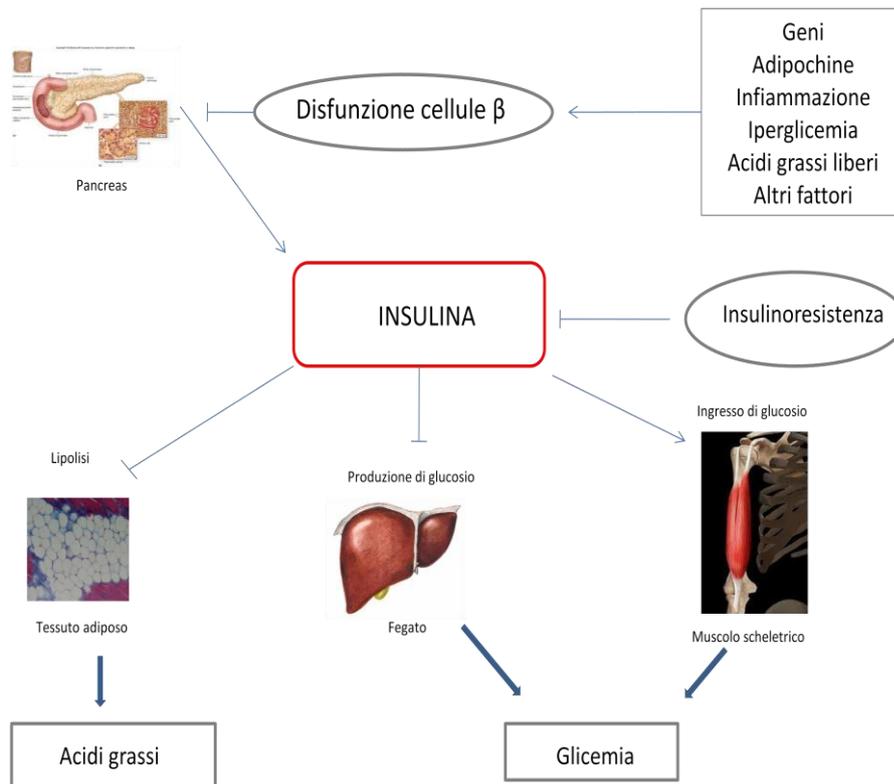
Nel DM 2 la secrezione insulinica è inizialmente aumentata, in risposta alla resistenza insulinica, per conservare la normale tolleranza glucidica. Successivamente, il difetto della secrezione insulinica progredisce, fino ad una secrezione insulinica inadeguata. Le cause del declino delle capacità secretive, non sono note. È stata esclusa l'esistenza di un difetto genetico che, associato all'insulinoresistenza, determini l'insufficienza delle cellule  $\beta$ . Sono stati chiamati in causa diversi meccanismi che possono alterare la funzione insulare: depositi di fibrille amiloidi a livello delle isole, tossicità glucidica e lipotossicità.

Il fegato mantiene la normoglicemia durante il digiuno attraverso la glicogenolisi e la gluconeogenesi, usando substrati derivanti dal muscolo scheletrico e dal tessuto adiposo. L'insulina promuove l'accumulo di glucosio come glicogeno epatico e sopprime la gluconeogenesi. Nel DM 2 l'insulinoresistenza epatica origina dall'inefficienza dell'iperinsulinemia nel sopprimere la gluconeogenesi, che provoca iperglicemia a digiuno e ridotto accumulo di glicogeno da parte del fegato nella fase post-prandiale. L'aumento della produzione epatica di glucosio avviene precocemente, anche se probabilmente insorge dopo l'instaurarsi di anomalie della secrezione insulinica e di insulinoresistenza nel muscolo periferico.

Il diabete tipo 2 in genere non viene diagnosticato per molti anni poiché l'iperglicemia si sviluppa gradualmente e inizialmente non è di grado tale da determinare la classica sintomatologia del diabete. Solitamente la diagnosi avviene casualmente o in concomitanza con una situazione di stress fisico, quale infezioni o interventi chirurgici.

Il rischio di sviluppare la malattia aumenta con l'età, con la presenza di obesità e con la mancanza di attività fisica: questa osservazione consente di prevedere strategie di prevenzione "primaria", volte a prevenire l'insorgenza della malattia, che hanno il loro cardine nell'adozione di uno stile di vita adeguato, con particolare riguardo nei confronti degli aspetti nutrizionali e dell'esercizio fisico.

**Figura 4: fisiopatologia dell'iperglicemia e dell'aumento degli acidi grassi circolanti nel diabete mellito di tipo 2**



*La secrezione di insulina da parte del pancreas normalmente riduce la produzione di glucosio da parte del fegato, migliora l'assorbimento del glucosio da parte del muscolo scheletrico e inibisce il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo. I numerosi fattori che contribuiscono alla patogenesi del DM 2 influenzano sia la secrezione di insulina, sia l'azione dell'insulina. La diminuita secrezione insulinica, riduce il signalling dell'insulina nei suoi tessuti bersaglio. Le condizioni di resistenza insulinica influenzano l'azione dell'insulina a livello dei principali tessuti bersaglio, con conseguente aumento acidi grassi circolanti, iperglicemia e diabete. A loro volta, iperglicemia ed aumento degli acidi grassi liberi peggioreranno la secrezione di insulina e la resistenza insulinica, con un meccanismo di feed-back.*

### 3.1.3.2 Diagnosi

I criteri per la diagnosi di diabete sono:

sintomi di diabete (poliuria, polidipsia, perdita di peso inspiegabile) associati a un valore di glicemia casuale, cioè indipendentemente dal momento della giornata,  $\geq 200$  mg/dl;

oppure:

glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl. Il digiuno è definito come mancata assunzione di cibo da almeno 8 ore.

oppure

glicemia  $\geq 200$  mg/dl durante una curva da carico (OGTT):. Il test dovrebbe essere effettuato somministrando 75 g di glucosio.

Esistono, inoltre, situazioni cliniche in cui la glicemia non supera i livelli stabiliti per la definizione di diabete, ma che comunque non costituiscono una condizione di normalità. In questi casi si parla di Alterata Glicemia a Digiuno (IFG) quando i valori di glicemia a digiuno sono compresi tra 100 e 125 mg/dl e di Alterata Tolleranza al Glucosio (IGT) quando la glicemia due ore dopo il carico di glucosio è compresa tra 140 e 200 mg/dl.

Le condizioni di IFG e IGT non rappresentano situazioni di malattia, ma solo condizioni di maggiore rischio di diabete, di aterosclerosi e malattie cardiovascolari.

É quindi di estrema importanza in tutti i soggetti con IFG e/o IGT ricercare la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, al fine di instaurare tempestivamente gli opportuni provvedimenti terapeutici. IFG e IGT possono coesistere nello stesso individuo, ma sono spesso presenti in forma isolata.

Negli ultimi anni è stato suggerito dall'ADA l'utilizzo del termine "pre-diabete" per indicare le condizioni di IFG e IGT. Il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha suggerito di evitare l'uso di questo termine sia per le conseguenze psicologiche, sociali, sanitarie ed economiche che esso può comportare, sia perchè un'elevata percentuale di soggetti con IFG e/o IGT e/o con HbA1c non ottimale (valore fra 6,00 e 6,49%) non sviluppa il diabete. In Italia, solo il 20-25% dei soggetti con IFG e/o IGT sviluppa diabete nell'arco di 10 anni<sup>172a</sup>. Nella pratica clinica, pertanto, è preferibile definire IFG e IGT come condizioni di "disglicemia" o di "alterato metabolismo glicidico".

### *3.1.3 Terapia del diabete mellito di tipo 2*

In questo paragrafo vengono riportati i principali obiettivi contenuti nel documento "Standard Italiani per la cura del diabete mellito di tipo 2- Edizione per la Medicina Generale", nato dalla collaborazione della Società Italiana di Diabetologia (SID), della Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Medicina

Genereale (SIMG). Le affermazioni contenute nel documento sono suffragate dal Livello di Prova (LdP), associata alla relativa Forza della Raccomandazione (FdR), derivanti dai migliori dati di letteratura scientifica ad oggi disponibili.

### 3.1.3.1 Controllo glicemico

#### Emoglobina glicata (HbA1c)

L'HbA1c riflette la glicemia media degli ultimi 2-3 mesi. Può essere utile convertire il valore di HbA1c in un equivalente di glicemia media per migliorare la comprensione e l'interpretazione del risultato stesso dell'HbA1c (Tabella 6).

**Tabella 6:** correlazione tra livelli di HbA1c e glicemia plasmatica media basati sullo studio ADAG (A1C-Derived Average Glucose)

HbA1c (%)	Glicemia plasmatica media
6	126 mg/dl
7	154 mg/dl
8	183 mg/dl
9	212 mg/dl
10	240 mg/dl
11	269 mg/dl
12	298 mg/dl

Il dosaggio dell'HbA1c deve essere effettuato almeno 2 volte l'anno in ogni diabetico, anche se il controllo glicemico è stabilmente nell'obiettivo terapeutico.

Considerare frequenze più elevate, ogni 2-3 mesi, nei pazienti in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo. (LdP VI, FdR B)

L'HbA1c deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC. Il risultato deve essere riportato in unità mmol/mol e in % (*nota: successivamente le unità convenzionali saranno abbandonate*). (LdP VI, FdR A)

#### *Intervalli di riferimento:*

- per soggetti non diabetici (allineato al DCCT): 4,0-6,0%

- per soggetti non diabetici (allineato all'IFCC): 20-42 mmol/mol.

La correlazione tra i valori dell'HbA1c, quando espressi nelle relative unità di misura, è esemplificata in Tabella 7.

**Tabella 7:** correlazione tra i valori dell'HbA1c in unità derivate % e in unità mmol/mol

HbA1c valori attuali (allineati al DCCT)%	HbA1c valori nuovi (allineati all'IFCC) mmol/mol
4,0	20
5,0	31
6,0	42
7,0	53
8,0	64
9,0	75
10,0	86

Un vantaggio che deriva dall'utilizzo delle unità di misura in mmol/mol è che si ottiene un'amplificazione numerica di circa 10 volte e che quindi piccoli cambiamenti dell'HbA1c dovrebbero risultare maggiormente identificabili.

I valori di HbA1c tuttavia non forniscono una misura della variabilità glicemica o della presenza di ipoglicemie. In questi casi, il controllo glicemico è valutato in modo più efficace attraverso la combinazione dell'automonitoraggio e della misurazione della HbA1c.

#### Automonitoraggio della glicemia

I principali trial clinici sul ruolo del controllo glicemico sullo sviluppo delle complicanze nel diabete tipo 1 hanno utilizzato l'automonitoraggio glicemico come elemento della strategia terapeutica. Nel DM2, invece, il ruolo dell'automonitoraggio è tuttora controverso per la mancanza di sicuri effetti positivi su endpoint clinici (morbilità correlata al diabete e mortalità).

Nei pazienti diabetici che assumono terapie (sulfaniluree, repaglinide, e soprattutto insulina) che possono potenzialmente indurre ipoglicemie, l'autocontrollo glicemico, condiviso con il team diabetologico, è una componente indispensabile della gestione della malattia diabetica sia per raggiungere gli obiettivi terapeutici sia per ridurre il rischio di ipoglicemie gravi. (LdP VI, FdR B)

L'autocontrollo glicemico continuativo, con frequenza e modalità diverse, è utile per la persona con DM2 insulino-trattato. (LdP II, FdR B)

Per ottenere un buon controllo glicemico e raggiungere gli obiettivi glicemici post-prandiali può essere utile l'autocontrollo glicemico post-prandiale. (LdP VI, FdR B)

La frequenza dell'autocontrollo deve essere adattata agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti, ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazione della terapia ipoglicemizzante (LdP VI, FdR B)

#### *Obiettivi glicemici (Tabella 8)*

Il trattamento del diabete deve essere tempestivamente adattato in ogni paziente fino a ottenere valori di HbA1c stabilmente inferiori a 7%, che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari. (LdP I, FdR A)

Un obiettivo di HbA1c  $\leq$  7% è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete anche per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari. (LdP III, FdR A)

Obiettivi glicemici più stringenti (HbA1c  $\leq$  6,5%) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata < 10 anni, senza precedenti di CVD, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbilità che li rendano particolarmente fragili. (LdP III, FdR A)

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA1c 7-8%) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata > 10 anni soprattutto con precedenti di patologie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbilità. L'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie. (LdP VI, FdR B)

#### ***Tabella 8: obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 2***

HbA1c < 7,0%* (< 6,5% in singoli pazienti)
Glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl Glicemia post-prandiale§ < 180 mg/dl§#
* Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT.
§ La misurazione della glicemia post-prandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto.
# Valori post-prandiali < 140 mg/dl sono auspicabili nel DMT2 (IDF 2007).

### 3.2.3.2 Interventi sullo stile di vita

La terapia della malattia diabetica ha come cardine l'attuazione di uno stile di vita adeguato. Per stile di vita si intendono le abitudini alimentari, l'attività fisica e l'astensione dal fumo.

La dieta del soggetto con diabete (definita negli USA: Medical Nutrition Therapy, cioè terapia medica nutrizionale) ha l'obiettivo di ridurre il rischio di complicanze del diabete e di malattie cardiovascolari attraverso il mantenimento di valori di glucosio e lipidi plasmatici e dei livelli della pressione arteriosa il più possibile vicini alla normalità.

#### A. Esercizio fisico

Nel DMT2, l'esercizio fisico contro resistenza, associato a moderato calo ponderale, si è dimostrato efficace nel migliorare il controllo glicemico e alcuni parametri della sindrome metabolica e nel contrastare la perdita di massa muscolare. (LdP I, FdR A)

Al fine di migliorare il controllo glicemico, favorire il mantenimento di un peso corporeo ottimale e ridurre il rischio di malattia cardiovascolare, sono consigliati almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (> 70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività. (LdP I, FdR A)

L'utilizzo del test da sforzo in soggetti asintomatici a basso rischio di coronaropatia (< 10% a 10 anni) intenzionati a intraprendere un programma di attività fisica, non è raccomandato. (LdP VI, FdR D)

*Nota: prima dell'avvio di un'attività fisica di intensità superiore alla camminata veloce è tuttavia necessario escludere condizioni ad elevato rischio cardiovascolare (in particolare l'ipertensione non controllata) e la presenza di complicanze che controindicano la pratica di alcuni esercizi, per l'elevato rischio di evoluzione della patologia stessa (neuropatia vegetativa grave, neuropatia periferica grave, retinopatia pre-proliferante o proliferante ed edema maculare, piede diabetico).*

È opportuno intensificare l'automonitoraggio glicemico prima, eventualmente durante (esercizio di durata > 1 ora), e dopo l'esercizio fisico. Devono essere fornite indicazioni relative alla necessità di integrazione con carboidrati e alla gestione della terapia ipoglicemizzante. La presenza di chetosi sconsiglia l'attività fisica. Devono

inoltre essere fornite indicazioni relative al rischio di ipoglicemia in corso di attività e in riferimento al rischio di ipoglicemia tardiva post-esercizio fisico. (LdP VI, FdR B)

### *B. Terapia medica nutrizionale*

#### ***Bilancio energetico e peso corporeo***

Un calo ponderale è raccomandato per tutti i soggetti adulti in sovrappeso (BMI 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) od obesi (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>). (LdP I, FdR A)

L'approccio principale per ottenere e mantenere il calo ponderale è la modificazione dello stile di vita, che include una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica. Una moderata riduzione dell'apporto calorico (300-500 kcal/die) e un modesto incremento del dispendio energetico (200-300 kcal/die) permettono un lento ma progressivo calo ponderale (0,45-0,90 kg/settimana). (LdP I, FdR A)

Nel breve periodo sia una dieta naturalmente ricca in fibre vegetali, sia una dieta a basso contenuto di grassi, sia una dieta a basso contenuto di carboidrati possono essere efficaci nel determinare un calo ponderale. (LdP I, FdR A)

L'attività fisica e la terapia comportamentale sono componenti fondamentali per un programma di calo ponderale e sono di grande utilità nel mantenimento dei risultati ottenuti. (LdP III, FdR B)

L'utilizzo di terapie farmacologiche contro l'obesità può essere considerato nei diabetici in sovrappeso od obesi e può consentire un calo ponderale pari al 5-10% se associato a una terapia comportamentale; la sospensione dei farmaci si associa abitualmente a ripresa del peso perduto. (LdP III, FdR B)

### *C. Dieta*

**Tabella 9:** indicazioni per la composizione della dieta nel paziente diabetico.

<b>COMPONENTI DELLA DIETA</b>	<b>QUANTITÀ COMPLESSIVA CONSIGLIATA</b>	<b>QUANTITÀ CONSIGLIATA DEI SINGOLI COMPONENTI</b>	<b>CONSIGLI PRATICI</b>
<b>Carboidrati</b>	45-60% kcal tot (III, B)	Saccarosio e altri zuccheri aggiunti 10% (I, A)	Vegetali, legumi, frutta, cereali preferibilmente integrali, alimenti della dieta mediterranea (III, B)
<b>Fibre</b>	> 40 g/die (o 20 g/1000 kcal/die), soprattutto solubili (I, A)		5 porzioni a settimana di vegetali o frutta e 4 porzioni a settimana di legumi (I, A)

<b>Proteine</b>	10-20% kcal tot (VI, B)		
<b>Grassi</b>	35% kcal tot (III, B)	<p>Saturi &lt; 7-8% (I, A)  MUFA 10-20% (III, B)  PUFA &lt; 10% (III, B)  Evitare ac. grassi trans (VI, B)  Colesterolo &lt; 200 mg/die (III, B)</p>	<p>Tra i grassi da condimento preferire quelli vegetali (tranne olio di palma e di cocco).  L'introduzione di almeno 2 porzioni alla settimana di pesce deve essere raccomandata, poiché fornisce acidi grassi n-3 polinsaturi. (LdP II, FdR B)</p>
<b>Sale</b>	< 6 g/die (I, A)		<p>Limitare il consumo di sale e di alimenti conservati sotto sale (insaccati, formaggi, scatolame)</p>
<b>Alcol</b>			<p>Una moderata introduzione di alcol, fino a 10 g/die nelle femmine (una porzione) e 20 g/die nei maschi (due porzioni), è accettabile.  L'assunzione di alcol dovrebbe essere limitata nei soggetti obesi o con ipertrigliceridemia e sconsigliata nelle donne in gravidanza e nei pazienti con storia di pancreatite.  L'assunzione di alcol nei pazienti che sono trattati con insulina deve avvenire nel contesto di pasti che comprendono cibi contenenti glucidi, per prevenire, soprattutto durante la notte, il rischio di pericolose prolungate ipoglicemie. (LdP VI, FdR B)</p>

<b>Dolcificanti</b>			I dolcificanti acalorici (saccarina, aspartame, acesulfame K, sucralosio) non nutritivi, sono sicuri quando consumati in quantità giornaliere moderate. (LdP I, FdR A)
<b>Supplementi</b>			La supplementazione routinaria con antiossidanti, come la vitamina E e C e b-carotene non è consigliata (no EBM). (LdP I, FdR D) L'introduzione di cibi naturalmente ricchi di antiossidanti, microelementi e altre vitamine è invece molto raccomandata

#### *D. Cessazione del fumo*

Studi condotti su pazienti diabetici fumatori, hanno evidenziato un aumento del rischio di malattia cardiovascolare e di morte prematura otto volte superiore rispetto alla popolazione generale. Il fumo è correlato allo sviluppo precoce di complicanze microvascolari del diabete.

Gli operatori sanitari devono consigliare a tutte le persone con diabete la sospensione del fumo di sigaretta. (LdP I, FdR A)

Il semplice invito a smettere di fumare da parte del medico ha un effetto modesto, con un tasso di sospensione compreso tra il 2,5 e 14,7%. Interventi educativi più intensivi riescono a ottenere tassi di sospensione tra il 19 e il 38%.

Il counseling alla sospensione del fumo, la terapia sostitutiva nicotinicca o altre terapie farmacologiche (vareniclina) possono essere considerate. (LdP III, FdR B)

#### *3.2.3.3 Interventi farmacologici*

Il trattamento del diabete, ha lo scopo di garantire un controllo adeguato e costante della glicemia, al fine di ridurre il rischio di insorgenza o peggioramento delle complicanze microvascolari (LdPI, FdR A) e cardiovascolari (in questo caso le evidenze sono meno forti: LdP II, FdR A).

*Nota: lo stretto controllo della glicemia comporta un aumento del rischio di ipoglicemia e un aumento del peso corporeo, più evidente con la terapia insulinica che con la terapia orale.*

Il farmaco di prima scelta per il trattamento del DMT2 è la metformina sia in presenza di sovrappeso (LdP II, FdR A) che di normopeso (LdP VI, FdR B).

Metformina, pioglitazone, sulfoniluree, repaglinide, inibitori del DPP-4 e analoghi del GLP-1 sono parimenti efficaci nel ridurre l'emoglobina glicosilata, ma meno efficaci rispetto all'insulina. (LdP I, FdR A)

In molti pazienti, non in buon controllo in monoterapia, è necessario associare due o più farmaci. (LdP I, FdR A)

Quando il controllo della glicemia non è soddisfacente, anche in politerapia, è necessario iniziare la terapia insulinica mono o multiniettiva. (LdP I, FdR A)

Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta. (LdP I, FdR A)

*Nota: in generale, i farmaci assunti una sola volta al giorno migliorano l'adesione alla terapia.*

Di seguito saranno illustrate le caratteristiche dei principali agenti farmacologici utilizzati nella terapia del diabete mellito di tipo 2.

#### *A. Biguanidi*

Nell'UKPDS, la metformina ha determinato, a parità di controllo glicemico, un minor rischio di complicanze, accompagnato da un ridotto numero di ipoglicemie e assenza di aumento di peso.

All'inizio della terapia circa il 10% dei pazienti riferisce diarrea e altri disturbi gastrointestinali, ma la percentuale si riduce se la terapia viene iniziata a basso dosaggio per 4-6 settimane. È stata descritta la comparsa di rarissimi episodi di acidosi lattica grave (3 casi per 100.000 pazienti/anno, che ne controindica l'utilizzo in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo di mezzo di contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica (GFR stimato < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Il farmaco è utilizzabile, secondo alcuni, con cautela fino a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, purchè siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale. N.B.: è sconsigliato l'uso della fenformina.

#### *B. Acarbosio*

Gli inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi, agendo sull'enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi trasformandoli in monosaccaridi, ritardano l'assorbimento dei carboidrati dal tratto gastrointestinale riducendo conseguentemente le escursioni

glicemiche post-prandiali. La riduzione dell'emoglobina glicosilata è circa 0,6-0,7%. Come la metformina, e al contrario di altre terapie farmacologiche, non ha effetti negativi sul peso corporeo e, se usato da solo, non causa ipoglicemie.

Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un GFR stimato  $> 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'adesione alla terapia (per ovviare: utilizzare bassi dosaggio all'inizio della trattamento, con incrementi progressivi).

### *C. Tiazolidinedioni (glitazoni)*

I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore PPAR- $\gamma$ . Attualmente è disponibile solo il pioglitazone (anche in associazione con metformina 850 mg o glimepiride 4 mg). L'efficacia terapeutica viene raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane). Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica, ne controindica l'uso nei pazienti a rischio per tale complicanza. È probabile che il rischio possa essere aumentato nei pazienti in terapia insulinica: l'uso del pioglitazone è autorizzato solamente nei pazienti che non raggiungono un sufficiente controllo glicemico con metformina e per i quali l'uso della metformina è inappropriato a causa di controindicazioni o intolleranza. Il pioglitazone, per il parziale effetto sul recettore PPAR- $\gamma$ , può avere un effetto benefico sul colesterolo HDL, meno chiari invece sono gli effetti sul colesterolo LDL. Non esiste ad oggi evidenza clinica, per quanto sia presumibile, che il pioglitazone sia in grado di ridurre le complicanze microvascolari del diabete a lungo termine.

### *D. Sulfoniluree e glinidi*

Solo le molecole che hanno in supporto il maggior numero di studi randomizzati e controllati che ne dimostrino l'efficacia. Tutte le molecole sono in grado di ridurre l'HbA1c di circa 1-1,5% e conseguentemente il rischio di complicanze microvascolari e cardiovascolari. La repaglinide ha efficacia almeno simile alle sulfoniluree con un maggiore effetto sull'iperglicemia post-prandiale e un minore rischio di ipoglicemia; ha eliminazione prevalentemente epatica ed è pertanto indicata in pazienti con insufficienza renale (fino a 20-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tutte le sulfoniluree e le glinidi esercitano la loro azione di stimolo della secrezione di insulina legandosi a un recettore specifico presente sulle  $\beta$ cellule (*SulphonylUrea Receptor 1*) ma con isoforme presenti anche sulla muscolatura liscia delle arterie e del muscolo cardiaco. I diversi secretagoghi legano con diversa affinità il recettore

cardiaco (massima: glibenclamide; minima: gliclazide); un solo studio osservazionale retrospettivo ha suggerito un possibile aumento della mortalità in pazienti trattati con glibenclamide, a causa di questa particolare affinità recettoriale.

#### *E. Incretine*

Il termine incretina si riferisce a una sostanza ormonale peptidica, prodotta dal tratto gastroenterico, che attraverso diversi meccanismi regola l'omeostasi glicidica in risposta a un pasto. Le incretine più importanti sono il GIP e il GLP-1.

Il GIP è prodotto nella parte prossimale del piccolo intestino (cellule K), mentre il GLP-1 in quella distale (cellule L); entrambe hanno un proprio recettore e vengono rapidamente degradate dall'enzima dipeptidil-peptidasi (DPP) IV. Le incretine possono stimolare la biosintesi e la secrezione di insulina solo se glucosio-indotta (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia) e inibiscono la secrezione di glucagone, lo svuotamento gastrico e la secrezione acida. Interessante è che tali ormoni ridurrebbero l'introito alimentare e soprattutto mostrerebbero un effetto trofico sulla massa  $\beta$ cellulare dimostrato tuttavia solo in modelli sperimentali.

Ai fini terapeutici sono stati sviluppati due tipi di farmaci: mimetici del GLP-1 (exenatide e liraglutide: somministrabili solo sottocute) e inibitori del DPP-IV o gliptine (sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin: che inibiscono l'enzima DPP-IV, responsabile della degradazione delle incretine). L'exenatide induce una significativa riduzione del peso corporeo, ma anche aumento di effetti collaterali gastrointestinali. La liraglutide è un analogo del GLP-1 cui è legata una molecola di acido grasso che ne permette il legame con l'albumina a livello del sito di iniezione e quindi un lento rilascio (emivita di 11-15 ore), anch'essa efficace nel ridurre la glicemia. Le gliptine (vildagliptin, sitagliptin e saxagliptin) hanno l'indubbio vantaggio della somministrazione orale, ma mancano dell'effetto sulla riduzione del peso corporeo. Anche per le gliptine esiste il vantaggio dell'assenza del rischio di ipoglicemia iatrogena.

#### *F. Insulina*

È la terapia più efficace nel ridurre l'emoglobina glicosilata. La glargine riduce il rischio di ipoglicemia nei confronti della insulina isofano (NPH) nel DMT2.

Anche l'insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio di ipoglicemia notturna, ma anche una minore variabilità di azione rispetto a glargine e l'assenza del tipico aumento di peso che accompagna quasi ineluttabilmente il miglioramento del controllo della glicemia. Non esistono differenze sostanziali in termini clinici fra i tre diversi analoghi rapidi (lispro, aspart e glulisina). Nel DMT2 la

terapia insulinica e inizialmente aggiunta alla terapia orale (aggiungendo glargine o detemir o umana NPH o lispro NPH la sera, e/o piccoli boli di analogo rapido ai pasti) per poi, se necessario, essere adattata o intensificata secondo lo schema basal-bolus (insulina basale o NPH la sera e insulina rapida ai tre pasti principali) o, in rari casi selezionati, con premiscelate.

**Tabella 10**

<b>Terapia ipoglicemizzante: consigli operativi</b>
<p>1. Iniziare una terapia farmacologica orale quando gli interventi sullo stile di vita non sono più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati (HbA1c &lt; 7%). Mantenere e rinforzare sempre l'orientamento del paziente verso un corretto stile di vita. Valutare l'eventuale inizio o aumento della dose del farmaco orale ogni 2-6 mesi, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA1c &lt; 7%.</p>
<p>2. Iniziare con la metformina (prima scelta) partendo con basse dosi (250 mg x 2 dopo i pasti) da incrementare nel tempo al fine di evitare intolleranza gastrointestinale (fino a 1 gr x 2 al di).</p> <p>Controllare periodicamente la funzione renale, Utilizzare particolare cautela per filtrato glomerulare &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e sospendere per filtrato glomerulare &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta; in caso di controindicazioni o di intolleranza, passare direttamente al paragrafo successivo. La terapia con metformina deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina, senza scendere al di sotto del dosaggio di 2 g/die.</p>
<p>3. Aggiungere (o, in caso di intolleranza/controindicazione alla metformina, sostituire con) un secondo farmaco (sulfonilurea/repaglinide/pioglitazone/gliptina/analogo GLP-1/insulina) quando:</p> <p>a) la metformina da sola non riesce a mantenere il buon controllo della glicemia o  b) non è tollerata o è controindicata o  c) si ritiene che il valore di emoglobina glicosilata prima di iniziare il farmaco sia troppo elevato per raggiungere, con la sola metformina, il target terapeutico.</p> <p>Sulfoniluree e repaglinide raggiungono più velocemente l'obiettivo, ma comportano un rischio di ipoglicemia con possibile riduzione della compliance; le sulfoniluree conducono più velocemente al fallimento secondario; il pioglitazone induce ritenzione idrica e comporta un aumentato rischio di fratture e di scompenso cardiaco nei pazienti già a rischio per tale patologia, ma consente il mantenimento di un buon controllo della glicemia nel tempo. Se aggiunti a sola metformina, sia gliptine che exenatide inducono un buon controllo della glicemia, in assenza di ipoglicemia iatrogena.</p> <p>Exenatide e liraglutide hanno il vantaggio di un importante calo ponderale ma lo svantaggio di frequenti, sebbene temporanei, effetti collaterali gastrointestinali e di essere iniettivi (valutare la compliance del paziente). La terapia insulinica è la più efficace, ma può indurre ipoglicemia, aumento ponderale e riduzione della compliance; tenere comunque in considerazione la terapia insulinica, almeno temporaneamente. Iniziare un percorso di educazione terapeutica: se vengono prescritti secretagoghi o insulina, educare al rischio di ipoglicemia (e all'uso del sistema di iniezione in caso di insulina); se viene prescritto glitazone, educare al rischio di ritenzione idrica; se viene prescritta exenatide o liraglutide, educare alla gestione degli effetti collaterali e all'uso del sistema di iniezione. Se appropriato, prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Quando la compliance può essere un problema, prediligere farmaci in monosomministrazione.</p>
<p>4. Usare la triplice terapia quando le associazioni precedentemente prescritte non sono in grado di mantenere il controllo dell'emoglobina glicosilata (HbA1c &lt; 7%); non esistono studi di confronto che mostrino la superiorità di uno schema rispetto a un altro. Le associazioni riportate nella Figura 1 sono tutte consentite sulla base degli studi registrativi; tuttavia, si deve tener conto che allorché le incretine sono associate alle sulfoniluree esiste il rischio di ipoglicemia.</p> <p>Considerare comunque la possibilità di iniziare direttamente una terapia insulinica.</p>
<p>5. L'acarbiosio può rappresentare una ulteriore opzione, in particolare in pazienti intolleranti ad altri farmaci.</p>

- |  |
|--|
| 6. Aumentare le dosi o aggiungere altre classi di farmaci verificando il controllo metabolico a intervalli frequenti (massimo 3-6 mesi) fino al raggiungimento dell'obiettivo. |
| 7. In ogni passaggio valutare la possibilità di un inizio precoce della terapia insulinica.  |

**Tabella 11**

<b>Terapia con insulina nel DMT2</b>
1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia. Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita. Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA1c < 7%.
2. Spiegare al paziente affetto da diabete sin dal momento della diagnosi che l'insulina è comunque una delle possibili terapie e che può rivelarsi la migliore, oppure l'unica, per raggiungere o mantenere il controllo della glicemia.
3. Iniziare un percorso di educazione terapeutica e prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Spiegare che all'inizio le dosi prescritte possono essere basse ma che in alcuni casi si può giungere a 50-100 Unità die.
4. Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA1c (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera 7,5%. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbiosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con pioglitazone per l'aumentata ritenzione di liquidi. Al momento exenatide liraglutide e gliptine non sono prescrivibili insieme a insulina.
5. Quando si avvia la terapia insulinica: 5.1. Utilizzare un'insulina basale come detemir, glargine, umana NPH o lispro NPH (con umana NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore, non vi sono evidenze che lispro NPH sia diversa da umana NPH), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche <i>oppure</i> 5.2. Utilizzare un analogo rapido ai pasti (lispro, aspart o glulisina) <i>oppure</i> 5.3. Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus <i>oppure</i> 5.4. In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus.
6. Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo.
7. Continuare il supporto al paziente, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico.
8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali.

### **3.2.4 Complicanze del diabete mellito di tipo 2**

Il diabete può determinare complicanze acute o croniche.

Le complicanze acute sono più frequenti nel diabete tipo 1 e sono in relazione alla carenza pressoché totale di insulina.

Nel diabete tipo 2 le complicanze acute sono piuttosto rare e sono generalmente limitate allo stato iperosmolare non chetosico (SINC), mentre sono molto frequenti le complicanze croniche che riguardano diversi organi e tessuti, in particolare gli occhi, i reni, il cuore, i vasi sanguigni e i nervi periferici.

Le complicanze croniche sono responsabili della maggior parte della morbilità e mortalità associate al diabete mellito e possono essere suddivise in complicanze non vascolari (ad esempio gastroparesi, disfunzioni sessuali, alterazioni cutanee) e vascolari.

Le complicanze vascolari a loro volta, sono suddivise in microvascolari (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e macrovascolari (coronaropatia, vasculopatia periferica, malattia cerebrovascolare).

Il rischio di complicanze croniche aumenta in funzione della durata dell'iperglicemia; generalmente diventano manifeste nella seconda decade di iperglicemia.

Per spiegare come l'iperglicemia possa condurre alle complicanze croniche del diabete mellito, sono state proposte tre vie, non mutualmente esclusive:

- 1) formazione di prodotti finali della glicosilazione avanzata (AGE);
- 2) attivazione della protein-chinasi C;
- 3) iperglicemia intracellulare, con attivazione della via dei polioli.

I meccanismi che conducono alle complicanze croniche del diabete sono trattati in maniera più approfondita nel paragrafo 3.3.

#### *3.2.4.1 Prevenzione e gestione della malattia cardiovascolare nel paziente diabetico*

La malattia cardiovascolare è la principale causa di morbilità e mortalità nei soggetti diabetici ed è il fattore che contribuisce maggiormente ai costi diretti e indiretti del diabete. Le condizioni associate al diabete mellito di tipo 2, come ipertensione e dislipidemia, sono fattori di rischio per malattia cardiovascolare e il DM2 stesso è un fattore di rischio indipendente per le patologie macrovascolari.

Si stima che i diabetici presentino un rischio di eventi cardiovascolari pari a quelli della popolazione non diabetica cardiopatica, anche se non tutte le evidenze sono concordi su questo punto.

Tale equivalenza è modulata dall'età, dal sesso (maggiore rischio nelle donne diabetiche), dalla durata di malattia e dalla contemporanea presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (familiarità per coronaropatia o morte improvvisa, attività fisica, fumo, peso corporeo e distribuzione del grasso corporeo, durata di diabete, controllo glicemico, pressione arteriosa, microalbuminuria, lipidi plasmatici), nonché della stratificazione del rischio mediante l'utilizzo di algoritmi.

Questi ultimi (come la carta del rischio cuore: [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), disegnata sulla popolazione italiana), tuttavia considerano il diabete come una variabile dicotomica (presenza/assenza). In alternativa esiste un algoritmo nel quale vengono presi in considerazione sia la durata di malattia sia il valore di HbA1c (UKPDS Risk Engine: [www.dtv.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine](http://www.dtv.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine)) che è più preciso ma ha lo svantaggio di essere stato creato sui dati di una popolazione di diabetici non italiana. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia del controllo dei fattori di rischio nella prevenzione e nel ritardare l'evoluzione della malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici.

#### *A. Valutazione del rischio cardiovascolare globale*

I pazienti diabetici con evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerarsi a rischio cardiovascolare elevato. (LdP I, FdR A)

I pazienti diabetici senza evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerarsi a rischio cardiovascolare elevato in base all'età (> 40 anni) e alla presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare. (LdP III, FdR B)

I diabetici senza fattori di rischio aggiuntivi né evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari possono essere considerati a rischio cardiovascolare moderato. (LdP III, FdR B)

#### *B. Iperglicemia*

L'ottimizzazione del compenso glicemico con il raggiungimento di valori di HbA1c < 7% è da considerarsi l'obiettivo da raggiungere per la riduzione del rischio cardiovascolare. (LdP III, FdR B)

*Nota: le evidenze in tal senso sono meno forti rispetto a quelle dimostrate con la microangiopatia.*

#### *C. Dislipidemia e suo trattamento*

L'alterazione lipidica più comune e più tipica del diabete è rappresentata dall'ipertrigliceridemia, che si associa ad altre alterazioni strettamente interrelate dal punto di vista fisiopatologico, quali diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL e HDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase postprandiale (la cosiddetta "dislipidemia diabetica"), che sicuramente contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici.

Comunque, anche se l'aumento del colesterolo LDL non è strettamente dipendente dalla presenza del diabete, esso rimane il principale fattore lipidico di rischio cardiovascolare anche nel paziente diabetico.

#### *Screening e monitoraggio*

Il controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi) deve essere effettuato almeno annualmente e a intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. (LdP III, FdR B)

#### *Obiettivi*

Il colesterolo LDL deve essere considerato l'obiettivo primario della terapia e l'obiettivo terapeutico da raggiungere è rappresentato da valori < 100 mg/dl. (LdP I, FdR A)

Nei diabetici con malattia cardiovascolare e fattori multipli di rischio cardiovascolare non correggibili, valori di colesterolo LDL < 70 mg/dl possono rappresentare un obiettivo terapeutico opzionale. (LdP II, FdR B)

Ulteriori obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi < 150 mg/dl e di colesterolo HDL > 40 mg/dl nell'uomo e > 50 mg/dl nella donna. (LdP III, FdR B)

Il colesterolo non HDL può essere utilizzato come obiettivo secondario (30 mg in più rispetto ai valori di colesterolo LDL) in particolare nei diabetici con trigliceride mia superiore a 200 mg/dl. (LdP III, FdR B)

#### *Terapia*

Nei diabetici con dislipidemia sono fondamentali le modificazioni dello stile di vita (dieta povera di grassi saturi e colesterolo, ricca di fibre, incremento dell'attività fisica) e la correzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (ottimizzazione del compenso glicemico e della pressione arteriosa, sospensione del fumo). (LdP I, FdR A)

Le statine sono i farmaci di prima scelta per la prevenzione della malattia cardiovascolare. (LdP I, FdR A)

*Nota: la terapia con statine è controindicata in gravidanza.*

Nei diabetici a elevato rischio cardiovascolare (presenza di malattia cardiovascolare o < 40 anni e uno o più fattori di rischio cardiovascolare) la terapia farmacologia ipolipemizzante deve essere aggiunta alle modifiche dello stile di vita indipendentemente dal valore di colesterolo LDL. (LdP I, FdR A)

Nei diabetici di età < 40 anni e nessun fattore aggiuntivo di rischio cardiovascolare, la terapia farmacologica con statine in aggiunta alle variazioni dello stile di vita è

indicata per valori di colesterolo LDL >130 mg/dl con l'intento di raggiungere l'obiettivo terapeutico. (LdP III, FdR B)

*Nota: il numero di pazienti da trattare per evitare un evento (NNT) è decisamente più alto in prevenzione primaria (NNT = 37) che in prevenzione secondaria (NNT = 15). Nei diabetici con ipertrigliceridemia, sia in prevenzione primaria sia in secondaria e con valori ottimali di colesterolo LDL, la terapia con fibrati può essere presa in considerazione. (LdP II, FdR B)*

L'associazione statina + fibrato può essere presa in considerazione per raggiungere gli obiettivi terapeutici, ma non è al momento supportata da studi di intervento con endpoint cardiovascolari. (LdP VI, FdR C)

*Nota: il fenofibrato assunto assieme alle statine non sembrerebbe aumentare il rischio di miopatia.*

#### *D. Ipertensione e suo trattamento*

L'ipertensione arteriosa e una comorbilità comune del diabete e aumenta il rischio di patologia cardiovascolare e di complicanze microvascolari.

Screening, diagnosi e monitoraggio

La pressione arteriosa deve essere misurata a ogni visita. Valori di pressione sistolica  $\geq 130$  mmHg o diastolica  $\geq 80$  mmHg devono essere confermati in un giorno differente nell'arco di un mese. (LdP V, FdR B)

La pressione arteriosa deve essere misurata ogni 3 mesi nei pazienti in trattamento antipertensivo e ogni 4-8 settimane durante la fase di definizione della dose efficace per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. (LdP VI, FdR B)

Il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore andrebbe considerato nei pazienti con sospetta ipertensione da "camice bianco" e nei soggetti resistenti al trattamento antipertensivo. (LdP III, FdR B)

*Nota: il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore consente anche di identificare i soggetti non dippers ad aumentato rischio di complicanze micro e macrovascolari. Nei soggetti non dippers il fisiologico calo notturno della pressione arteriosa è ridotto o assente.*

Obiettivi

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica < 130 mmHg. (LdP III, FdR B)

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica < 80 mmHg. (LdP II, FdR B)

*Nota: i risultati degli studi HOT (Hypertension Optimal Treatment) e UKPDS-38 (UK Prospective Diabetes Study) supportano la raccomandazione di un livello target di*

*pressione diastolica di 80 mmHg. Le evidenze per un livello desiderato di pressione sistolica < 130 mmHg sono meno forti e derivano da studi prospettici di coorte e dal trial ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes).*

Un obiettivo pressorio < 125/75 mmHg è raccomandato nei soggetti diabetici con proteinuria > 1 g/die. (LdP II, FdR B)

#### *Terapia*

I pazienti con una pressione sistolica di 130-139 mmHg o una diastolica di 80-89 mmHg devono modificare lo stile di vita e seguire una terapia comportamentale per un massimo di 3 mesi e poi, se gli obiettivi non sono stati raggiunti, iniziare una terapia farmacologica. (LdP VI, FdR B)

I pazienti che alla diagnosi o al follow-up hanno una pressione sistolica  $\geq$  140 mmHg o una diastolica  $\geq$  90 mmHg devono, in aggiunta alla terapia comportamentale, iniziare un trattamento farmacologico. (LdP I, FdR A)

#### *Terapia farmacologica*

L'obiettivo primario è raggiungere il target terapeutico a prescindere dal farmaco antipertensivo utilizzato. (LdP I, FdR A).

In assenza di comorbidità, i farmaci di prima scelta sono: ACE-inibitori, ARB (antagonisti del recettore dell'angiotensina II), calcioantagonisti e diuretici per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico. (LdP I, FdR A)

Una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali) si rende spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici. (LdP III, FdR B)

*Nota: Le linee-guida ESH/ESC sconsigliano la combinazione diuretico tiazidico/ $\beta$ -bloccante per il rischio di deterioramento del controllo metabolico. Non è raccomandata l'associazione ACE-inibitore e ARB sulla base dei risultati del recente studio ONTARGET, che ha mostrato un deterioramento della funzionalità renale e un maggior ricorso alla dialisi nei pazienti trattati con la combinazione rispetto ai pazienti*

*in monoterapia. Qualora la triplice terapia con ACE-inibitore/ARB, diuretico e calcio antagonista non sia sufficiente al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico sarà necessario aggiungere altri farmaci antipertensivi, come  $\beta$ -bloccanti,  $\alpha$ -bloccanti e risparmiatori di potassio. Questi ultimi, come sottolineato dalle linee-guida NICE/ BHS, vanno utilizzati con cautela nei pazienti in trattamento con farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina per il rischio di iperpotassiemia. In pazienti resistenti a una terapia multipla, dovrebbe essere presa in considerazione la valutazione di un'ipertensione secondaria.*

Se il filtrato glomerulare stimato è < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> il diuretico tiazidico va sostituito con un diuretico dell'ansa. (LdP III, FdR B)

Se si utilizzano ACE-inibitori, ARB o diuretici è necessario monitorare la funzione renale e i livelli sierici di potassio. (LdP VI, FdR B)

I pazienti con nefropatia diabetica (riduzione del filtrato stimato o micro/macroalbuminuria) devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB. (LdP I, FdR A)

Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato in gravidanza. (LdP VI, FdR E)

$\alpha$ -metildopa, calcioantagonisti long-acting e  $\beta$ -bloccanti selettivi sono i farmaci consigliati in gravidanza. (LdP VI, FdR B)

Gli  $\alpha$ -litici sono tra i farmaci di ultima scelta nel trattamento dell'ipertensione nel diabete. (LdP I, FdR D)

#### *E. Farmaci antiaggreganti piastrinici*

A fronte dei presupposti fisiopatologici (aumento dei livelli plasmatici di fibrinogeno, PAI-1 e aggregabilità piastrinica) a favore dell'impiego dell'acido acetilsalicilico (ASA) nella popolazione diabetica, i trial di intervento hanno prodotto risultati di non univoca interpretazione. In generale risulta una minore efficacia dell'ASA nei diabetici (soprattutto in prevenzione primaria) probabilmente dovuta a una più frequente resistenza all'azione dell'ASA rispetto ai non diabetici (20% in alcuni studi) tutto ciò a fronte di un possibile incremento di effetti emorragici.

La terapia antiaggregante con ASA (75-162 mg/die) è indicata nei diabetici con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica (ma va evitata in presenza di sanguinamento gastrointestinale recente, ipertensione arteriosa non controllata, malattie epatiche in fase attiva, allergia al farmaco). (LdP I, FdR A)

La terapia antiaggregante con ASA è indicata nei diabetici di età superiore a 40 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, fumo di sigaretta, dislipidemia, familiarità per eventi cardiovascolari, microalbuminuria). (LdP II, FdR B)

In alternativa all'ASA, nei soggetti intolleranti o resistenti può essere preso in considerazione l'utilizzo del clopidogrel oppure, in seconda scelta, della ticlopidina. (LdP II, FdR B)

L'associazione ASA + clopidogrel è indicata fino a un anno dopo la diagnosi di sindrome coronarica acuta non ST (NSTEMI). (LdP I, FdR B)

La terapia antiaggregante non è raccomandata nei diabetici di età inferiore a 30 anni, data la carenza di trial randomizzati controllati che abbiano evidenziato un beneficio del trattamento superiore ai suoi effetti collaterali. (LdP VI, FdR B)

### **3.3 Fisiopatologia delle malattie cardiovascolari nel paziente diabetico**

Il diabete è un fattore di rischio primario per la malattia cardiovascolare (CVD). Le patologie vascolari includono la retinopatia e la nefropatia, l'arteriopatia periferica (PVD), l'ictus e la malattia coronarica (CAD). Il diabete colpisce anche il muscolo cardiaco, causando sia insufficienza cardiaca sistolica sia diastolica.

La causa di questo eccesso di morbilità e mortalità cardiovascolare non è completamente chiara. L'evidenza suggerisce che l' iperglicemia, caratteristica peculiare del diabete, contribuisca al danno miocardico conseguente ad eventi ischemici, ma si ritiene che questa non sia l'unico fattore, poiché sia nelle condizioni di pre-diabete sia nella sindrome metabolica, anche in presenza di valori glicemici normali, il rischio di CVD è aumentato (224) (225) (226) (227).

Nel 2002, un sondaggio condotto negli Stati Uniti su una popolazione di soggetti con diagnosi di diabete, ha riscontrato che, sorprendentemente, il 68% dei pazienti non si consideravano a rischio di attacco cardiaco o stroke' (228). Inoltre, solo circa la metà dei pazienti intervistati ha riferito di aver discusso con il proprio curante l'alto rischio di malattia cardiovascolare associato al diabete e di aver ottenuto informazioni sulle misure che si possono adottare per ridurre tale rischio (228). Gli operatori sanitari hanno finalmente compreso l'importanza di ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete e si impegnano attivamente nel trattamento della dislipidemia ed ipertensione e a migliorare il controllo glicemico (229). Tuttavia, la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete non elimina le complicanze cardiovascolari. Solo recentemente la comunità scientifica ha iniziato a fare luce sull'eziologia complessa e multifattoriale delle malattie cardiovascolari nel diabete.

#### *3.3.1 Infiammazione*

L'infiammazione è una normale risposta dei tessuti al danno o all'esposizione ad agenti patogeni, è un fattore critico per la capacità di guarigione dell'organismo e per combattere l'infezione. La risposta infiammatoria comporta l'attivazione dei leucociti ed è mediata, in parte, da citochine e chemochine. Anche se l'infiammazione è un evento favorevole, se è cronicamente attiva può avere effetti dannosi. Il diabete è stato a lungo considerato come uno stato di infiammazione cronica di basso livello (230) e ci sono evidenze che suggeriscono che questo stato di attivazione immunitaria possa precedere l'insulino-resistenza negli stati pre-diabetici e diabetici e in ultima analisi, possa essere il fattore che aumenta il rischio cardiovascolare in queste patologie (231). Prove recenti suggeriscono che esista interdipendenza tra le vie molecolari

coinvolte sia nell'infiammazione sia nella trasduzione del segnale insulinico e questa interdipendenza può spiegare la forte associazione esistente tra stati di insulino-resistenza (come la sindrome metabolica e diabete di tipo 2), infiammazione e CVD (232). I ricercatori hanno riscontrato una ridotta produzione del potente vasodilatatore NO e una aumentata secrezione di vasocostrittore e fattore di crescita endotelina-1 nei soggetti con sindrome metabolica e queste anomalie non solo promuovono la vasocostrizione, ma sono associate alla produzione di citochine pro-infiammatorie (233). Le citochine pro-infiammatorie causano o aggravano il danno dovuto ad aumentata permeabilità vascolare, a morte cellulare programmata (apoptosi), al reclutamento dei leucociti e alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (234). Recentemente, Pickup e Mattock (235) hanno trovato acido sialico, un marker di infiammazione di basso grado, fortemente predittivo di diabete di tipo 2 nel siero di 128 pazienti del Regno Unito, seguiti per una media di 12,8 anni. Oltre a predire il diabete di tipo 2, questo marcatore è predittivo di mortalità cardiovascolare indipendentemente da altri fattori di rischio noti per malattia cardiovascolare, tra cui CVD preesistenti (235). Queste osservazioni hanno portato i ricercatori a sospettare l'esistenza di precursore comune sconosciuto (236) e a considerare l'infiammazione cronica, come un possibile precursore. Oltre al diabete, l'obesità è associata ad aumentati livelli di alcune adipochine (citochine rilasciate dal tessuto adiposo), tra le quali il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ , l'interleuchina 1 $\beta$ , l'interleuchina 6 e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1), tutte citochine correlate alla risposta infiammatoria (237). I livelli di queste citochine pro-infiammatorie aumentano tipicamente con l'aumentare della massa grassa, ma esiste una sola eccezione, rappresentata dall'adiponectina che ha proprietà anti-infiammatorie e risulta diminuita nei soggetti obesi, esacerbando la natura infiammatoria cronica dell'obesità. Oltre alle loro proprietà endocrine, queste citochine localmente prodotte sono dotate di proprietà autocrine e paracrine che possono influenzare i tessuti limitrofi, ma anche l'intero organismo.

### 3.3.2 *Stress ossidativo*

Le citochine pro-infiammatorie possono aumentare la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Il termine radicale libero si riferisce a qualsiasi molecola contenente un elettrone spaiato nell'orbitale più esterno; questa caratteristica rende la molecola altamente reattiva, capace di cedere un elettrone o di acquistare protoni da altri composti per ottenere un doppietto elettronico stabile. Questa elevata reattività porta alla formazione di legami tra i ROS e altri composti, alterando la struttura e la

funzione del tessuto. A causa della propensione di queste molecole reattive, i radicali liberi possono danneggiare direttamente diversi componenti delle cellule, come le membrane plasmatiche e gli organelli cellulari.

I ROS possono essere prodotti dal sistema immunitario per danneggiare e distruggere i patogeni, ma vengono costantemente generati anche nel corso dei normali processi metabolici della cellula. I ROS derivati dal normale metabolismo agiscono come molecole di segnalazione con proprietà sia fisiologiche sia fisiopatologiche. Lo stress ossidativo si verifica quando la produzione cellulare di ROS supera la capacità delle difese antiossidanti dell'organismo. Numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di stress ossidativo cronico nell'uomo e negli animali diabetici, presumibilmente legato al metabolismo dei substrati in eccesso (glucosio e acidi grassi) presenti negli iperglicemici (238) e alla disfunzione mitocondriale associata ad insulino-resistenza (239). Per esempio, livelli plasmatici di idroperossidi sono più elevati nei soggetti con diabete di tipo 2 rispetto ai soggetti non diabetici e questi livelli sono inversamente correlati al grado di controllo metabolico. I mitocondri sono la principale fonte di ROS. A livello subcellulare, l'insulino-resistenza e il diabete, così come le loro complicazioni, sono profondamente legati a difetti della funzione mitocondriale (240). I mitocondri producono la maggior parte di adenosina trifosfato richiesta dall'organismo attraverso il processo di fosforilazione ossidativa (tramite la catena di trasporto degli elettroni) che rappresenta la principale fonte di ROS in condizioni fisiologiche. Ci sono due siti della catena di trasporto degli elettroni che generano ROS ed è stato provato che il maggior flusso di glucosio in corso di diabete, aumenta la produzione di ROS (240).

Lo stress ossidativo è attualmente il fattore unificante nello sviluppo delle complicanze del diabete. Un lavoro fondamentale per la comprensione dell'eziologia delle complicanze del diabete di Michael Brownlee ha indicato quattro meccanismi mediante i quali l'iperglicemia cronica provoca le complicanze del diabete:

- ✓ l'attivazione della via polioli,
- ✓ l'aumentata formazione di prodotti finali della glicosilazione avanzata;
- ✓ l'attivazione della proteina chinasi C, un enzima coinvolto in numerose vie molecolari di segnalazione;
- ✓ l'attivazione del percorso dell'esosamine.

Nel corso di decenni di ricerca, Brownlee e colleghi hanno concluso che la produzione mitocondriale di ROS indotta dall'iperglicemia, attiva ciascuna delle quattro vie

principali di danno iperglicemico. Inoltre, bloccando la produzione di ROS o interferendo con le vie di segnalazione mediate dai ROS, risultava ridotta l'attività di tutti e quattro i meccanismi precedentemente elencati (241). Lo stress ossidativo è un concetto di importanza cruciale nella fisiopatologia della malattia cardiovascolare in corso di diabete.

### *3.3.3 Leucociti attivati*

È noto che la risposta infiammatoria risulta essere eccessivamente attiva negli stati di insulino-resistenza e nel diabete. I leucociti sono importanti mediatori di infiammazione. Essi contribuiscono inoltre allo stress ossidativo associato al diabete. I ROS vengono generati non solo dai mitocondri, ma anche dai leucociti attivati. Hokama et al. hanno scoperto che l'espressione delle proteine di adesione sulla superficie dei neutrofilo, che indica l'attivazione e la produzione di ROS, è risultata significativamente aumentata nei diabetici (242). Freedman e Hatchell hanno dimostrato che i neutrofilo stimolati, ottenuti da animali diabetici, generavano il radicale superossido a tassi significativamente più elevati di quelli di animali normali (243). Inoltre Hokama et al. hanno scoperto che, in condizioni ischemiche, l'accumulo dei leucociti durante riperfusione risultava rafforzato nel microcircolo coronarico di soggetti diabetici, suggerendo una maggiore possibilità dei ROS prodotti dai leucociti di aggravare il danno tissutale sperimentale dopo un infarto miocardico (242). L'eccesso di stress ossidativo cronico determinato dai mitocondri in condizioni di iperglicemia, nonché l'ulteriore stress acuto mediato dai leucociti, in gran parte possono spiegare il meccanismo di aumentato danno ossidativo associato alla cardiopatia ischemica nel diabete. Questa spiegazione, a sua volta, aiuta a comprendere la causa dell'eccessiva morbilità e mortalità nei pazienti diabetici dopo infarto miocardico rispetto ai pazienti non diabetici.

Inoltre il diabete altera la funzione di diverse tipologie cellulari, tra cui cellule endoteliali, cellule muscolari lisce e piastrine. Le principali alterazioni verranno di seguito illustrate.

### *3.3.4 Disfunzione delle cellule endoteliali*

Un singolo strato di cellule endoteliali tappezza la superficie interna di tutti i vasi sanguigni, fornendo un'interfaccia metabolicamente attiva tra sangue e tessuto che modula il flusso sanguigno, lo scambio dei nutrienti, la coagulazione e la trombosi e la diapedesi dei leucociti (244). Essa sintetizza importanti sostanze bioattive, tra cui

ossido nitrico e altre specie reattive dell'ossigeno, prostaglandine, endotelina e angiotensina II, che regolano la funzione e la struttura del vaso sanguigno. L'ossido nitrico è un potente vasodilatatore e media gran parte del controllo dell'endotelio vascolare sul rilascio vascolare. Inoltre, inibisce l'attivazione delle piastrine, limita il processo infiammatorio riducendo l'adesione dei leucociti all'endotelio e la migrazione nella parete vasale e diminuisce la proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce vasali (245) (246) (247). Queste proprietà inibiscono l'aterogenesi e proteggono il vaso sanguigno.

Il diabete altera la vasodilatazione endotelio-dipendente (ossido nitrico-mediata) prima della formazione dell'ateroma (248) (249). Una serie di meccanismi fondamentali contribuisce alla diminuzione della biodisponibilità di ossido nitrico di derivazione endoteliale, in corso di diabete. L'iperglicemia inibisce la produzione di ossido nitrico, bloccando l'attivazione dell'enzima ossido nitrico sintasi ed aumentando la produzione di specie reattive dell'ossigeno, in particolare anione superossido ( $O_2^-$ ), nelle cellule muscolari lisce e nelle cellule endoteliali (250). L'anione superossido inattiva direttamente l'ossido nitrico formando lo ione tossico perossinitrito, che disaccoppia l'ossido nitrico sintasi ossidando il suo cofattore, tetraidrobiopterina e determina la produzione di  $O_2$  da parte dell'enzima NO sintasi (251).

Altre anomalie comuni nel diabete di tipo 2 contribuiscono alla diminuzione dei livelli di ossido nitrico di derivazione endoteliale. L'insulino-resistenza porta ad eccessiva liberazione di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo (252), che attivano la via di segnalazione mediata dalla proteina chinasi C, inibiscono la fosfatidilinositolo-3 (PI-3) chinasi (via agonista della NO sintasi) e aumentano la produzione di specie reattive dell'ossigeno, meccanismi che compromettono direttamente la produzione di ossido nitrico o diminuiscono la sua biodisponibilità, una volta prodotto (253). La produzione di perossinitrito diminuisce la sintesi dei prostanoidi vasodilatatori e antiaggreganti piastrinici (254). Così, mentre la biodisponibilità di ossido nitrico diminuisce progressivamente, i concomitanti aumenti di perossinitrito compromettono ulteriormente la produzione di altri vasodilatatori.

Oltre a ridurre le concentrazioni di ossido nitrico, il diabete aumenta la produzione di vasocostrittori, soprattutto, endotelina-1, che attiva i recettori dell'endotelina-A sulle cellule muscolari lisce vascolari per indurre vasocostrizione. Oltre alla sua modulazione del tono vascolare, l'endotelina-1 agisce a livello renale, aumentando la ritenzione di acqua e sale, stimola il sistema renina-angiotensina e induce ipertrofia della muscolatura liscia vascolare (255). L'aumento dell'espressione genica e della formazione dei recettori insulino-mediati, la stimolazione del recettore per i prodotti finali di glicazione avanzata e l'aumento della trascrizione genica indotta dal

colesterolo LDL ossidato possono aumentare l'attività di endotelina (256) (257) (258). Il diabete favorisce l'aumento di altre sostanze vasoattive derivate dall'endotelio, come prostanoidi e angiotensina II e gli studi sulla loro rilevanza fisiopatologica nel diabete continuano (259) (260).

La migrazione dei linfociti T e monociti nell'intima partecipa integralmente nel processo di aterogenesi. Le cellule T producono citochine che modulano la formazione della lesione (261). I monociti, raggiunto lo spazio subendoteliale, fagocitano LDL ossidate attraverso recettori scavenger e diventano cellule schiumose. L'accumulo localizzato di cellule schiumose porta alla formazione di strie lipidiche, segno di lesioni aterosclerotiche precoci (262). Il diabete accentua questi processi patologici. L'iperglicemia, attraverso la riduzione dei livelli di ossido nitrico, aumenta lo stress ossidativo e l'attivazione dei recettori per i prodotti terminali della glicazione avanzata, aumenta la trascrizione del fattore nucleare B e della proteina attivante 1. Questi fattori regolano l'espressione di geni che codificano per una serie di mediatori dell'aterogenesi, ad esempio, molecole di adesione dei leucociti sulla superficie delle cellule endoteliali, chemochine con effetto chemotattico sui leucociti, che reclutano linfociti e monociti nella parete vascolare e mediatori pro infiammatori tipici dell'ateroma, tra cui l'interleuchina 1 e fattore necrosi tumorale (263) (264) (265). Le alterazioni lipidiche comunemente riscontrate nel diabete, come l'aumento delle VLDL e l'eccessiva liberazione di acidi grassi liberi, aumentano anche i livelli del fattore nucleare B e la successiva espressione della molecole di adesione cellulari e di citochine (266).

Oltre a promuovere l'aterogenesi, il diabete promuove l'instabilità della placca e le sue conseguenze cliniche. Le cellule endoteliali dei soggetti diabetici elaborano citochine che diminuiscono la sintesi de novo di collagene da parte delle cellule della muscolatura liscia vascolare (267). Il diabete aumenta anche la produzione delle metalloproteinasi della matrice che portano alla rottura delle fibre collagene (268). Il collagene conferisce stabilità meccanica al cappuccio fibroso della placca. Quando la degradazione del collagene aumenta e la sua sintesi si riduce, le placche sono maggiormente suscettibili alla rottura e questo rappresenta un trigger per la formazione di trombi. Infine, un importante modulatore della gravità della rottura della placca è l'estensione dell'occlusione vascolare dovuta al trombo. Nel diabete, aumenta la produzione di fattore tissutale da parte delle cellule endoteliali, il principale fattore procoagulante presente nelle placche aterosclerotiche, insieme alle alterazioni della coagulazione e dei fattori fibrinolitici (269).

### *3.3.5 Disfunzione delle cellule muscolari lisce*

Le arterie colpite da diabete e aterosclerosi presentano alterazioni della funzione vasomotrice. In particolare, i pazienti con diabete di tipo 2 hanno alterazioni della vasodilatazione ossido nitrico mediata, che riflette un'anomalia nella funzione delle cellule muscolari lisce o nella trasduzione del segnale (248). Questi pazienti presentano anche una ridotta vasocostrizione in risposta all'infusione di endotelina-1 e di angiotensina rispetto a quella dei controlli (259) (270) (271). La maggior parte dei pazienti con diabete presenta disfunzione autonoma alla diagnosi (272), una condizione che diminuisce la resistenza dei vasi arteriosi (273). Nonostante le evidenze di un aumento endotelina-1, di angiotensina II e l'alterata attività del sistema nervoso simpatico, il meccanismo della disfunzione delle cellule muscolari lisce e dell'ipertensione nel diabete rimane sconosciuto.

Il diabete stimola l'attività aterogena di cellule muscolari lisce vascolari. L'iperglicemia attiva la proteina chinasi C, i recettori per i prodotti finali di glicazione avanzata e il fattore B nucleare nelle cellule muscolari lisce vascolari, così come nelle cellule endoteliali. L'attivazione di questi sistemi accresce la produzione di radicali liberi dell'ossigeno contribuendo a rendere il milieu ossidante (253). Le cellule muscolari lisce vascolari sono parte integrante nello sviluppo di aterosclerosi. Una volta che il macrofago ricco di lipidi forma le strie lipidiche, le cellule muscolari lisce delle arterie migrano dalla tonaca media nella nascente lesione intima, sintetizzando una complessa matrice extracellulare, passi importanti nella progressione verso la placca aterosclerotica avanzata. Cellule muscolari lisce arteriose ottenute da pazienti con diabete tipo 2 e messe in coltura, dimostrano una maggiore capacità di migrare (274). In quanto fonte di collagene, le cellule muscolari lisce vascolari rafforzano l'ateroma, rendendo meno probabile la rottura della placca e la conseguente trombosi causa. Infatti, le lesioni che sono andate incontro a rottura, causando trombosi fatali tendono ad avere poche cellule muscolari lisce (262). Le lesioni aterosclerotiche avanzate nei pazienti diabetici hanno meno cellule muscolari lisce rispetto a quelli dei controlli (275). Modificazioni dei lipidi delle LDL dovute all'iperglicemia possono in parte regolare l'aumento della migrazione e quindi l'apoptosi delle cellule muscolari lisce nelle lesioni aterosclerotiche. Le lipoproteine a bassa densità che hanno subito glicazione non enzimatica liscia vascolare inducono la migrazione delle cellule muscolari in vitro, mentre LDL ossidato sono in grado di indurre l'apoptosi delle cellule muscolari lisce vascolari (276). Pertanto il diabete altera la funzione della muscolatura liscia vascolare, promuovendo la formazione delle lesioni aterosclerotiche, l'instabilità della placca e gli eventi clinici che ne conseguono.

### *3.3.6 Alterata funzione piastrinica*

Le piastrine possono modulare la funzione vascolare e partecipare in modo significativo alla formazione del trombo. Anomalie della funzione piastrinica possono accelerare la progressione dell'aterosclerosi e le conseguenze della rottura di placca. La concentrazione di glucosio nelle piastrine, ne rispecchia la concentrazione extracellulare, poiché l'ingresso del glucosio nelle piastrine non dipende dall'insulina (277). Nelle piastrine, come nelle cellule endoteliali, elevati livelli di glucosio portano all'attivazione della proteina chinasi C, alla riduzione della produzione dell'ossido nitrico di derivazione piastrinica e aumento della formazione di radicali liberi dell'ossigeno (278). Nel diabete, le piastrine mostrano anche disordini dell'omeostasi del calcio (279). L'alterata regolazione del calcio, può contribuire in maniera significativa all'anomala attività, dal momento che il calcio intraplastrinico regola i cambiamenti della forma delle piastrine, la secrezione, l'aggregazione e la produzione di trombociti. Inoltre, pazienti con diabete hanno una maggiore espressione della glicoproteina Ib sulla superficie piastrinica (GPIb), che media il legame al fattore von Willebrand e della GPIIb/IIIa, che media l'interazione piastrine-fibrina. Queste anomalie possono derivare da una ridotta produzione endoteliale di antiaggreganti come ossido nitrico e prostaciclina, dall'aumento della produzione di fibrinogeno e dall'aumento della produzione di attivatori delle piastrine, come la trombina e il fattore von Willebrand (277). Nel loro insieme, le anomalie diabetiche aumentano l'attivazione piastrinica intrinseca e diminuiscono la concentrazione di inibitori endogeni dell'attività piastrinica. Questi meccanismi possono spiegare l'aumento del potenziale trombotico nel paziente diabetico.

### *3.3.7 Anomalie della coagulazione*

Oltre al potenziamento della funzione piastrinica, il diabete aumenta la coagulabilità del sangue, rendendo più probabile l'occlusione trombotica conseguente all'erosione o alla rottura della placca aterosclerotica e questo fenomeno ha un'importanza cruciale negli eventi cardiovascolari ischemici perché rappresenta la causa della maggior parte degli infarti miocardici e degli ictus.

Fino al 80% dei pazienti con diabete muoiono per cause trombotiche. Il 75% di queste morti è il risultato di un infarto miocardico, mentre il resto è il risultato di eventi cerebrovascolari e complicanze correlate all'arteriopatia periferica (280). La prima difesa nei confronti di un evento trombotico è l'endotelio vascolare. Come discusso in precedenza, il diabete contribuisce alla disfunzione endoteliale diffusa e determina

alterazioni della funzionalità piastrinica e del sistema della coagulazione. L'endotelio e le componenti del sangue sono strettamente correlate, in modo tale che i segnali di coagulazione avviati nelle cellule endoteliali possono attivare le piastrine e gli altri componenti del sangue e viceversa (281). I pazienti con diabete presentano una maggiore attivazione delle piastrine e dei fattori di coagulazione. L'aumento degli aggregati piastrinici circolanti, la maggiore aggregazione piastrinica in risposta ad agonisti piastrinici e la presenza di maggiori livelli plasmatici di prodotti dell'aggregazione piastrinica, come  $\beta$ -tromboglobulina, fattore piastrinico 4 e trombossano B<sub>2</sub>, dimostrano una condizione di iperattività piastrinica nel diabete. I marker di attivazione della coagulazione, come il frammento attivazione della protrombina 1 +2 e i complessi trombina-antitrombina, sono elevati anche nel diabete. Inoltre, i pazienti con diabete hanno livelli elevati di molti fattori della coagulazione compresi fibrinogeno, fattore VII, il fattore VIII, fattore XI, del fattore XII, callicreina e fattore di Von Willebrand.

I pazienti con diabete di tipo 2 hanno ridotta capacità fibrinolitica a causa degli elevati livelli di inibitore dell'attivazione del plasminogeno di tipo 1 nelle lesioni aterosclerotiche e nelle arterie prive di ateromi (282). Il diabete aumenta l'espressione del fattore tissutale, un potente pro-coagulante e di fattori della coagulazione tra cui il fattore VII e diminuisce livelli degli anticoagulanti endogeni come antitrombina III e proteina C (283) (284) (285). Molte di queste anomalie sono correlate alla presenza di iperglicemia e di prodotti della proinsulina (286).

Al contrario, i meccanismi anticoagulanti risultano diminuiti. Il sistema fibrinolitico, il mezzo principale per la rimozione dei coaguli, è relativamente inibito nel diabete a causa di coaguli anomali, maggiormente resistenti alla degradazione e anche a causa di un aumento del PAI-1 (inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1) (282).

Spesso i medici tentano di correggere questo stato di ipercoagulabilità adottando la terapia antiaggregante con aspirina, ampiamente raccomandata come mezzo di prevenzione primaria contro eventi trombotici nei pazienti diabetici. Tuttavia, numerosi studi hanno suggerito che l'aspirina alle dosi raccomandate, non inibisce adeguatamente l'attività piastrinica nei pazienti diabetici. Questo concetto di "resistenza all'aspirina" è controverso e non è risultato costante in tutte le popolazioni di pazienti diabetici, ma può fornire una spiegazione degli alti tassi di eventi trombotici nei diabetici, anche se adeguatamente trattati (287).

In sintesi, l'aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare è complesso e multifattoriale ed è generalmente dovuto ad una combinazione di disfunzioni macrovascolari e microvascolari.

Così, nel diabete una maggiore tendenza alla coagulazione, associata ad alterata fibrinolisi, favorisce la formazione e la persistenza di trombi.

Nel paziente diabetico, oltre alle alterazioni cellulari precedentemente descritte, si riscontrano alterazioni morfologiche e funzionali a carico dei grandi vasi arteriosi e dei capillari, condizioni di infiammazione cronica e stress ossidativo che hanno un ruolo rilevante nella patogenesi delle malattie cardiovascolari.

### *3.3.8 Alterazioni dei grandi vasi*

L'aterosclerosi è la principale minaccia per i grandi vasi per i pazienti con e senza diabete. La patogenesi dell'aterosclerosi è stata ampiamente descritta in un importante studio di Libby et al. (288), ma occorre sottolineare l'importanza di fattori specifici della malattia diabetica. Clinicamente, la dislipidemia è fortemente correlata con l'aterosclerosi e fino al 97% dei pazienti diabetici sono dislipidemici (289). Oltre al caratteristico pattern di aumento dei trigliceridi e diminuzione del colesterolo HDL, riscontrabile nel plasma dei pazienti affetti da diabete, sono emerse anche anomalie nella struttura delle particelle lipoproteiche. Nel diabete, la forma predominante di colesterolo LDL è quella caratterizzata da particelle piccole e dense; queste ultime sono maggiormente aterogene rispetto alle particelle LDL più grandi, perché possono penetrare più facilmente nella parte arteriosa, vi aderiscono più tenacemente e sono più sensibili all'ossidazione. Il nucleo delle particelle di colesterolo LDL più piccole, contiene meno colesterolo rispetto al core delle particelle di grandi dimensioni quindi, i soggetti con una maggiore quota di particelle LDL piccole, hanno un numero maggiore di particelle, a parità di colesterolemia (290). Le particelle LDL ossidate sono pro-aterogene perché acquisiscono nuove proprietà e vengono riconosciute dal sistema immunitario come "estrane", determinando la chemiotassi di leucociti nell'intima dei vasi, il miglioramento della capacità dei leucociti di fagocitare lipidi, differenziandosi in cellule schiumose e la capacità di stimolare la proliferazione di leucociti, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce (291), che rappresentano importanti tappe nella formazione della placca aterosclerotica. Nei pazienti con diabete, particelle LDL possono anche essere glicate, con un processo simile a quello di glicazione dell'emoglobina (misurata con il test dell'emoglobina A1c [A1C]). La glicazione delle LDL allunga la loro emivita (292) e pertanto aumenta la capacità del colesterolo LDL di promuovere l'aterogenesi; al contrario, la glicazione delle HDL riduce la loro emivita, rendendole meno protettive nei confronti dell'aterosclerosi (293). Inoltre, è più probabile che il sangue del paziente diabetico abbia un elevato contenuto di trigliceridi. L'ipertrigliceridemia nel

diabete si verifica, in parte, perché l'azione dell'insulina regola flusso dei lipidi. L'insulina promuove l'attività dell'enzima lipoprotein-lipasi, che media l'uptake degli acidi grassi liberi a livello del tessuto adiposo (stoccaggio) e sopprime l'attività enzimatica della lipasi ormono-sensibile, con conseguente diminuzione del rilascio di acidi grassi liberi in circolo (294). L'ipertrigliceridemia può portare ad un aumento della produzione di LDL piccole e dense alla diminuzione del trasporto di colesterolo al fegato, mediato da HDL (295).

La dislipidemia è solo un meccanismo attraverso il quale il diabete promuove l'aterosclerosi; la disfunzione endoteliale fornisce un importante contributo. L'endotelio normale regola il tono dei vasi, l'attivazione delle piastrine, l'adesione dei leucociti, la trombogenesi e l'infiammazione. L'effetto netto dell'endotelio sano è vasodilatatorio, anti-aterogenico, e anti-infiammatorio (296). Quando questi meccanismi sono difettosi, il processo di aterosclerosi è accelerato. Pertanto, sia carenza di insulina sia condizioni di resistenza all'insulina promuovono la dislipidemia associata ad aumento dei processi di ossidazione e glicosilazione e favoriscono l'arricchimento di trigliceridi da parte delle lipoproteine. Inoltre, nei pazienti diabetici, la disfunzione endoteliale è presente e insieme a tutti questi fattori favorisce il processo di aterogenesi e contribuisce alla patogenesi della malattia macrovascolare.

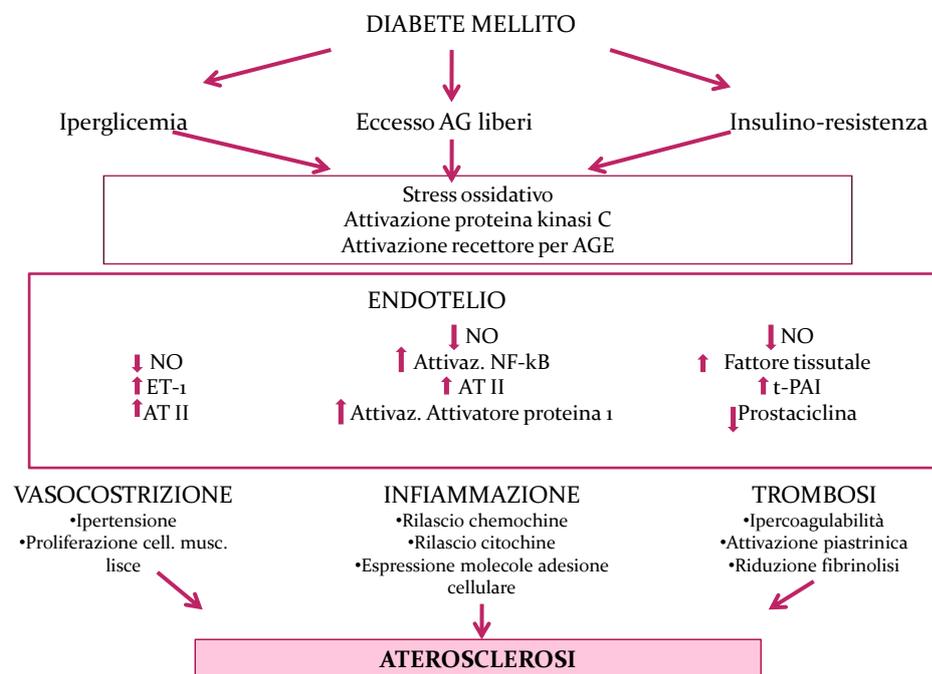
### *3.3.9 Alterazioni dei piccoli vasi*

In genere, con il termine "malattia microvascolare" associata al diabete, intendiamo retinopatia, nefropatia e neuropatia. Non bisogna dimenticare che il diabete colpisce vasi di piccolo calibro in tutti i distretti dell'organismo, compresi cervello, cuore e vasi periferici. Questo danno a carico dei vasi di piccolo calibro, non è in genere legato ad aterosclerosi e non si può predire in base ai livelli di lipidemia. Mentre l'aterosclerosi è il principale meccanismo che determina un danno a carico dei grandi vasi, nella patogenesi della malattia microvascolare, è coinvolta un'ampia serie di meccanismi cellulari e molecolari. La microcircolazione è regolata da meccanismi centrali e locali. La regolazione centrale avviene attraverso i nervi del sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico che raggiungono la muscolatura liscia vascolare; la regolazione locale è dovuta all'azione di sostanze prodotte dalle cellule endoteliali e di prodotti locali del metabolismo. L'endotelio produce sia vasodilatatori sia vasocostrittori. Normalmente, la muscolatura liscia vascolare riceve continui segnali nervosi di regolazione e un approvvigionamento continuo dall'endotelio di ossido nitrico (NO) con effetto vasodilatatore, così come un flusso continuo di prodotti

metabolici. Questi meccanismi di regolazione del flusso regolano istantaneamente il tono dei capillari per soddisfare le esigenze metaboliche del tessuto (297). Il diabete determina l'insorgenza di difetti a carico del sistema nervoso autonomo, dell'endotelio e del metabolismo locale, ciascuno dei quali può essere responsabile della malattia microvascolare. La neuropatia diabetica autonoma (DAN) è uno dei fattori associati alla compromissione dell'autoregolazione del flusso sanguigno in numerosi distretti vascolari, compresi il distretto cutaneo e cardiaco (298) (299). I pazienti con DAN presentano un aumento dei tassi di morte cardiaca improvvisa, nonché un maggiore tasso globale di mortalità cardiovascolare. In questi pazienti è stata riscontrata la mancanza della normale riserva del flusso cardiaco che viene attivata in condizioni di aumentata richiesta di perfusione miocardica (300) e questa caratteristica potrebbe in parte spiegare l'elevato tasso di mortalità in questa popolazione. Oltre alla disregolazione del tono vascolare causata da DAN, i soggetti con diabete possedevano una minore biodisponibilità di NO, un potente vasodilatatore e una maggiore secrezione del vasocostrittore endotelina-1. Lo stato di vasocostrizione risultante è stata riscontrato anche in soggetti con sindrome metabolica, oltre a quelli diabetici (301). In questa situazione, i vasi sono in uno stato di vasocostrizione e la vasocostrizione non solo contribuisce a determinare ipertensione e le sue complicanze, ma limita anche il flusso di sangue destinato ai tessuti. Il diabete riduce la biodisponibilità di NO nelle cellule endoteliali a causa della carenza di insulina o dell'alterata risposta all'azione insulinica (insulino-resistenza) (302). L'iperglicemia acuta inibisce anche la produzione di NO in cellule endoteliali arteriose (303). Lo scopo finale del flusso di sangue ai tessuti è rappresentato dal trasporto e dallo scambio di sostanze nutritive e cataboliti tra sangue e tessuti. Così, nonostante un appropriato flusso di sangue, qualsiasi evento che impedisca lo scambio di prodotti tra il tessuto e i suoi vasi, compromette l'omeostasi del tessuto stesso. L'ispessimento della membrana basale capillare associato ad uno stato di iperglicemia prolungata è una caratteristica morfologica della malattia diabetica microvascolare. L'ispessimento della membrana basale altera la quantità e la selettività di trasporto dei prodotti metabolici e di sostanze nutritive tra la circolazione e i tessuti (304). In effetti, nel muscolo scheletrico di pazienti con diabete di tipo 2, l'apporto di ossigeno, stimolato dall'esercizio fisico, attraverso i capillari è rallentato e ciò può spiegare in parte la scarsa tolleranza all'esercizio riscontrata in questi pazienti (305). Il trasporto di sostanze dal circolo, attraverso la parete dei capillari e nell'interstizio del tessuto è regolato da una serie di meccanismi interdipendenti, tra cui pressione, portata, dimensioni e specificità di carica. Paradossalmente, l'ispessimento della membrana basale aumenta la permeabilità microvascolare a causa di alterazioni nelle dimensioni

fisiche del reticolo e di modifiche alla normale carica elettrica che circonda i pori tra le cellule endoteliali. Queste anomalie consentono il trasporto di grandi molecole che normalmente sono escluse dal passaggio attraverso il microcircolo. In termini clinici, la perdita di albumina attraverso i capillari glomerulari renali, fornisce un importante indicatore di malattia microvascolare (306). La valutazione della microalbuminuria urinaria, indicata inizialmente per individuare precoce la nefropatia diabetica, riflette in realtà la salute dell'intero microcircolo. Quindi, un paziente con microalbuminuria non presenta solo nefropatia, ma probabilmente presenterà malattia microvascolare diffusa (307).

**Figura 5**



Tratto da Beckman, J. A. et al. JAMA 2002;287:2570-2581

#### **4- EFFETTI CARDIOVASCOLARI DEGLI ORMONI SESSUALI: DIFFERENZE DI GENERE**

La maggiore incidenza di malattie cardiovascolari negli uomini rispetto a donne della stessa età (308), l'aumento dell'incidenza di malattie cardiovascolari in donne dopo la menopausa e il più alto profilo di rischio cardiovascolare nelle donne con iperandrogenismo (309), (310) hanno suggerito che le differenze di genere legate agli ormoni steroidei sessuali possano giocare un ruolo chiave nella fisiopatologia della malattia cardiovascolare.

Si suppone che gli estrogeni abbiano un effetto positivo, a differenza degli androgeni che si ritiene esercitino un potenziale effetto negativo sul rischio cardiovascolare e sulla progressione dell'aterosclerosi. Infatti, elevati livelli di androgeni e basse concentrazioni plasmatiche di estrogeni sono stati rispettivamente correlati ad un maggiore impatto della malattia cardiovascolare negli uomini e nelle donne in post-menopausa (PMW). Anche se androgeni ed estrogeni sono rispettivamente i principali ormoni sessuali per uomini e donne, questi ormoni sono presenti in entrambi i sessi, pur con diverse concentrazioni e probabilmente esercitano effetti diversi. Infatti, androgeni ed estrogeni sono dotati di effetti vascolari e metabolici sesso-specifici e hanno un diverso impatto sui fattori di rischio cardiovascolare in uomini e donne.

Gli ormoni steroidei sessuali esercitano effetti sia diretti sia indiretti sulle funzioni cardiovascolari, a causa delle loro proprietà metaboliche e vasoattive, mediate da meccanismi genomici e non genomici (311) (312) (313).

Questi effetti sono in gran parte recettore-dipendenti, poiché recettori per estrogeni/testosterone sono stati individuati, anche se con differenze di genere, in tutti i tipi di cellule del sistema cardiovascolare negli esseri umani e negli animali.

La scoperta che la contrazione vascolare è simile nei ratti maschi castrati e intatti e significativamente aumentata nelle femmine ovariectomizzate, ha suggerito che le differenze di genere nel tono vascolare sono probabilmente correlate agli estrogeni in entrambi i sessi (314) (315).

#### **4.1 Effetti estrogeno mediati**

In vivo la somministrazione di estrogeni induce vasodilatazione che si verifica entro 5-20 minuti e non è associata a cambiamenti nell'espressione genica. La risposta appare legata al genere, come dimostra l'infusione intracoronarica di estradiolo che migliora il flusso di sangue coronarico nel sesso femminile, ma non nei pazienti maschi con malattia coronarica (316).

Gli effetti acuti vasodilatatori degli estrogeni sono stati attribuiti a due differenti meccanismi: endotelio-dipendente ed endotelio indipendente. I primi dipendono dall'attività e dal rilascio di ossido nitrico (NO) endoteliale (317) (318); i secondi invece sono mediati da canali ionici e relativi alle proprietà calcio-antagoniste degli estrogeni.

Poiché l'espressione dei recettori degli ormoni sessuali può variare a seconda del sesso, della funzione gonadica e del grado di aterosclerosi vascolare, le differenze di genere nella reattività vascolare possono essere in parte correlate alla densità dei recettori specifici nei tessuti vascolari. Sebbene la valutazione e la quantificazione

della densità recettoriale nei diversi distretti vascolari siano complesse, le arterie dei soggetti femminili appaiono dotate di una popolazione più rappresentata di recettori per estrogeni rispetto a quelle degli uomini (319).

Inoltre, la densità dei recettori è significativamente ridotta nelle arterie coronariche delle donne con malattia coronarica e le donne in menopausa da diversi anni hanno un numero ridotto e una ridotta attività dei recettori estrogenici vascolari (319), (320).

Questa scoperta potrebbe spiegare l'osservazione che gli effetti vascolari protettivi degli estrogeni sono ridotti in donne che per lunghi periodi si sono trovate in condizioni di deplezione estrogenica.

Uno studio di Vitale et al. ha dimostrato che l'effetto di estrogeni sulla funzione endoteliale dipende in maggior misura dal tempo trascorso dall'esordio della menopausa che dall'età effettiva della donna (320). In generale, gli estrogeni inducono vasodilatazione sistemica (313),(321), migliorano la funzione endoteliale coronarica e delle arterie periferiche di donne in post-menopausa, contribuendo a prevenire lo spasmo delle arterie coronarie, riducono la produzione di endotelina nelle donne con aterosclerosi coronarica, senza incidere sulla risposta vascolare al danno e allo sviluppo di aterosclerosi (321) (322) (323) (324).

Gli estrogeni influenzano anche la funzione vascolare negli uomini.

Le indagini precedenti hanno mostrato che mutazioni che inducono un difetto nella sintesi degli estrogeni o dell'espressione del recettore estrogenico, sono associate ad una ridotta funzione endoteliale e allo sviluppo precoce di aterosclerosi (325) (326). I livelli di estrogeni negli uomini sono per lo più dipendenti e derivati dalla produzione di androgeni. Quasi l'80% del  $17\beta$ -estradiolo plasmatico negli uomini deriva dall'aromatizzazione di testosterone e androstenedione in estrogeni.

Inoltre, nel maschio l'estradiolo è generato direttamente a livello vascolare, dove può stimolare i recettori estrogenici delle cellule endoteliali e muscolari lisce vascolari.

È interessante notare che, negli uomini con deficit di aromatasi, disfunzione endoteliale e aterosclerosi diffusa, gli estrogeni a basso dosaggio migliorano la funzione endoteliale (327) (328).

Nei maschi normali trattati con inibitori dell'aromatasi si sviluppa una condizione di disfunzione endoteliale reversibile (312) (329).

Gli ormoni sessuali possono anche influenzare il tono vasomotore modulando la risposta a diverse sostanze vasoattive, come noradrenalina, angiotensina II (AII) o aldosterone (330).

In effetti, la noradrenalina è nota per indurre vasocostrizione in maniera minore nelle donne rispetto agli uomini.

## 4.2 Effetti mediati dal testosterone

Gli effetti vascolari del testosterone non sono ancora stati compresi completamente (331) (332). Il ruolo dell'ossido nitrico derivato dall'endotelio nella vasodilatazione indotta dal testosterone non è chiaro, anche se alcuni studi che hanno utilizzato tessuti privi dell'endotelio e inibitori della sintesi di NO, suggeriscono un contributo parziale, mentre altri escludono un ruolo di NO nella vasodilatazione indotta da testosterone (331) (333) (334) (335). Il rilassamento indotto dal testosterone ed indipendente dall'endotelio, non è correlato al genere né mediato da recettori ormonali e sembra coinvolgere l'apertura di canali  $K^+$  e il blocco del canale del calcio di tipo L (331), (336), (337).

Sebbene gli studi sugli animali siano stati inconcludenti, indagini sugli umani suggeriscono che il testosterone possa esercitare un influsso positivo sulla reattività vascolare.

La compromissione della vasodilatazione endotelio-dipendente, a causa della ridotta disponibilità di NO, è stata documentata in pazienti affetti da ipogonadismo. Altri studi hanno riportato che un'aumentata dilatazione endotelio-dipendente è significativamente associata a bassi livelli sierici di testosterone e hanno suggerito che la riduzione degli ormoni sessuali maschili possa essere associata ad una maggiore funzione endoteliale in uomini adulti (338). Al contrario, l'infusione intracoronarica di testosterone induce rilassamento delle arterie coronarie e aumenta il flusso di sangue negli uomini con e senza malattia coronarica (339).

A basso dosaggio e per via orale il testosterone aumenta sia la reattività vascolare endotelio dipendente (flusso-mediata) sia la reattività endotelio-indipendente dell'arteria brachiale di uomini con CAD (340). In questi pazienti, la somministrazione di testosterone in concentrazioni fisiologiche (nanomolari), migliora il flusso del sangue periferico, migliora la perfusione del miocardio, aumenta il flusso vascolare coronarico e il diametro del vaso (331), (339), (341) (342). Tuttavia, negli uomini con bassi livelli plasmatici di testosterone, l'applicazione transdermica di ormone non sembra influenzare la dilatazione endotelio-dipendente (343).

I risultati contrastanti ottenuti da studi per valutare gli effetti del testosterone sulla reattività vascolare, condotti sull'uomo, possono essere correlati ai livelli basali di testosterone plasmatico, alla condizione cardiovascolare di base, alla durata del trattamento, all'età dei pazienti e il tipo di letto vascolare considerato nello studio. Inoltre, la composizione e formulazione degli ormoni impiegati potrebbe anche aver inficiato i risultati.

Come per gli estrogeni, sono state riportate differenze anche nell'espressione dei recettori vascolari per androgeni, con maggiore densità di questi recettori negli uomini, suggerendo diverse risposte all'esposizione estrogenica, genomiche e genere correlate (312) (313) (331) (344).

Mentre negli uomini l'effetto del testosterone non è del tutto chiaro, l'effetto degli androgeni nelle donne è ancora meno chiaro, ma sembra essere legato al concomitante livello di estrogenizzazione.

Nei transessuali che passano dal sesso femminile a quello maschile, in terapia con testosterone a lungo termine che determina concentrazioni plasmatiche di testosterone simili a quelle dei maschi, il diametro dell'arteria brachiale è maggiore e la vasodilatazione indotta dai nitrati è compromessa.

Tuttavia, il modello di rilassamento endotelio-dipendente è simile a quello dei controlli di pari età di sesso femminile (345).

Nelle donne in post-menopausa trattate con estrogeni, che ricevono testosterone per via parenterale e che raggiungono livelli cinque volte superiori ai normali livelli di testosterone, è stato riscontrato un miglioramento nella vasodilatazione flusso mediata (346).

### **4.3 Effetti genere specifici degli ormoni sessuali nella progressione dell'aterosclerosi**

Lo sviluppo di aterosclerosi è influenzato dal genere, come suggerito da studi su umani ed animali.

In diversi modelli animali di aterosclerosi indotta dalla dieta, i maschi sviluppano placche più precoci ed estese rispetto alle donne, indipendentemente dai livelli di lipidi plasmatici e di pressione sanguigna.

Sia estrogeni sia gli androgeni inducono effetti metabolici, umorali ed emodinamici che tutti insieme influenzano il profilo di rischio cardiovascolare. Inoltre, questi ormoni agiscono direttamente sulle pareti del vaso attraverso una varietà di stimoli, che probabilmente contribuiscono alla progressione dell'ateroma.

#### *4.3.1 Effetti estrogeno-mediati*

Nei primati di sesso femminile, alimentati con una dieta ricca di colesterolo, l'ovariectomia accelera lo sviluppo di aterosclerosi, mentre il trattamento con estradiolo ha un effetto opposto.

Tuttavia, i tempi di inizio della somministrazione di estrogeni sono fondamentali (347). Nei modelli animali, gli estrogeni riducono la progressione dell'aterosclerosi solo se la terapia viene istituita entro un breve periodo dall'ovariectomia.

Nessun effetto o addirittura effetti pro-infiammatori si prospettano, se la terapia viene iniziata tardivamente (348) (349).

I risultati nell'uomo supportano queste osservazioni. Nelle donne, la perdita di estrogeni (dopo la menopausa fisiologica o chirurgica) è associata ad una maggiore progressione ed estensione dell'aterosclerosi. Se iniziata subito dopo la menopausa, la terapia ormonale sostitutiva estrogenica (ERT/HRT) riduce il carico aterosclerotico (350) (351). Nel Women's Health Initiative (WHI), la terapia sostitutiva ormonale è stata associata a un minor numero di eventi cardiovascolari e alla riduzione della mortalità totale, se avviata nelle donne più giovani (50-59 anni) o entro dieci anni dopo la menopausa. Nel WHI Coronary Artery Calcium Study, le donne tra i 50 e 59 anni che ricevevano estrogeni esogeni, la calcificazione delle coronarie (noto marker di aterosclerosi) alla TC multistrato, è risultata inferiore (352) (353).

Pertanto, l'equilibrio tra effetti vascolari favorevoli e sfavorevoli degli estrogeni esogeni è tempo-dipendente.

I benefici della terapia ormonale sostitutiva nella prevenzione dell'aterosclerosi si manifestano solo se gli ormoni sono somministrati prima dello sviluppo di aterosclerosi avanzata, poiché la malattia nelle donne tende a svilupparsi in modo tempo dipendente, dopo la menopausa (313) (354) (355).

In vasi sanguigni normali o con precoci lesioni aterosclerotiche, livelli fisiologici di estrogeni esogeni sembrano protettivi, poiché migliorano la funzione endoteliale, la rigidità delle pareti vascolari ed esercitano effetti anti-infiammatori (320) (356) (357). Al contrario, nell'aterosclerosi avanzata gli effetti di questi ormoni appaiono pro infiammatori e possono facilitare l'instabilità di placca e la trombosi.

Di fatto, la carenza di estrogeni induce la metilazione della regione promotrice del recettore per estrogeni  $\alpha$  che diventa meno sensibile alla stimolazione estrogenica (319).

#### *4.3.2 Effetti testosterone-mediati*

Come già sottolineato, gli effetti del testosterone differiscono nei maschi e nelle femmine. Se somministrato a topi di sesso maschile e conigli dopo la castrazione, il testosterone induce effetti vascolari simili a quelli degli estrogeni nelle femmine (358). Nei conigli di sesso maschile, il testosterone e la sua combinazione con estradiolo, riducono la progressione dell'aterosclerosi, mentre in primati femmine

ovariectomizzate, gli androgeni esogeni aumentano le dimensioni della placca aterosclerotica.

Questi effetti sono in parte evitati se gli androgeni sono associati ad estrone (359). Pertanto è il rapporto estradiolo/testosterone, piuttosto che i livelli assoluti di androgeni a svolgere un ruolo chiave nella modulazione dell'effetto degli androgeni sull'aterosclerosi nelle femmine.

La conversione del testosterone in estradiolo mediante aromatizzazione, appare fondamentale affinché gli effetti vascolari protettivi di questo ormone si verifichino nei maschi.

Infatti, l'inibizione dell'aromatasi, così come la castrazione, causano un sostanziale aumento delle strie lipidiche (360) e il deidroepiandrosterone aromatizzabile (DHEA) inibisce l'aterosclerosi in conigli intatti, alimentati con dieta ricca di colesterolo.

Per contro, gli androgeni non aromatizzabili non hanno effetti (361).

Coerentemente con la sperimentazione animale, studi epidemiologici indicano che bassi livelli di testosterone sono indipendentemente associati a una maggiore mortalità cardiovascolare negli uomini (362) (363) (364).

Una correlazione inversa è stata segnalata tra livelli di testosterone libero e grado di malattia coronarica in pazienti di sesso maschile sottoposti ad angiografia coronarica (342) (365).

Inoltre, bassi livelli di androgeni sono stati osservati in uomini con un maggiore spessore intima-media (366).

Infine, è stata riscontrata una correlazione inversa tra livelli plasmatici di androgeni e grado di aterosclerosi coronarica, suggerendo un'associazione tra basso status androgenico e sviluppo di malattia coronarica negli uomini (367).

L'ipotesi che gli androgeni possano esercitare un effetto aterogenico nelle donne è stata dedotta dalle osservazioni effettuate in donne in stato di iperandrogenismo relativo, come quelle affette da ovaio policistico (PCOS).

La constatazione che le donne con PCOS presentano un profilo sfavorevole di rischio cardiovascolare e sviluppano aterosclerosi più severa dei controlli appaiati, ha suggerito un ruolo causale per i livelli superiori di testosterone che si osservano tipicamente in questi soggetti.

Tuttavia, pur avendo un rischio cardiovascolare sette volte superiore, le donne con PCOS in realtà, non presentano un eccesso di eventi cardiovascolari o di mortalità (368).

Inoltre, studi osservazionali condotti in popolazioni di donne in post-menopausa, indicano che le concentrazioni di androgeni, aggiustate per età, non differiscono nelle donne con o senza malattia cardiaca e non sono predittive di eventi cardiovascolari e

morte (369). L'unico studio disponibile che valuta gli effetti della somministrazione di testosterone nelle femmine è stato condotto in transessuali che sono passati dal sesso femminile a quello maschile.

In questo studio, le femmine che ricevevano dosi maschili di testosterone, non hanno riportato malattia cardiovascolare in eccesso durante gli anni di esposizione (370).

#### **4.4 Effetti di genere degli ormoni sessuali sui fattori di rischio cardiovascolari**

Oltre alle loro azioni vascolari dirette, gli ormoni sessuali esercitano effetti metabolici ed emodinamici che sono spesso sesso-specifici e modificano l'impatto dei tradizionali fattori di rischio sulla morbilità cardiovascolare.

Per molti decenni la loro importanza è stata desunta da dati ottenuti nei maschi, ma oggi la comunità scientifica è concorde nell'affermare che i fattori di rischio hanno un diverso peso nei due sessi.

Ciò appare particolarmente vero dopo la menopausa e, più specificamente, in presenza di deficit ovarico, quando il calo di ormoni sessuali influisce negativamente su varie condizioni, quali iperinsulinemia, obesità, ipercolesterolemia e pressione arteriosa (371; 372).

Mentre le conseguenze negative metaboliche ed emodinamiche della riduzione dei livelli di estrogeni sono ben note, quelle del deficit di androgeni non sono ancora completamente noti e sembrano essere diverse, spesso anche opposte nei maschi e nelle femmine.

Parte del malinteso sugli effetti del testosterone deriva dal presupposto che gli androgeni esogeni sintetici e il testosterone sintetico sono biologicamente simili e dalla presunzione che i dati arbitrari ottenuti nei transessuali passati da sesso femminile a sesso maschile, in donne con PCOS o in atleti che assumono androgeni, possano essere estrapolati dalla fisiologia (373) (374) (375) (376) (377).

Di fatto, una distinzione dovrebbe essere fatta tra i trattamenti che determinano concentrazioni fisiologiche e quelli che determinano livelli plasmatici di androgeni superiori a quelli fisiologici.

Di conseguenza, le differenze tra gli androgeni e la loro modalità di somministrazione dovrebbero essere prese in considerazione.

Il crescente interesse verso l'uso di testosterone come parte della terapia ormonale sostitutiva, per migliorare la funzione sessuale in post-menopausa (365), ha portato ad indagare gli effetti metabolici ed emodinamici degli androgeni esogeni nelle donne.

#### *4.4.1 Metabolismo dei lipidi*

Gli ormoni sessuali influenzano il profilo lipidico per effetto diretto sulla produzione di lipoproteine, sulla degradazione e sulla loro secrezione. Le differenze di genere esistenti per quanto riguarda il ruolo delle lipoproteine, come colesterolo totale e colesterolo LDL (LDL-c) nella patogenesi della malattia cardiovascolare, sembrano più importanti negli uomini, mentre elevati livelli di trigliceridi, Lp (a) e basso colesterolo HDL (HDL-c), sono più significativi nelle donne.

A differenza degli uomini, le donne sviluppano un profilo lipidico pro-aterogenico più tardi nella loro vita, di solito dopo i 50 anni di età o dopo la transizione dallo stato fertile alla menopausa.

Ciò è in gran parte dovuto alla ridotta produzione di estrogeni (378) (379) (380), in quanto gli estrogeni riducono i livelli di lipasi epatica dei trigliceridi (che degrada HDL-c), stimolano la sintesi di HDL-c, apolipoproteina A-I e migliorano il trasporto inverso del colesterolo. Come risultato, questi ormoni riducono il colesterolo totale, LDL-c, aumentano il colesterolo HDL e diminuiscono la concentrazione di particelle LDL e dei trigliceridi.

Il testosterone può influenzare il metabolismo lipidico attraverso l'effetto androgenico intrinseco e attraverso il suo ruolo di substrato per aromatizzazione a 17 $\beta$ -estradiolo (E2).

Si è pensato a lungo che elevati livelli plasmatici di testosterone peggiorassero il profilo lipoproteico e causassero maggiore suscettibilità alle malattie cardiovascolari in entrambi i sessi.

Tuttavia, dati raccolti da studi osservazionali suggeriscono che negli uomini i livelli plasmatici di testosterone sono positivamente correlati con livelli sierici di colesterolo HDL ed inversamente correlati con trigliceridi, LDL, colesterolo totale, fibrinogeno e PAI-1 (331), (381) (382) (383) (384).

La possibilità che l'effetto complessivo sul metabolismo lipidico possa essere, in parte, influenzato dall'effetto confondente di adiposità e resistenza all'insulina è stato suggerito da alcuni studi (385), ma indagini cliniche suggeriscono che la terapia con testosterone nei maschi in fase di invecchiamento eserciti un effetto positivo sul profilo lipidico, senza incidere sul colesterolo HDL (384).

Nelle donne, l'effetto della terapia con testosterone sui livelli lipidici (soprattutto diminuzione di HDL-c) sembra dipendere dal grado di estrogenizzazione e, di conseguenza, sul rapporto estradiolo/testosterone.

Tuttavia, una diminuzione dei livelli circolanti di HDL-c indotta dagli androgeni, non deve automaticamente essere considerata pro-aterogenica, in quanto può riflettere una

riduzione specifica del sottofrazione HDL3 e non può quindi essere associata ad una significativa riduzione del trasporto inverso del colesterolo (386).

#### 4.4.2 *Obesità*

Come illustrato nei paragrafi 2.3.5, 2.3.6, 2.3.7, le differenze tra maschio e femmina nella distribuzione del grasso corporeo sono in parte correlate agli ormoni sessuali. Anche se gli androgeni sono stati a lungo implicati nello sviluppo del grasso addominale, è ormai chiaro che la cosiddetta “distribuzione del grasso di tipo androide” è associata a uno stato di deficit androgenico. Uomini con bassi livelli di testosterone hanno una maggiore prevalenza di obesità androide, che correla con un profilo di rischio cardiovascolare sfavorevole e morbilità (387). Nelle donne, sia la distribuzione sia la quantità di grasso corporeo sono collegate alla funzione ovarica. Infatti, mentre donne con mestruazioni regolari più spesso presentano una distribuzione del grasso di tipo ginoide con adiposità periferica, le donne in post-menopausa tendono ad aumentare di peso e a ridistribuire il grasso corporeo da una posizione periferica (glutei e fianchi) ad una centrale (addome) (388) (389) (390).

In entrambi i sessi, un'aumentata circonferenza addominale o rapporto vita-fianchi, entrambi marker surrogati di una distribuzione di tipo androide, sono indipendentemente associati a cambiamenti negativi nell'insulino-resistenza, nei livelli di trigliceridi, di particelle LDL piccole e dense, pressione arteriosa e ad aumento del drive simpatico.

Oltre a favorire gli effetti metabolici negativi elencati in precedenza, l'aumento del grasso viscerale, che si verifica in entrambi i sessi, in associazione con il deficit di ormoni sessuali, interferisce anche con il metabolismo degli ormoni. Infatti, il grasso bianco è la principale fonte di estrogeni nelle donne e negli uomini anziani, a causa della trasformazione locale di androstenedione in estrone, da parte dell'aromatasi (391) (392).

Il testosterone è anti-adipogenico e questa affermazione è provata dall'osservazione che, negli uomini, la supplementazione di testosterone, riduce il grasso addominale, stimolando la lipolisi e riducendo in tal modo di grasso negli adipociti.

La riduzione del grasso corporeo da parte del testosterone determina effetti positivi su vari parametri metabolici, come il glucosio e metabolismo lipidico (385) (393) (394) (395). Di conseguenza, nelle donne, la terapia sostitutiva ormonale, riduce il guadagno di peso e impedisce il passaggio da distribuzione del grasso di tipo ginoide a distribuzione di tipo androide che si verifica in post-menopausa. Il meccanismo esatto di questo effetto è in ancora in gran parte ignoto.

#### *4.4.3 Metabolismo del glucosio*

Sebbene il diabete e l'alterato metabolismo del glucosio aumentino in modo significativo il rischio di malattie cardiovascolari in entrambi i sessi, la probabilità di futuri eventi cardiovascolari è maggiore in donne con diabete che negli uomini, soprattutto quando la malattia è associata ad aumento della pressione sanguigna (371) (372). In effetti, il rischio relativo di malattia coronarica fatale associato a diabete è maggiore del 50% nelle donne (396) e donne diabetiche in pre-menopausa presentano circa lo stesso rischio degli uomini diabetici della stessa età (397).

Le donne diabetiche hanno livelli di estrogeni più bassi rispetto alle loro coetanee non-diabetiche e, anche se la carenza di estrogeni non sembra influenzare la glicemia a digiuno, è stato dimostrato che la carenza estrogenica determina un progressivo declino della secrezione di insulina stimolata dal glucosio e che aumenta l'insulino-resistenza.

Pertanto, non si può escludere che le variazioni del metabolismo glucidico, frequentemente osservate dopo la menopausa, siano in parte connesse al deficit estrogenico, anche se probabilmente sia l'aumento di peso corporeo sia l'attività simpatica, tipici di questa fase della vita di una donna, sono ugualmente importanti (398).

Gli studi condotti sugli uomini hanno mostrato che il testosterone migliora la sensibilità all'insulina, probabilmente attraverso un effetto sui muscoli e sulla massa grassa (331) (332). Infatti, esiste un'associazione tra bassi livelli di testosterone libero e totale e rischio di sviluppare resistenza all'insulina e diabete di tipo 2 (392). L'opposto si verifica nelle donne, dove elevati livelli di testosterone sono associati ad un maggior rischio di acquisire diabete di tipo 2 (372).

Tuttavia, come già discusso in precedenza, l'aumento dei livelli plasmatici di testosterone, va spesso di pari passo con bassi livelli di estrogeni e, di conseguenza, con ridotto rapporto estradiolo/testosterone. Pertanto, risulta difficile nella donna, la valutazione degli effetti del testosterone sui parametri metabolici.

#### *4.4.4 Pressione arteriosa*

La prevalenza di ipertensione e delle sue complicanze mostra consistenti differenze di genere. La pressione sanguigna è maggiore negli uomini rispetto alle donne fin dalla pubertà. Tuttavia, dalla mezza età e soprattutto, dopo l'interruzione della funzione ovarica la pressione sanguigna sia sistolica che diastolica, inizia ad aumentare nelle

donne, fino a diventare superiore ai valori degli uomini. Sembra quindi che la menopausa eserciti uno specifico effetto negativo sullo sviluppo di ipertensione, indipendente dai cambiamenti legati all'età.

Gli effetti ipotensivi di estradiolo nelle donne sono ben conosciuti. Durante la fase luteale del ciclo mestruale (quando i livelli di estradiolo presentano un picco), la pressione sanguigna è più bassa rispetto alla fase follicolare (399) (400). Gli ormoni sessuali regolano la pressione sanguigna non solo attraverso le loro azioni dirette sui vasi, ma anche attraverso i loro effetti sull'omeostasi dell'acqua e degli elettroliti, sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e sul controllo del sistema cardiovascolare da parte del sistema nervoso autonomo (400). È importante sottolineare che l'ovaio ha un sistema renina-angiotensina-aldosterone distinto, che è la principale fonte extra-renale di prorenina e angiotensina II nelle giovani donne. L'aumento dell'attività enzimatica del angiotensin convertin enzyme (ACE) e della sensibilità al sale, che si verificano dopo la menopausa in conseguenza della carenza di estrogeni, suggerisce un legame tra funzione ovarica ed attivazione del RAAS. Tuttavia, gli estrogeni per via orale possono aumentare i livelli plasmatici di angiotensinogeno e questo effetto può essere esacerbato o completamente antagonizzato dalla concomitante somministrazione di progestinici con effetti mineralcorticoide o anti-mineralcorticoide (401).

Negli uomini, il progressivo declino del testosterone produce cambiamenti della pressione sanguigna indistinguibili da quelli indotti da invecchiamento e minori livelli di testosterone sono associati a livelli più elevati di pressione arteriosa in uomini di mezza età.

Tuttavia, la somministrazione acuta o cronica di testosterone in dosi fisiologiche non influenza in modo significativo la pressione sanguigna.

I meccanismi con cui il testosterone influenza la pressione arteriosa non sono ben chiari. La conversione del testosterone in estradiolo può avere un ruolo, soprattutto negli uomini più anziani e l'integrità del sistema dei recettori degli androgeni sembra proteggere il letto vascolare dal danno indotto da angiotensina II (402).

La sindrome metabolica, una condizione complessa, caratterizzata da sovrappeso, ipertensione e da un cluster di alterazioni dei lipidi e metabolismo del glucosio, è conosciuta per essere associate a una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare.

I cambiamenti nel profilo dei fattori di rischio CV derivanti dalla deprivazione di estrogeni ed androgeni, può in parte spiegare la maggiore incidenza di questa sindrome nelle donne in post-menopausa e negli uomini con bassi livelli di testosterone.

#### *4.5 Terapia ormonale sostitutiva (ERT/HRT)*

I primi studi osservazionali su donne in post-menopausa hanno suggerito che la terapia ormonale sostitutiva potrebbe avere un beneficio nella prevenzione primaria cardiovascolare ed è stato ipotizzato un effetto simile anche nelle donne con malattia coronarica conclamata (403).

Tuttavia, una successiva analisi dei risultati del Framingham Study ha dimostrato chiaramente che la terapia ormonale sostitutiva è protettiva nelle donne più giovani, ma può essere dannosa in chi ha iniziato il trattamento in ritardo e soprattutto dopo i 60 anni.

Questa osservazione è stata confermata dal Heart Oestrogen/progestin Replacement Study (HERS), che non ha mostrato significativi effetti protettivi della ERT in donne anziane in post-menopausa con malattia coronarica e ha suggerito un potenziale danno iniziale quando il trattamento viene iniziato in ritardo a meno di un trattamento contemporaneo con statine (404).

Più di recente, i risultati del WHI hanno alimentato l'acceso dibattito sull'utilizzo o meno della terapia ormonale sostitutiva per la prevenzione cardiovascolare (405) (406).

Lo studio ha mostrato che il trattamento non riduce gli eventi cardiovascolari in donne in post-menopausa asintomatiche, se la terapia sostitutiva è partita in ritardo (più di dieci anni) dopo la menopausa. Al contrario, una riduzione della mortalità totale è stata osservata nelle donne che hanno iniziato la terapia entro dieci anni dalla menopausa. Inoltre, ERT sembrava indurre una tendenza alla riduzione degli eventi coronarici in misura simile a quella suggerita dagli studi osservazionali.

Questa "ipotesi di calendario" è sostenuta dall'evidenza suggerendo che, oltre l'effetto positivo della terapia ormonale sostitutiva iniziata subito dopo la menopausa, gli estrogeni hanno un maggiore effetto vascolare se iniziati subito dopo la menopausa e che le donne nella prima fase della post-menopausa hanno un profilo lipidico più favorevole rispetto a quelle in fase più avanzata della post-menopausa (320) (407).

Anche se i risultati del WHI indicano che il tempo di inizio della HRT dalla menopausa è fondamentale per spiegare i risultati ampiamente divergenti di studi controllati osservazionali e randomizzati (408) (409) (410), gli autori hanno lanciato l'allarme su un possibile aumento del rischio di malattia cardiovascolare. In base a questo, le attuali indicazioni alla ERT/HRT sono solo per attenuare i sintomi della menopausa, anche se le evidenze disponibili indicano che il tempo di avvio e la scelta della giusta dose e del tipo di combinazione estrogeno/progestinico sono estremamente importanti per massimizzare gli effetti cardioprotettivi (411) (412).

La terapia sostitutiva con estrogeni è stata considerata nociva negli uomini dopo i risultati del Coronary Drug Project.

Questo studio ha mostrato che dosi elevate di estrogeni (otto volte superiori a quelle utilizzate nel WHI) sono associate ad un aumentato rischio di infarto miocardico e di morte (413).

Circa dieci anni dopo, il Framingham Heart Study ha suggerito che gli uomini con alti livelli plasmatici di estradiolo corrono un minor rischio di eventi cardiovascolari (414).

Tuttavia, i livelli di estrogeni circolanti negli uomini sono nettamente inferiori rispetto agli androgeni.

Inoltre, gli estrogeni esogeni possono ridurre i livelli plasmatici di testosterone libero e la biodisponibilità tissutale incrementando le concentrazioni di globulina legante gli ormoni sessuali (SBG), una proteina che lega il testosterone con una affinità maggiore rispetto a quella per gli estrogeni.

Pertanto, il compito di sfruttare i presunti effetti protettivi degli estrogeni sul tessuto vascolare del maschio appare più realisticamente possibile promuovendo la disponibilità tissutale degli estrogeni mediante aromatizzazione del testosterone somministrato per via esogena.

#### *4.6 Terapia androgenica*

Anche se, in molti piccoli studi, le dosi terapeutiche di testosterone hanno ridotto la gravità e la frequenza di angina pectoris e migliorato i segni elettrocardiografici di ischemia miocardica (342), gli effetti a lungo termine del testosterone esogeno sugli eventi cardiovascolari non sono stati ancora indagati.

Le preoccupazioni relative agli effetti della somministrazione di testosterone a lungo termine, potrebbero aver contribuito a scoraggiare tali studi, anche se la terapia sostitutiva con testosterone a vita non sembra aumentare significativamente il rischio di cancro alla prostata (415).

Il testosterone è stato recentemente proposto per il trattamento del disordine da desiderio sessuale ipoattivo nelle donne (416); una recente meta-analisi ha dimostrato che la terapia androgeni da soli o associati a ERT, è sicura e non è associata ad un aumento del rischio cardiovascolare (417).

Un recente rapporto suggerisce anche che possa migliorare la capacità funzionale nelle donne con insufficienza cardiaca (418).

## SCOPO DEL LAVORO

Da quanto esposto nei paragrafi precedenti, si evince che il diabete mellito è un importante fattore di rischio per lo sviluppo della malattia cardiovascolare; è infatti noto che il rischio relativo di coronaropatie fatali associate al diabete è maggiore del 50% nelle donne rispetto agli uomini diabetici.

Due articoli pubblicati nel 2008 sulla rivista "Diabetes Care" (419) (420) hanno posto l'accento sul fatto che le donne diabetiche di tipo 2 sono gestite e rispondono diversamente rispetto agli uomini diabetici in termini di attenzione alla cura e per quanto riguarda i benefici della terapia stessa.

Lo studio di Gouni- Berthold et al. ha evidenziato che le donne diabetiche di tipo 2, affette da malattia cardiovascolare presentavano un peggiore controllo di importanti fattori di rischio modificabili rispetto agli uomini e che le stesse pazienti ricevevano un trattamento ipolipemizzante meno intenso. Gli autori sono partiti dall'osservazione della riduzione dei tassi di mortalità cardiovascolare nelle donne e negli uomini negli ultimi anni; questo è vero anche per gli uomini diabetici, ma non per le donne diabetiche.

Per spiegare il fenomeno si è ipotizzato un differente profilo di rischio cardiovascolare tra i due sessi ed anche una possibile disparità nel trattamento in favore degli uomini (173) (421). Uno studio americano aveva evidenziato un minore controllo della pressione arteriosa e della colesterolemia LDL nelle diabetiche rispetto ai diabetici, suggerendo che questo potesse contribuire alle differenze legate al sesso nelle tendenze di mortalità cardiovascolare (422). Mancavano però studi europei che confermassero queste differenze legate al sesso. Sono stati quindi raccolti i dati di oltre quarantaquattromila (44893) pazienti tedeschi seguiti da più di tremila (3096) medici di famiglia al fine di valutare i livelli dei più importanti fattori di rischio modificabili (ultimi valori misurati di pressione sistolica, colesterolo LDL, HbA1c); si è anche valutata l'intensità di terapia.

E' stata calcolata la proporzione "sesso-specifica" dei pazienti che non erano ben controllati e che ricevevano trattamenti farmacologici più aggressivi (con lo scopo di ottenere un miglior outcome finale), correggendo i risultati statistici per altri fattori confondenti (età, BMI, durata del diabete, fumo) la variabile che, alla fine, risultava maggiormente significativa era proprio il sesso.

I risultati dello studio mostrano che circa il 63% dei pazienti aveva livelli di PAS  $\geq$  140 mmHg, 48% presentava livelli di colesterolo LDL  $\geq$  130 mg/dl e il 24% livelli di emoglobina glicata  $\geq$  8%.

Il trattamento dei fattori di rischio con antiipertensivi risultava nel 39% dei pazienti, nel 32% con farmaci antidiplidemici e con ipoglicemizzanti o insulina nel 39% dei pazienti.

Il rischio differenziale non aggiustato, risultava maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

**Tabella 12:** caratteristiche, durata del diabete e trattamento di uomini e donne diabetici, stratificato per la presenza di malattia cardiovascolare (CVD).

	With CVD		Without CVD	
	Men (n = 9,521)	Women (n = 8,050)	Men (n = 12,417)	Women (n = 14,905)
	%	%	%	%
<b>Age (years)</b>				
20-44	1.1	0.6	6.6	4.7
45-64	41.9	25.1	58.7	47.6
$\geq$ 65	57.0	74.3	34.7	47.7
<b>Diabetes treatment</b>				
Diet only	12.4	11.3	16.0	16.7
Oral agents only	67.6	66.8	65.3	65.3
Oral agents and insulin	4.3	4.4	2.5	3.0
Insulin only	6.7	6.8	3.6	3.9
<b>Time since diabetes diagnosis (years)</b>				
< 1	10.9	9.0	21.1	19.2
1-4	25.4	21.5	32.4	29.2
5-9	30.3	28.3	26.2	27.1
$\geq$ 10	29.6	37.4	17.0	20.9
Current cigarette smoking	18.8	7.6	23.2	11.7
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></b>				
Mean $\pm$ SD	28.4 $\pm$ 4.0	28.7 $\pm$ 4.9	28.8 $\pm$ 4.3	29.3 $\pm$ 4.0

Totale dei pazienti n=44893. Nei gruppi che non raggiungono il 100%, mancano i dati per i rispettivi parametri.

**Tabella 13:** percentuali, rischio differenziale e intervallo di confidenza al 95% in uomini e donne diabetici di tipo 2 per fattori di rischio di malattia cardiovascolare

(CVD) non controllati e per l'intensità del trattamento farmacologico per ogni fattore di rischio (nei pazienti con fattori di rischio non controllati il genere maschile è il parametro di riferimento).

	With CVD			Without CVD				
	Estimated probability		Risk difference	Estimated probability		Risk difference		
	Men	Women	%	Men	Women	%		
	%	%		%	%			
<b>CVD risk factors not in control</b>								
SBP $\geq$ 140 mmHg	62.3	66.4	4.1	2.8 to 5.4	61.4	63.1	1.7	0.4 to 3.1
LDL-C $\geq$ 130 mg/dl	49.8	56.8	6.9	5.6 to 8.3	54.9	59.5	4.6	3.3 to 6.0
HbA1c $\geq$ 8%	26.4	27.1	0.7	-0.6 to 1.9	22.4	22.6	0.1	-1.0 to 1.3
<b>Intensity of medication management</b>								
$\geq$ 2 antihypertensive agents	54.2	57.1	3.0	1.6 to 4.3	25.4	31.3	5.9	4.6 to 7.1
$\geq$ 1 lipid-lowering drug	48.6	41.8	-6.7	-8.1 to -5.3	24.1	23.8	-0.3	-1.4 to 0.9
$\geq$ 2 oral antihyperglycemic agents or insulin	46.8	49.6	2.9	1.5 to 4.3	35.9	34.2	-1.6	-3.0 to -0.3

Gli outcome sono stati analizzati come variabili binarie ( $\geq 140$  vs.  $< 140$  mmHg per SBP;  $\geq 130$  vs.  $> 130$  mg/dl per colesterolo LDL e  $\geq 8\%$  vs.  $< 8\%$  per HbA1C), in base ai livelli considerati non sotto controllo e che necessitano di ulteriore trattamento, come raccomanda la ADA (American Diabetes Association) (423)

**Tabella 14:** odd ratio (OR) ed intervalli di confidenza al 95% in uomini e donne diabetici di tipo 2 per fattori di rischio di malattia cardiovascolare (CVD) non controllati e per l'intensità del trattamento farmacologico per ogni fattore di rischio, in pazienti con fattori di rischio non controllati (il genere maschile è il parametro di riferimento).

	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

*Gli outcome sono stati analizzati come variabili binarie ( $\geq 140$  vs.  $< 140$  mmHg per SBP;  $\geq 130$  vs.  $> 130$  mg/dl per colesterolo LDL e  $\geq 8\%$  vs.  $< 8\%$  per HbA<sub>1c</sub>), in base ai livelli considerati non sotto controllo e che necessitano di ulteriore trattamento, come raccomanda la ADA (American Diabetes Association) (423).*

*Il trattamento farmacologico più intenso è definito come l'utilizzo di due o più classi di farmaci antiipertensivi per il trattamento dell'ipertensione, di uno o più farmaci ipolipemizzanti per il trattamento della dislipidemia e di due o più ipoglicemizzanti orali o insulina per il trattamento dell'iperglicemia.*

La parte superiore della tabella 14 mostra gli odd ratio per i fattori di rischio non controllati. Dopo aggiustamenti multipli, nei pazienti con malattia cardiovascolare, le donne presentavano con maggiore probabilità livelli di PAS  $\geq 140$  mmHg, di colesterolo LDL  $\geq 130$  mg/dl e di emoglobina glicata  $\geq 8\%$  rispetto agli uomini. Le differenze più rilevanti tra i due sessi, riguardavano il controllo del colesterolo LDL. Anche tra i pazienti senza malattia cardiovascolare, le donne avevano maggiori probabilità di avere colesterolo LDL  $\geq 130$  mg/dl (non controllati) rispetto agli uomini, mentre non sono state riscontrate differenze significative per la pressione arteriosa sistolica (PAS) e per emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>).

La parte inferiore della tabella mostra le probabilità stimate per l'intensità del trattamento farmacologico. I modelli aggiustati rivelano che, nei soggetti con storia di malattia cardiovascolare, l'intensità del trattamento farmacologico risultava simile in uomini e donne per il trattamento antiipertensivo e ipoglicemizzante, mentre le donne ricevevano meno farmaci antidislipidemici rispetto agli uomini.

Nei soggetti senza malattia cardiovascolare non risultavano differenze significative.

Da questo ampio studio realizzato in Germania, arruolando pazienti diabetici di tipo 2, è emerso che le donne con malattia cardiovascolare erano più spesso ipertese, ipercolesterolemiche, con maggiori valori di HbA<sub>1c</sub> e non ricevevano adeguata attenzione per questi importanti fattori di rischio. La terapia ipolipemizzante si è rivelata molto più carente nelle donne diabetiche rispetto agli uomini diabetici. Nei pazienti senza malattia cardiovascolare, le donne presentavano più frequentemente livelli non controllati di colesterolo LDL.

Questi risultati sono particolarmente interessanti poiché è stato dimostrato che l'effetto maggiore del diabete di tipo 2 sul rischio di malattia coronarica, può essere in parte dovuto agli effetti aterogenici della dislipidemia e dell'ipertensione. Gli Autori hanno confermato che i Medici di Medicina Generale (MMG) sembrano prestare maggiore attenzione alla terapia ipoglicemizzante rispetto a quelle antiipertensiva e ipolipemizzante, sebbene ipercolesterolemia LDL e ipertensione arteriosa siano i fattori più frequentemente responsabili delle coronaropatie. Un trattamento

farmacologico più intenso, rivolto alle donne diabetiche, potrebbe ridurre le disparità nella mortalità cardiovascolare tra i due sessi.

Sulla base di tali considerazioni ci siamo proposti di condurre uno studio analogo su una popolazione di pazienti genovesi affetti da diabete di tipo 2, con lo scopo di :

- valutare eventuali differenze di genere nella registrazione dei dati relativi alle variabili esaminate.
- valutare i livelli medi dei principali fattori di rischio modificabili (ultimi valori misurati di pressione arteriosa sistolica, colesterolo LDL, HbA<sub>1c</sub>);
- valutare eventuali disparità tra i due sessi nel compenso dei fattori di rischio per malattia cardiovascolare e nell'utilizzo del trattamento farmacologico.

## MATERIALI E METODI

Durante il periodo da febbraio 2010 a marzo 2010 è stato disegnato uno studio osservazionale trasversale basato su dati ottenuti dalle cartelle cliniche di pazienti seguiti da sedici medici di medicina generale (MMG), operanti sul territorio della ASL 3 genovese.

I dati sono stati ricavati mediante una query di estrazione dei dati (Appendice 1) effettuata in SQL, utilizzando il programma Millewin©, il software di gestione ambulatoriale per il Medico di Medicina Generale più utilizzato in Italia.

Millewin© è una cartella clinica informatica, orientata per problemi; le informazioni registrate da ogni MMG sono tutte quelle concernenti la sua pratica clinica quotidiana e variano dalle informazioni demografiche, alle informazioni cliniche (es. diagnosi, indagini di laboratorio con rispettivi risultati, ricoveri, etc.), ai dati di prescrizione, a quelli di prevenzione (es. pressione arteriosa, BMI, fumo, etc.). Tutti questi dati sono legati da un codice anonimo ed univoco per l'identificazione del paziente, secondo i criteri classici di un database relazionale (424).

Il totale dei pazienti ammontava a 20602; ma poiché lo studio prendeva in esame i pazienti diabetici di tipo 2, abbiamo inizialmente escluso i dati relativi ai pazienti non diabetici.

Abbiamo quindi ottenuto una popolazione di 1750 pazienti diabetici, ma il nomenclatore in nostro possesso non forniva informazioni sul tipo di diabete di cui il paziente era affetto.

Sono stati valutati parametri come l'età attuale del paziente e la data di diagnosi del diabete, da cui è stato possibile desumere l'età del paziente all'esordio del diabete e quindi operare una prima distinzione tra i casi di diabete di tipo 2 (età esordio diabete > 40 anni), di nostro interesse e quelli di tipo 1 (età < 30 anni), da escludere.

Laddove questi dati erano non disponibili o non dirimenti, per includere i pazienti affetti da diabete di tipo 2, abbiamo considerato l'esistenza di precedenti condizioni di IGT (Alterata Tolleranza al Glucosio) Alterata Glicemia a Digiuno o di IFG (Alterata Glicemia a Digiuno), di obesità ( $BMI \geq 30$ ) o sovrappeso ( $25 < BMI < 29$ ) e la terapia antidiabetica seguita dal paziente (ipoglicemizzanti orali, insulina o associazione di ipoglicemizzanti orali ed insulina).

Sono stati esclusi i pazienti probabilmente affetti da LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adult*), facendo riferimento ai criteri della tabella 5, così come pazienti affetti da NIRAD (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*).

Tuttavia in 32 casi, i dati in nostro possesso, non ci hanno permesso di classificare il paziente come diabetico di tipo 1 o di tipo 2.

**Tabella 15:** *classificazione tipo diabete.*

<b>Diabete mellito tipo 1</b>	<b>23</b> (1,31%)
<b>Diabete mellito tipo 2</b>	<b>1695</b> (96,86%)
<b>Non classificabile</b>	<b>32</b> (1,83%)
<b>Totale pazienti diabetici</b>	<b>1750</b> (100%)

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti diabetici.

I 1695 pazienti sicuramente diabetici di tipo 2 sono stati stratificati in due gruppi, in base alla presenza o all'assenza di malattia cardiovascolare (MCV) e ognuno dei due gruppi è stato ulteriormente suddiviso in due sottogruppi, in base al sesso maschile o femminile.

**Tabella 16:** *distribuzione dei pazienti diabetici di tipo 2 in base a sesso e malattia cardiovascolare.*

	<b>CON MCV</b>	<b>SENZA MCV</b>	
<b>M</b>	<b>154</b> (9,09%)	<b>730</b> (43,07%)	<b>884</b> (52,15%)
<b>F</b>	<b>96</b> (5,66%)	<b>715</b> (42,18%)	<b>811</b> (47,85%)
<b>Totale</b>	<b>250</b> (14,75%)	<b>1445</b> (85,25%)	<b>1695</b> (100%)

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale riferita al totale dei pazienti diabetici.

**Tabella 17:** distribuzione dei pazienti diabetici di tipo 2 con malattia cardiovascolare, in base al sesso.

	<b>CON MCV</b>
<b>M</b>	<b>154</b> (61,60%)
<b>F</b>	<b>96</b> (38,40%)
<b>Totale diabetici con MCV</b>	<b>250</b> (100%)

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale riferita al totale dei pazienti diabetici affetti da malattia cardiovascolare.

**Tabella 18:** distribuzione dei pazienti diabetici di tipo 2 senza malattia cardiovascolare, in base al sesso.

	<b>SENZA MCV</b>
<b>M</b>	<b>730</b> (50,52%)
<b>F</b>	<b>715</b> (49,48%)
<b>Totale diabetici senza MCV</b>	<b>1445</b> (100%)

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale riferita al totale dei pazienti diabetici non affetti da malattia cardiovascolare.

Dalle tabelle 17 e 18 possiamo notare che, nel gruppo con malattia cardiovascolare, è più rappresentato il genere maschile (61,60%), mentre il genere femminile costituisce il 38,40%. Nel gruppo di pazienti privi di malattia cardiovascolare, il genere maschile e quello femminile sono così distribuiti: (50,52% i maschi e 49,48% le femmine), con una differenza dell'1,04 in favore del genere maschile.

Nell'ambito di ogni sottogruppo sono state analizzate le seguenti variabili:

- età dei pazienti in anni;

- tipo di trattamento del diabete: (NON FARMACOLOGICO): dieta e (FARMACOLOGICO): ipoglicemizzanti orali, ipoglicemizzanti orali + insulina, solo insulina;
- tempo trascorso dalla diagnosi di diabete in anni;
- fumo di sigarette (attuale);
- ultimo BMI.

Successivamente è stata valutata una prima serie di outcome, rappresentata da:

- ultimo valore di pressione arteriosa sistolica (PAS) misurato;
- ultimo valore LDL (c-LDL) misurato;
- ultimo valore Hb glicata (HbA<sub>1C</sub>) misurato;

questi fattori di rischio modificabili per malattia cardiovascolare sono stati analizzati come variabili binarie ( $\geq 140$  vs.  $< 140$  mm Hg per PAS;  $\geq 130$  vs.  $> 130$  mg/dl per colesterolo LDL e  $\geq 8\%$  vs.  $< 8\%$  per HbA<sub>1C</sub>), considerando i valori non compensati e meritevoli di un trattamento farmacologico più intenso, come suggerito dai criteri ADA (American Diabetes Association).

La seconda serie di endpoint esprime l'intensità del trattamento farmacologico dei principali fattori di rischio (PAS; c-LDL e HbA<sub>1c</sub>).

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico è stata considerata l'assunzione delle seguenti classi di farmaci:

#### 1) ANTIIPERTENSIVI

- ACE inibitori
- Associazione di ACE inibitori
- ARB
- Associazione di ARB
- Diuretici
- Betabloccanti
- Calcioantagonisti
- Altri antiipertensivi

#### 2) IPOGLICEMIZZANTI ORALI/ INSULINA

- Metformina
- Sulfaniluree
- Associazione metformina-sulfaniluree
- Glitazoni
- Associazione metformina-glitazoni

- Repaglinide
- Insulina

### 3) ANTIDISLIPIDEMICI

- Statine
- Fibrati

### 4) ANTIAGGREGANTI

- Acido acetilsalicilico
- Clopidogrel

Abbiamo calcolato nei due gruppi (con MCV e senza MCV) e per i due sessi, la percentuale di soggetti con valori di fattori di rischio non compensati e la percentuale di pazienti che ricevono un trattamento farmacologico più aggressivo, il rischio differenziale, gli odd ratio (OR) (considerando il sesso maschile come parametro di riferimento), con i relativi intervalli di confidenza al (IC 95%) e P. Il t-test di Student, ed il test  $\chi$ -quadro sono stati utilizzati dove appropriati. Per il calcolo del  $\chi$ -quadro nelle tabelle di contingenza 1 x 2 è stata applicata la correzione di Yates per la continuità.

L'analisi statistica è stata condotta con i programmi Microsoft Office Excel 2007 e MedCalc Version 11.6.1. (MedCalc Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium).

## RISULTATI E DISCUSSIONE

### CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

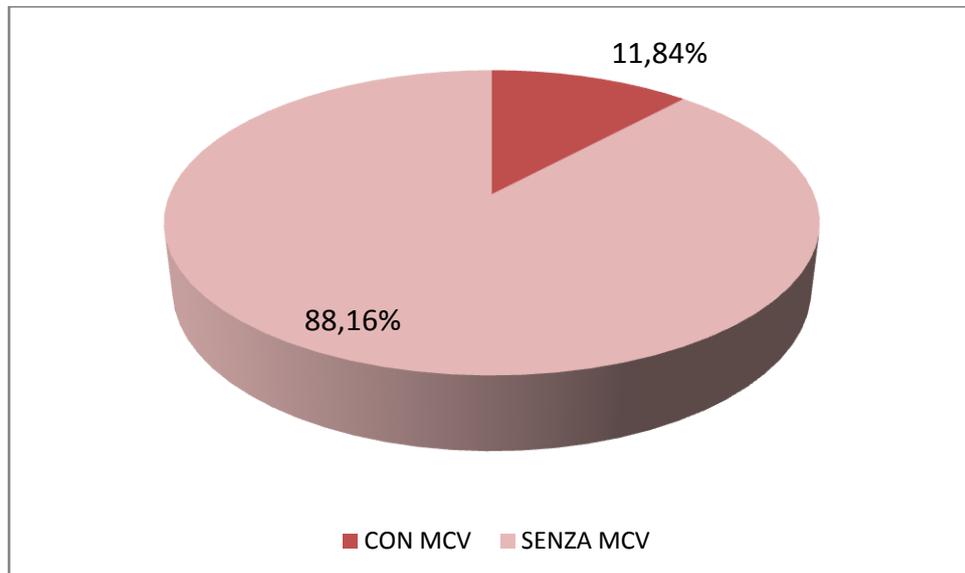
*Tabella 19: prevalenza della malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici di tipo 2, in base al sesso:*

	CON MCV	SENZA MCV	$\chi$ quadro	P	Totale
<b>M</b>	<b>154</b> (17,42%)	<b>730</b> (82,58%)	10,05	0,001	<b>884</b> (100%)
<b>F</b>	<b>96</b> (11,84%)	<b>715</b> (88,16%)			<b>811</b> (100%)

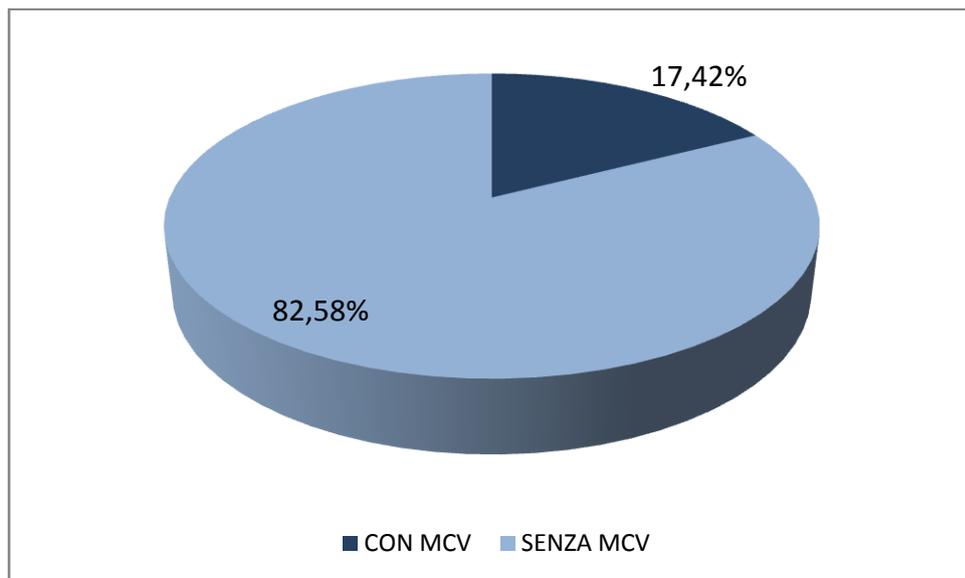
N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale riferita al totale di ogni genere.

*Grafico 1: prevalenza MCV nella popolazione femminile.*



**Grafico 2:** prevalenza MCV nella popolazione maschile.



Il grafico 1 mostra la prevalenza della malattia cardiovascolare nella popolazione delle pazienti diabetiche genovesi. 11,84% delle pazienti ha una storia clinica di malattia cardiovascolare; il grafico 2 mostra la prevalenza della malattia cardiovascolare nei maschi diabetici (17,42 %).

#### ETÀ DEI PAZIENTI

Il dato età è stato registrato per tutti i **1695** pazienti (100%).

**Tabella 20:** età media dei pazienti diabetici di tipo 2 in anni e relativa deviazione standard.

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
72,14 ± 9,01	75,81 ± 8,23	-3,24	0,001	67,02 ± 11,21	71,60 ± 12,09	-7,47	0,000

N.B. le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard.

Dall'osservazione della tabella 20, emerge che le donne hanno un'età media superiore in entrambi i gruppi. La differenza osservata è statisticamente significativa.

Abbiamo valutato questo parametro anche nella popolazione non diabetica del nostro campione e anche in questo caso emerge che le donne hanno un'età media superiore

rispetto agli uomini, sia nel gruppo con MCV, sia nel gruppo privo di MCV. Nel gruppo privo di MCV, notiamo che l'età media è inferiore poiché il dato è influenzato dalla presenza nel campione di soggetti in età pediatrica e di adolescenti.

**Tabella 21:** età media dei pazienti non diabetici in anni e relativa deviazione standard.

CON MCV				SENZA MCV			
M (n = 380)	F (n = 230)	Test t di Student	P	M (n = 8461)	F (n = 9781)	Test t di Student	P
70,56 ± 11,76	75,03 ± 11,00	4,66	0,00 0	48,29 ± 18,93	53,16 ± 19,90	-16,86	0,00 0

N.B. le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard.

**Tabella 22:** distribuzione dei pazienti diabetici di tipo 2 per classi di età.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n = 96)	χ quadro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	χ quadro	P
<b>20-44</b>	<b>1</b> (0,65%)	<b>0</b> (-)	-	-	<b>20</b> (2,74%)	<b>20</b> (2,80%)	0,02	0,87 (n.s.)
<b>45-64</b>	<b>30</b> (19,48%)	<b>11</b> (11,46%)	7,9	0,005	<b>282</b> (38,63%)	<b>150</b> (20,98%)	39,7 2	< 0,0001
<b>≥ 65</b>	<b>123</b> (79,87%)	<b>85</b> (88,54%)	6,5	0,01	<b>428</b> (58,63%)	<b>545</b> (76,22%)	13,8 3	0,0002

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale riferita a **n** di ogni gruppo.

Nelle fasce di età 20-44 le percentuali di soggetti di sesso maschile e femminile sono simili, sia nel gruppo con MCV, sia nel gruppo senza MCV. Nella fascia 45-64 anni, la percentuale di soggetti di sesso maschile è superiore rispetto a quella dei soggetti di sesso femminile sia nel gruppo con MCV (19,48% vs. 11,46%), sia nel gruppo non affetto da MCV (38,63% vs. 20,98%), mentre nella fascia di età ≥ 65 anni si riscontra una maggiore percentuale di donne in entrambi i gruppi (88,54% vs. 79,85% nel gruppo con MCV e 76,22% vs. 58,63% nel gruppo senza MCV). L'unica differenza non significativa dal punto di vista statistico si riscontra nel gruppo senza MCV, nella fascia da 20 a 44 anni.

## TRATTAMENTO DEL DIABETE DI TIPO 2

I dati relativi alla terapia del diabete mellito di tipo 2, sono stati registrati per tutti i **1695** pazienti:

*Tabella 23: trattamento del diabete di tipo 2.*

		CON MCV				SENZA MCV			
		M (n = 154)	F (n= 96)	$\chi$ qua dro	P	M (n= 730)	F (n = 715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Trattamento NON FARMACO LOGICO</b>	<b>Dieta</b>	<b>48</b> (31,17%)	<b>26</b> (27,08%)	5,96	0,015	<b>290</b> (39,73%)	<b>263</b> (36,92%)	1,22	0,27 (n.s.)
	<b>Solo I.O.</b>	<b>89</b> (57,79%)	<b>54</b> (56,25%)	8,08	0,0045	<b>372</b> (50,96%)	<b>382</b> (53,43%)	0,11	0,74 (n.s.)
	<b>I.O.+ insulina</b>	<b>6</b> (3,90%)	<b>5</b> (5,21%)	0	1 (n.s.)	<b>34</b> (4,66%)	<b>41</b> (5,73%)	0,48	0,49 (n.s.)
	<b>Solo insulina</b>	<b>11</b> (7,14%)	<b>11</b> (11,46%)	0,04	0,83 (n.s.)	<b>34</b> (4,66%)	<b>29</b> (4,06%)	0,25	0,61 (n.s.)

*Tabella 23a: trattamento vs. dieta*

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n= 154)	F (n= 96)	$\chi$ qua dro	P	M (n= 730)	F (n= 715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Totale pazienti trattati con farmaci</b>	<b>106</b> (68,83%)	<b>70</b> (72,92%)	0,30	0,58 (n.s.)	<b>440</b> (60,28%)	<b>452</b> (63,22%)	1,20	0,27 (n.s.)
<b>Pazienti non trattati</b>	<b>48</b> (31,17%)	<b>26</b> (27,08%)			<b>290</b> (39,73%)	<b>263</b> (36,92%)		
<b>Totale</b>	<b>154</b> (100%)	<b>96</b> (100%)			<b>730</b> (100%)	<b>715</b> (100%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale riferita a **n** di ogni gruppo.

Il trattamento non farmacologico, che ha come cardine la terapia medica nutrizionale (TMN, indicata come dieta nella tabella 23) è stato valutato separatamente dal trattamento farmacologico ipoglicemizzante.

Osserviamo che i Medici di Medici Generale tendono a trattare con terapia medica nutrizionale una percentuale maggiore di soggetti di sesso maschile, rispetto al sesso femminile.

Al contrario, il trattamento farmacologico in generale, viene prescritto ad una percentuale maggiore di donne rispetto agli uomini.

Se si analizzano le diverse terapie ipoglicemizzanti, si può osservare che, nel gruppo con malattia cardiovascolare, una percentuale lievemente superiore di uomini assume ipoglicemizzanti orali rispetto alle donne.

Nel gruppo privo di malattia cardiovascolare, invece, è superiore la percentuale di donne che riceve solo ipoglicemizzanti orali rispetto agli uomini (53,43% vs.50,96%).

Se si valuta l'associazione ipoglicemizzanti orali + insulina, si osserva che, nel gruppo con MCV, una percentuale maggiore di donne rispetto agli uomini viene trattata con questa associazione.

Nel gruppo privo di MCV, osserviamo una tendenza analoga con 5,73% di soggetti di sesso femminile trattati con l'associazione dei due farmaci, contro il 4,66 dei soggetti di sesso maschile.

Il trattamento insulinico da solo viene utilizzato in una percentuale superiore di donne con MCV rispetto agli uomini (11,46% vs. 7,14%).

Nel gruppo privo di MCV, la terapia insulinica da sola viene utilizzata in maniera sovrapponibile nei due sessi, con una lieve prevalenza in favore del sesso maschile (4,66% vs. 4,06%).

#### TEMPO TRASCORSO DALLA DIAGNOSI DI DIABETE

Relativamente al tempo trascorso dalla diagnosi di diabete in anni, disponiamo solo dei dati relativi a **1594** pazienti, corrispondenti al 94,04% del totale di pazienti diabetici di tipo 2.

**Tabella 24:** osservazioni disponibili per il parametro anni trascorsi dalla diagnosi di diabete

	CON MCV				SENZA MCV			
	<b>M</b> (n = 154)	<b>F</b> (n = 96)	<b>χ</b> <b>quadro</b>	<b>P</b>	<b>M</b> (n = 730)	<b>F</b> (n = 715)	<b>χ</b> <b>quadro</b>	<b>P</b>
<b>Dati registrati</b>	<b>142</b> (92,21%)	<b>91</b> (94,79%)	0,28	0,59 (n.s.)	<b>680</b> (93,15%)	<b>681</b> (95,24%)	2,52	0,11 (n.s.)
<b>Dati non registrati</b>	<b>12</b> (7,79%)	<b>5</b> (5,21%)			<b>50</b> (6,85%)	<b>34</b> (4,76%)		
<b>Totale</b>	<b>154</b> (100%)	<b>96</b> (100%)			<b>730</b> (100%)	<b>715</b> (100%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a **n** di ogni gruppo.

Dalla tabella 24 emergono differenze di genere nella registrazione dei dati, a sfavore del genere maschile. Osserviamo infatti che disponiamo di una percentuale maggiore di dati relativi al genere femminile, sia nel gruppo con MCV, sia nel gruppo senza MCV. Le differenze riscontrate non risultano statisticamente significative in alcuno dei due gruppi.

**Tabella 25:** tempo trascorso dalla diagnosi di diabete di tipo 2 in anni.

	CON MCV				SENZA MCV			
	<b>M</b> (n = 154)	<b>F</b> (n = 96)	<b>χ</b> <b>quadro</b>	<b>P</b>	<b>M</b> (n = 730)	<b>F</b> (n = 715)	<b>χ</b> <b>quadro</b>	<b>P</b>
<b>&lt; 1</b>	<b>5</b> (3,25%)	<b>2</b> (2,08%)	0,57	0,45 (n.s.)	<b>20</b> (2,74%)	<b>33</b> (4,62%)	2,72	0,01
<b>1-4</b>	<b>25</b> (16,23%)	<b>18</b> (18,75%)	0,84	0,36 (n.s.)	<b>159</b> (21,78%)	<b>147</b> (20,56%)	0,39	0,53 (n.s.)
<b>5-9</b>	<b>66</b> (42,86%)	<b>41</b> (42,71%)	5,38	0,02	<b>316</b> (43,29%)	<b>303</b> (42,38%)	0,23	0,63 (n.s.)
<b>≥ 10</b>	<b>46</b> (29,87%)	<b>30</b> (31,25%)	2,96	0,08 (n.s.)	<b>185</b> (25,34%)	<b>198</b> (27,69%)	0,38	0,54 (n.s.)

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a **n** di ogni gruppo.

Nei soggetti affetti da malattia cardiovascolare, riscontriamo una percentuale maggiore di soggetti di sesso maschile, con diabete diagnosticato da meno di un anno rispetto alla controparte femminile.

Nella fascia 5-9 anni dalla diagnosi di diabete, la percentuale di uomini e quella di donne sono sovrapponibili, mentre nella fascia con diabete diagnosticato da dieci e più anni, è superiore la percentuale di donne rispetto a quella di uomini.

Nei pazienti senza malattia cardiovascolare, con diabete diagnosticato da meno di un anno, è superiore la percentuale di soggetti di sesso femminile (4,62% vs. 2,74%).

Nelle fasce 1-4 e 5-9 anni dalla diagnosi della malattia, sono superiori le percentuali di soggetti di sesso maschile, rispetto alla controparte femminile; mentre nella fascia con diabete diagnosticato da dieci o più anni, si nota una percentuale maggiore di donne rispetto agli uomini (27,69% vs. 25,34%).

L'unico dato statisticamente significativo nel gruppo con MCV si riscontra nella fascia con diabete diagnosticato da 5 a 9 anni. Nel gruppo senza MCV l'unica differenza statisticamente significativa si riscontra nella fascia con diabete diagnosticato da meno di un anno.

#### FUMO DI SIGARETTE

Per il parametro fumo di sigarette attuale, sono stati registrati i dati relativi a **943** pazienti, corrispondenti al 55,63% del totale di pazienti diabetici di tipo 2.

*Tabella 26: osservazioni disponibili per il parametro fumo di sigaretta ad oggi.*

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n = 96)	$\chi$ quadro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	$\chi$ quadro	P
<b>Dati registrati</b>	<b>84</b> (54,55%)	<b>50</b> (52,08%)	0,06	0,80 (n.s.)	<b>414</b> (56,71%)	<b>395</b> (55,24%)	0,26	0,61 (n.s.)
<b>Dati non registrati</b>	<b>70</b> (45,45%)	<b>46</b> (47,92%)			<b>316</b> (43,29%)	<b>320</b> (44,76%)		
<b>Totale</b>	<b>154</b> (100%)	<b>96</b> (100%)			<b>730</b> (100%)	<b>715</b> (100%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferiti a **n** di ogni gruppo.

Dall'osservazione della tabella 26 emergono differenze di genere non significative nella registrazione dei dati, a sfavore del genere femminile.

**Tabella 27:** fumatori di sigarette ad oggi

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n =154)	F (n = 96)	$\chi$ qua dro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Fumatori di sigarette ad oggi</b>	<b>15</b> (9,74%)	<b>9</b> (9,38%)	1,04	0,31 (n.s.)	<b>100</b> (13,70%)	<b>53</b> (7,41%)	13,8 3	0,0002

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferiti a **n** di ogni gruppo.

Esaminando nel gruppo con malattia cardiovascolare la variabile fumo di sigaretta , emerge che 9,38% delle donne con malattia cardiovascolare è fumatrice, mentre 9,74% dei maschi con malattia cardiovascolare è ancora fumatore.

Anche nel gruppo senza malattia cardiovascolare, è maggiore la percentuale dei maschi fumatori, 13,70% contro 7,41% delle femmine.

In questo gruppo le differenze di genere riscontrate sono statisticamente significative.

#### BODY MASS INDEX

Disponiamo di **332** dati relativi all'ultimo BMI misurato corrispondenti al 19,59% del totale di pazienti diabetici di tipo 2.

**Tabella 28:** osservazioni disponibili per il parametro body mass index (BMI) nei pazienti diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n = 96)	$\chi$ qua dro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Dati registrati</b>	<b>21</b> (13,64%)	<b>15</b> (15,63%)	0,06	0,80 (n.s.)	<b>139</b> (19,04%)	<b>157</b> (21,96%)	1,71	0,19 (n.s.)
<b>Dati non registrati</b>	<b>133</b> (86,36%)	<b>81</b> (84,38%)			<b>591</b> (80,96%)	<b>558</b> (78,04%)		
<b>Totale</b>	<b>154</b> (100%)	<b>96</b> (100%)			<b>730</b> (100%)	<b>715</b> (100%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferite a **n** di ogni gruppo.

Dalla tabella 28, emergono differenze di genere non significative nella registrazione dei dati relativi al parametro body mass index, a sfavore del sesso maschile. Inoltre disponiamo di una minore percentuale di dati nel gruppo con malattia cardiovascolare.

Abbiamo calcolato, per i dati disponibili, la media e la rispettiva deviazione standard:

**Tabella 29:** ultimo BMI misurato (Kg/m<sup>2</sup>) nei pazienti diabetici: media e relativa deviazione standard

	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
<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	29,77 $\pm$ 4,85	28 $\pm$ 6,57	0,67	0,51 (n.s.)	28,22 $\pm$ 4,29	28,67 $\pm$ 5,24	- 0,8	0,42 (n.s.)

N.B. le variabili continue sono espresse come media  $\pm$  deviazione standard.

Possiamo osservare che il BMI è maggiore nei maschi con malattia cardiovascolare, rispetto alle donne (29,77  $\pm$  4,85 vs. 28,0  $\pm$  6,57), mentre nel gruppo senza malattia cardiovascolare, i valori di BMI sono simili nei due gruppi (M = 28,22  $\pm$  4,29 vs. F = 28,67  $\pm$  5,24).

Le differenze osservate non risultano statisticamente significative in nessuno dei due gruppi.

In entrambi i gruppi, sia gli uomini sia le donne, possono essere classificati come sovrappeso (vedi tabella in Appendice 3).

Abbiamo valutato questo parametro anche nella popolazione non diabetica del nostro campione. Il numero dei dati registrati è ridotto rispetto al totale dei pazienti (1112 su 20602, corrispondenti al 5,40%), ma dall'analisi dei dati disponibili, emerge che, nel gruppo con MCV, le donne hanno livelli medi di BMI di poco superiori agli uomini. Nel gruppo privo di MCV, notiamo che le donne hanno valori medi di BMI inferiori rispetto agli uomini, ma le differenze non sono statisticamente significative.

**Tabella 30:** osservazioni disponibili per il parametro body mass index (BMI) nei pazienti non diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n= 380)	F (n= 230)	$\chi$ quad ro	P	M (n= 8461)	F (n=9781)	$\chi$ quad ro	P
<b>Frequenza assoluta</b>	35	19			477	581		
<b>Frequenza percentuale</b>	9,21%	8,26%	4,17	0,04	5,64%	5,94%	10,27	0,001

**Tabella 31:** media ultimo valore di BMI misurato e relativa deviazione standard nei pazienti non diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 380)	F (n = 230)	Test t di Student	P	M (n = 8461)	F (n = 9781)	Test t di Student	P
<b>Media ± DS</b>	25,95 ± 4,60	26,28 ± 4,78	-0,25	0,80 (n.s.)	26,59 ± 4,62	25,10 ± 5,55	4,68	0,000

N.B. le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard.

#### LIVELLO DI COMPENSO DEI FATTORI DI RISCHIO PER MALATTIA CARDIOVASCOLARE.

Analogamente allo studio di Gouni-Berthold et al., abbiamo valutato per entrambi i sessi, con e senza malattia cardiovascolare, la percentuale di soggetti che presentano livelli non compensati dei principali fattori di rischio cardiovascolare.

**Ultimo livello di pressione arteriosa sistolica misurato:** per questo parametro disponiamo dei dati relativi a **879** pazienti, misurati nel periodo temporale da 01-01-2009 al 31-12-2009. I dati registrati corrispondono al 51,86% del totale di pazienti diabetici di tipo 2.

*Tabella 32: osservazioni disponibili per il parametro ultimo valore di pressione arteriosa sistolica misurato.*

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n= 154)	F (n= 96)	$\chi$ qua dro	P	M (n= 730)	F (n=715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Dati registrati</b>	<b>82</b> (53,25%)	<b>56</b> (58,33%)	0,43	0,51 (n.s.)	<b>344</b> (47,12%)	<b>397</b> (55,52%)	9,87	0,0017
<b>Dati non registrati</b>	<b>72</b> (46,75%)	<b>40</b> (41,67%)			<b>386</b> (52,88%)	<b>318</b> (44,48%)		
<b>Totale</b>	<b>154</b> (100%)	<b>96</b> (100%)			<b>730</b> (100%)	<b>715</b> (100%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a **n** di ogni gruppo

Dall'analisi della tabella 32 possiamo osservare differenze di genere nella registrazione dei dati relativi all'ultimo livello di PAS misurato, in favore del sesso femminile, per ambedue i gruppi. Le differenze osservate risultano statisticamente significative solo nel gruppo privo di malattia cardiovascolare.

*Tabella 33: media ultimo valore di PAS misurato e relativa deviazione standard.*

	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
<b>Media ± DS</b>	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.)

N.B. le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard.

La tabella 33 evidenzia che, nel gruppo con malattia cardiovascolare, le donne hanno livelli medi di PAS inferiori alla controparte maschile. Lo stesso fenomeno si osserva nel gruppo non affetto da malattia cardiovascolare, ma in nessun caso le differenze di genere osservate sono statisticamente significative.

Nei due gruppi e in entrambi i sessi, i valori medi di PAS, sono superiori agli obiettivi consigliati per i pazienti diabetici dalla American Diabetes Association (< 130 mm Hg) (425).

Abbiamo valutato questo parametro anche nella popolazione non diabetica del nostro campione.

Il numero dei dati registrati è esiguo rispetto al totale dei pazienti (5038 su 20602, corrispondenti al 24,45%), ma dall'analisi dei dati disponibili, emerge che, nel gruppo con MCV, le donne hanno livelli medi di PAS di poco inferiori agli uomini.

Anche nel gruppo privo di MCV, notiamo che le donne hanno valori medi di PAS inferiori agli uomini.

**Tabella 34:** osservazioni disponibili per il parametro PAS nei pazienti non diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 380)	F (n = 230)	$\chi$ qua dro	P	M (n = 8461)	F (n = 9781)	$\chi$ qua dro	P
<b>Frequenza assoluta</b>	175	123			1856	2884		
<b>Frequenza percentuale</b>	46,05%	53,48%	8,73	0,00 3	21,94%	29,49%	222, 51	0,00 0

**Tabella 35:** media ultimo valore di PAS misurato e relativa deviazione standard nei pazienti non diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 380)	F (n = 230)	Test t di Student	P	M (n = 8461)	F (n = 9781)	Test t di Student	P
<b>Media ± DS</b>	134,08 ± 16,57	133,99 ± 19,48	0,04	0,96 (n.s.)	133,01 ± 15,75	131,57 ± 17,47	2,88	0,004

N.B. le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard.

**Tabella 36:** livello di compenso della pressione arteriosa sistolica nei pazienti diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n = 96)	$\chi$ qua dro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Parametro compensato</b>	<b>38</b> (24,68%)	<b>30</b> (31,25%)	0,44	0,51 (n.s.)	<b>145</b> (19,86%)	<b>176</b> (24,62%)	0,27	0,6 (n.s.)
<b>Parametro non compensato (<math>\geq 140</math> mm Hg)</b>	<b>44</b> (28,57%)	<b>26</b> (27,08%)			<b>199</b> (27,26%)	<b>221</b> (30,91%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a **n** di ogni gruppo.

Nel gruppo con MCV osserviamo che una percentuale minore di donne rispetto agli uomini, presenta livelli di PAS maggiori o uguali a 140 mm Hg (scompensati).

Nel gruppo privo di MCV, è maggiore la percentuale di donne con valori di PAS scompensati, rispetto agli uomini.

In entrambi i casi, le differenze di genere riscontrate, non sono statisticamente significative.

**Ultimo livello di colesterolo LDL misurato:** per questo parametro i medici hanno registrato i dati relativi a **583** pazienti, misurati nel periodo temporale da 01-01-2009 al 31-12-2009. I dati registrati corrispondono al 34,40% del totale di pazienti diabetici di tipo 2.

**Tabella 37:** osservazioni disponibili per il parametro ultimo valore di colesterolo LDL misurato.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n = 96)	$\chi$ qua dro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Dati registrati</b>	<b>66</b> (42,86%)	<b>35</b> (36,46%)	0,76	0,38 (n.s.)	<b>228</b> (31,23%)	<b>254</b> (35,52%)	2,80	0,09 (n.s.)
<b>Dati non registrati</b>	<b>88</b> (57,14%)	<b>61</b> (63,54%)			<b>502</b> (68,77%)	<b>461</b> (64,48%)		

<b>Totale</b>	<b>154</b> (100%)	<b>96</b> (100%)			<b>730</b> (100%)	<b>715</b> (100%)		
---------------	----------------------	---------------------	--	--	----------------------	----------------------	--	--

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a **n** di ogni gruppo.

Possiamo notare che, anche per questo parametro, non esistono differenze di genere statisticamente significative nella registrazione dei dati.

L'assenza dell'informazione in un terzo dei pazienti suggerisce la necessità di intensificare ulteriormente l'attenzione verso questo importante fattore di rischio cardiovascolare.

*Tabella 38: media ultimo valore di c-LDL misurato e relativa deviazione standard.*

	<b>CON MCV</b>				<b>SENZA MCV</b>			
	<b>M</b> (n = 154)	<b>F</b> (n = 96)	<b>Test t di Student</b>	<b>P</b>	<b>M</b> (n = 730)	<b>F</b> (n = 715)	<b>Test t di Student</b>	<b>P</b>
<b>Media ± DS</b>	100,39 ± 30,98	101,37 ± 35,33	0,14	0,9 (n.s.)	119,15 ± 34,38	123,34 ± 36,90	-1,28	0,2 (n.s.)

N.B. le variabili continue sono espresse come media  $\pm$  deviazione standard.

Nel gruppo con MCV le donne presentano valori medi di c-LDL simili a quelli riscontrati negli uomini, mentre nel gruppo non affetto da MCV si riscontrano valori medi di c-LDL superiori nel sesso femminile. In entrambi i casi, le differenze di genere riscontrate non risultano statisticamente significative.

I valori medi di c-LDL nei pazienti con MCV, sono di gran lunga superiori agli obiettivi consigliati dalla ADA (nei pazienti con MCV manifesta, è consigliabile ottenere livelli di c-LDL < 70 mg/dl, con statine ad alte dosi).

Anche nel gruppo privo di MCV, i livelli medi di c-LDL sono eccessivamente elevati rispetto agli obiettivi terapeutici consigliati dalla ADA (c-LDL < 100 mg/dl nei pazienti senza MCV) (425).

Abbiamo valutato questo parametro anche nella popolazione non diabetica del nostro campione.

Il numero dei dati registrati è esiguo rispetto al totale dei pazienti (2516 su 20602, corrispondente al 12,21%), ma dall'analisi dei dati disponibili, emerge che, nel gruppo con MCV, le donne hanno livelli medi di c-LDL nettamente superiori agli uomini.

Anche nel gruppo privo di MCV, notiamo che le donne hanno valori medi di c-LDL superiori agli uomini, con una differenza minore tra i due generi, rispetto a quella del gruppo con malattia cardiovascolare.

**Tabella 39:** osservazioni disponibili per il parametro c-LDL nei pazienti non diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 380)	F (n = 230)	χ qua dro	P	M (n = 8461)	F (n = 9781)	χ qua dro	P
<b>Frequenza assoluta</b>	123	71			897	1425		
<b>Frequenza percentuale</b>	32,37%	30,87%	13,4	0,0003	10,60%	14,57%	119,6	< 0,0001

**Tabella 40:** media ultimo valore di c-LDL misurato e relativa deviazione standard nei pazienti non diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 380)	F (n = 230)	Test t di Student	P	M (n = 8461)	F (n = 9781)	Test t di Student	P
<b>Media ± DS</b>	100,38 ± 34,24	121,44 ± 31,55	-4,25	0,000	139,11 ± 33,76	142,57 ± 36,39	-2,29	0,02

N.B. le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard.

**Tabella 41:** livello di compenso della colesterolemia LDL nei paziente diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n = 96)	$\chi$ qua dro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Parametro compensato</b>	<b>54</b> (35,06%)	<b>29</b> (30,21%)	0,02	0,89 (n.s.)	<b>145</b> (19,86%)	<b>148</b> (20,70%)	1,21	0,27 (n.s.)
<b>Parametro non compensato (<math>\geq 130</math> mg/dl)</b>	<b>12</b> (7,79%)	<b>6</b> (6,25%)			<b>83</b> (11,37%)	<b>106</b> (14,83%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a **n** di ogni gruppo.

Nel gruppo con MCV il c-LDL risulta scompensato ( $\geq 130$  mg/dl) in una percentuale inferiore di donne rispetto agli uomini; quindi gli uomini hanno un peggiore compenso rispetto alle donne. Nel gruppo non affetto da malattia cardiovascolare, c-LDL risulta scompensato in una percentuale maggiore di donne rispetto agli uomini (14,83% vs.11,37%). Le differenze riscontrate non risultano statisticamente significative in alcuno dei due gruppi.

**Ultimo livello di emoglobina glicata misurato:** per questo parametro sono stati registrati i dati relativi a **870** pazienti, misurati nel periodo temporale da 01-01-2009 al 31-12-2009. I dati registrati corrispondono al 51,33% del totale di pazienti diabetici di tipo 2.

**Tabella 42:** osservazioni disponibili per il parametro ultimo valore di emoglobina glicata misurato.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n = 96)	$\chi$ qua dro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Dati registrati</b>	<b>82</b> (53,25%)	<b>51</b> (53,13%)	0,01	0,91 (n.s.)	<b>351</b> (48,08%)	<b>386</b> (53,99%)	4,80	0,03
<b>Dati non registrati</b>	<b>72</b> (46,75%)	<b>45</b> (46,88%)			<b>379</b> (51,92%)	<b>329</b> (46,01%)		
<b>Totale</b>	<b>154</b> (100%)	<b>96</b> (100%)			<b>730</b> (100%)	<b>715</b> (100%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a **n** di ogni gruppo.

Dall'analisi della tabella 42 emerge che, nel gruppo con MCV, non esistono differenze di genere significative nella registrazione dei dati.

Nel gruppo privo di MCV, invece, si riscontrano differenze di genere statisticamente significative nella registrazione dei dati, in favore del sesso femminile.

**Tabella 43:** media ultimo valore HbA1c misurato e relativa deviazione standard.

	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
<b>Media ± DS</b>	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.)

N.B. le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard.

Nel gruppo con MCV i valori medi di Hb glicata, che riflettono l'andamento della glicemia nei tre mesi precedenti la misurazione, risultano simili. Si può osservare lo stesso fenomeno nel gruppo non affetto da malattia cardiovascolare. In tutti i casi i valori medi di Hb glicata, corrispondono all'obiettivo consigliato dalla ADA per i soggetti diabetici (HbA1c < 7%) (425).

Abbiamo valutato questo parametro anche nella popolazione non diabetica del nostro campione.

Il numero dei dati registrati è estremamente scarso rispetto al totale dei pazienti, ma dall'analisi dei dati disponibili, emerge che, nel gruppo con MCV, le donne hanno livelli medi di emoglobina glicata lievemente superiori agli uomini (6,05 vs. 5,81, differenza = 0,24).

Anche nel gruppo privo di MCV, notiamo che le donne hanno valori medi di HbA1c lievemente superiori agli uomini, con una differenza minore tra i due generi (5,81 vs. 5,73, differenza = 0,08), rispetto a quella del gruppo con malattia cardiovascolare.

**Tabella 44:** osservazioni disponibili per il parametro HbA1c nei pazienti non diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 380)	F (n = 230)	$\chi$ quadro	P	M (n = 8461)	F (n = 9781)	$\chi$ quadro	P
<b>Frequenza assoluta</b>	37	9			228	274		
<b>Frequenza percentuale</b>	9,74%	3,91%	15,85	0,0001	2,69%	2,80%	4,03	0,04 (n.s.)

**Tabella 45:** media ultimo valore di emoglobina glicata e relativa deviazione standard nei pazienti non diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 380)	F (n = 230)	Test t di Student	P	M (n = 8461)	F (n = 9781)	Test t di Student	P
<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	5,81 $\pm$ 0,47	6,05 $\pm$ 0,36	-1,43	0,16 (n.s.)	5,73 $\pm$ 0,42	5,81 $\pm$ 0,58	-1,74	0,08 (n.s.)

N.B. le variabili continue sono espresse come media  $\pm$  deviazione standard.

**Tabella 46:** livello di compenso della glicemia nei pazienti diabetici.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n = 96)	$\chi$ quadro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	$\chi$ quadro	P
<b>Parametro compensato</b>	<b>70</b> (45,45%)	<b>44</b> (45,83%)			<b>299</b> (40,96%)	<b>335</b> (46,85%)		
<b>Parametro non compensato (HbA1c <math>\geq</math> 8%)</b>	<b>12</b> (7,79%)	<b>7</b> (7,29%)	0,012	0,91 (n.s.)	<b>52</b> (7,12%)	<b>51</b> (7,13%)	0,27	0,60 (n.s.)

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a n di ogni gruppo.

Nel gruppo con MCV le percentuali di pazienti con Hb glicata non compensati, sono simili nei due sessi, con una differenza dello 0,5% in favore del sesso femminile. Anche nel gruppo privo di MCV, le percentuali di pazienti con valori di Hb glicata scompensati sono simili, con una differenza dello 0,1% a favore degli uomini. Le differenze riscontrate non risultano statisticamente significative in alcuno dei due gruppi.

### **INTENSITÀ DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PER I PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER MALATTIA CARDIOVASCOLARE.**

Nella valutazione dell'intensità del trattamento farmacologico, abbiamo preso in considerazione, in ognuno dei quattro gruppi, la percentuale di soggetti che ricevono un trattamento farmacologico più aggressivo dei principali fattori di rischio per malattia cardiovascolare.

Per stabilire l'intensità della terapia farmacologica, abbiamo scelto i valori considerati dallo studio tedesco, facendo riferimento alle raccomandazioni ADA (Standards of Medical Care in Diabetes-2008) che considerano come trattamento farmacologico intenso la prescrizione di:

≥ 2 farmaci antiipertensivi per il controllo della pressione arteriosa;

≥ 1 ipolipidizzante per il trattamento della dislipidemia;

≥ 2 ipoglicemizzanti orali o insulina per il controllo della glicemia.

Per il trattamento farmacologico disponiamo dei dati relativi alla totalità dei pazienti (1695).

#### **FARMACI ANTIIPERTENSIVI**

*Tabella 47: intensità del trattamento antiipertensivo.*

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n = 96)	χ quadro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	χ quadro	P
<b>Trattamento meno intenso</b>	<b>33</b> (21,43%)	<b>20</b> (20,83%)	0,002	0,96 (n.s.)	<b>477</b> (65,34%)	<b>395</b> (55,24%)	14,9	0,0001
<b>≥ 2 antiipertensivi</b>	<b>121</b> (78,57%)	<b>76</b> (79,17%)			<b>253</b> (34,66%)	<b>320</b> (44,76%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a n di ogni gruppo.

Possiamo osservare che, nel gruppo con malattia cardiovascolare, una percentuale maggiore di donne rispetto agli uomini, è trattata con trattamento antiipertensivo più aggressivo, con una differenza percentuale tra i due gruppi di 0,6%.

Nel gruppo senza malattia cardiovascolare, è nettamente maggiore la percentuale di donne trattate con terapia antiipertensiva più aggressiva rispetto agli uomini, con una differenza percentuale del 10,1% tra i due gruppi.

Le differenze riscontrate risultano statisticamente significative solo nei pazienti senza malattia cardiovascolare.

## FARMACI ANTIDISLIPIDEMICI

**Tabella 48:** intensità del trattamento antidislipidemico.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n = 96)	$\chi$ qua dro	P	M (n = 730)	F (n = 715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Trattamento meno intenso</b>	<b>40</b> (25,97%)	<b>39</b> (40,63%)	5,2 1	0,02	<b>491</b> (67,26%)	<b>442</b> (61,82%)	4,44	0,03
<b>≥ 1 antidislipidemici</b>	<b>114</b> (74,03%)	<b>57</b> (59,38%)			<b>239</b> (32,74%)	<b>273</b> (38,18%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a n di ogni gruppo.

Dalla tabella 48 emerge che una percentuale nettamente superiore di uomini con MCV rispetto alle donne (74,03% vs. 59,38), riceve trattamento antidislipidemico più aggressivo.

Da queste osservazioni emerge una minore attenzione dei Medici di Medicina Generale nei confronti della terapia antidislipidemica nelle pazienti diabetiche di tipo 2 con malattia cardiovascolare.

Per quanto riguarda il gruppo senza MCV, notiamo un atteggiamento differente: i Medici di Medicina Generale, tendono a riservare un trattamento antidislipidemico più aggressivo ad una percentuale maggiore di soggetti di genere femminile (38,18% vs. 32,74%).

Le differenze di genere riscontrate in entrambi i gruppi risultano significative dal punto di vista statistico.

## FARMACI IPOGLICEMIZZANTI ORALI O INSULINA

**Tabella 49:** intensità del trattamento ipoglicemizzante.

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F ( = 96)	$\chi$ quadro	P	M (n= 730)	F (n = 715)	$\chi$ quadro	P
<b>Trattamento meno intenso (solo 1 ipoglicemizzante orale)</b>	<b>58</b> (37,66%)	<b>33</b> (34,38%)	0,69	0,41 (n.s.)	<b>256</b> (35,07%)	<b>245</b> (34,27%)	1,28	0,26 (n.s.)
<b><math>\geq 2</math> ipoglicemizzanti orali o insulina</b>	<b>48</b> (31,17%)	<b>37</b> (38,54%)			<b>184</b> (25,21%)	<b>207</b> (28,95%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a **n** di ogni gruppo.

**Tabella 50:** totale pazienti trattati farmacologicamente

	CON MCV		SENZA MCV	
	M (n = 154)	F (n = 96)	M (n= 730)	F (n = 715)
<b>Totale pazienti trattati farmacologicamente</b>	<b>106</b> (68,83%)	<b>70</b> (72,92%)	<b>440</b> (60,28%)	<b>452</b> (63,22%)

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a **n** di ogni gruppo.

Dalla tabella 50, emerge che i MMG trattano con terapia ipoglicemizzante più aggressiva le donne, sia nel gruppo con malattia cardiovascolare, sia nel gruppo privo di MCV, ma entrambe le differenze non sono statisticamente significative.

## FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

Data la disponibilità di dati sul trattamento antiaggregante, abbiamo ritenuto opportuno presentarli, anche se ciò non accade nello studio tedesco a cui ci siamo ispirati.

Riteniamo infatti che valutare il livello di trattamento antiaggregante sia importante, poiché le linee guida raccomandano l'utilizzo di aspirina nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici ad alto rischio e nei soggetti non diabetici.

**Tabella 51: trattamento antiaggregante.**

	CON MCV				SENZA MCV			
	M (n = 154)	F (n=96)	$\chi$ qua dro	P	M (n= 730)	F (n =715)	$\chi$ qua dro	P
<b>Terapia antiaggregante NO</b>	<b>32</b> (20,78%)	<b>28</b> (29,17%)	1,84	0,17 (n.s.)	<b>504</b> (69,04%)	<b>458</b> (64,06%)	3,81	0,05
<b>Terapia antiaggregante SI</b>	<b>122</b> (79,22%)	<b>68</b> (70,83%)			<b>226</b> (30,96%)	<b>257</b> (35,94%)		

N.B. In grassetto le frequenze assolute.

Tra parentesi la frequenza percentuale dei pazienti riferita a **n** di ogni gruppo.

La tabella 51 mostra che viene trattata con antiaggreganti una percentuale superiore di soggetti di sesso maschile rispetto alle donne, nel gruppo con MCV (79,22% vs.

70,83%), ma la differenza osservata non risulta statisticamente significativa.

Nel gruppo privo di MCV, risultano più trattate le donne, con una differenza del 5% che risulta statisticamente significativa.

**Tabella 52: calcolo odd ratio per trattamento antiaggregante.**

	CON MCV (M: n = 154 ; F: n = 96)			SENZA MCV (M: n = 730; F: n = 715)		
	Odd ratio (OR)	IC 95%	P	Odd ratio (OR)	IC 95%	P
<b>Trattamento antiaggregante</b>	0.64	da 0.35 a 1.15	0,13 (n.s.)	1.25	da 1.00 a 1.56	0,04

**Tabella 53:** calcolo rischio differenziale, intervallo di confidenza al 95% e P

	CON MCV M: n = 154 (9,09%); F: n = 96 (5,66%)					SENZA MCV M: n = 730 (43,07%); F: n = 715 (42,18%)				
	% M	% F	R diff. %	IC 95%	P	% M	% F	R diff. %	IC 95%	P
<b>Fattori di rischio non compensati</b>										
PAS $\geq$ 140 mm Hg	28,57	27,08	-0,01	da -10,37 a 13,09	0,91 (n.s.)	27,26	30,91	3,65	da -1,13 a 8,42	0,14 (n.s.)
colesterolo LDL $\geq$ 130 mg/dl	7,79	6,25	-1,54	da -6,25 a 8,23	0,84 (n.s.)	11,37	14,83	3,46	da -0,11 a 7,04	0,06 (n.s.)
HbA <sub>1c</sub> $\geq$ 8%	7,79	7,29	-0,50	da -7,56 a 7,43	0,92 (n.s.)	7,12	7,13	0,01	da -2,75 a 2,78	0,92 (n.s.)
<b>Intensità del trattamento farmacologico</b>										
$\geq$ 2 farmaci antiipertensivi	78,57	79,17	0,60	da -10,73 a 11,17	0,96 (n.s.)	34,66	44,76	10,1	da 4,96 a 15,18	0,0001
$\geq$ 1 farmaco antilipidemico	74,03	59,38	-14,65	da 2,12 a 27,12	0,02	32,74	38,18	5,44	da 0,41 a 10,44	0,03
$\geq$ 2 farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina	31,17	38,54	7,37	da -5,22 a 20,10	0,29 (n.s.)	25,21	28,95	3,74	da -0,94 a 8,41	0,12 (n.s.)
$\geq$ 1 farmaco antiaggregante	79,22	70,83	-8,39	da -3,05 a 20,25	0,17 (n.s.)	30,96	35,94	4,98	da 0,01 a 9,92	0,05

Dalla tabella 53 emerge che, nel gruppo con malattia cardiovascolare, la percentuale di donne che presentano livelli di PAS, c-LDL e HbA<sub>1c</sub> non compensati, è inferiore rispetto agli uomini, ma in questo gruppo, le differenze di genere nel controllo dei fattori di rischio cardiovascolare in favore delle donne non risultano statisticamente significative.

Per contro, nel gruppo senza malattia cardiovascolare, osserviamo che una percentuale maggiore di donne rispetto agli uomini, presenta livelli di PAS, c-LDL non compensati; mentre percentuali pressoché sovrapponibili di uomini e donne presentano livelli di HbA<sub>1c</sub> non compensati.

Anche in questo gruppo, le differenze di genere osservate non sono statisticamente significative.

Esaminando l'intensità del trattamento farmacologico nel gruppo con MCV, si osserva che una percentuale maggiore di donne riceve trattamento antiipertensivo più intenso rispetto agli uomini; una percentuale notevolmente inferiore di donne riceve trattamento ipolipidemizzante più aggressivo e che una percentuale superiore di donne rispetto agli uomini riceve trattamento ipoglicemizzante intenso. L'unica differenza statisticamente significativa si osserva per il trattamento antidislipidemico.

Pertanto possiamo evidenziare una minore attenzione dei MMG nei confronti del trattamento ipolipidemizzante nelle donne con malattia cardiovascolare.

Nel gruppo non affetto da MCV osserviamo che percentuali maggiori di donne rispetto agli uomini ricevono trattamento farmacologico più intenso per tutti i principali fattori di rischio per malattia cardiovascolare, ma queste differenze sono statisticamente significative per il trattamento antiipertensivo ad antidislipidemico e non per il trattamento ipoglicemizzante.

In questo gruppo emerge quindi una maggiore attenzione dei MMG nei confronti della terapia antiipertensiva ed antidislipidemica nel genere femminile.

**Tabella 54:** calcolo odd ratio (OR), intervallo di confidenza al 95% e P.

	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

Dai dati esposti nella tabella 54, possiamo notare che, nel gruppo con malattia cardiovascolare, l'unica differenza statisticamente significativa si osserva per il trattamento antidislipidemico che risulta meno prescritto alle donne dai loro MMG.

Nel gruppo senza malattia cardiovascolare, differenze statisticamente significative si osservano esclusivamente per i trattamenti antiipertensivo ed antidislipidemico, maggiormente prescritti alle donne dai loro medici.

**Tabella 55:** obiettivi di attenzione per i principali fattori di rischio.

	CON MCV (M: n= 154; F: n= 96)			SENZA MCV (M: n= 730; F: n= 715)		
	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

Dall'esame della tabella 55 emergono differenze significative, relative all'attenzione dei Medici di Medicina Generale nella registrazione dei parametri che costituiscono fattori di rischio per malattia cardiovascolare, solo per quanto riguarda la registrazione della PAS e di HbA1c nel gruppo senza malattia cardiovascolare.

## CONCLUSIONI

L'analisi dei dati presentati in questo lavoro, ha dimostrato l'esistenza di differenze di genere nell'età media dei pazienti diabetici. Le donne con e senza malattia cardiovascolare, hanno un'età media maggiore rispetto agli uomini e questa differenza risulta statisticamente significativa ( $P = 0,001$  nel gruppo con MCV e  $P = 0,000$  nel gruppo senza MCV).

Emergono differenze di genere significative nella distribuzione per classi di età dei pazienti diabetici: nel gruppo con malattia cardiovascolare e nella fascia di età 45-64 risultano più numerosi gli uomini ( $P = 0,005$ ), mentre nella fascia di età over 65, la percentuale di donne è maggiore rispetto a quella degli uomini ( $P = 0,01$ ). Anche nel gruppo privo di malattia cardiovascolare si riscontrano differenze di genere significative nella fascia 45-64, dove risultano più numerosi gli uomini ( $P < 0,0001$ ) e nella fascia over 65 dove sono più numerose le donne ( $P = 0,0002$ ).

Sono state riscontrate differenze di genere significative, relative al tipo di trattamento del diabete mellito di tipo 2 solo nel gruppo con malattia cardiovascolare: i Medici di Medicina Generale tendono a privilegiare il trattamento non farmacologico (dietetico) nel genere maschile ( $P = 0,01$ ).

Nell'ambito del trattamento farmacologico è interessante notare che, nel gruppo con malattia cardiovascolare, una percentuale maggiore di donne riceve l'associazione ipoglicemizzanti orali + insulina o insulina da sola, mentre è maggiore la percentuale di uomini trattati che ricevono ipoglicemizzanti orali da soli. Queste differenze risultano statisticamente significative solo per il trattamento con ipoglicemizzanti orali.

Nel gruppo privo di malattia cardiovascolare è maggiore la percentuale di donne che riceve solo ipoglicemizzanti orali e ipoglicemizzanti + insulina rispetto agli uomini. Il trattamento con insulina da sola è sovrapponibile nei due sessi di questo gruppo, ma le differenze riscontrate non risultano statisticamente significative.

Per quanto riguarda il tempo trascorso dalla diagnosi di diabete, si riscontrano differenze di genere significative nel gruppo con MCV relative ai soggetti affetti da diabete da 5-9 anni; in questa fascia risultano più numerosi i soggetti di sesso maschile ( $P = 0,02$ ).

Nel gruppo senza MCV, emerge una differenza di genere significativa nei soggetti con diabete diagnosticato da meno di un anno, tra i quali risultano più numerose le donne ( $P = 0,01$ ).

Abbiamo riscontrato differenze di genere significative relative all'abitudine al fumo nel gruppo privo di MCV, dove la percentuale di soggetti di genere maschile attualmente fumatori, è superiore a quella dei soggetti di genere femminile (13,70% vs. 7,41%;  $P = 0,0002$ ). Nel gruppo con malattia cardiovascolare, le differenze di genere relative al fumo, non sono risultate statisticamente significative.

Non sono emerse differenze significative relative ai valori medi di BMI, in alcuno dei due gruppi (con e senza MCV).

I valori medi di PAS nei quattro gruppi in cui è stratificato il nostro campione risultano superiori agli obiettivi consigliati dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) e dalla American Diabetes Association (ADA) che indicano una PAS < 130 mm Hg. Si riscontrano valori medi di PAS superiori nel genere maschile rispetto a quello femminile, sia nei pazienti con MCV, sia nei pazienti non affetti da tale patologia, ma tali differenze non risultano statisticamente significative.

Anche i valori medi di c-LDL si discostano dagli obiettivi proposti da SID e ADA (< 100 mg/dl; nei pazienti con MCV e multipli fattori di rischio, la riduzione del c-LDL a valori < 70 mg/dl può essere un'opzione).

Nel gruppo con MCV i livelli medi di questo parametro sono di poco superiori nel genere femminile, ma sono prossimi agli obiettivi proposti per il controllo della dislipidemia nei pazienti diabetici. Nel gruppo non affetto da malattia cardiovascolare, invece, i valori medi di c-LDL si discostano notevolmente dagli obiettivi proposti e risultano più elevati nel genere femminile. Le differenze di genere relative a questo parametro non risultano statisticamente significative in alcuno dei due gruppi.

I valori medi di emoglobina glicata, che riflettono la glicemia media nei due o tre mesi precedenti la misurazione, risultano in linea con gli obiettivi proposti da SID e ADA ( $\leq 7\%$ ) e sono sovrapponibili in entrambi i generi, sia nel gruppo con MCV, sia nel gruppo senza MCV, nei quali non risultano differenze statisticamente significative.

Dai dati presentati in questo lavoro, emerge che, nel gruppo con malattia cardiovascolare, le donne diabetiche hanno un migliore compenso dei livelli di PAS, c-LDL e Hb glicata rispetto alla controparte maschile e quindi un profilo cardiovascolare migliore rispetto agli uomini diabetici con malattia cardiovascolare.

Dalla valutazione del compenso dei livelli di PAS, di c-LDL e di HbA1c non sono emerse differenze di genere significative nei due gruppi.

La valutazione dell'intensità del trattamento farmacologico, ha evidenziato differenze di genere significative relative al trattamento antiipertensivo che risulta più intenso nelle donne non affette da malattia cardiovascolare ( $P = 0,0001$ ).

Nel gruppo senza malattia cardiovascolare non sono state riscontrate differenze significative.

Differenze di genere significative, relative alla terapia antidislipidemica, sono emerse sia nel gruppo con MCV, sia nel gruppo senza MCV. Nel gruppo con MCV, risulta una differenza significativa a sfavore delle donne, che ricevono un trattamento antidislipidemico meno aggressivo rispetto agli uomini ( $P = 0,002$ ).

Per contro, nel gruppo privo di MCV, le donne ricevono un trattamento antidislipidemico più aggressivo rispetto agli uomini ( $P = 0,03$ ).

Non si riscontrano differenze di genere significative relative al trattamento ipoglicemizzante né nel gruppo con malattia cardiovascolare, né nel gruppo non affetto da MCV.

Relativamente alla terapia con farmaci antiaggreganti, sono emerse differenze di genere significative solo nel gruppo privo di malattia cardiovascolare, in cui è stata riscontrata una maggiore attenzione verso il genere femminile, che risulta maggiormente trattato ( $P = 0,05$ ).

A proposito del livello di attenzione dei medici per la registrazione dei parametri ultima PAS, ultimo c-LDL ed ultima Hb glicata, sono emerse differenze di genere significative solo nel gruppo con malattia cardiovascolare, relativamente alla registrazione dei valori di PAS ( $P = 0,001$ ) e Hb glicata ( $P = 0,02$ ).

In base alle osservazioni precedenti, possiamo concludere che, nel gruppo con malattia cardiovascolare, non vi sono differenze di genere statisticamente significative nel profilo di rischio cardiovascolare.

Dalla valutazione dell'intensità del trattamento farmacologico dei fattori di rischio, nel gruppo con malattia cardiovascolare, emerge una differenza di genere statisticamente significativa per il trattamento del c-LDL nelle donne ( $P = 0,02$ ), mentre non risultano differenze significative relative al trattamento antiipertensivo, ipoglicemizzante ed antiaggregante.

Nel gruppo non affetto da malattia cardiovascolare, non sono emerse differenze di genere significative relative al profilo di rischio cardiovascolare.

Sono state riscontrate differenze di genere significative in favore del genere femminile, relative all'intensità del trattamento antiipertensivo ( $P = 0,0001$ ), antidislipidemico ( $P = 0,03$ ) ed antiaggregante ( $P = 0,05$ ).

## APPENDICE 1

<http://www.cuore.iss.it>

### CARTA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La carta del rischio cardiovascolare serve a stimare la probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nei 10 anni successivi, conoscendo il valore di sei fattori di rischio: sesso, diabete, abitudine al fumo, età, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.

La carta del rischio:

- deve essere usata dal medico
- è valida se i fattori di rischio vengono misurati seguendo la metodologia standardizzata
- è utilizzabile su donne e uomini di età compresa fra 40 e 69 anni che non hanno avuto precedenti eventi cardiovascolari
- non è utilizzabile nelle donne in gravidanza
- non può essere applicata per valori estremi dei fattori di rischio: pressione arteriosa sistolica superiore a 200 mmHg o inferiore a 90 mmHg e colesterolemia totale superiore a 320 mg/dl o inferiore a 130 mg/dl.

Al fine della valutazione del rischio cardiovascolare, i valori degli esami clinici di glicemia e colesterolemia sono utilizzabili se eseguiti da non più di tre mesi.

Si consiglia di eseguire la valutazione del rischio cardiovascolare attraverso la carta almeno:

- ogni sei mesi per persone a elevato rischio cardiovascolare (rischio superiore o uguale al 20%)
- ogni anno per persone a rischio da tenere sotto controllo attraverso l'adozione di uno stile di vita sano (rischio superiore o uguale al 5% e inferiore al 20%)
- ogni 5 anni per persone a basso rischio cardiovascolare (rischio inferiore al 5%).

Utilizzo della carta del rischio

Identificare la carta corrispondente al genere e allo stato di diabete: **uomo diabetico, uomo non diabetico, donna diabetica, donna non diabetica**. Per ognuna di queste quattro categorie le carte sono suddivise per fumatori e non fumatori.

Identificare quindi il decennio di età e posizionarsi nella casella in cui ricadono i valori di colesterolemia e pressione arteriosa.

Il rischio cardiovascolare è espresso in sei categorie di rischio MCV (da I a VI): la categoria di rischio MCV indica quante persone su 100 con quelle stesse caratteristiche sono attese ammalarsi nei 10 anni successivi.

Le categorie di rischio sono espresse in:

rischio MCV VI		oltre 30%
rischio MCV V		20% - 30%
rischio MCV IV		15% - 20%
rischio MCV III		10% - 15%
rischio MCV II		5% - 10%
rischio MCV I		meno 5%

I fattori di rischio considerati sono:

1 **genere** espresso in due categorie, uomini e donne;

2 **diabete** espresso in due categorie, diabetico e non diabetico; viene definita diabetica la persona che presenta, in almeno 2 misurazioni successive nell'arco di una settimana, la glicemia a digiuno uguale o superiore a 126 mg/dl oppure è sottoposta a trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina oppure presenta storia clinica personale di diabete;

3 **età** espressa in anni e considerata in decenni, 40-49, 50-59, 60-69;

4 **abitudine al fumo** di sigaretta espressa in due categorie, fumatori e non fumatori; si definisce fumatore chi fuma regolarmente ogni giorno (anche una sola sigaretta) oppure ha smesso da meno di 12 mesi. Si considera non fumatore chi non ha mai fumato o ha smesso da più di 12 mesi;

5 **pressione arteriosa sistolica** espressa in mmHg; rappresenta la pressione sistolica come media di due misurazioni consecutive eseguite secondo la metodologia standardizzata. È suddivisa in quattro categorie:

- uguale o superiore a 90 mmHg e inferiore a 130 mmHg
- uguale o superiore a 130 mmHg e inferiore a 150 mmHg
- uguale o superiore a 150 mmHg e inferiore a 170 mmHg
- uguale o superiore a 170 mmHg e inferiore o uguale a 200 mmHg.

Per persone che hanno il valore della pressione arteriosa sistolica superiore a 200 mmHg o inferiore a 90 mmHg non è possibile utilizzare la carta per la valutazione del rischio;

6 **colesterolemia** espressa in mg/dl; è suddivisa in cinque intervalli:

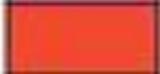
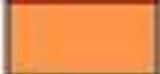
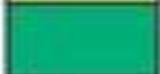
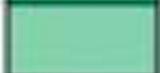
- uguale o superiore a 130 mg/dl e inferiore a 174 mg/dl
- uguale o superiore a 174 mg/dl e inferiore a 213 mg/dl
- uguale o superiore a 213 mg/dl e inferiore a 252 mg/dl
- uguale o superiore a 252 mg/dl e inferiore a 291 mg/dl
- uguale o superiore a 291 mg/dl e inferiore o uguale a 320 mg/dl.

Per persone che hanno il valore della colesterolemia totale superiore a 320 mg/dl o inferiore a 130 mg/dl non è possibile utilizzare la carta per la valutazione del rischio.

Da <http://www.cuore.iss.it>



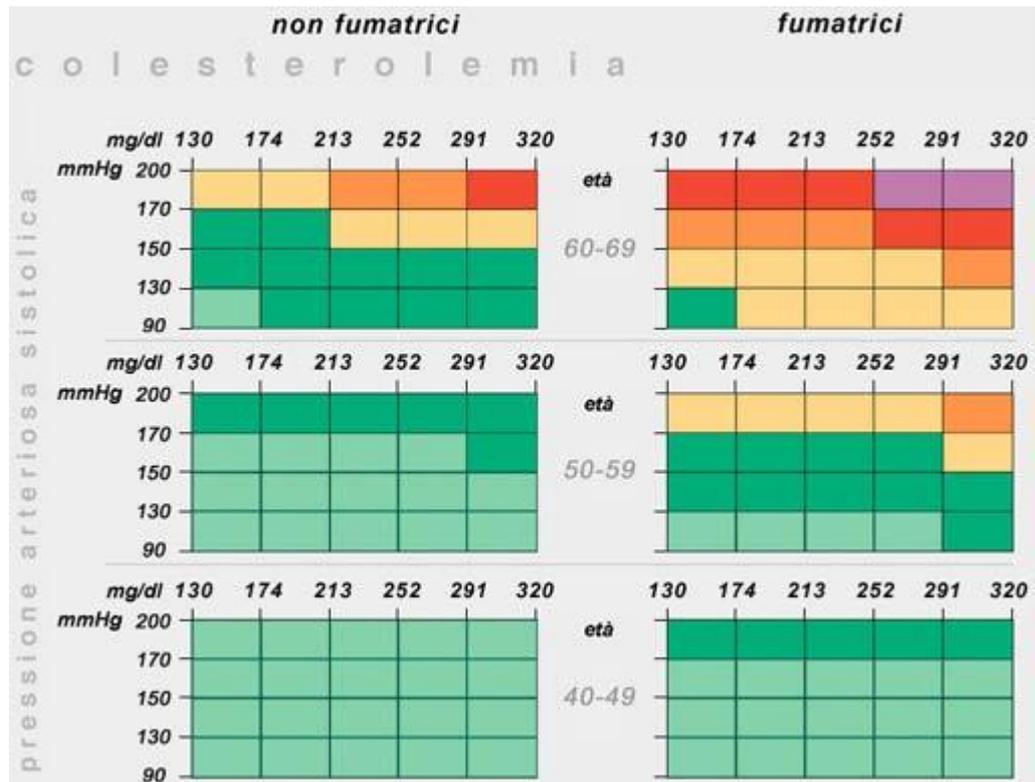
### RISCHIO CARDIOVASCOLARE A 10 ANNI

livello di rischio a 10 anni			
rischio MCV	VI		oltre 30%
rischio MCV	V		20% - 30%
rischio MCV	IV		15% - 20%
rischio MCV	III		10% - 15%
rischio MCV	II		5% - 10%
rischio MCV	I		meno 5%

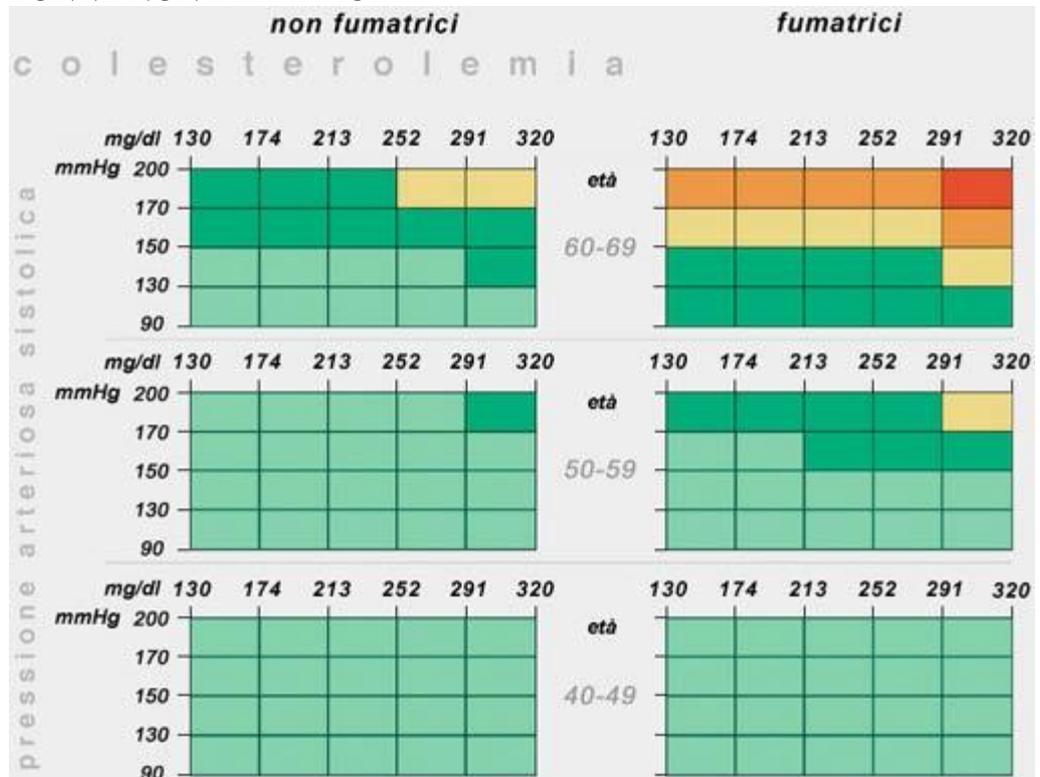
#### Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore
- Identificare il decennio di età
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio

## DONNE DIABETICHE



## DONNE NON DIABETICHE





## CALCOLO DEL PUNTEGGIO INDIVIDUALE

Il punteggio individuale è uno strumento semplice per stimare la probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nei 10 anni successivi, conoscendo il valore di **otto** fattori di rischio: sesso, età, diabete, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, HDL-colesterolemia e trattamento anti-ipertensivo.

La valutazione del rischio offerta dal punteggio è più precisa rispetto a quella delle carte del rischio cardiovascolare. Il punteggio individuale infatti:

- considera due fattori di rischio in più rispetto alla carta, HDL-colesterolemia e terapia anti-ipertensiva, che rappresenta un fattore aggiuntivo alla pressione arteriosa, in quanto il valore registrato non è naturale ma dovuto anche al trattamento specifico, ed è un indicatore per la valutazione di ipertensione arteriosa di vecchia data
- le carte sono classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio e considerano intervalli di valori per colesterolemia e pressione arteriosa; il punteggio individuale tiene conto di valori continui per colesterolemia, HDL-colesterolemia, età e pressione arteriosa e offre una stima puntuale del rischio cardiovascolare
- il punteggio individuale può essere applicato a persone nella fascia di età 35-69 anni (la carta considera invece la fascia 49-69 anni).

Pertanto la valutazione del rischio attraverso i due strumenti può risultare diversa.

Il calcolo del punteggio individuale:

- deve essere effettuato dal medico
- è valido se i fattori di rischio sono stati misurati seguendo la metodologia standardizzata
- è utilizzabile su donne e uomini di età compresa fra 35 e 69 anni che non hanno avuto precedenti eventi cardiovascolari
- non è utilizzabile nelle donne in gravidanza
- non può essere applicato per valori estremi dei fattori di rischio: pressione arteriosa sistolica superiore a 200 mmHg o inferiore a 90 mmHg; colesterolemia totale superiore a 320 mg/dl o inferiore a 130 mg/dl; HDL-colesterolemia inferiore a 20 mg/dl o superiore a 100 mg/dl.

Al fine della valutazione del rischio cardiovascolare, i valori degli esami clinici di glicemia e colesterolemia sono utilizzabili se eseguiti da non più di tre mesi.

Si consiglia di eseguire la valutazione del rischio cardiovascolare attraverso il punteggio almeno:

- ogni sei mesi per persone a elevato rischio cardiovascolare (rischio superiore o uguale al 20%)
- ogni anno per persone a rischio da tenere sotto controllo attraverso l'adozione di uno stile di vita sano (rischio superiore o uguale al 3% e inferiore al 20%)
- ogni 5 anni per persone a basso rischio cardiovascolare (rischio inferiore al 3%).

Per un appropriato utilizzo del test compila il questionario, avendo cura di riportare i valori individuali così come indicato:

**Sesso**

**Età** (espressa in anni)

**Abitudine al fumo di sigaretta** (si intende chi fuma regolarmente ogni giorno, anche una sola sigaretta, oppure ha smesso da meno di 12 mesi)

**Qual è il valore della pressione sistolica?** (espressa in mmHg)

**Qual è il valore della colesterolemia totale?** (espressa in mg/dl)

**Qual è il valore della colesterolemia HDL?** (espressa in mg/dl)

**E' mai stato diagnosticato il diabete?** (oppure due determinazioni successive di glicemia a digiuno superiori o uguali a 126 mg/dl)

**Presenza di ipertensione arteriosa per cui il medico ha prescritto farmaci anti-ipertensivi**

(si considera sotto trattamento chi assume regolarmente questi farmaci)

**Nota importante:**

**Si raccomanda di consultare il medico per consigli o per trattamenti.**

## APPENDICE 2

### TIPOLOGIA DELLA QUERY EFFETTUATA IN SQL

```
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

, 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 '111' and '126') AND V_ACCERTAMENTI.CODICE
not IN (SELECT CODICE FROM CART_PAZPBL WHERE NOME_PBL LIKE 'DIABETE%' )) group by
V_ACCERTAMENTI.CODICE having count (ACCERTAMENTO) >=2 )
THEN 1 ELSE 0 ENDIF IFG

, IF EXISTS (SELECT V_PROBLEMI.codice FROM V_PROBLEMI WHERE V_PROBLEMI.codice =
v_PAZIENTI.Codice AND V_PROBLEMI.PROBLEMA LIKE '%RIDOTTA TOLLERANZA GLU%') THEN 1 ELSE 0
ENDIF DIAG_IGT

, IF EXISTS (SELECT pb.codice FROM CART_PAZPBL PB WHERE pb.codice = V_PAZIENTI.codice AND
pb.cp_code like '272%' ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF DIAG_DISLIP

, IF EXISTS ((SELECT distinct A.CODICE FROM V_ACCERTAMENTI A WHERE a.codice =
V_PAZIENTI.codice AND (A.ACCERTAMENTO LIKE 'COLESTER%' AND A.RISULTN > '200' )group by
A.CODICE having count (accertamento) >=2 )
UNION
(SELECT distinct A.CODICE FROM V_ACCERTAMENTI A WHERE a.codice = V_PAZIENTI.codice AND
(A.ACCERTAMENTO LIKE 'COLESTER%' AND A.RISULTN > '270' )group by A.CODICE having count
(accertamento) >=1 ))
```

THEN 1 ELSE 0 ENDIF DISLIPIDEMIA

, IF EXISTS (SELECT distinct A.CODICE FROM V\_ACCERTAMENTI A WHERE a.codice = V\_PAZIENTI.codice AND (A.ACCERTAMENTO LIKE 'MICROALB%' AND A.RISULTN >= '30' )group by A.CODICE having count (accertamento) >=1 )

THEN 1 ELSE 0 ENDIF MICROALBALMENO30

,IF EXISTS (SELECT pb.codice FROM CART\_PAZPBL PB WHERE pb.codice = V\_PAZIENTI.codice AND (pb.cp\_code like '43%' ) ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF M\_CEREBROVASC

,IF EXISTS (SELECT pb.codice FROM CART\_PAZPBL PB WHERE pb.codice = V\_PAZIENTI.codice AND (pb.cp\_code like '410%' or pb.cp\_code like '411%' or pb.cp\_code like '412%' or pb.cp\_code like '413%' or pb.cp\_code like '414%' or pb.cp\_code like 'v45.81%' or pb.cp\_code like 'v45.82%' ) ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF M\_CARDIOVASC

,IF EXISTS (SELECT pb.codice FROM CART\_PAZPBL PB WHERE pb.codice = V\_PAZIENTI.codice AND (pb.cp\_code like '440%' OR pb.cp\_code like '441%' OR pb.cp\_code like '442%' OR pb.cp\_code like '443%' OR pb.cp\_code like '444%' or pb.cp\_code like 'v45.89%' ) ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF ARTERIOP

, (SELECT max(a.risults) FROM V\_ACCERTAMENTI A WHERE a.codice = V\_PAZIENTI.codice AND (A.ACCERTAMENTO LIKE 'fumo%' ) AND not exists (SELECT x.risults from v\_ACCERTAMENTI x WHERE x.codice = v\_pazienti.codice AND x.ACCERTAMENTO = a.ACCERTAMENTO and x.risults >' AND ( x.dataVISITA > a.dataVISITA) ))

fumo

,(((select count(\*) from v\_accertamenti WHERE ((accertamento like 'fondo ocu%' ) or (accertamento like 'fundus%')) and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice ))) AS fundus,

((select count(\*) from v\_accertamenti WHERE (accertamento like 'CIRCONFERENZA%') and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice ) ) AS CIRC\_VITA,

((select count(\*) from v\_accertamenti WHERE (accertamento like 'BMI%') and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice ) ) AS BMI,

((select count(\*) from v\_accertamenti WHERE (accertamento like 'COLESTEROLO%') and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice ) ) AS COL,

((select count(\*) from v\_accertamenti WHERE ((accertamento like 'LDL%') or (accertamento like 'COLESTEROLO LDL')) and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice ))) AS LDL,

((select count(\*) from v\_accertamenti WHERE (accertamento like 'GLICEMIA') and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice ) ) AS GLIC,

((select count(\*) from v\_accertamenti WHERE (accertamento like 'CREATININA%') and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice ) ) AS CREAT,

((select count(\*) from v\_accertamenti WHERE (accertamento like 'MICROALB%') and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice ) ) AS MICROALB,

((select count(\*) from v\_pressione WHERE (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v\_pressione.codice = v\_pazienti.codice ) ) AS PA,

```
((select count(*) from v_accertamenti WHERE ((accertamento like 'ECG') or (accertamento like 'ECG A%')) and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v_accertamenti.codice = v_pazienti.codice ))) AS ECG,
```

```
((select count(*) from v_accertamenti WHERE ((accertamento like 'emoglobina gli%') OR (accertamento like 'emoglobina a%')) and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v_accertamenti.codice = v_pazienti.codice ))) AS glicata,
```

```
((select count(*) from v_accertamenti WHERE ((accertamento like 'v.diabeto%') or (accertamento like '2^ visita diabetologica') or (accertamento like 'visita diabetologica%')) and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v_accertamenti.codice = v_pazienti.codice ) ) AS VISITA_DIAB,
```

```
((select AVG(RISULTS) from v_accertamenti WHERE (accertamento like 'COLESTEROLO%') and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v_accertamenti.codice = v_pazienti.codice ) ) AS MEDIA_COL
```

```
, ( SELECT max(RISULTN) FROM v_ACCERTAMENTI a WHERE a.codice = v_pazienti.codice AND A.ACCERTAMENTO LIKE 'COLESTEROLO%' and risultn >" and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND not exists (SELECT x.codice from v_ACCERTAMENTI x WHERE x.codice = v_pazienti.codice AND x.ACCERTAMENTO = a.ACCERTAMENTO and x.risultn >" AND ( x.dataVISITA > a.dataVISITA) ) ) ULTIMO_COL
```

```
,((select AVG(RISULTS) from v_accertamenti WHERE ((accertamento like 'LDL%') or (accertamento like 'COLESTEROLO LDL')) and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v_accertamenti.codice = v_pazienti.codice ) ) AS MEDIA_LDL
```

```
, ( SELECT max(RISULTN) FROM v_ACCERTAMENTI a WHERE a.codice = v_pazienti.codice AND (A.ACCERTAMENTO LIKE 'LDL%' OR A.ACCERTAMENTO LIKE 'COLESTEROLO LDL') and risultn >" and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND not exists (SELECT x.codice from v_ACCERTAMENTI x WHERE x.codice = v_pazienti.codice AND x.ACCERTAMENTO = a.ACCERTAMENTO and x.risultn >" AND ( x.dataVISITA > a.dataVISITA) ) ) ULTIMO_LDL
```

```
,((select AVG(RISULTS) from v_accertamenti WHERE ((accertamento like 'emoglobina gli%') OR (accertamento like 'emoglobina a%')) and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v_accertamenti.codice = v_pazienti.codice ))) AS MEDIA_GLICATA,
```

```
(select avg(( if locate(a.risults,',') > 0 then left(a.risultn,locate(a.risults,',')-1)+'.'+right(a.risults,length(a.risults)-locate(a.risults,',')+0) endif )) from V_ACCERTAMENTI a where a.codice=v_pazienti.codice and (a.datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') and ((accertamento like 'emoglobina gli%') OR (accertamento like 'emoglobina a%')) ) media_glicata_2
```

```
, ( SELECT max(RISULTN) FROM v_ACCERTAMENTI a WHERE a.codice = v_pazienti.codice AND (A.ACCERTAMENTO LIKE 'emoglobina gli%' or A.ACCERTAMENTO LIKE 'emoglobina a%') and risultn >" and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND not exists (SELECT x.codice from v_ACCERTAMENTI x WHERE x.codice = v_pazienti.codice AND x.ACCERTAMENTO = a.ACCERTAMENTO and x.risultn >" AND ( x.dataVISITA > a.dataVISITA) ) ) ULTIMA_GLICATA
```

```
,((select AVG(MASSIMA) from v_PRESSIONE WHERE (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v_PRESSIONE.codice = v_pazienti.codice ) ) AS MEDIA_PA_MAX,
```

```
((select AVG(MINIMA) from v_PRESSIONE WHERE (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND v_PRESSIONE.codice = v_pazienti.codice ) ) AS MEDIA_PA_MIN
```

```

, ( SELECT max(massima) FROM v_PRESSIONE A WHERE a.codice = v_pazienti.codice AND (datavisita
between '2009/01/01' and '2009/12/31')
AND not exists (SELECT x.MASSIMA from v_PRESSIONE X WHERE x.codice = v_pazienti.codice AND
x.MASSIMA >' AND (X.datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND ( x.dataVISITA >
a.dataVISITA) ) ) ULTIMA_MASSIMA

, ( SELECT max(minima) FROM v_PRESSIONE A WHERE a.codice = v_pazienti.codice AND (datavisita
between '2009/01/01' and '2009/12/31')
AND not exists (SELECT x.minima from v_PRESSIONE X WHERE x.codice = v_pazienti.codice AND
x.minima >' AND (X.datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') AND ( x.dataVISITA >
a.dataVISITA) ) ) ULTIMA_MINIMA

, ( SELECT max(RISULTN) FROM v_ACCERTAMENTI a WHERE a.codice = v_pazienti.codice AND
A.ACCERTAMENTO LIKE '%BODY MASS%' and risultn >'and (datavisita between '2009/01/01' and
'2009/12/31')
AND not exists (SELECT x.codice from v_ACCERTAMENTI x WHERE x.codice = v_pazienti.codice AND
x.ACCERTAMENTO = a.ACCERTAMENTO and x.risultn >' AND ( x.dataVISITA > a.dataVISITA) ) )
ULTIMO_BMI,

if exists (select codice FROM v_terapie WHERE v_terapie.codice = v_pazienti.codice and v_terapie.atc
LIKE 'C09A%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF ACE,

if exists (select codice FROM v_terapie WHERE v_terapie.codice = v_pazienti.codice and v_terapie.atc
LIKE 'C09B%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF ACEASS,

if exists (select codice FROM cart_intoll WHERE cart_intoll.codice = V_pazienti.codice and
(cart_intoll.co_atc like 'C09A%' OR cart_intoll.co_atc like 'C09B%')) THEN 1 ELSE 0 ENDIF intoll_ace,

if exists (select codice FROM v_terapie WHERE v_terapie.codice = v_pazienti.codice and v_terapie.atc
LIKE 'C09C%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF ARB,

if exists (select codice FROM v_terapie WHERE v_terapie.codice = v_pazienti.codice and v_terapie.atc
LIKE 'C09D%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF ARBASS,

if exists (select codice FROM cart_intoll WHERE cart_intoll.codice = V_pazienti.codice and
(cart_intoll.co_atc like 'C09C%' OR cart_intoll.co_atc like 'C09D%')) THEN 1 ELSE 0 ENDIF intoll_arb,

if exists (select codice FROM v_terapie WHERE v_terapie.codice = v_pazienti.codice and v_terapie.atc
LIKE 'C03%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF DIURETICI,

if exists (select codice FROM v_terapie WHERE v_terapie.codice = v_pazienti.codice and v_terapie.atc
LIKE 'C07%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF BETABLOC,

if exists (select codice FROM v_terapie WHERE v_terapie.codice = v_pazienti.codice and v_terapie.atc
LIKE 'C08%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF
CALCIOANTAG,

if exists (select codice FROM v_terapie WHERE v_terapie.codice = v_pazienti.codice and v_terapie.atc
LIKE 'C02%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF
ALTRI_ANTIPERT,
if exists (select codice FROM v_terapie WHERE v_terapie.codice = v_pazienti.codice and v_terapie.atc
LIKE 'a10ba02%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF
METFORMINA,

if exists (select codice FROM v_terapie WHERE v_terapie.codice = v_pazienti.codice and v_terapie.atc
LIKE 'a10bb%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF
SULFANILOUREE,

```

if exists (select codice FROM v\_terapie WHERE v\_terapie.codice = v\_pazienti.codice and (v\_terapie.atc LIKE 'A10BD01%' OR v\_terapie.atc LIKE 'A10BD02%') and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF ASSOCIAZ,

if exists (select codice FROM v\_terapie WHERE v\_terapie.codice = v\_pazienti.codice and v\_terapie.atc LIKE 'A10BG%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF GLITAZONI,

if exists (select codice FROM v\_terapie WHERE v\_terapie.codice = v\_pazienti.codice and (v\_terapie.atc LIKE 'A10BD03%' OR v\_terapie.atc LIKE 'A10BD05%') and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF METFORM\_GLITAZ,

if exists (select codice FROM v\_terapie WHERE v\_terapie.codice = v\_pazienti.codice and v\_terapie.atc LIKE 'A10BX02%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF REPAGLINIDE,

if exists (select codice FROM v\_terapie WHERE v\_terapie.codice = v\_pazienti.codice and v\_terapie.atc LIKE 'A10B%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF ipoglic\_orali,

if exists (select codice FROM v\_terapie WHERE v\_terapie.codice = v\_pazienti.codice and v\_terapie.atc LIKE 'A10A%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF INSULINA,

if exists (select codice FROM v\_terapie WHERE v\_terapie.codice = v\_pazienti.codice and v\_terapie.atc LIKE 'B01AC06%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF ASA,

if exists (select codice FROM v\_terapie WHERE v\_terapie.codice = v\_pazienti.codice and v\_terapie.atc LIKE 'B01AC05%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF TICLOPIDINA,

if exists (select codice FROM v\_terapie WHERE v\_terapie.codice = v\_pazienti.codice and v\_terapie.atc LIKE 'C10AA%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF STATINE,

if exists (select codice FROM cart\_intoll WHERE cart\_intoll.codice = V\_pazienti.codice and cart\_intoll.co\_atc like 'C10AA%' ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF intoll\_statine,

if exists (select codice FROM v\_terapie WHERE v\_terapie.codice = v\_pazienti.codice and v\_terapie.atc LIKE 'C10AB%' and (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31') ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF FIBRATI,

if exists (select codice FROM cart\_intoll WHERE cart\_intoll.codice = V\_pazienti.codice and cart\_intoll.co\_atc like 'C10AB%' ) THEN 1 ELSE 0 ENDIF intoll\_FIBRATI,

IF EXISTS (SELECT codice FROM v\_accertamenti WHERE v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice And ((v\_accertamenti.accertamento like 'v.diab%' or v\_accertamenti.accertamento like 'visita diabetologica%' or v\_accertamenti.accertamento like '2^ visita diabetologica') and datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31')) THEN 1 ELSE 0 ENDIF V\_DIAB\_2009,

IF EXISTS (SELECT codice FROM v\_accertamenti WHERE v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice And ((v\_accertamenti.accertamento like 'v.diab%' or v\_accertamenti.accertamento like 'visita diabetologica%' or v\_accertamenti.accertamento like '2^ visita diabetologica') and datavisita between '2008/01/01' and '2008/12/31')) THEN 1 ELSE 0 ENDIF V\_DIAB\_2008,

IF EXISTS (SELECT codice FROM v\_accertamenti WHERE v\_accertamenti.codice = v\_pazienti.codice AND V\_PAZIENTI.CODICE NOT IN (SELECT CODICE FROM V\_ACCERTAMENTI WHERE (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31')) AND V\_PAZIENTI.CODICE NOT IN (SELECT CODICE FROM V\_TERAPIE WHERE (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31')) AND V\_PAZIENTI.CODICE NOT IN (SELECT CODICE FROM V\_CERTIFICATI WHERE (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31')) AND V\_PAZIENTI.CODICE NOT IN (SELECT CODICE FROM V\_PRESSIONE WHERE (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31')) AND V\_PAZIENTI.CODICE NOT IN (SELECT CODICE FROM V\_RICHIESTE WHERE (datavisita between '2009/01/01' and '2009/12/31')) AND V\_PAZIENTI.CODICE NOT IN (SELECT

```
CODICE FROM V_VACCINI WHERE (datavacc between '2009/01/01' and '2009/12/31')) )THEN 1 ELSE 0  
ENDIF MAI_VISTI,
```

```
((select count(*) from v_pazienti)) as pazienti,
```

```
(SELECT v_pazienti.codmedico) AS CODICE_REGIONALE_MEDICO
```

```
from v_pazienti
```

### APPENDICE 3

*BMI= body mass index*

L'**indice di massa corporea** si ottiene dividendo il peso (espresso in chilogrammi) per il quadrato dell'altezza (espressa in metri).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altezza} \times \text{Altezza (m}^2\text{)}}$$

Una persona si definisce:

- sottopeso, se il suo indice di massa corporea è minore di 18,5 Kg/m<sup>2</sup>
- normopeso, se il suo indice di massa corporea è compreso tra 18,5 Kg/m<sup>2</sup> e 24,9 Kg/m<sup>2</sup>
- sovrappeso, se il suo indice di massa corporea è compreso tra 25 Kg/m<sup>2</sup> e 29,9 Kg/m<sup>2</sup>
- obeso, se il suo indice di massa corporea è uguale o superiore a 30 Kg/m<sup>2</sup>.

BMI (Kg/ m <sup>2</sup> )	
< 18.5	sottopeso
18.5 - 24.9	normopeso
25.0 - 29.9	sovrappeso
> 30.0	obeso

## BIBLIOGRAFIA

1. Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. Global Burden: Prevalence and Projections, 2010 and 2030. *Sito Web International Diabetes Federation- Diabetes Atlas*. [Online] <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetesand-impaired-glucose-tolerance>.
2. *Projecting the future diabetes population size and related costs for the US*. **Huang ES, Basu A, O'Grady M, Capretta JC**. 32, 2009, *Diabetes Care*, p. 2225-9.
3. **Prevention, Center for Disease Control and**. National Diabetes Fact Sheet. [Online] 2007. [http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2007.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf).
4. *Standards of medical care in diabetes - 2010*. **Association, American Diabetes**. 33, 2010, *Diabetes Care*, p. (Suppl.1) S11-61.
5. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European association for the Study of Diabetes*. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al**. 2009, *Diabetes Care*, Vol. 32, p. 193-203.
6. *New drugs for type 2 diabetes mellitus: what is their place in therapy?* **Krentz AJ, Patel MB, Bailey CJ**. 68, 2008, *Drugs*, p. 2131-62.
7. *Prevalence, treatment, and control of diagnosed diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999 – 2004*. . **Ong KL, Cheung BM, Wong LY, Wat NM, Tan KC, Lam KS**. 18, 2008, *Ann Epidemiol*, p. 222-9.
8. *What are the practical implications for treating diabetes in light of recent evidence?* **Bailey CJ, Blonde L, Del Prato S, Leiter LA, Nesto R**. [a cura di] On behalf of the Global Partnership for Effective Diabetes Management. 6, 2009, *Diab Vasc Dis Res*, p. 283-7.
9. *Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature*. **Odegard PS, Capoccia K**. 33, 2007, *Diabetes Educ*, p. 1014-29.
10. *Variations in patients' adherence to medical recommendations: quantitative review of 50 years of research*. **Di Matteo, MR**. 42, 2004, *Med Care*, p. 200-9.
11. *Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled trials*. . **Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al**. 373, 2009, *Lancet*, p. 1765-72.
12. *Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes*. . **Kelly TN, Bizana LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J**. 151, 2009, *Ann Intern Med*, p. 394-403.
13. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. . **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA**. 359, 2008, *N Engl J Med*, p. 1577-89.
14. *Effect of medication non-adherence on hospitalizations and mortality among patients with diabetes mellitus*. . **Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA et al**. 166, 2006, *Arch Intern Med*, p. 1836-41.
15. *Diabetes in urban African-Americans. IX. Provider adherence to management protocols*. **El-Kebbi IM, Ziemer DC, Musey VC, Gallina DL, Bernard AM, Phillips LS**. 20, 1997, *Diabetes Care*, p. 698-703.
16. *Sustained hyperglycemia among patients with diabetes*. . **Lafata JE, Dobie EA, Divine GW, Ulcickas Yood ME, McCarthy BD**. 32, 2009, *Diabetes Care*, p. 1447-52.
17. *Quality of diabetes care in the UK: comparison of published quality-of-care reports with results of the Quality and Outcomes Framework for Diabetes*. . **Khunti K, Gadsby R, Millett C, Majeed A, Davies M**. 24, 2007, *Diabet Med*, p. 1436-41.
18. *Effect of the quality and outcomes framework on diabetes care in the UK: retrospective cohort study*. . **Calvert M, Shankar A, McManus RJ, Lester H, Freemantle N**. 338, 2009, *BMJ*, p. b1870.
19. *Polypharmacy and possible drug-drug interactions among diabetic patients receiving home health care services*. . **Ibrahim IA, Kang E, Dansky KH**. 2005, *Home Health Care Serv Q*, Vol. 24, p. 87-99.
20. *Polypharmacy in elderly patients with diabetes*. **Good, CB**. 15, 2002, *Diabetes Spectr*, p. 240-8.
21. *The problem of polypharmacy in type 2 diabetes*. **Emslie-Smith A, Dowall J, Morros A**. 3, 2003, *Br J Diabetes Vascular Dis*, p. 54-6.
22. *Polypharmacy as a risk factor in the treatment of type 2 diabetes*. **Austin, RP**. 19, 2006, *Diabetes Spectr*, p. 13-6.

23. *Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes.* **Grant RW, Devita ND, Singer DE, Meigs JB.** 26, 2003, *Diabetes Care*, p. 1408–12.
24. *Medication knowledge and self-management by people with type 2 diabetes.* . **Dunning T, Manias E.** 23, 2005, *Aust J Adv Nurs* , p. 7–14.
25. *Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management.* **Grant R, Adams AL, Trinacty CM et al.** 30, 2007, *Diabetes Care* , p. 807–12.
26. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.* **ACCORD, study.** 2008, *N Engl J Med* , Vol. 358, p. 2545–59.
27. *Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes.* . **Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS.** 22, 1999, *Diabetes Care*, p. 403–8.
28. *Ethnic and gender differences in psychosocial factors, glycemic control, and quality of life among adult type 2 diabetic patients.* **Misra R, Lager J.** 23, 2009, *J Diabetes Complications* , p. 54–64.
29. *Medication adherence and racial differences in A1C control.* . **Adams AS, Trinacty CM, Zhang F et al.** 31, 2008, *Diabetes Care* , p. 916–21.
30. *Type 2 diabetes in children and adolescents—the next epidemic?* **Vivian, EM.** 22, 2006, *Curr Med Res Opin* , p. 297–306.
31. *The burden of treatment failure in type 2 diabetes.* **Brown JB, Nichols GA, Perry A.** 27, 2004, *Diabetes Care* , p. 1535–40.
32. *Disparity in glycemic control and adherence between African American and Caucasian youths with diabetes. Family and community contexts.* . **Auslander WF, Thompson S, White NH, Santiago JV.** 20, 1997, *Diabetes Care* , p. 1569–75.
33. *Barriers to medication adherence in poorly controlled diabetes mellitus.* **Odegard PS, Gray SL.** 34, 2008, *Diabetes Educ* , p. 692–7.
34. *Social environment and regimen adherence among type II diabetic patients.* **Glasgow RE, Toobert DJ.** 11, 1988, *Diabetes Care* , p. 377–86.
35. *Resource utilization and costs of care in the diabetes control and complications trial.* . **Group, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research.** 18, 1995, *Diabetes Care*, p. 1468–78.
36. *Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.* **Rubin, RR.** 2005, *Am J Med* , Vol. 118 (Suppl. 5A), p. 27S– 34S.
37. *Factors associated with first-fill adherence rates for diabetic medications: a cohort study.* **Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Taylor S, Wood GC, Stewart WF.** 24, 2009, *J Gen Intern Med* , p. 233–7.
38. *Women and health policy: on the inclusion of females in clinical trials.* **Hamilton, J.** 1996, Upper Saddle River, NJ: Prentice Hal, Vol. In: Sargent C, Brettell C, eds. *Gender and health: an international perspective.*
39. *Exploring the biological contributions to human health: does sex matter?* . **Wizemann TM, Pardue ML.** [a cura di] Committee on understanding the biology of sex and gender differences. Washington, DC : National Academy Press, 2001, Board on Health Science Policy. Institute of Medicine.
40. **OMS.** OMS. *What do we mean by "sex" and "gender"?* . [Online] <http://www.who.int/gender/en/>.
41. **Doyal, L.** *What makes women sick, gender and the political economy of health.* London : Macmillan, 1995.
42. **Stein, J.** *Empowerment and women's health: theory, methods and practice.* London : Zed Press, 1997.
43. **5, European Commission Beijing +.** *An overview of the European follow-up and preparations.* Brussels : s.n., 2000.
44. *Interacting effects of multiple roles on women's health.* **Waldron I, Weiss CC, Hughes ME.** 39, 1998, *J Health Soc Behav* .
45. **Barnett R, Baruch G.** *Social roles, gender and psychological distress.* New York, NY : eds. *Gender and stress.* Free Press, 1987.
46. *Work and wellbeing: gender differences in the psychological consequences of employment.* **Pugliesi, KJ.** 36, 1995, *J Health Soc Behav* , p. 57-71.
47. *Women's work and caregiving roles: a life course approach.* . **Moen P, Robinson J, Fields V.** 49, 1994, *J Gerontol* , p. S176- S186.

48. **Frankenhaeuser M, Lundberg U, Chesney M.** *Women, work and health. Stress and opportunities.* New York, NY : Plenum, 1991.
49. **Ministero della Salute.** La salute delle donne: un diritto in costruzione. [Online] Maggio 2008. [http://www.ministerosalute.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_811allegato.pdf](http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_811allegato.pdf).
50. *The Yentl syndrome.* **Healy, B.** 325, 1991, N Engl J Med 1991, p. 274-6.
51. *Evaluating and managing cardiovascular disease in women: understanding a woman's heart.* **Jacobs AK, Eckel RH.** 111, 2005, Circulation , p. 383-4.
52. *Missed opportunities in preventive counseling for cardiovascular disease: United States 1995.* 47, 1998, MMWR Morb Mortal Wkly Rep , p. 91-5.
53. *Women's ischemic syndrome evaluation: current status and future research directions.* . **Hayes SN, Long T, Hand MM, Finnegan JR Jr, Selker H.** 109, 2004, Circulation, p. E59-E61.
54. *Cardiovascular disease in women: are there solutions?* **Grant AO, Jacobs AK, Clancy C.** 109, 2004, Circulation , p. 561.
55. *The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment.* **Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, et al.** 277, 1997, JAMA , p. 535-42.
56. **R., Michieli.** Perchè la medicina di genere. . [Online] [http://www.simg.it/Documenti/Rivista/2008/03\\_2008/7.pdf](http://www.simg.it/Documenti/Rivista/2008/03_2008/7.pdf).
57. *Preventing cardiovascular disease in women.* **Hayes, SN.** 74, 2006, Am Fam Physician, p. 1331-1340.
58. **Federation, World Heart.** Go red for women. [Online] World Heart Federation. Go red for women. <http://www.world-heart-federation.org/what-we-do/gored-for-women/>. Accessed October 16, 2008..
59. **System, World Health Organization Statistical Information.** [Online] 2008. <http://who.int/whosis>.
60. **Healthy, HK.** Coronary heart disease by age group, 2006. [Online] Department of Health, Government of Hong Kong Special Administrative Region. [http://www.healthyhk.gov.hk/phsisweb/en/healthy\\_facts/disease\\_burden/major\\_causes\\_death/coronary\\_heart\\_disease/](http://www.healthyhk.gov.hk/phsisweb/en/healthy_facts/disease_burden/major_causes_death/coronary_heart_disease/).
61. *Women & heart disease: What's new?* **Cheek D, Sherrod M, Tester J.** 38, 2008, Nursing, p. 36-41.
62. *Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction.* **Mc Sweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, et al.** 2003, Circulation, Vol. 108, p. 2619-2623.
63. *Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Large-scale observations from the CRUSADE.* **Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al.** 45, 2005, J Am Coll Cardiol, p. 832-837.
64. *Gender based differences in the prognostic value of coronary calcification.* *J Womens Health (Larchmt).*2004; 13:273-283. **Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, CallisterTQ.** 13, 2004, J Womens Health, p. 273-283.
65. *Cardiometabolic risk: A Framingham perspective.* **Wilson PW, Meigs JB.** 32 (SuppI2), 2008, Int J Obes (Lond), p. S17-S20.
66. *Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age.* **Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al.** 113, 2006, Circulation, p. 791-798.
67. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* . **National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** 106, 2002, Circulation, p. 3143-3421.
68. *High prevalence of cardiometabolic risk factors in women considered low risk by traditional risk assessment.* . **Pollin IS, Kral BG, Shattuck T, et al.** 17, 2008, J Womens Health (Larchmt), p. 947-953.
69. *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score.* . **Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NRI.** 297, 2007, JAMA, p. 611-619.
70. **Hospital, Brigham and Women's.** Cardiovascular medicine: Improved cardiovascular risk prediction may pave the way to better cardiovascular care for women. . [Online] <http://www.brighamandwomens.org/cvcenter/Medical/CVupdate/reynoldsriskscore.aspx> .
71. *Evidence based guidelines for cardiovascular diseaseprevention in women.* **Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al.** 115, 2007, Circulation, p. 1481-1501.

72. *National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines.* **Mosca L, Linfante AH, Benjamin Ej, et al.** 111, 2005, *Circulation*, p. 499-510.
73. *Physicians' attitudes toward preventive therapy for coronary artery disease: Is there a gender bias?* . **Abuful A, Gidron Y, Henkin Y.** 28, 2005, *Clin Cardiol*, p. 389-393.
74. *La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE.* **Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Sega R, Cesana G e Giampaoli S per il Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE.** 40, 2004, *Ann Ist Super Sanità*.
75. *Mortality in relation to smoking: 50 year's observations on male British doctors.* . **Doll R, Peto R, Boreham J, et al.** 328, 2004, *BMJ*, p. 1591-627.
76. *Smoking statistics.* **Petersen S, Peto V.** London : British Heart Foundation, 2004.
77. *Smoking trends in the Nurses' Health Study (1976-2003).* **Sarna L, Bialous SA, Jun HJ, Wewers ME, Cooley ME, Feskanich D.** 57, (November- December (6)) 2008, *Nurs Res*, p. 374-82.
78. *Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes.* **Willet WC, Green A, Stampfer Mj, et al.** 317, 1987, *N Engl JMed*, p. 1303-1309.
79. **Evangelista O, McLaughlin MA.** *Center for Disease Control and Prevention Fact Sheet: Women and Tobacco.* [Online] [whhttp://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/Factsheets/populations/women\\_tobacco.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/Factsheets/populations/women_tobacco.htm).
80. *Risk of myocardial infarction in young female smokers.* . **Dunn NR, Faragher B, Thorogood M, et al.** 82, 1999, *Heart*, p. 581-583.
81. **Prevention, Centers for Disease Control and.** *Smoking & tobacco use: Quit smoking.* . [Online] [http://www.cdc.gov/tobacco/quit\\_smoking/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/quit_smoking/index.htm) .
82. *Physician knowledge levels and barriers to coronary risk prevention in women: Survey results from the Women and Heart Disease Physician Education Initiative.* . **Barnhart J, Lewis V, Houghton JL, Charney P.** 17, 2007, *Womens Health Issues*, p. 93-100.
83. **World Health Organization.** *The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life.* World Health Organization: Geneva. [Online] [www.who.int/whosis/](http://www.who.int/whosis/).
84. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study.* . **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. for the INTERHEART Study Investigators.** 364, 2004, *Lancet*, p. :937-952.
85. *Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project.* . **Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al.** 2004, *JAMA*, p. 1433-9.
86. *Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease.* . **de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al.** 343, 1994, *Lancet*, p. 1454-9.
87. *Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomized single-blind trial.* **Singh R.B, Dubnov G, Niaz M.A, et al.** 360, 2002, *Lancet*, p. 1455- 61.
88. *Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial.* . **Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al.** 295, 2006, *JAMA*, p. 655-666.
89. *Immigration, acculturation, and risk factors for obesity and cardiovascular disease: A comparison between Latinos of Peruvian descent in Peru and in the United States.* . **Lizarzaburu JL, Palinkas LA.** 12, 2002, *Ethn Dis*, p. 342-352.
90. *Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein(a) levels in humans.* **Mesnink RP, Zock PL, Katan MB, Hornstra G.** 33, 1992, *J Lipid Res*, p. 1493-1501.
91. **Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S.** *Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease.* *Cochrane Database Syst Rev.* [Online] 2004.
92. *A community program to reduce salt intake and blood pressure in Ghana.* . **Cappuccio FP, Kerry SM, Micah FB, et al.** 6, 2006, *BMC Public Health*, p. 13.
93. *Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet.* . **Sacks FM, Svetkey LP, Vollomer WM, et al. for the DASH-Sodium Collaborative Research Group.** 344, 2001, *N Engl J Med*, p. 3-10.
94. *Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial.* . **Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al.** 295, 2006, *JAMA*, p. 655-666.
95. *Dietary glycemic load and index and risk of coronary heart disease in a large italian cohort: the EPICOR study.* **Sieri S, Krogh V, Berrino F, Evangelista A, Agnoli C, Brighenti**

- F, Pellegrini N, Palli D, Masala G, Sacerdote C, Veglia F, Tumino R, Frasca G, Grioni S, Pala V, Mattiello A, Chiodini P, Panico S.** 170, 2010, *Arch Int Med*, p. 640-7.
96. *National Institute on alcohol abuse and alcoholism report on moderate drinking. Alcohol Clin Exp Res* 2004;28(6):829-47. **Gunzerath L, Faden V, Zakhari S, et al.** 28(6), 2004, *Alcohol Clin Exp Res* , p. 829-47.
97. *The benefit of moderate alcohol consumption once again questioned by the Swedish National Institute of Public Health. Läkartidningen* 2006;103(44):3385-6. **Fagrell, B.** 103(44), 2006, *Läkartidningen* 103(44):3385-6., p. 3385-6.
98. *Effects of alcohol consumption on lipoproteins of premenopausal women. A controlled diet study.* **Clevidence BA, Reichman ME, Judd JT, et al.** 15, 1995, *ArteriosclerThromb Vasc Biol*, p. 179-184.
99. *Moderate alcohol consumption lowers risk factors for cardiovascular disease in postmenopausal women fed a controlled diet.* . **Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, et al.** 75, 2002, *Am J Clin Nutr*, p. 593-599.
100. *Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the "French paradox".* . **Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G.** 36(1), 2010, *Semin Thromb Hemost.*, p. 59-70.
101. *Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis.* . **Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G.** 2010, *J Am Coll Cardiol*, Vol. 55(13), p. 1339-47.
102. *Physical fitness and all cause mortality: a prospective study of healthy men and women.* *JAMA* 1989;262: 2395. **Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, et al.** 262, 1989, *JAMA* , p. 2395.
103. *Summary health statistics for US adults: National Health Interview survey, 2005.* **Pleis JR, Lethbridge-Cejku M.** 10, 2006, *Vital Health Stat* , p. 1-153.
104. *The long-term effect of physical activity on incidence of coronary heart disease: A 12-year follow up study.* . **Sundquist K, Qvist J, Johansson SE, Sundquist J.** ;41, 2005, *Prev Med*, p. 219-225.
105. *Cholesterol, lipoproteins and coronary heart disease in women.* **Bush TL, Fried LP, Barrett-Connor E.** 34, 1988 : s.n., *Clin Chem* , p. B60.
106. *A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women.* **Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, et al.** 341, 1999, *N Engl J Med* , p. 650.
107. *ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines).* **Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines.** 40, 2002, *J Am Coll Cardiol*, p. 1531-1540.
108. *Exercise capacity and the risk of death in women. The St James Women Take Heart Project.* . **Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf, et al.** . 108, 2003, *Circulation*, p. 1554-1559.
109. *Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing.* *N Engl J Med.* 2002;346:793-801. **Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al.** 346, 2002, *N Engl J Med*, p. 793-801.
110. *Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men.* **Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, et al.** 273, 1995, *JAMA*, p. 1093-1098.
111. *Obesity, heart disease, and favorable prognosis-truth or paradox?* . **Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO.** 825-826, 2007, *Am J Med*, p. 825-826.
112. *The Atlas of Heart Disease and Stroke.* **Mackay J, Mensah G.** *The Atlas of Heart Disease and Stroke.* . **Mackay J, Mensah G.** Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2004.
113. *Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor?* **Franzosi, MG.** 368, 2006, *Lancet*, p. 624-625.
114. *Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women.* . **Wessel TR, Arant CB, Olson MB, et al.** ;292, 2004, *JAMA*, p. 1179-1187.
115. *Anthropometric characteristics as predictors of coronary heart disease in women.* **Yang L, Kuper H, Weiderpass E.** 264, 2008, *Intern Med*, p. 39-49.
116. *Body weight and mortality among women.* **Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, et al.** 333, 1995, *N Engl J Med*, p. 677.

117. *Central obesity: predictive value of skinfold measurements for subsequent ischaemic heart disease at 14 years follow-up in the Caerphilly Study.* **Yarnell JW, Patterson CC, Thomas HF, et al.** 25(10), 2001, *J Obes Relat Metab Disord*, p. 1546-9.
118. *Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children.* **Excellence, National Institute of health and Clinical.** December 2006.
119. *The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease.* **Vague, J.** 4, 1956, *AmJ Nutr*, p. 20-34.
120. *Adipose tissue as an endocrine organ.* **Kershaw EE, Flier JS.** 89(6), 2004, *J Clin Endocrinol Metab*, p. 2548-56.
121. *Differential association of adiponectin with cardiovascular risk markers in men and women? The KORA survey 2000.* **Rathman NW, Haastert B, Herder C, et al.** 31, 2007, *Int J Obes (Lond)*, p. 770-776.
122. *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase.* **Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al.** 8, 2002, *Nat Med*, p. 1288-1295.
123. *Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women. The Hoorn study.* **Snijder MB, Heine RJ, Seidell JC, et al.** 29, 2006, *Diabetes Care*, p. 2498-2503.
124. *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia.* **Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al.** 86, 2001, *J Clin Endocrinol Metab*, p. 1930-1935.
125. *Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome.* **Wajchenberg, BL.** 21, 2000, *Endocr Rev*, p. 697 -738.
126. *Cardiometabolic risk factors and visceral adipose tissue.* **Hollander, P.** 34 (Suppl.2), 2008, *Diabetes Educator*, p. 37S-41S.
127. *Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects.* **Banerji MA, Lebowitz j, Chaiken RL, et al.** 273, 1997, *AmJ Physiol*, p. E425-E432.
128. *Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: Technical considerations.* **Kvist H, Sjöström L, Tylén U.** 10, 1986, *Int J Obes*, p. 53-67.
129. *Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease.* **Klein S, Fontana L, Young VL, et al.** 350, 2004, *N Engl J Med*, p. 2549-2557.
130. *Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women.* **Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB.** 57, 2008, *Metabolism*, p. 838-844.
131. *at distribution, endocrine and metabolic profile in obese women with and without hirsutism.* **Hauner H, Ditschuneit HH, Pal SB, et al.** 37, 1988, *Metabolism*, p. 281-286.
132. *Body fat topography in women with androgen excess.* **Evans DJ, Barth JH, Burke CW.** 12, 1988, *Int J Obes*, p. 157-162.
133. *Longterm testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals.* **Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, et al.** 82, 1997, *J Clin Endocrinol Metab*, p. 2044-2047.
134. *Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women a clinical research center study.* **Lovejoy JC, Bray GA, Bourgeois MO, et al.** 81, 1996, *J Clin Endocrinol Metab*, p. 2198-2203.
135. *Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome.* **Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al.** 60, 2004, *Clin Endocrinol (Oxf)*, p. 241-249.
136. *The burden of adult hypertension in the United States, 1999 to 2000: A rising tide.* **Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al.** 44, 2004, *Hypertension*, p. 398-404.
137. *Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.* **Collaborations, Prospective Studies.** 360, 2002, *Lancet*, p. 1903-13.
138. *Systolic blood pressure and cardiovascular mortality among 13,740 Dutch women.* **Van der Giezen AM, Schopman-Geurts van Kessel JG, Schouten EG, et al.** 19, 1990, *PreV Med*, p. 456-65.
139. *Trends in health status and health care use among older women.* **Robinson, K.** 7, 2007, *Aging trends*, p. 1-12.

140. *Racial disparities in hypertension prevalence, awareness, and management.* **Hertz RP, Unger AN, Cornell JA, Saunders E.** 165, 2005, Arch Intern Med, p. 2098-2104.
141. *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.** 42 (6), 2003, Hypertension, p. 1206-52.
142. *The influence of menopause on blood pressure.* **Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al.** 3, 1989, J Hum Hypertens, p. 427-433.
143. *Hypertension in women.* **August P, Opari IS.** 84, 1999, J Clin Endocrinol Metab, p. 1862-1866.
144. *Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia.* **Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, et al.** 309, 1983, p. 274-279.
145. *Hypertension in women.* **Rosenthal T, Oparil S.** 14, 2000, J Hum Hypertens, p. 691-704.
146. *Distribution and correlates of arterial compliance measure in asymptomatic young adults: The Bogalusa Heart Study.* **Bhuiyan AZ, Li S, Li H, et al.** 18, 2005, Am J Hypertension, p. 684-691.
147. *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study.* **Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al, for the CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, and the CAFE Steering Committee and Writing Committee.** 113 (9), 2006, Circulation, p. 1213-25.
148. *Molecular mechanisms of human hypertension.* **Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS.** 104, 2001, Cell, p. 546-556.
149. *Population based sample reveals gene-gender interactions in blood pressure in White Americans.* **Rana BK, Insel PA, Payne SH, et al.** 49, 2007, Hypertension, p. 96-106.
150. *Addressing cardiovascular disease in women: Focus on dyslipidemia.* **Meagher, EA.** 17, 2004, J Am Board Fam Pract, p. 424-437.
151. *National Ambulatory Medical Care Survey: 2005 Summary.* **Cherry DK, Woodwell DA, Rechtsteiner EA.** 387, 2007, Adv Data, p. 1-39.
152. *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 Emergency department summary.* **Nawar EW, Niska RW, Xu J.** 386, 2007, Adv Data, p. 1-32.
153. *Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits.* **Keyhani s, Sobie JV, Hebert PL, McLaughlin MA.** 51, 2008, Hypertension, p. 1149-1155.
154. *Hypertension and other cardiovascular risk factors in women.* **Wenger, NK.** 8, 1995, Am.J.Hypertens, p. 945-995.
155. *HDL-C in post-menopausal women: an important therapeutic target.* **Collins, P.** 124, 2004, Int .J.Cardiol, p. 275-282.
156. *High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow up study of the lipid research clinics prevalence study.* **Jacobs DR, Mebane IL, Bangdiwala SI, et al.** 131 (1), 1990, Am J Epidemiol, p. 32-47.
157. *Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-1 and B1 DO, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women.* **Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al.** 294, 2005, JAMA, p. 326-333.
158. *Dyslipidaemia, gender, and the role of high density lipoprotein cholesterol: implications for therapy.* **Legato, MJ.** 86(12A), 2000, Am J Cardiol, p. 15L-18L.
159. *Gene regulation with polyvalent siRNA- nanoparticle conjugates.* **Giljohann DA, Seferos DS, Prigodich AE, Patel PC, Mirkin CA. Gene regulation with polyvalent siRNA—nanoparticle conjugates.** 6, 2009, J Am Chem Soc, p. 2072–3.
160. *Joint British Societies guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice.* **British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, HEART UK. Primary Care Cardiovascular Society, The Stroke Association JBS 2.** 91 (suppl. IV), 2005, Heart, p. 1-52.
161. *Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies.* **Hokanson JE, Austin MA.** 3, 1996, J. Cardiovasc Risk, p. 213-219.
162. *The apoB/apoA-1 ratio: A strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy a review of the evidence.* **Walldius G, Jungner I.** 259, 2006, J.Intern Med, p. 493-519.

163. *Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): A case-control study.* **McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al, for the INTERHEART Study Investigators.** 372, 2009, *Lancet*, p. 224-233.
164. *Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: Findings from a multi-ethnic US population.* **Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, et al.** *Eur Heart*. [published on line ahead of print August 1, 2008].
165. *Lipoprotein (a), measured with an assay independent of apolipoprotein (a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women.* **Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM.** 296, 2006, *JAMA*, p. 1363-1370.
166. *Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause.* **Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al.** 283, 2000, *JAMA*, p. 1845-1852.
167. *MRC/BHF Heart Protection study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial.* **Heart Protection Study Collaborative Group.** 360, 2002, *Lancet*, p. 9326-7.
168. *Effect of Pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial.* **Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, et al.** 32 (1), 1998, *J Am Coll Cardiol*, p. 140-6.
169. *Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030.* **Wild S, Roglic G, Green A, et al.** 27, 2004, *Diabetes Care*, p. 1047-1053.
170. **Statistics, National Diabetes Information Clearinghouse.** Diabetes across the United States. [Online] <http://www.diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm>. Accessed June 4, 2008.
171. **Clearinghouse., National Diabetes Information.** National diabetes statistics, 2007. [Online] <http://www.diabetes.niddk.nih.gov/populations/index.html>.
172. *Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease.* **Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, et al.** 167, 2007, *Arch Intern Med*, p. 1145-1151.
173. *Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes.* **Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, et al.** 28, 2005, *Diabetes Care*, p. 514-520.
174. *Mortality in non-insulin dependent diabetes.* **Geiss LS, Herman WH, Smith PJ.** Bethesda, MD: National Institutes of Health : s.n., 1995, *Diabetes in America/National Diabetes Data Group*. 2nd ed. .
175. *Morbidity and mortality in the Framingham population, sixteen years follow up. .* **Garcia MJ, Mc Namara PM, Gordon T, et al.** 23, 1974, *Diabetes*, p. 105-111.
176. *The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow up.* **Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al.** 161 (14), 2001, *Arch Intern Med*, p. 1717-1723.
177. *The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischaemic heart disease, stroke and death: a population based study on 13000 men and women with 20 years follow up.* **Almdal T, Scharling H, Jensen JS, et al.** 164, 2004, *Arch Intern Med*, p. 1422-6.
178. *Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA).* **Norhammar A, Stenestrand U, Linbäck J, et al., on behalf of the register of information and knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA).** 94, 2008, *Heart*, p. 1565-1570.
179. *Introduction to the metabolic syndrome.* **Alberti, G.** 7 (Suppl. D), 2005, *Eur Heart J*, p. D3-D5.
180. *Role of insulin resistance in human disease. Banting Lecture.* **Reaven, GM.** 37, 1988, *Diabetes*, p. 1595-1607.
181. *ATP III clinical identification of the metabolic syndrome.* 25, 2004, *Clin Biochem Rev*, p. 195-198.
182. *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report.* **National Institutes of Health.** 6 (suppl 2), 1998, *Obes Res*, p. 51S-209S.
183. *The link between abdominal obesity and the metabolic syndrome.* **Phillips LK, Prins JB.** 10, 2008, *Curr Hypertens Rep*, p. 156-164.

184. *The metabolic syndrome: a new worldwide definition.* **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group.** 366, 2005, Lancet, p. 1059-1062.
185. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.* **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F, Association, American Heart e National Heart, Lung, and Blood Institute.** 112(17), 2005, Circulation, p. 2735-2752.
186. *Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey .* **Earl S. Ford, MD, MPH, Wayne H. Giles, MD, MSC e William H. Dietz, MD, PhD.** 2002, JAMA, Vol. 287, p. 356-359.
187. *Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition.* **Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, et al.** 15, 2005 : s.n., Nutr Metab Cardiovasc Dis , p. 250-254.
188. *Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging.* **Maggi S, Noale M, Gallina P, Bianchi D, Marzari C, Limongi F, et al.ILSA Working Group.** 61, 2006, J Gerontol Med Science, p. 505-510.
189. *Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence.* **Ford, ES.** 28, 2005, Diabetes Care , p. 1769-78.
190. *Metabolic syndrome. Prevalence and prediction of mortality in elderly individuals.* **Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, et al.** 29, 2006, Diabetes Care, p. 2471-2476.
191. *Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus.* **Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB.** 112(20), 2005, Circulation, p. 3066-72.
192. *The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS).* **Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M e Group, 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research.** 93 (2), 2004, Am J Cardiol, p. 136-141.
193. *The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study.* **Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG.** 28(4), 2005, Diabetes Care, p. 882-887.
194. *Casale Monferrato Study. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study .* **Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Barger G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P.** 27 (11), 2004, Diabetes Care, p. 2689-94.
195. *Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study.* **Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV.** 26 (3), 2003, Diabetes Care, p. 861-7.
196. *Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome.* **Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP.** 34 (6), 1991, Diabetologia, p. 416-422.
197. *Non-obese (body mass index < 25 kg/m<sup>2</sup>) Asian Indians with normal waist circumference have high cardiovascular risk.* **Vikram NK, Pandey RM, Misra A, Sharma R, Devi JR, Khanna N.** 19 (6), 2003, Nutrition, p. 503-9.
198. *Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults.* **Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al.** 110, 2004, Circulation, p. 1245-1250.
199. *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* **Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, for the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.** 28(9), 2005, Diabetes Care, p. 2289-304.
200. *Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research.* **al, Libby P.et.** 96(11), 1997 , Circulation, p. 4095-103.
201. *Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.* **Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al.** 336, 1997, N Eng J Med, p. 973-979.
202. *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women.* **Ridker PM, Buring JE, Cook N R, Rifai N.** 107, 2003, Circulation, p. 391-397.

203. *C-reactive protein, adiposity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population.* **Garcia-Lorda P, Bullò M, Balanzà R, Salas-Salvadò J.** 30, 2006, *Int J Obes (Lond)*, p. 468-474.
204. *The emergence of the metabolic syndrome with menopause.* **Carr, ME.** 88, 2003, *J Clin Endocrinol Metab*, p. 2404-2411.
205. *Weight gain at the time of menopause.* **Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, et al.** 151, 1991, *Arch Intern Med*, p. 97-102.
206. *The influence of physiological and surgical menopause on coronary heart disease risk markers.* **Verhoeven MO, Van der Mooren MJ, Teerlink T, et al.** 16, 2009, *Menopause*, p. 37-49.
207. *Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death.* **Farb A, Burke A, Tang A, et al.** 93, 1996, *Circulation*, p. 1354-1363.
208. **Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al.** *Women and cardiovascular disease. In: Hurst's The Heart.* . New York, NY : McGraw Hill Companies, Inc, 2004. p. 2291. Vol. Vo12.11th ed. .
209. *Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women.* **Burke AP, Farb A, Malcolm GT, et al.** 97, 1998 : s.n., *Circulation*, p. 2110-2116.
210. *Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women.* **Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al.** 287, 2002, *The Atherosclerosis Risk in Communities Study*, p. 1153-1159.
211. *Takotsubo like left ventricular dysfunction with ST segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction.* **Kurusu S, Sato H, Kawagoe T, et al.** 143 (3), 2002, *Am Heart J* , p. 448-455.
212. *Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study* *Circulation.* **Orth-Gomér K, Wamala SP, Horsten M, et al.** 284 (23), 2000, *JAMA* , p. 3008-14.
213. *Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* **Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al.** 364, 2004, *Lancet* , p. 953-962.
214. *Gender differences in the link between depression and cardiovascular disease.* **Naqvi TZ, Naqvi SSA, Bairey Merz N.** 67(Suppl. 1), 2005, *Psychosomatic* , p. S15-S28.
215. *High frequency of anxiety and angina pectoris in depressed women with coronary heart disease.* **Lindwall-Sundel K, Andersson A, Eriksson I, et al.** 4 (2), 2007, *J Gender Med* , p. 146-156.
216. *Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI).* **Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, et al.** 164, 2004, *Arch Intern Med*, p. 289-298.
217. *Depression and coronary heart disease in women with diabetes.* **Clouse RE, Lustman Pj, Freedland KE, et al.** 65, 2003, *Psychosom Med*, p. 376-383.
218. *Depression and heart disease: Therapeutic implications.* **Somberg TC, Arora RR.** 111, 2008, *Cardiology*, p. 75-81.
219. *The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients: Risk-benefit reconsidered.* **Glassman AH, Roose SP, Bigger JT Jr.** 269, 1993, *JAMA*, p. 2673-2675.
220. *An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial.* **Shapiro PA, Lesperance F, Frasura-Smith N, et al.** 137, 1999, *Am Heart J*, p. 110.
221. *Prediction of medical morbidity and mortality after acute myocardial infarction in patients at increased psychosocial risk in the Enhancing Recovery in coronary Heart Disease Patients (ENRICHED) study.* **Jaffe AS, Krumholz HZ, Catellier Dj, et al, for the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHED) Trial Investigators.** 152, 2006, *Am Heart J*, p. 126-135.
222. *Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder.* **Losifescu DV, Clementi-Craven N, Fraguas R, et al.** 67, 2005, *Psychosom Med*, p. 703-706.
223. *Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study.* **Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M.** 53, 2004, *Diabetes* , p. 1782-1789.
224. *Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention.*

- Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen-Maycock CA, Bair TL, Pearson RR, Carlquist JF.** 146, 2003, *Am Heart J*, p. 351-358.
225. *The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik Study.* **Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Rydén L.** 28, 2005, *Diabetes Care*, p. 612-616.
226. *Blood glucose and heart failure in non-diabetic patients.* **Nielson C, Lange T.** 28, 2005, *Diabetes Care*, p. 607-611.
227. *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria.* **The DECODE Study Group.** 354, 1999, *Lancet*, p. 617-621.
228. *Physician attitudes and practices and patient awareness of the cardiovascular complications of diabetes.* **Merz CN, Buse JB, Tuncer D, Twillman GB.** 40, 2002, *J Am Coll Cardiol*, p. 1877-1881.
229. *Attenuating cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes.* **Garber, AJ.** 62 (12), 2002, *Am Fam Phys*, p. 2633-42, 2645-6.
230. *NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X.* **Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D.** 40, 1997, *Diabetologia*, p. 1286-1292.
231. *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome.* **Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM.** 102, 2000, *Circulation*, p. 42-47.
232. *The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health.* **Kim J, Koh KK, Quon M.** 46, 2005, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, p. 1978-1985.
233. *Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells: evidence for intracellular endothelin-converting enzyme.* **Woods M, Mitchell JA, Wood EG, Barker S, Walcot NR, Rees GM, Warner TD.** 55, 1999, *Mol Pharmacol*, p. 902-909.
234. *Cytokines in asthma.* **Chung KF, Barnes PJ.** 54, 1999, *Thorax*, p. 825-857.
235. *Activation of the innate immune system as a predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes mellitus.* **Pickup JC, Mattock MB.** 20, 2003, *Diabet Med*, p. 723-726.
236. *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease: putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study.* **Jarrett RJ, Shipley MJ.** 31, 1988, *Diabetologia*, p. 737-740.
237. *Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity.* **Trayhurn P, Wood IS.** 33, 2005, *Biochem Soc Trans*, p. 1078-1081.
238. *Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM.* **Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, Betteridge DJ.** 40, 1997, *Diabetologia*, p. 647-653.
239. *Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes.* **Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI.** 350, 2004, *N Engl J Med*, p. 664-671.
240. *Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications.* **Nishikawa T, Araki E.** 9 (3), 2007, *Antiox Redox Signal*, p. 343-353.
241. *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism.* **Brownlee, M.** 54, 2005, *Diabetes*, p. 1615-1625.
242. *Diabetes enhances leukocyte accumulation in the coronary microcirculation early in reperfusion following ischemia.* **Hokama J, Ritter LS, Davis-Gorman G, Cimetta AD, Copeland JG, McDonagh PF.** 14, 2000, *J Diabetes Comp*, p. 96-107.
243. *Enhanced superoxide radical production by stimulated polymorphonuclear leukocytes in a cat model of diabetes.* **Freedman SF, Hatchell DL.** 55, 1992, *Exp Eye Res*, p. 767-773.
244. *Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders.* **Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al.** 91, 1998, *Blood*, p. 3527-3561.
245. *The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology.* **Verma S, Anderson TJ.** 9, 2001, *Cardiol Rev*, p. 250-252.
246. *Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells.* **Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, et al.** 1996, *Circ Res*, Vol. 78, p. 225-230.
247. *Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion.* **Kubes P, Suzuki M, Granger DN.** 88, 1991, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, p. 4651-4655.
248. *Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.* **Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al.** 27, 1996, *J Am Coll Cardiol*, p. 567-574.

249. *Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus* . **Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al.** 88, 1993, *Circulation*, p. 2510-2516.
250. *Endothelial dysfunction in diabetes* . **De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al.** 130, 2000, *Br J Pharmacol*, p. 963-974.
251. *Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite* . **Milstien S, Katusic Z.** 263, 1999, *Biochem Biophys Res Commun*, p. 681-684.
252. *Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals* . **Hennes MM, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, et al.** 28, 1996, *Hypertension*, p. 120-126.
253. *High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells* . **Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al.** 49, 2000, *Diabetes*, p. 1939-1945 .
254. *Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate-catalyzed tyrosine nitration*. **Zou M, Yesilkaya A, Ullrich V.** 31, 1999, *Drug Metab Rev*, p. 343-349.
255. *Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications*. **Hopfner RL, Gopalakrishnan V.** 42, 1999, *Diabetologia*, p. 1383-1394.
256. *Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor-kappa beta in AGE-stimulated cultured endothelial cells* . **Quehenberger P, Bierhaus A, Fasching P, et al.** 49, 2000, *Diabetes*, p. 1561-1570.
257. *Oxidized low density lipoprotein acts on endothelial cells in culture to enhance endothelin secretion and monocyte migration*. **Achmad TH, Winterscheidt A, Lindemann C, Rao GS.** 19, 1997, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, p. 153-159.
258. *Oxidized low-density lipoprotein enhances myogenic tone in the rabbit posterior cerebral artery through the release of endothelin-1*. **Xie H, Bevan JA.** 30, 1999 : s.n., *Stroke*, p. 2423-2429.
259. *Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects*. **Christlieb AR, Janka HU, Kraus B, et al.** 25, 1976, *Diabetes*, p. 268-274.
260. *Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta*. **Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA.** 85, 1990, *J Clin Invest*, p. 929-932.
261. *New insights into plaque stabilisation by lipid lowering* . **Libby P, Aikawa M.** 56 (suppl 1), 1998, *Drugs*, p. 9-13.
262. *Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes*. **Libby P.** 104, 2001, *Circulation* , p. 365-372 .
263. *Atherosclerosis and diabetes*. **Schmidt AM, Stern D.** 2, 2000, *Curr Atheroscler Rep*, p. 430-436.
264. *The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications*. **Rosen P, Nawroth PP, King G, et al.** 17, 2001, *Diabetes Metab Res Rev*, p. 189-212.
265. *Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells*. **Zeher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R.** 76, 1995, *Circ Res*, p. 980-986.
266. *Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-kappa-beta in endothelial cells*. **Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, et al.** 84, 1999 : s.n., *Circ Res*, p. 1085-1094.
267. *Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM*. **Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, et al.** 39, 1996, *Diabetologia*, p. 60-69.
268. *Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity* . **Uemura S, Matsushita H, Li W, et al.** 88, 2001, *Circ Res*, p. 1291-1298.
269. *Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria*. **Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al.** 15, 1995, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, p. 1114-1120.
270. *Impaired vasoconstriction to endothelin 1 in patients with NIDDM*. **Nugent AG, McGurk C, Hayes JR, Johnston GD.** 45, 1996, *Diabetes*, p. 105-107.
271. *Enhanced adrenergic neurotransmission in diabetic rabbit carotid artery*. **Tesfamariam B, Cohen RA.** 1995, *Cardiovasc Res* , Vol. 29, p. 549-554.
272. *Peripheral autonomic impairment in patients newly diagnosed with type II diabetes*. **McDaid EA, Monaghan B, Parker AI, et al.** 17, 1994 : s.n., *Diabetes Care*, p. 1422-1427.
273. *Sympathetic function test of vasoconstrictor changes in foot arteries in diabetic patients*. **Takahashi T, Nishizawa Y, Emoto M, et al.** 21, 1998 : s.n., *Diabetes Care*, p. 1495-1501 .
274. *Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis*. **Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG, Bornfeldt KE.** 50, 2001 : s.n., *Diabetes* , p. 851-860.

275. *Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus.* **Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Aramaki T.** 5, 1998, *J Atheroscler Thromb*, p. 29-35.
276. *A comparative study of cultured smooth muscle cell proliferation and injury, utilizing glycated low density lipoproteins with slight oxidation, auto-oxidation, or extensive oxidation.* **Taguchi S, Oinuma T, Yamada T.** 7, 2000, *J Atheroscler Thromb*, p. 132-137.
277. *Platelet dysfunction in type 2 diabetes.* **Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al.** 24, 2001, *Diabetes Care*, p. 1476-1485.
278. *Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro.* **Assert R, Scherk G, Bumbure A, et al.** 44, 2001, *Diabetologia*, p. 188-195.
279. *Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus.* **Li Y, Woo V, Bose R.** 280, 2001, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, p. H1480-H1489.
280. *Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971–1993.* **Gu K, Cowie CC, Harris ML.** 21, 1998, *Diabetes Care*, p. 1138–1145.
281. *Platelets, endothelial cells, inflammatory chemokines, and restenosis: signaling in the vascular play book.* **Weyrich AS, Prescott SM, Zimmerman GA.** 106, 2002, *Circulation*, p. 1433–1435.
282. *Diabetes mellitus: a hypercoagulable state.* **Carr, ME.** 15, 2001, *J Diabetes Complications*, p. 44-54.
283. *Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects.* **Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al.** 31, 1988, *Diabetologia*, p. 889-891.
284. *Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans.* **Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al.** 33, 1990, *Diabetologia*, p. 163-167.
285. *Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes.* **Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al.** 44, 1995, *Diabetes*, p. 924-928.
286. *Impaired endogenous fibrinolysis in diabetes mellitus.* **Nordt TK, Bode C.** 26, 2000, *Semin Thromb Hemost*, p. 495-501.
287. *Prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes: how to improve the clinical efficacy of aspirin.* **Evangelista V, Totani L, Rotondo S, Lorenzet R, Tognoni G, De Berardis G, Nicolucci A.** 93, 2005, *Thromb Haemost*, p. 8-16.
288. *Pathophysiology of coronary artery disease.* **Libby P, Theroux P.** 111, 2005, *Circulation*, p. 3481–3488.
289. *Prevalence of lipid abnormalities, awareness and treatment in US adults with diabetes.* **Fagot-Campagna A, Rolka DB, Beckles GL, Gregg EW, Narayan KM.** 49 (Suppl.1), 2000, *Diabetes*, p. A 78.
290. *Clinical role of LDL and HDL subclasses and apolipoprotein measurement.* **Rosenson, RS.** 13, 2004, *ACC Curr J Rev*, p. 33-37.
291. *Vitamin E and atherosclerosis.* **Chan, AC.** 128, 1998, *J Nutr*, p. 1593–1596.
292. *Glycosylation enhances oxygen radical-induced modifications and decreases acetylhydrolase activity of human low density lipoprotein.* **Napoli C, Triggiani M, Palumbo G, Condorelli M, Chiariello M, Ambrosio G.** 92, 1997, *Basic Res Cardiol*, p. 96-105.
293. *Lipid advanced glycosylated pathway for lipid oxidation in vivo.* **Bucala R, Makita Z, Koschinski T, Cerami A.** 91, 1993, *Proc Natl Acad Sci USA*, p. 9441–9445.
294. *Lipid disorders in diabetes mellitus and current management.* **Shen, GX.** 3, 2007, *Curr Pharm Analysis*, p. 17-24.
295. *Non-enzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor-mediated cholesterol efflux.* **Duell PB, Oram JF, Bierman EL.** 40, 1991, *Diabetes*, p. 377–384.
296. *Endothelial dysfunction: does it matter?* **Celermejer, D.** 30, 1997, *J Am Coll Cardiol*, p. 325-333.
297. *The effect of trauma on the regulation of the microcirculation.* **Lewis, DH.** 5 (Suppl. 1), 1998, *Pathophysiol*, p. 191.
298. *Cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetic retinopathy.* **Smith SE, Smith SA, Brown PM.** 21, 1981, *Diabetologia*, p. 525–528.
299. *The natural history of diabetic autonomic neuropathy.* **Ewing DJ, Campbell D, Clarke BF.** 49, 1980, *Q J Med*, p. 95–108.
300. *Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy.* **Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V, Larsson HBW, Hilsted J.** 51, 2002, *Diabetes*, p. 3306–3310.

301. *Inflammatory markers and the metabolic syndrome*. **Koh KK, Han SH, Quon MJ.** 46, 2005, *Am Coll Cardiol*, p. 1978–1985.
302. *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. **Brownlee, M.** 54, 2005, *Diabetes*, p. 1615–1625.
303. *Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo*. **Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, and Creager MA.** 97, 1998, *Circulation*, p. 1695–1701.
304. *The central role of vascular extracellular matrix and basement membrane remodeling in metabolic syndrome and type 2 diabetes: the matrix preloaded*. **Hayden MR, Sowers JR, Tyagi SC.** 4, 2005, *Cardiovasc Diabetol*, p. 9-29.
305. *Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes*. **Bauer TA, Reusch JEB, Levi M, Regensteiner JG.** 30, 2007, *Diabetes Care*, p. 2880–2885.
306. *Microcirculation and diabetes*. **Tooke, JE.** 45, 1989, *British Med Bull*, p. 206-223.
307. *Microalbuminuria and cardiovascular disease*. **Weir, M.** 2, 2007, *Clin J Am Soc Nephrol*, p. 581–590.
308. *Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study*. **Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM et al.** 85, 1976, *Ann Intern Med*, p. 447-452.
309. *Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: a hypothesized relation*. **Liu Y, Ding J, Bush TL et al.** 154, 2001, *Am J Epidemiol*, p. 489–494.
310. *Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at longterm follow-up: a retrospective cohort study*. **Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs HS.** 52, 2000, *Clin Endocrinol (Oxf)*, p. 595–600.
311. *Gender, sex hormones, and vascular tone*. **Orshal JM, Khalil RA.** 286, 2004, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, p. R233–R249.
312. *Hormonal regulation of normal vascular tone in males*. **Mendelsohn ME, Rosano GM.** 93, 2003, *Circ Res*, p. 1142–1145.
313. *Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences*. **Mendelsohn ME, Karas RH.** 308, 2005, *Science*, p. 1583–1587.
314. *Gender-specific inhibition of Ca<sup>2+</sup> entry mechanisms of arterial vasoconstriction by sex hormones*. **Crews JK, Khalil RA.** 26, 1999, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, p. 707-715.
315. *Gender-related distinctions in protein kinase C activity in rat vascular smooth muscle*. **Kanashiro CA, Khalil RA.** 280, 2001, *Am J Physiol Cell Physiol*, p. C34–C45.
316. *17 Beta-estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease*. **Collins P, Rosano GM, Sarrel PM et al.** 92, 1995, *Circulation*, p. 24-30.
317. *Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature*. **Mendelsohn, ME.** 90, 2002, *Am J Cardiol*, p. 3F–6F.
318. *Estrogen actions and in situ synthesis in smooth muscle cells and their correlation with atherosclerosis*. **Nakamura Y, Suzuki T, Sasano H.** 93, 2005, *J Steroid Biochem Mol Biol*, p. 263-268.
319. *Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system*. **Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhide CC et al.** 43, 1999, *Cardiovasc Res*, p. 985–991.
320. *Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function*. **Vitale C, Mercurio G, Cerquetani E et al.** 28, 2008, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, p. 348–352.
321. *The protective effects of estrogen on the cardiovascular system*. **Mendelsohn ME, Karas RH.** 340, 1999, *N Engl J Med*, p. 1801–1811.
322. *Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women*. **Volterrani M, Rosano G, Coats A, Beale C, Collins P.** 99, 1995, *Am J Med*, p. 119-122.
323. *Acute administration of 17beta-estradiol reduces endothelin-1 release during pacing-induced ischemia*. **Rosano GM, Gebara O, Sheiban I et al.** 116, 2006, *Int J Cardiol*, p. 34-39.
324. *Impaired baroreflex sensitivity and sympathovagal balance in syndrome X*. **Adamopoulos S, Rosano GM, Ponikowski P et al.** 82, 1998, *Am J Cardiol*, p. 862-868.
325. *Endothelial dysfunction in a man with disruptive mutation in oestrogenreceptor gene*. **Sudhir K, Chou TM, Messina LM et al.** 349, 1997, *Lancet*, p. 1146-1147.
326. *Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man*. **Sudhir K, Chou TM, Chatterjee K et al.** 96, 1997, *Circulation*, p. 3774–3777.

327. *Effect of testosterone and of estradiol in a man with aromatase deficiency.* **Carani C, Qin K, Simoni M et al.** 337, 1997, *N Engl J Med*, p. 91-95.
328. *Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man.* **Smith EP, Boyd J, Frank GR et al.** 331, 1994, *N Engl J Med*, p. 1056–1061.
329. *Endogenous estrogens influence endothelial function in young men.* **Lew R, Komesaroff P, Williams M, Dawood T, Sudhir K.** 93, 2003, *Circ Res*, p. 1127–1133.
330. *Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature.* **Kneale BJ, Chowienzyk PJ, Brett SE, Coltart DJ, Ritter JM.** 36, 2000, *J Am Coll Cardiol*, p. 1233–1238.
331. *Androgens and coronary artery disease.* **Wu FC, Von Eckardstein A.** 24, 2003, *Endocr Rev*, p. 183-217.
332. *Androgens and cardiovascular disease.* **Liu PY, Death AK, Handelsman DJ.** 24, 2003, *Endocr Rev*, p. 313–340.
333. *Vasodilating mechanisms of testosterone.* **Yildiz O, Seyrek M.** 115, 2007, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, p. 1-6.
334. *Testosterone relaxes human internal mammary artery in vitro.* **Yildiz O, Seyrek M, Gul H et al.** 45, 2005, *J Cardiovasc Pharmacol*, p. 580-585.
335. *Testosterone and atherosclerosis.* **Von Eckardstein A, Wub FCW.** 13, 2003, *Growth Horm IGF Res*, p. S72–S84.
336. *Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium antagonistic action.* **English KMJR, Jones TH, Morice AH, Channer KS.** 25, 2002, *J Endocrinol Invest*, p. 455–458.
337. *The influence of testosterone upon vascular reactivity.* **Jones RD, Hugh Jones T, Channer KS.** 151, 2004, *Eur J Endocrinol*, p. 29-37.
338. *Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men.* **Herman SM, Robinson JTC, McCredie RJ, Adams MR, Boyer MJ, Celermejer DS.** 17, 1997, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, p. 2004–2009.
339. *Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease.* **Webb CM, Adamson DL, De Zeigler D, Collins P.** 1999, *Am J Cardiol*, Vol. 83, p. 437–439.
340. *Effect of oral administration of testosterone on brachial arterial vasoreactivity in men with coronary artery disease.* **Kang SM, Jang Y, Kim JY et al.** 89, 2002, *Am J Cardiol*, p. 862-864.
341. *Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms.* **English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS.** 21, 2000, *Eur Heart J*, p. 890–894.
342. *Acute antiischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease.* **Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P et al.** 6, 1999, *Circulation*, p. 1666–1670.
343. *Effects of transdermal testosterone on lipids and vascular reactivity in older men with low bioavailable testosterone levels.* **Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Fabregas G, Biskup B, Mansoor G.** 57, 2002, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, p. M460–M465.
344. *Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors. A sex difference with implications for atherogenesis.* **McCrohon JA, Death AK, Nakhla S et al.** 101, 2000, *Circulation*, p. 224–226.
345. *Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high dose androgens.* **McCredie RJ, McCrohon JA, Turner L, Griffiths KA, Handelsman DJ, Celermajer DS.** 32, 1998, *J Am Coll Cardiol*, p. 1331-1335.
346. *Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (200. **Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath B, Davis SR.** 86, 2001, *J Clin Endocrinol Metab*, p. 158-161.
347. *Low dose estrogens inhibit coronary artery atherosclerosis in postmenopausal monkeys.* **Appt SE, Clarkson TB, Lees CJ, Anthony MS.** 55, 2006, *Maturitas*, p. 187–194.
348. *Hormone replacement therapy and coronary artery atherosclerosis: the monkey model.* **Clarkson TB, Antony MS, Klein KP.** 103, 1996, *Br J Obstet Gynaecol*, p. 53-57.
349. *Timing of estrogen replacement influences atherosclerosis progression and plaque leukocyte populations in ApoE<sup>-/-</sup> mice.* **Cann JA, Register TC, Adams MR, St Clair RW, Espeland MA, Williams JK.** 201, 2008, *Atherosclerosis*, p. 43-52.
350. *Hormone therapy, C-reactive protein, and progression of atherosclerosis: data from the Estrogen Replacement on Progression of Coronary Artery Atherosclerosis (ERA) trial.* **Lakoski SG, Brosnihan B, Herrington DM.** 150, 2005, *Am Heart J*, p. 907–911.

351. *Women's Estrogen- Progesterone Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women.* **Hodis HN, Mack WJ, Azen SP et al.** 349, 2003, *N Engl J Med*, p. 535-545.
352. *Estrogen therapy and coronary-artery calcification.* **Manson JE, Allison MA, Rossouw JE et al.** 356, 2007, *N Engl J Med*, p. 2591-2602.
353. *HRT and the young at heart.* **Mendelsohn ME, Karas R.** 21, 2007, *N Engl J Med*, p. 2639-2641.
354. *Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today?* **Arnal JF, Scarabin PY, Tremollieres F, Laurell H, Gourdy P.** 18, 2007, *Curr Opin Lipidol*, p. 554-560.
355. *Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function.* **Mikkola TS, Clarkson TB.** 53, 2002, *Cardiovasc Res*, p. 605-619.
356. *Estrogen treatment improves arterial distensibility, fibrinolysis, and metabolic profile in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus.* **Sztejnshajd C, Da Silva ME, Nussbacher A et al.** 55, 2006, *Metabolism*, p. 953-959.
357. *Effects of hormone replacement therapy or raloxifene on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in treated hypertensive postmenopausal women.* **Da Costa LS, De Oliveira MA, Rubim VS et al.** 94, 2004, *Am J Cardiol*, p. 1453-1456.
358. *Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits.* **Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Lawaetz H, Christiansen C.** 84, 1999, *Circ Res*, p. 813-819.
359. *Effects of the anabolic steroid nandrolone decanoate on plasma lipids and coronary arteries of female cynomolgus macaques.* **Obasanjo IO, Clarkson TB, Weaver DS.** 45, 1996, *Metabolism*, p. 463-468.
360. *Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase.* **Nathan L, Shi W, Dinh H et al.** 98, 2001, *Proc Natl Acad Sci (U.S.A.)*, p. 3589-3593.
361. *Dehydroepiandrosterone feeding prevents aortic fatty streak formation and cholesterol accumulation in cholesterol fed rabbit.* **Arad Y, Badimon JJ, Badimon L, Hembree WC, Ginsberg HN.** 9, 1989, *Arteriosclerosis*, p. 159-166.
362. *Low serum testosterone and mortality in male veterans.* **Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR.** 166, 2006, *Arch Intern Med*, p. 1660-1665.
363. *Low serum testosterone and mortality in older men.* **Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J.** 93, 2008, *J Clin Endocrinol Metab*, p. 68-75.
364. *Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC Norfolk) Prospective Population Study.* **Khaw KT, Dowsett M, Folkard E et al.** 116, 2007, *Circulation*, p. 2694-2701.
365. *The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men.* **Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY.** 14, 1994, *Arterioscler Thromb*, p. 701-706.
366. *Andropause and intima media thickness.* **Barret-Connor, E.** 45, 2005, *J Am Coll Cardiol*, p. 1609-1610.
367. *Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina.* **Rosano GM, Sheiban I, Massaro R et al.** 19, 2007, *Int J Impo Res*, p. 176-182.
368. *Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women.* **Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A.** 71, 1992, *Acta Obstet Gynecol Scand*, p. 599-604.
369. *Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study.* **Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D.** 91, 1995, *Circulation*, p. 1757-1760.
370. *Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross sex hormones.* **Van Kesteren P, Asscheman H, Megens JAJ, Gooren LJG.** 47, 1997, *Clin Endocrinol (Oxf)*, p. 337-342.
371. *Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study.* **Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL.** 265, 1991, *JAMA*, p. 627-631.
372. *Meta-analysis of type 2 diabetes: a systematic review and sex differences of endogenous sex hormones and risk.* **Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S.** 295, 2006, *JAMA*, p. 1288-1299.

373. *Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL-cholesterol levels in healthy men.* Merigiola MC, Marcovina S, Paulsen CA, Bremner WJ. 18, 1995, Int J Androl , p. 237–242.
374. *Studies on the metabolic mechanism of reduced high density lipoprotein during anabolic steroid therapy.* Haffner SM, Ksuhwaha RS, Foster DM, Applebaum- Bowden D, Hazzard WR. 32, 1983, Metabolism , p. 413–417.
375. *Lipid and apoprotein modifications in body builders during and after self administration of anabolic steroids.* Enzi GB, Giada F, Zuliani G et al. 39, 1990, Metabolism , p. 203–208.
376. *Androgens reduce HDL-2 cholesterol and increase hepatic triglyceride lipase activity.* Kantor ME, Bianchini A, Bernier D, Sady SP, Thompson PD. 17, 1985, Med Sci Sports Exerc, p. 462–465.
377. *Serum testosterone is the major determinant of male-female differences in serum levels of high-density lipoprotein-cholesterol and HDL-2 cholesterol.* Asscherman H, Gooren LJG, Megens JAJ, Nauta J, Kloosterboer HJ, Eikelboom F. 43, 1994, Metabolism , p. 935–939.
378. *The importance of triglycerides: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study.* Assmann G, Schulte H. 8, 1992, Eur J Epidemiol, p. 99–103.
379. *Lipoprotein-associated estrogens.* Tikkanen MJ, Vihma V, Jauhiainen M et al. 56, 2002, Cardiovasc Res, p. 184–188.
380. *Lipids: potential regulators of nitric oxide generation.* Chikani G, Zhu W, Smart EJ et al. 287, 2004, Am J Physiol Endocrinol Metab , p. E386–E389.
381. *Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals.* Hergenc G, Schulte H, Assmann G, Von Eckardstein A. 145, 1999, Atherosclerosis , p. 147–156.
382. *Obesity and metabolic complications: contribution of dehydroepiandrosterone and other steroid hormones.* Tchernof A, Labrie F, Belanger A, Despres JP. 150 (Suppl.), 1996, J Endocrinol , p. S155–S164.
383. *Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men.* Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. 24, 2000, Int J Obes Relat Metab Disord, p. 485–491.
384. *Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis.* Isidori AM, Giannetta E, Greco EA et al. 63, Clin Endocrinol (Oxf) : s.n., 2005, p. 280–293.
385. *Androgens, insulin resistance and vascular disease in men.* Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. 63, 2005, Clin Endocrinol(Oxf) , p. 239–250.
386. *Effects of testosterone replacement on HDL subfractions and apolipoprotein A-I containing lipoproteins.* Tan KC, Shiu SW, Pang RW, Kung AW. 48, 1998, Clin Endocrinol (Oxf) , p. 187–194.
387. *Lower endogenous androgens predict central adiposity in men.* Khaw KT, Barrett-Connor E. 2, 1992, Ann Epidemiol , p. 675–682.
388. *Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study.* Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. 123, 1995, Ann Intern Med , p. 673–675.
389. *The emergence of the metabolic syndrome with menopause.* Carr, MC. 88, 2003, J Clin Endocrinol Metab, p. 2404–2411.
390. *Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy.* Tchernof A, Poehlman ET, Despres JP. 26, 2000, Diabetes Metab , p. 12–20.
391. *Association between plasma testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men. The Telecom Study.* Simon D, Charles MA, Naohul K, Orssaud G. 82, 1997, J Clin Endocrinol Metab, p. 682–685.
392. *Lower endogenous androgen levels dyslipidaemia in men with NIDDM.* Barrett-Connor, E. 117, 1992, Ann Intern Med , p. 807–811.
393. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial.* Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. 291, 2004, JAMA, p. 1701–1712.
394. *Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism.* Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA et al. 81, 1996, J Clin Endocrinol Metab , p. 4358–4365.
395. *Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).* Ferrannini E, Natali A, Capaldo B et al. 30, 1997, Hypertension , p. 1144–1149.

396. *Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies.* **Huxley R, Barzi F, Woodward M.** 332, 2006, *BMJ* , p. 73-78.
397. *Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women.* **Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J et al.** 101, 2000, *Circulation*, p. 2040–2046.
398. *A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin.* **Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA.** 60, 1993, *Fertil Steril*, p. 664–667.
399. *Changes in blood pressure during the normal menstrual cycle.* **Dunne FP, Barry DG, Ferriss JB et al.** 81, 1991, *Clin Sci* , p. 515–518.
400. *Gender differences in the regulation of blood pressure.* **Reckelhoff, JF.** 37, 2001, *Hypertension*, p. 1199-1208.
401. *Hormone therapy and the cardiovascular system: the critical role of progestins.* **Sitruk-Ware, RL.** 6, 2003, *Climacteric*, p. 21–28.
402. *Testosterone and blood pressure regulation.* **Kienitz T, Quinkler M.** 31, 2008, *Kidney Blood Press Res*, p. 71–79.
403. *Effect on survival in postmenopausal women.* **Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP et al.** 150, 1990, *Arch Intern Med*, p. 2557–2562.
404. *Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS).* **Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F et al.** 105, 2002, *Circulation* , p. 2962–2967.
405. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study (HERS) Research Group.* **Hulley S, Grady D, Bush T et al.** 280, 1998, *JAMA* , p. 605–613.
406. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al.** 288, 2002, *JAMA* , p. 321–333.
407. *Levels of sex steroid and cardiovascular disease measures in premenopausal and hormone-treated women at midlife. Implications for the timing hypothesis.* **Sowers M, Randolph JJr, Jannausch M et al.** 168, 2008, *Arch Intern Med*, p. 2146– 2153.
408. *Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: lessons learned and unanswered questions.* **Ouyang P, Michos ED, Karas RH.** 47, 2006, *J Am Coll Cardiol* , p. 1741– 1753.
409. *Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause.* **Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al.** 297, 2007, *JAMA*, p. 1465– 1477.
410. *Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation.* **Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ.** 15, 2006, *J Womens Health (Larchmt)* , p. 35–44.
411. *Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position statement by the Executive Committee of the International Menopause Society.* **Wright J, Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW.** 48, 2004, *Maturitas*, p. 27-31.
412. *Hormone replacement therapy and cardioprotection: a new dawn? A statement of the Study Group on Cardiovascular Disease in Women of the Italian Society of Cardiology on hormone replacement therapy in postmenopausal women.* **Rosano GM, Maffei S, Andreassi MG et al.** 10, 2009, *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, p. 85-92.
413. *Factors influencing long-term prognosis after recovery from myocardial infarction – three-year findings of the coronary drug project.* **listed], [No authors.** 7, 1974, *J Chronic Dis* , p. 267– 285.
414. *Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham cohort.* **Phillips GB, Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM.** 74, 1993, *Am J Med* , p. 863–869.
415. *Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring.* **Rhoden EL, Morgentaler A.** 350, 2004, *N Engl J Med* , p. 482–492.
416. *Management of female sexual dysfunction in postmenopausal women by testosterone administration: safety issues and controversies.* **Braunstein, GD.** 4, 2007, *J Sex Med* , p. 859– 866.
417. *Cardiovascular effects of transdermal testosterone in postmenopausal women.* **Vitale C, Collins P, Marazzi G.** 118, 2008, *Circulation* , p. S1137–S1138.

418. *Effects of testosterone supplementation in elderly female patients with chronic heart failure.* **Caminiti G, Karam R, Volterrani M et al.** 29, 2008, Eur Heart J , p. S769.
419. *Sex Disparities in the Treatment and Control of Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes.* **Gouni-Berthold I, et al.** 31, 2008, Diabetes Care, p. 1389-91 .
420. *Sex Differences in Diabetes Risk and the Effect of Intensive Lifestyle Modification in the Diabetes Prevention Program.* **al., Perreault L et.** 31, 2008, Diabetes Care , p. 1416-21 .
421. *Sex differences in quality of health care related to ischemic heart disease prevention in patients with diabetes.* **Ferrara A, Williamson DF, Karter AJ, Thompson TJ, Kim C.** 27, 2004, Diabetes Care , p. 2974 -2976.
422. *Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes.* **Ferrara A, Mangione CM, Kim C, Marrero DG, Curb D, Stevens M, Selby JV.** 31, 2008, Diabetes Care, p. 69 -74.
423. *Standards of medical care in diabetes—2008.* **American Diabetes Association.** 31 (Suppl.1), 2008, Diabetes Care , p. S12-S54.
424. *Standards of medical care in diabetes— 2010.* **American Diabetes Association.** 33 (Suppl. 1), 2010, Diabetes Care , p. S11–S61.

## **RINGRAZIAMENTI**

*Grazie ai professori Stimamiglio e Maganza per la disponibilità, la cortesia e per i consigli che mi hanno fornito durante la stesura di questo lavoro.*

*Grazie al dottor Pier Luigi Scarrone per il prezioso aiuto nella formulazione della query di estrazione dei dati.*

*Grazie ai dottori: Barisone, Bochicchio, Brasesco, Odicino, Picco, Pistocchi, Proietti, Salomone, Santi, Santinoli, Scala, Storace, Traverso, Vallarino che hanno fornito i dati, rendendo possibile questo lavoro di tesi.*

*Grazie ai miei genitori che, con il loro costante sostegno morale ed economico, mi hanno permesso di raggiungere questo traguardo.*

*Grazie a Luca per avermi supportata e sopportata ogni giorno in questi ultimi tre anni.*

*Grazie di cuore a Francesca I., per le continue “iniezioni” di autostima.*

*Un grazie a tutti coloro che hanno condiviso con me le tappe di questo lungo percorso universitario, a tutti gli amici e i conoscenti che non cito per motivi di spazio ma che comunque mi sono stati vicini.*