

Le differenze di genere nell'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti e nella prevenzione cardiovascolare ad esso correlata

Chiara Caglioti

Struttura Semplice Sorveglianza Nutrizionale - ATS Brianza

Le malattie cardiovascolari e il diabete mellito rientrano tra le patologie maggiormente incidenti nella nostra popolazione e nei paesi industrializzati. Determinano importante riduzione delle aspettative di vita, inabilità lavorativa, peggiore qualità della vita personale e sociale, impatto sulla spesa sanitaria per la nostra società. È pertanto di fondamentale importanza, basandosi sui dati epidemiologici a nostra disposizione, attivare tutti gli strumenti conoscitivi e di prevenzione indispensabili per ridurre incidenza e prevalenza di tali patologie. Il primo elemento da valutare nell'ambito di una popolazione a rischio è l'influenza che il genere esercita sul decorso della malattia stessa e sulle azioni intraprese per trattarla. Le evidenze disponibili ci suggeriscono che il decorso e la storia naturale del diabete tipo 2 può essere influenzato dalle diverse caratteristiche tra i due sessi maschile e femminile.

Le evidenze cumulative suggeriscono che le donne affette da diabete mellito abbi-

ano un peggior controllo glicemico rispetto agli uomini e meno facilmente raggiungono il *target* desiderabile di emoglobina glicosilata (HbA1C). Inoltre è stato associato al sesso femminile un maggior rischio di mortalità per tutte le cause, morbidità e mortalità cardiovascolare [1]

È noto che il tessuto adiposo a livello addominale rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di malattie cardiovascolari. Un'elevata percentuale di donne affette da diabete mellito tipo 2 (circa il 70%) possiede una significativa distribuzione addominale della massa grassa: dunque un elevato rischio di eventi cardiovascolari. Tali eventi peraltro sono favoriti dalle variazioni ormonali presenti nelle donne caratterizzati dal venir meno dell'effetto "protettivo" degli estrogeni in fase post menopausale [2]. Le donne diabetiche, infatti, presentano un rischio cardiovascolare da 3 a 6 volte superiore rispetto a quelle non diabetiche. [3]

Le differenze tra i sessi si notano anche nel controllo dei valori pressori e nell'uso di farmaci per la prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari (statine, aspirina, beta bloccanti). Analoghe osservazioni sono riportate in diversi *trial* clinici in fase iniziale su alcuni parametri significativamente più elevati di LDL-C ed HbA1C nel sesso femminile. Spesso le donne ricevono un trattamento subottimale rispetto all'effettivo rischio cardiovascolare. Inoltre, i benefici dell'assunzione di farmaci dipendono anche dall'aderenza alla terapia, che sembra essere inferiore nella donna, probabilmente anche per l'elevata percentuale di eventi avversi registrati nel sesso femminile correlati all'assunzione dei farmaci [4]. In un altro studio, il *Dutch Diabetes Pearl Cohort*, rispetto agli uomini, le donne avevano una probabilità più elevata del 16% di essere trattate farmacologicamente in presenza di elevato rischio cardiovascolare associato ad elevati valori di Pressione arteriosa sistolica (RR 0.84 (95% CI 0.73 to 0.98), mentre non vi erano differenze statisticamente significative per il trattamento dell'ipertensione in assenza di una valutazione globale del rischio cardiovascolare (RR 0.91 (95% CI 0.80 to 1.02)). Nessuna differenza è stata riscontrata per i farmaci ipoglicemizzanti in presenza di elevati livelli di HbA1c (RR 0.98 (95% CI

0.67 to 1.45)) e per la terapia ipolipemizzante per elevati valori di LDL-c sia per alto rischio CV (RR 1.06 (95% CI 0.97 to 1.16) che indipendentemente da esso (RR 1.07 (95% CI 0.99 to 1.15)) (figure 1 - 2). Tuttavia la percentuale sia tra gli uomini che tra le donne, che non ricevevano trattamento ottimale per controllo glicemico, ipertensione arteriosa e lipidi, era ampia e variava dal 22% al 56%, mentre le donne avevano meno probabilità di raggiungere i target di HbA1c e LDL-c mantenendo un BMI più elevato (figura 3) [5].

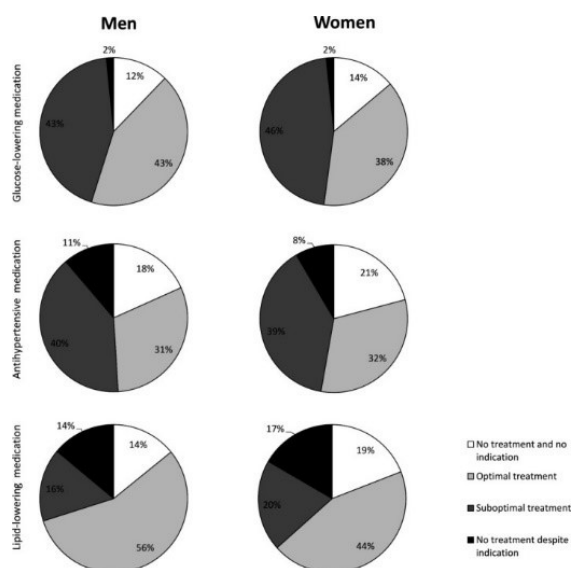


Fig.1 Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort

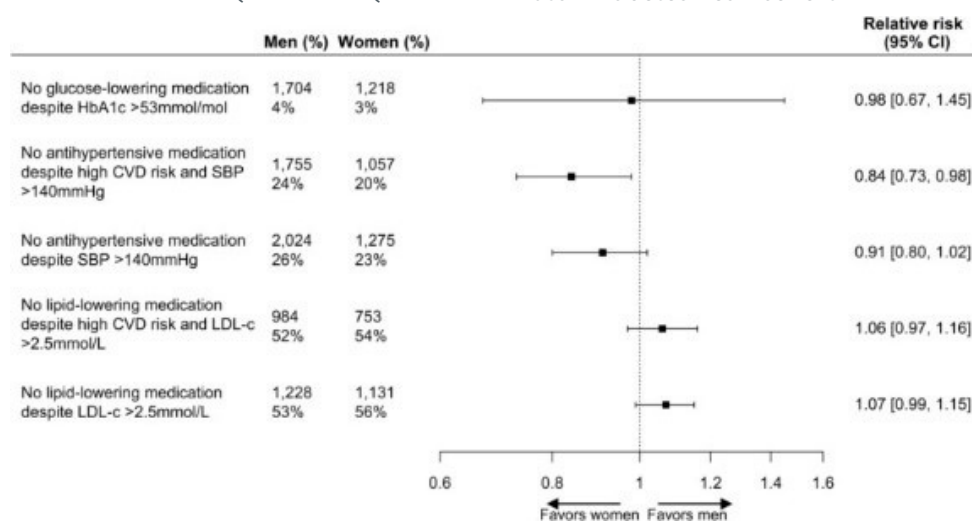


Fig 2 Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort.

Diversi studi precedenti hanno evidenziato aspetti dimorfici correlati al sesso maschile e femminile nell'azione di farmaci ipoglicemizzanti orali.

Anche per la nuova classe di farmaci GLP 1 RA sono state osservate differenti risposte tra i due sessi su diversi parametri clinici quali il controllo glicemico, la riduzione di peso e la frequenza di eventi avversi.

I farmaci agonisti del recettore del GLP1 sono una classe di farmaci ipoglicemizzanti orali che mimano la funzione del GLP1 (*Glucagon Like Peptide 1*) endogeno e possiedono potente attività ipoglicemizzante con un buon profilo di sicurezza, presentando un basso rischio di ipoglicemie ed esercitando un effetto protettivo sulla funzione cardiaca e renale e facilitando il calo ponderale. Liraglutide e Semaglutide infatti sono stati approvati per il *management*

dell'obesità e del calo ponderale indipendentemente dalla diagnosi di diabete mellito. La loro azione si esplica sull'adiposità e sull'insulino resistenza, entrambi influenzati dagli ormoni sessuali. In accordo con le linee guida dell'*American Diabetes Association* 2021 i GLP1 trovano indicazione nella terapia di seconda scelta del diabete mellito tipo 2, in associazione alla metformina, quando quest'ultima e la correzione dello stile di vita non sono stati sufficienti per raggiungere un adeguato controllo glicemico. Inoltre sono indicati come prima scelta insieme alla metformina e/o SGLT2 nelle linee guida italiane SID qualora vi sia una storia pregressa di eventi cardiovascolari in assenza di scompenso cardiaco. [6] Tale indicazione si evidenzia per l'effetto positivo sul profilo lipidico, il controllo pressorio e le proprietà antiaterogene.

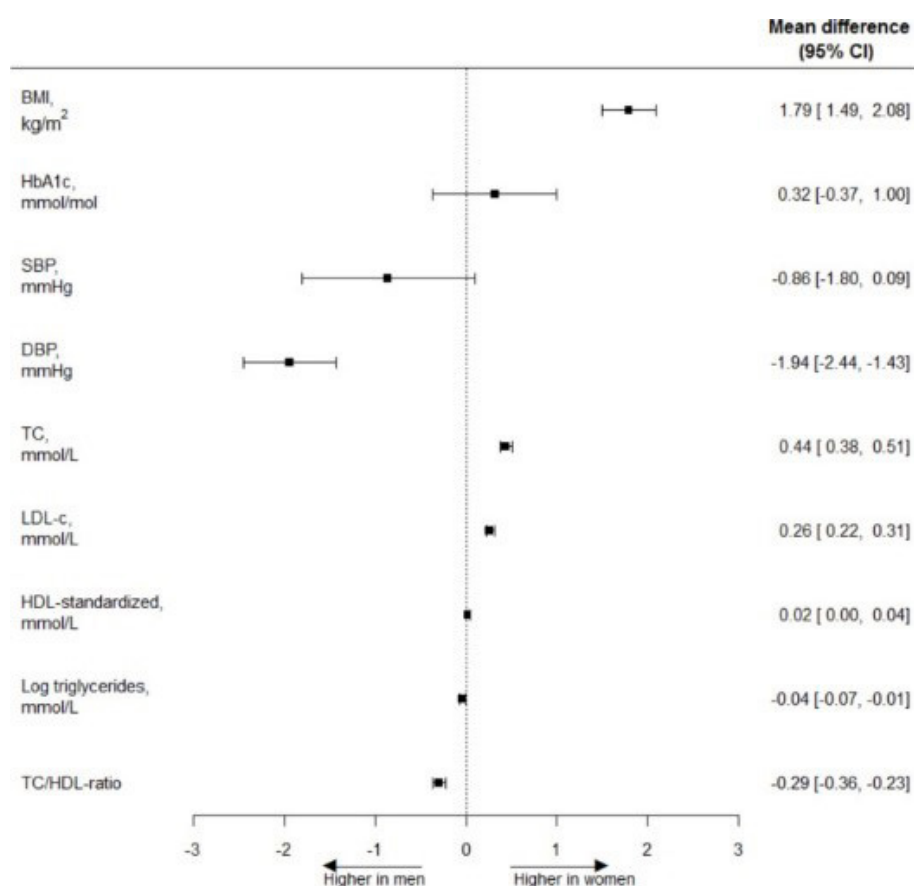


Fig 3 Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort.

Nella maggior parte degli studi le donne avevano una maggiore perdita di peso o minor incremento ponderale rispetto agli uomini per entrambe le dosi di Dulaglutide 0.75 mg e 1.5 mg ad eccezione del gruppo Dulaglutide 0.75 mg nello studio AWARD-1. Questo dato è coerente con i risultati riportati per Exenatide bid o una volta a settimana. A questo proposito è stata ipotizzata un'interazione dei farmaci con altri ormoni con modulazione differente tra i due sessi come la leptina. Inoltre i GLP1 ra sembrano avere un effetto additivo sulla risposta anoressogena alla leptina. Era invece sovrapponibile l'incidenza di ipoglicemia e la riduzione percentuale del valore di HbA1c durante il trattamento [7]. La leptina è una molecola secreta dal tessuto adiposo ed i livelli circolanti sono strettamente correlati alla massa grassa seppur con andamento logaritmico. Le donne, avendo una massa grassa superiore all'uomo e, in particolare massa grassa sottocutanea, hanno livelli più elevati di leptina. Le differenze tra uomo e donna nei livelli circolanti di leptina sono più pronunciate durante la pubertà e la maturazione sessuale. C'è anche un'evidenza che la produzione di leptina è maggiore nel tessuto adiposo sottocutaneo, rispetto al grasso intraddominale e pertanto più elevato nella donna. Inoltre la leptina sembra essere correlata alla concentrazione degli estrogeni circolanti poiché i suoi livelli aumentano con la pubertà e si riducono con la menopausa.[8]

Da una metanalisi che ha preso in considerazione sia la terapia con GLP1 ra che con SGLT2i sembrerebbero invece non esservi differenze statisticamente significative tra i due sessi, con beneficio in entrambi per i maggiori eventi cardiovascolari sia per quanto riguarda l'utilizzo di GLP1RA che di SGLT2 I. Tuttavia, nel dettaglio dei singoli studi della metanalisi, i dati risultavano parzialmente contrastanti (3 studi su SGLT2i mostravano una più significativa riduzione degli eventi cardiovascolari mag-

giori nel sesso maschile piuttosto che nel femminile, mentre i dati da 6 trials su GLP1 ra mostravano una riduzione simile degli eventi cardiovascolari tra i due sessi: lo studio analizzava solo i dati raggruppati per sesso, ma non per le differenze tra i sottogruppi tra i due sessi). Il potere statistico della metanalisi è stato potenziato aggiungendo il *trial* VERTIS CV per gli SGLT2i e AMPLITUDE -O *trial* per GLP1 ra. È stato dimostrato quindi che per il sesso femminile vi è una maggiore riduzione degli eventi cardiovascolari, pari al 25% per gli SGLT2i e al 17% per GLP1 Ras. I dati contrastanti derivano dalla scarsa rappresentatività della popolazione femminile negli studi clinici e la difficoltà a reclutare donne in fase pre menopausale per la valutazione degli *outcomes* cardiovascolari.(9)

Le stesse difficoltà di interpretazione dei dati si ripropongono nei *trial* sui farmaci per la prevenzione degli eventi CV e non sono sempre noti i dati sull'aderenza all'utilizzo di farmaci. Inoltre si osserva un fenomeno di inerzia terapeutica, ovvero le donne ricevono spesso dosi inadeguate di aspirina e statine rispetto agli uomini e vanno incontro a minori procedure di rivascolarizzazione per diagnosticata malattia coronarica. Infine, come già precedentemente accennato, sembra che le donne siano meno complianti degli uomini all'assunzione della terapia e che sperimentino maggiori eventi avversi ad essa associata. [9]

Le principali differenze specifiche per sesso rispetto all'utilizzo di GLP1 ra sono maggiore perdita di peso ed effetti avversi gastrointestinali nella donna. Nella maggior parte degli studi invece si osservano simili livelli di HbA1 C, simile rischio di ipoglicemia, simile riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare.

Le differenze legate al sesso, che riguardano gli aspetti genetici, ormonali e fisiologici, condizionano quindi le risposte di farmacodinamica e farmacocinetica di un

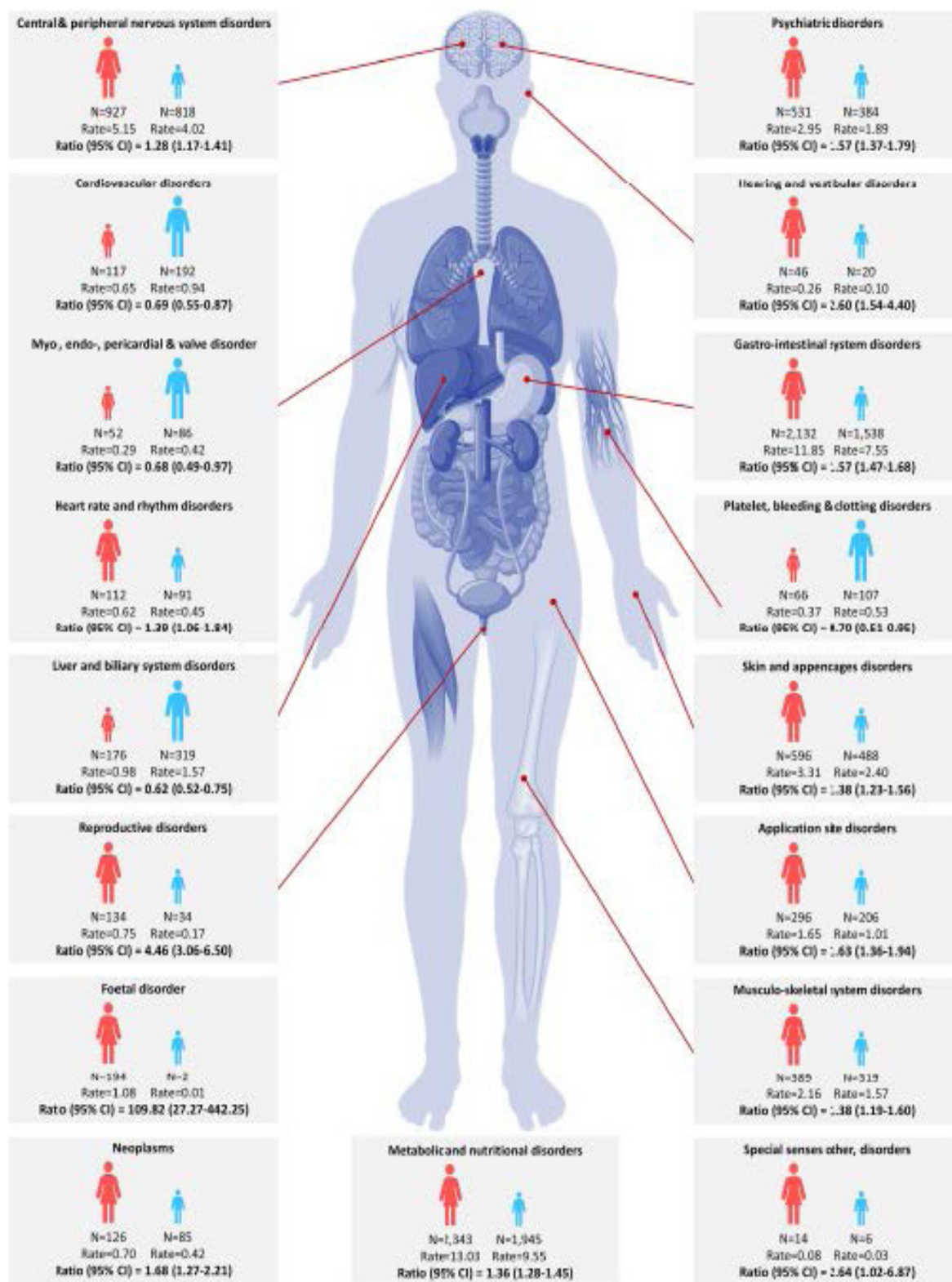


Fig.4. Nella figura sono rappresentate le differenze tra uomo e donna e i relativi risk Ratio (F/M). (Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs Kyung In Joung Gyu Won Jung Han Heui Park Hyesung Lee So Hee Park & Ju Young Shin Scientific Reports | (2020) 10:17545).

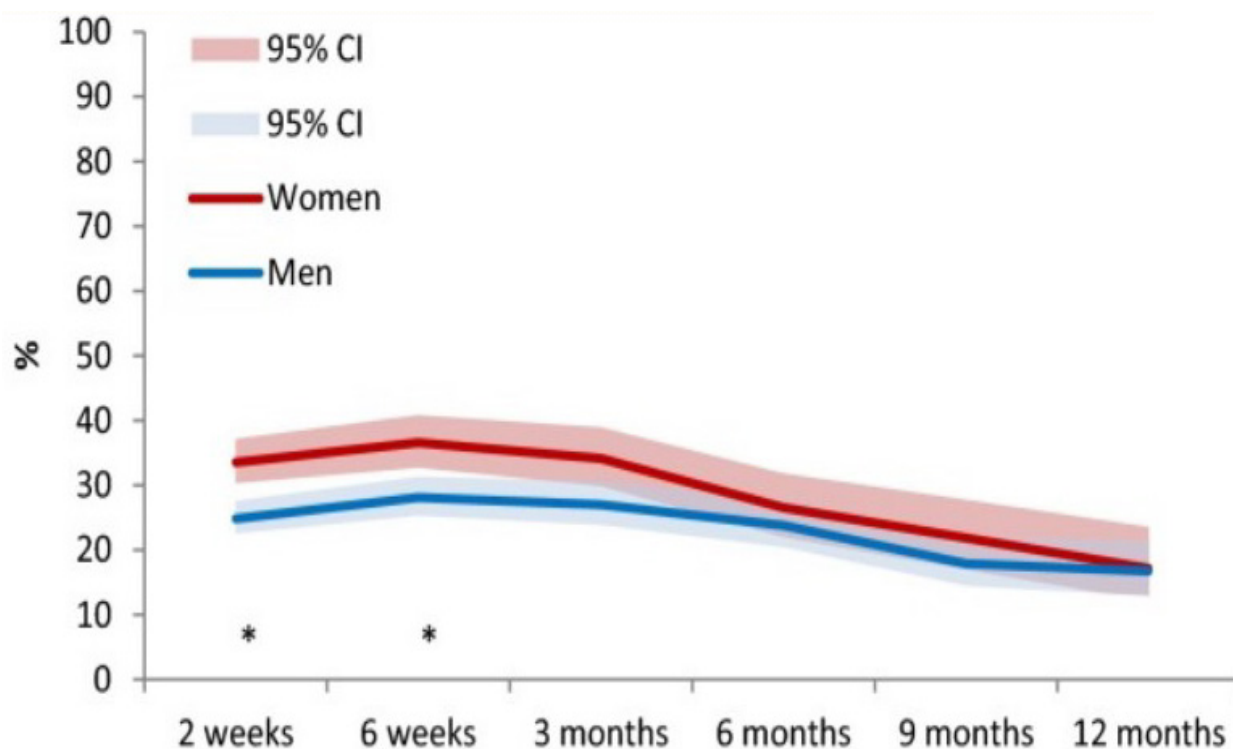


Fig. 5: Sex Differences in Adverse Drug Reactions of Metformin: A Longitudinal Survey Study Sieta T. de Vries¹ · Petra Denig¹ · Corine Ekhart² · Peter G. M. Mol^{1,3} · Eugene P. van Puijenbroek^{2,4} *Drug Safety* (2020) 43:489–495

farmaco e conseguentemente le eventuali reazioni avverse con differente ricorrenza tra uomo e donna. Sono stati utilizzati due database coreani per lo studio degli eventi avversi ai farmaci ipoglicemizzanti orali e le differenze di genere: il 2016 *Korea Adverse Event Reporting System* (KAERS) *database* per lo studio del numero di eventi avversi correlati a farmaci e *Health Insurance Review and Assessment Service-National Patients Sample* (HIRA-NPS) *Database* per lo studio della prevalenza del diabete. Da questi *database* è emerso che nel sesso maschile l'utilizzo di farmaci (antipertensivi e statine) per le comorbidità associate al diabete è maggiore rispetto al sesso femminile, sebbene la prevalenza di comorbidità e di co-medicaioni non sia risultato statisticamente significativo tra i due sessi. [10].

Il numero di eventi avversi correlati all'uso

di ipoglicemizzanti è risultato più elevato nella donna rispetto all'uomo, ma gli eventi avversi maggiori sono stati riscontrati prevalentemente nel sesso maschile. Sono stati riportati una vasta gamma di effetti collaterali con interessamento di diversi organi e apparati. Tra questi in 17 apparati si sono riscontrate differenze tra sesso maschile e femminile e in particolare in 13 vi era una differenza statisticamente significativa (figura 4). Le classi di farmaci maggiormente coinvolti sono state le nuove GLP1 ra e SGLT2, e l'insulina. Nella donna gli eventi avversi sono stati cefalea con l'utilizzo di GLP1 ra e infezioni genito-urinarie con SGLT2i, edemi associati ai tiazolidinedioni, scarso controllo glicemico con l'insulina e infezioni urinarie associate ai DPP4i. Questi dati erano stati già osservati in studi precedenti effettuati in altri Paesi del mondo (Singapore, USA).

	0-2 weeks	2-6 weeks	6 weeks- 3 months	3-6 months	6-9 months	9-12 months
Women	33,52%	36,55%	34,14%	26,54%	21,83%	17,14%
Men	24,83%	28,09%	27,00%	23,81%	17,88%	16,72%
P-value	<0.001*	0.001*	0.013	0.382	0.230	0.906
Most commonly reported ADRs, N (%)						
Diarrhea	202	172	127	82	47	32
Women	96 (48)	86 (50)	60 (47)	39 (48)	19 (40)	11 (34)
Men	106 (52)	86 (50)	67 (53)	43 (52)	28 (60)	21 (66)
Nausea	97	71	41	23	8	7
Women	68 (70)	49 (69)	26 (63)	14 (61)	5 (62)	3 (43)
Men	29 (30)	22 (31)	15 (37)	9 (39)	3 (38)	4 (57)
Abdominal discomfort	57	50	37	23	9	7
Women	28 (49)	23 (46)	17 (46)	11 (48)	4 (44)	2 (29)
Men	29 (51)	27 (54)	20 (54)	12 (52)	5 (56)	5 (71)
Flatulence	32	35	34	26	20	17
Women	12 (38)	14 (40)	14 (41)	9 (35)	10 (50)	10 (59)
Men	20 (62)	21 (60)	20 (59)	17 (65)	10 (50)	7 (41)
Headache	52	41	28	9	4	3
Women	27 (52)	19 (46)	13 (46)	4 (44)	4 (100)	2 (67)
Men	25 (48)	22 (54)	15 (54)	5 (56)	0 (0)	1 (33)
Fatigue	28	32	27	12	9	5
Women	12 (43)	16 (50)	13 (48)	4 (33)	3 (33)	1 (20)
Men	16 (57)	16 (50)	14 (52)	8 (67)	6 (67)	4 (80)

Fig 6 Sex Differences in Adverse Drug Reactions of Metformin: A Longitudinal Survey Study
 Sieta T. de Vries¹ · Petra Denig¹ · Corine Ekhart² · Peter G. M. Mol^{1,3} · Eugene P. van Puijenbroek^{2,4}
Drug Safety (2020) 43:489–495.

Drug class	Women (N = 8469)			Men (N = 7200)			Risk ratio ^b (95% CI)
	Number of drug user	Drug-AE pairs	Reporting rate ^a	Number of drug user	Drug-AE pairs	Reporting rate ^a	
GLP-1RA	3167	193	609.5	2800	73	260.7	2.34 (1.79–3.05)
SGLT2 inhibitors	72,400	482	66.6	78,767	233	29.6	2.25 (1.93–2.63)
Thiazolidinedione	145,500	221	15.2	203,033	196	9.7	1.57 (1.30–1.91)
Insulin	245,800	4919	200.1	281,267	3901	138.7	1.44 (1.38–1.50)
Sulfonylurea	660,133	1096	16.6	834,033	1090	13.1	1.27 (1.17–1.38)
Metformin	1,210,667	2530	20.9	1,482,000	2445	16.5	1.27 (1.20–1.34)
DPP-4 inhibitors	812,667	1493	18.4	1,045,533	1602	15.3	1.20 (1.12–1.29)
Others	11,633	189	162.5	12,767	188	147.3	1.10 (0.90–1.35)
α-glucosidase inhibitors	54,533	146	26.8	59,733	177	29.6	0.90 (0.73–1.12)

Fig 7 (Gender differences in adverse event reports associated with antidiabetic drugs Kyung In Joung Gyu Won Jung Han Heui Park Hyesung Lee So Hee Park & Ju Young Shin Scientific Reports | (2020) 10:17545).

Inoltre gli eventi gastrointestinali come nausea, diarrea e vomito erano associati frequentemente sia all'utilizzo di metformina (*Dutch Pharmacovigilance Data*) che di Exenatide (11) presentandosi anch'essi più frequentemente nel sesso femminile.

Questo dato potrebbe derivare dalla maggiore frequenza già nota di sintomi gastrointestinali di tipo funzionale nel sesso femminile. [11]

Conclusioni

Sebbene sia acclarata la differenza nella risposta farmacologica tra i due sessi, sono certamente necessari ulteriori studi per comprendere pienamente i meccanismi fisiopatologici nella differente risposta farmacodinamica e farmacocinetica all'uso di farmaci ipoglicemizzanti orali e conseguentemente ad eventuali effetti protettivi o di rischio sul sistema cardiovascolare ad essi associati.

Bibliografia

1. Roche M.M., Wang P.P. Sex Differences in All-Cause and Cardiovascular Mortality, Hospitalization for Individuals with and Without Diabetes, and Patients with Diabetes Diagnosed Early and Late. *Diabetes Care*. 2013;36:2582–2590. doi: 10.2337/dc12-1272.
2. (2) Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr. Rev.* 2016;37:278–316. doi: 10.1210/er.2015-1137.
3. (3) Sex Differences in Response to Treatment with Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists: Opportunities for a Tailored Approach to Diabetes and Obesity Care E Rentzeperi S Pegiou T Koufakis M Grammatiki K Kotsa J. *Pers. Med.* 2022, 12(3), 454 (4) Sex Disparities in Cardiovascular Outcome Trials of Populations With Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis *Diabetes Care* 2020;43:1157–1163 | <https://doi.org/10.2337/dc19-2257> Kristin K. Clemens Mark Woodward Bruce Neal and Bernard Zinman (5) Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort Marit de Jong, Marieke J Oskam, Simone J S Sep, Behiye Ozcan, Femke Rutters, Eric J G Sijbrands, Petra J M Elders, Sar-

ah E Siegelaar J Hans DeVries Cees J.

4. Tack Marielle Schroijen Harold W de Valk Ever-
tine J Abbink, Coen D A Stehouwer, Ingrid Jazet,
Bruce H R Wolffenbuttel, Sanne A E Peters Mi-
randa T Schram Diabetes Pearl from the Parel-
snoer Initiative (6) Linee guida SID AMD 2022.
5. (7) Effect of one weekly dulaglutide in glycat-
ed haemoglobin and fasting blood glucose in
patient subpopulations by gender, duration of
diabetes, and baseline HbA1C B Gallwitz, S Da-
gogo Jack, V Thieu, L E Garcia Perez, I Pavo, M
Yu, K E Robertson, N Zhang F Giorgino (8) Sex
Differences in Adipose Tissue Function Kathleen
M. Gavin, PhDa, Daniel H. Bessesen, MDb Endo-
crinol Metab Clin North Am. 2020 June ; 49(2):
215–228. doi:10.1016/j.ecl.2020.02.008.
6. (9) Age, sex, race, BMI, and duration of diabe-
tes differences in cardiovascular outcomes with
glucose lowering drugs in type 2 diabetes: a sys-
tematic review and meta -analysis A.Diallo, M
C Bolumbu F Galtier eClinicalMedicine October
2022 The lancet.
7. (10) Gender differences in adverse event re-
ports associated with antidiabetic drugs Kyung
In Joung Gyu Won Jung Han Heui Park Hyesung
Lee So Hee Park & Ju Young Shin Scientific Re-
ports | (2020) 10:17545 (11) Pencek, R., Blickens-
derfer, A., Li, Y., Brunell, S. C. & Chen, S. Exen-
atide once weekly for the treatment of type 2
diabetes: effectiveness and tolerability in patient
subpopulations. J. Clin. Pract. 66, 1021–1032.
8. (12) Sex Differences in Adverse Drug Reactions
of Metformin: A Longitudinal Survey Study Sieta
T. de Vries Petra Denig Corine Ekhardt Peter G.
M. Mol Eugene P. van Puijenbroek Drug Safety
(2020) 43:489–495.