

Καρδιαγγειακός κίνδυνος σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη Είναι πράγματι υψηλότερος από τον αντίστοιχο στους άνδρες;

Π. Αναγνωστής,^{1,2} Β. Άθυρος,¹
I.F. Godsland,² Α. Καραγιάννης¹

¹Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη,
²Diabetes Endocrinology and Metabolic Medicine, Faculty of Medicine, Imperial College London, St. Mary's Campus, London, UK

Risk of cardiovascular disease in women with diabetes mellitus Is it indeed higher than in men?

P. Anagnostis,^{1,2} V. Athyros,¹
I.F. Godsland,² A. Karagiannis¹

¹2nd Propedeutic Department of Internal Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, "Hippokration" General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece,
²Diabetes Endocrinology and Metabolic Medicine, Faculty of Medicine, Imperial College London, St. Mary's Campus, London, UK

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) στις γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) (σε σύγκριση με αυτές χωρίς ΣΔ) πιστεύεται ότι είναι μεγαλύτερος από εκείνον στους άνδρες με ΣΔ. Αντίθετα, αντικρουόμενα στοιχεία υπάρχουν για τον απόλυτο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνητότητας. Υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών και δεν είναι γνωστό κατά πόσον υπάρχει σαφής διαφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ανάμεσα στα δύο φύλα για ένα δεδομένο επίπεδο γλυκαιμίας. Τα ίδια επιχειρήματα χρησιμοποιούνται επίσης όταν συγκρίνονται άλλοι παράγοντες ΚΑΝ, όπως λιπιδαιμικό προφίλ και δείκτες φλεγμονής, τα οποία φαίνεται να είναι χειρότερα στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες με ΣΔ. Παρόμοια, αν και λιγότερο εκτεταμένα, δεδομένα έχουν αναφερθεί για τους ασθενείς με «προδιαβήτη». Επιπλέον, οι γυναίκες με ΣΔ φαίνεται ότι υποθεραπεύονται σε ό,τι αφορά στην επίτευξη των στόχων των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης. Το ερώτημα που προκύπτει είναι: σε μια οποια-

ABSTRACT: Accumulating body of evidence supports a greater relative risk for cardiovascular disease (CVD) events and mortality in diabetic women (in comparison with non-diabetic women) than in diabetic men. In contrast, conflicting data exist with respect to differences between diabetic genders regarding the absolute CVD risk. In general, heterogeneity between studies exists and the main question whether there is a definite difference in CVD risk between sexes at a given glycaemic state cannot be answered yet. Similar data, although to a lesser extent have been reported for prediabetes. In an effort to support this gender gap and loss of estrogen protection in diabetic states, some mechanisms have been proposed, such as a difference in the degree and impact of severe CVD risk factors, such as worse lipidaemic profile, higher systemic inflammation indexes, less adherence to treatment and greater failure to achieve lipid and blood pressure targets in women and a worse impact of diabetes itself on the endothelium in

Παναγιώτης Αναγνωστής

Σαρανταπόρου 10, 546 40 Θεσσαλονίκη
Τηλ: (+30) 2310-257 150, Fax: (+30) 2310-281 179
e-mail: anagnwstis.pan@yahoo.gr

Panagiotis Anagnostis

10 Sarantaporou street, GR-546 40 Thessaloniki, Greece
Tel: (+30) 2310-257 150, Fax: (+30) 2310-281 179
e-mail: anagnwstis.pan@yahoo.gr

δήποτε γλυκαιμική κατάσταση, διατρέχουν οι γυναίκες μεγαλύτερο κίνδυνο ή απλώς έχουν χειρότερο προφίλ παραγόντων ΚΑΝ από τους άνδρες; Χρειάζονται, επομένως, μεγάλες προοπτικές μελέτες αντιπροσωπευτικές του γενικού πληθυσμού για να προσδιορίσουν τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά στα συμβάματα και τη θνητότητα από ΚΑΝ σε ένα δεδομένο επίπεδο γλυκόζης και μετά από διόρθωση για άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να διευκρινιστεί εάν υπάρχει πράγματι αυξημένος κίνδυνος ΚΑΝ στις γυναίκες με ΣΔ σε σύγκριση με τους αντίστοιχους άνδρες και να αναφερθούν οι τυχόν παθογενετικοί μηχανισμοί.

Λέξεις ευρετηρίου: Σακχαρώδης διαβήτης, προδιαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, διαφορές φύλων, σχετικός κίνδυνος, απόλυτος κίνδυνος.

1. Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και στα δύο φύλα.^{1,2} Είναι γνωστό επίσης ότι το άρρεν φύλο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) στον γενικό πληθυσμό.³ Από την άλλη πλευρά, έχει επανειλημμένα υποστηριχθεί ότι με την εμφάνιση ΣΔ οι γυναίκες χάνουν την προστασία από ΚΑΝ και, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες γυναίκες χωρίς ΣΔ, ο σχετικός κίνδυνος ΚΑΝ είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο στους άνδρες με ΣΔ.^{1,2}

Ο σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να διευκρινιστεί εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας και θνησιμότητας στις γυναίκες με ΣΔ σε σύγκριση με τους αντίστοιχους άνδρες και να αναφερθούν οι τυχόν παθογενετικοί μηχανισμοί.

2. Διαφορές στον σχετικό κίνδυνο ΚΑΝ ανάμεσα στα δύο φύλα με ΣΔ

Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες καρδιαγγειακού κινδύνου σε γυναίκες και άνδρες με ΣΔ έχουν συνταχθεί σε συγχρονικές (cross-sectional) ή κοόρτες (cohorts). Οι σχετικοί κίνδυνοι αφορούν στον κίνδυνο ΚΑΝ σε γυναίκες με ΣΔ σε σχέση με γυναίκες χωρίς ΣΔ και, αντίστοιχα, στους άνδρες. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές καταδεικνύουν υψηλότερο σχετικό κίνδυνο στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες με ΣΔ. Μία από

women. Large prospective studies representative of the general population are needed in order to define the differences between genders regarding CVD events and mortality at a given glucose level and after adjusting for age, diabetes duration and other confounders. The aim of this review is to define if there is indeed higher CVD risk in women with diabetes compared with men and elucidate possible pathogenetic mechanisms.

Key words: Diabetes mellitus, prediabetes, cardiovascular disease, sex differences, relative risk, absolute risk.

αυτές δημοσιεύθηκε το 1980 και συμπεριέλαβε 1284 άνδρες και 1420 γυναίκες, με μέση διάρκεια παρακολούθησης 4,5 έτη (Evans County, Georgia, ΗΠΑ).⁴ Ο κίνδυνος θνητότητας από ΚΑΝ σε σχέση με τα αντίστοιχα φύλα χωρίς ΣΔ ήταν υψηλότερος στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες με ΣΔ [σταθμισμένος λόγος θνητότητας (standardized mortality ratio): 2,8 έναντι 1,0, αντίστοιχα], μετά από διόρθωση για παραδοσιακούς παράγοντες ΚΑΝ, υποστηρίζοντας την πιθανότητα μιας ειδικής αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο θήλυ φύλο και τον ΣΔ όσον αφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.⁴ Συνολικά, ο αναφερόμενος σχετικός κίνδυνος θανάτου από ΚΑΝ σε άλλες μείζονες μελέτες, όπως η Rancho Bernardo και η Framingham, ήταν περίπου 3,3–4,9 φορές υψηλότερος στις γυναίκες με ΣΔ σε σύγκριση με εκείνες χωρίς ΣΔ, ενώ οι αντίστοιχες αναλογίες στους άνδρες ήταν περίπου 2–2,5 φορές.^{5–7} Αν και υπήρχε αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στα διαστήματα εμπιστοσύνης [confidence intervals (CI)] για τους σχετικούς κινδύνους, τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν υψηλότερο σχετικό κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο (ΣΝ) στις γυναίκες. Μετά από διόρθωση για γνωστούς παράγοντες ΚΑΝ, όπως ηλικία, αρτηριακή πίεση (ΑΠ), ολική χοληστερόλη (ΟΧ) και κάπνισμα, η διαφορά παρέμεινε σημαντική, αν και ελαττώθηκε (3,3–3,8 για γυναίκες και 1,7–2,4 για άνδρες).^{5–7} Θα πρέπει να σημειωθεί πάντως ότι μερικές μελέτες, όπως η Asia Pacific Cohort Studies Collaboration,² δεν έδειξαν διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα όσον αφορά στους θανάτους από ΣΝ, αγγειακό εγκεφαλικό επει-

σόδιο (ΑΕΕ) ή άλλο ισοδύναμο ΚΑΝ, ανεξαρτήτως εθνικότητας. Επιπλέον, αν και αυτές οι μελέτες χαρακτηρίζονταν από σημαντικό κίνδυνο ΚΑΝ συμβαμάτων σε άτομα αρχικά ελεύθερα ΚΑΝ, μερικοί συγγραφείς δεν βρήκαν διαφορά μεταξύ των φύλων ανάλογα με την ύπαρξη ΣΔ σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ, όσον αφορά στον κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος.⁸

Δύο μετα-αναλύσεις δημοσιεύθηκαν για την επίλυση των παραπάνω ζητημάτων. Η πρώτη, που δημοσιεύθηκε το 2000 και συμπεριέλαβε δεδομένα από 10 μελέτες (>70.000 ασθενείς), έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για ΣΝ-σχετιζόμενη με ΣΔ είναι υψηλότερος στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες [2,54 (95% CI: 2,08–3,09) και 1,76 (95% CI: 1,51–2,05), αντίστοιχα], διαφορές που δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά όταν συμπεριελήφθησαν μελέτες που είχαν ελέγξει για γνωστούς παράγοντες ΚΑΝ [2,58 (95% CI: 2,05–3,26) για τις γυναίκες και 1,85 (1,47–2,33) για τους άνδρες].⁹ Η δεύτερη μετα-ανάλυση δημοσιεύθηκε το 2006 και συμπεριέλαβε δεδομένα από 37 κούρτες και συνολικό αριθμό ασθενών 447.064. Μετά από έλεγχο για γνωστούς παράγοντες ΚΑΝ, ο σχετικός κίνδυνος θανατηφόρου ΚΑΝ-σχετιζόμενης με ΣΔ βρέθηκε κατά 50% υψηλότερος στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες (λόγος σχετικών κινδύνων: 1,46, 95% CI: 1,14–1,88).¹ Η ίδια ομάδα δημοσίευσε πρόσφατα μία ανανεωμένη μετα-ανάλυση χρησιμοποιώντας δεδομένα από 65 μελέτες (858.507 άτομα, 28.203 καρδιαγγειακά συμβάματα). Η νέα αυτή μετα-ανάλυση έδειξε σχετικό κίνδυνο 2,82 (CI: 2,35–3,38) και 2,16 (CI: 1,82–2,56) σε γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα, καταδεικνύοντας έναν σχετικό κίνδυνο κατά 44% υψηλότερο στις γυναίκες με ΣΔ, σε σύγκριση με τους άνδρες με ΣΔ, μετά από έλεγχο για γνωστούς παράγοντες ΚΑΝ.¹⁰

Επιπλέον, σε μια πρόσφατη μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με ιστορικό οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (ΟΕΜ), οι γυναίκες με ΣΔ τύπου II είχαν κατά 41% υψηλότερο κίνδυνο νέου ΟΕΜ σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ΣΔ, μετά από έλεγχο για γνωστούς παράγοντες ΚΑΝ (ο αντίστοιχος κίνδυνος στους άνδρες με ΣΔ ήταν 23%).¹¹ Επιπροσθέτως, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 3 μεγάλων κοορτών διαβητικών ασθενών χωρίς γνωστή ΣΝ [η GeneSTAR Study, η Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) και η National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) Mortality Follow-up Study], έδειξε ότι οι γυναίκες με ΣΔ είχαν 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο συμβαμάτων λόγω ΣΝ από τις γυναίκες χωρίς ΣΔ, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στους άνδρες (σχετικός κίνδυνος: 3,61 και 1,17, αντίστοιχα).¹² Φαίνεται από τα παραπάνω, λοιπόν, ότι ο σχετικός κίνδυνος καρ-

διαγγειακού συμβάματος σε διαβητικούς ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ είναι υψηλότερος στις γυναίκες. Τα παραπάνω δεδομένα για τις διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών με ΣΔ όσον αφορά στον σχετικό κίνδυνο ΚΑΝ συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Έχουν συνταχθεί επίσης μελέτες που διερεύνησαν κατά πόσο το ιστορικό ΣΔ ή ΣΝ επιφέρει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίου συμβάματος. Σε μια μελέτη από τη Φινλανδία (με χρόνο παρακολούθησης 18 έτη), μετρήθηκαν οι σχετικοί κίνδυνοι [hazard ratios (HR)] συμβάματος από ΣΝ σε γυναίκες και άνδρες με ΣΔ χωρίς ιστορικό ΣΝ σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΣΔ αλλά με εγκατεστημένη ΣΝ. Στις γυναίκες, ο σχετικός κίνδυνος ήταν 3,5 (95% CI: 1,8–6,8), ενώ στους άνδρες ήταν 1,5 (95% CI: 1,0–2,2). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι στις γυναίκες ο ΣΔ επιφέρει αύξηση του κινδύνου ΣΝ κατά 350% σε σύγκριση με εκείνες με εγκατεστημένη ΣΝ, ενώ η αντίστοιχη διαφορά στους άνδρες είναι μόνο 50%.¹³ Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν επίσης από την ανάλυση των μελετών Framingham Heart Study και Framingham Offspring Study, στις οποίες μετά από διόρθωση για πολλαπλές μεταβλητές, ο σχετικός κίνδυνος (HR) θνητότητας από ΣΝ σε διαβητικούς άνδρες χωρίς εγκατεστημένη ΣΝ ήταν 2,1 (95% CI: 1,3–3,3) έναντι 4,2 (95% CI: 3,2–5,6) σε ασθενείς με ΣΝ χωρίς ΣΔ. Οι αντίστοιχοι σχετικοί κίνδυνοι στις γυναίκες ήταν 3,8 (95% CI: 2,2–6,6) και 1,9 (95% CI: 1,1–3,4), αντίστοιχα, υποδηλώνοντας υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από ΣΝ κατά 200% υψηλότερο σε γυναίκες με ΣΔ έναντι αυτών με εγκατεστημένη ΣΝ (στους άνδρες ο κίνδυνος αυτός ήταν κατά το ήμισυ μικρότερος από αυτόν που επιφέρει το ιστορικό ΣΝ).¹⁷ Επιπλέον, η μελέτη INTERHEART έδειξε ότι ο ΣΔ συσχετίστηκε περισσότερο με τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΕΜ στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες [odds ratio (OR): 4,3, (95% CI: 3,5–5,2) έναντι 2,7, (95% CI: 2,7–3,0)].¹⁵ Εντούτοις, τα δεδομένα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από όλες τις μελέτες. Για παράδειγμα, στη μελέτη Hoorn φάνηκε ισοδύναμος κίνδυνος συμβαμάτων από ΣΝ μεταξύ διαβητικών γυναικών χωρίς προϋπάρχουσα ΣΝ και μη-διαβητικών γυναικών με γνωστή ΣΝ. Αντίθετα, στους διαβητικούς άνδρες χωρίς ΣΝ, ο σχετικός κίνδυνος ήταν χαμηλότερος από τους ασθενείς χωρίς ΣΔ, αλλά με εγκατεστημένη ΣΝ (HR: 0,5; 95% CI: 0,3–0,9).¹⁶ Τα παραπάνω δεδομένα για τις διαφορές στον σχετικό καρδιαγγειακό κίνδυνο μεταξύ ανδρών και γυναικών με ΣΔ και προϋπάρχουσα ΚΑΝ συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι σε σύγκριση με τα αντίστοιχα άτομα χωρίς ΣΔ, οι γυναίκες με ΣΔ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ΚΑΝ από τους άνδρες. Η αξιολόγηση

Πίνακας 1. Μελέτες που δείχνουν τον σχετικό κίνδυνο (ΣΚ) θνητότητας από ΚΑΝ ανάλογα με το φύλο και την κατάσταση ή μη ΣΔ.

Μελέτες	ΣΚ σε άνδρες με ΣΔ/ άνδρες χωρίς ΣΔ	ΣΚ σε γυναίκες με ΣΔ/ γυναίκες χωρίς ΣΔ
Huxley R et al ¹	1,99 (1,69–2,35)	3,12 (2,34–4,17)
Woodward M et al ²	2,54 (1,84–3,49) για θάνατο από ΣΝ 2,04 (1,46–2,84) για θάνατο από ΑΕΕ	2,03 (1,60–2,59) για θάνατο από ΣΝ 2,0 (1,37–2,92) για θάνατο από ΑΕΕ
Heyden S et al ⁴	1,0	2,8
Barrett-Connor E et al ⁵	1,9	3,3
Barrett-Connor E et al ⁶	2,4	3,5
Kannel WB et al ⁷	1,7	3,3
Lee WL et al ⁹	1,85 (1,47–2,33)	2,58 (2,05–3,26)
Peters SA et al ¹⁰	2,16 (1,82–2,56)	2,82 (2,35–3,38)
*Liang H et al ¹¹	1,23 (1,14–1,34)	1,41 (1,27–1,56)
Kalyani RR et al ¹²	1,17 (0,71–1,94)	3,61 (1,97–6,61)
Natarajan S et al ¹⁴	2,1 (1,3–3,3)	3,8 (2,2–6,6)
*Anand SS et al ¹⁵	2,67 (2,43–2,95)	4,26 (3,68–4,94)
Becker A et al ¹⁶	1,3 (0,9–2)	1,8 (1,2–2,7)
Juutilainen A et al ¹⁷	2,75 (2,05–3,70)	9,54 (5,39–16,87)
Pan WH et al ¹⁹	3,79	4,72
Kanaya AM et al ²⁰	2,31 (1,91–2,85)	2,92 (2,22–3,84)

Συντομογραφίες: ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης. Τα δεδομένα στις παρενθέσεις αναφέρονται στα διαστήματα εμπιστοσύνης (όπου είναι διαθέσιμα).

*Η μελέτη αναφέρεται στον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Πίνακας 2. Μελέτες που δείχνουν τον ΣΚ θανάτου από ΚΑΝ ανάλογα με το φύλο, τον ΣΔ και το ιστορικό ΚΑΝ.

Μελέτες	ΣΚ σε άνδρες με ΣΔ χωρίς ΚΑΝ/ άνδρες με ΚΑΝ χωρίς ΣΔ	ΣΚ σε γυναίκες με ΣΔ χωρίς ΚΑΝ/ γυναίκες με ΚΑΝ χωρίς ΣΔ
Juutilainen A et al ¹³	1,5 (1,0–2,2)	3,5 (1,8–6,8)
Becker A et al ¹⁶	0,5 (0,3–0,9)	1,0 (0,6–1,7)

Συντομογραφίες: ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος. Τα δεδομένα στις παρενθέσεις αναφέρονται στα διαστήματα εμπιστοσύνης (όπου είναι διαθέσιμα).

των σχετικών κινδύνων στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες επί παρουσίας ή απουσίας ΣΔ υπογραμμίζει το πώς ο μεγαλύτερος κίνδυνος στις γυναίκες με ΣΔ σε σχέση με εκείνες χωρίς ΣΔ αφορά ουσιαστικά μια σύγκλιση με τον κίνδυνο στους άνδρες με ΣΔ από μια σημαντικά μεγαλύτερη απόκλιση στον κίνδυνο από άνδρες χωρίς ΣΔ. Σε δύο μελέτες στις οποίες αυτοί οι κίνδυνοι παρουσιάστηκαν,^{5,17} οι άνδρες με ΣΔ φάνηκε να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο ΚΑΝ σε σχέση με τις γυναίκες με ΣΔ, αλλά, επί απουσίας ΣΔ, η διαφορά αυτή ήταν ακόμα μεγαλύτερη.

3. Υπάρχει υψηλότερος απόλυτος κίνδυνος στις γυναίκες με ΣΔ;

Το ερώτημα που προκύπτει από τα παραπάνω στοιχεία είναι εάν πράγματι οι γυναίκες διατρέχουν υψηλότερο απόλυτο κίνδυνο ΚΑΝ για ένα δεδομένο επίπεδο υπεργλυκαιμίας σε σύγκριση με τους άνδρες ή αν απλώς οι μελέτες έχουν επιλέξει γυναίκες σε υψηλό κίνδυνο πιθανόν λόγω μεγαλύτερης διάρκειας νόσου, γεγονός το οποίο μπορεί να έχει μεγαλύτερη επίπτωση στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης μαζί με άλλους γνωστούς

παράγοντες ΚΑΝ. Πολύ λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη διαφορά στον απόλυτο κίνδυνο ΚΑΝ μεταξύ των διαβητικών φύλων, έχοντας παράλληλα ελέγξει για την επίδραση γνωστών παραγόντων, όπως η ηλικία. Αντικρουόμενα στοιχεία έχουν προκύψει από τις μελέτες αυτές (είτε υπεροχή των γυναικών ή των ανδρών ή ισοδύναμος απόλυτος κίνδυνος ΚΑΝ).

Συγκεκριμένα, μεγάλη πολυκεντρική προοπτική μελέτη από την Ισπανία, η Barbanza Diabetes study (συμπεριλαμβάνοντας 1423 ασθενείς με ΣΔ και μέσο χρόνο παρακολούθησης 45 μήνες) δεν έδειξε διαφορά όσον αφορά στην επιβίωση (από θανάτους είτε από ΚΑΝ ή από όλες τις αιτίες) μεταξύ ανδρών και γυναικών με ΣΔ, σε πολυπαραγοντική ανάλυση.¹⁸ Άλλη προοπτική μελέτη από τη Φινλανδία σε διαβητικούς και μη-διαβητικούς ασθενείς χωρίς ιστορικό ΚΑΝ και μέσο χρόνο παρακολούθησης 13 έτη, έδειξε ότι η αυξημένη συχνότητα θνητότητας και μειζόνων συμβαμάτων από ΣΝ στους άνδρες χωρίς ΣΔ σε σύγκριση με τις αντίστοιχες γυναίκες, δεν υπήρχε επί παρουσίας ΣΔ.¹⁷ Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν την απουσία διαφοράς στον απόλυτο κίνδυνο μεταξύ ανδρών και γυναικών με ΣΔ, αντικατοπτρίζοντας τη μορφή του απόλυτου κινδύνου που υποκρύπτεται πίσω από τις διαφορές στον σχετικό κίνδυνο που περιγράφηκαν παραπάνω. Η προαναφερθείσα μετα-ανάλυση των τριών cohorts (GeneSTAR, MESA and NHANES III) υπολόγισε επίσης τους απόλυτους κινδύνους μεταξύ των δύο φύλων με ή χωρίς ΣΔ. Ο διορθωμένος HR για συμβάματα από ΣΝ ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο φύλων με ΣΔ (HR: 0,89, 95% CI: 0,43–1,83), ενώ βρέθηκε υψηλότερος στους άνδρες χωρίς ΣΔ σε σύγκριση με τις αντίστοιχες γυναίκες (HR: 2,43, 95% CI: 2,19–3,88).¹²

Σε μια παλαιότερη μελέτη, στους άνδρες χωρίς ΣΔ βρέθηκε σχεδόν τριπλάσια συχνότητα (διορθωμένη για την ηλικία) θανάτου από ΣΝ σε σύγκριση με τις μη-διαβητικές γυναίκες και διπλάσια στους αντίστοιχους ασθενείς με ΣΔ.⁵ Το μέγεθος της συχνότητας των θανάτων ήταν τέτοιο ώστε ο σχετικός κίνδυνος στις γυναίκες με ΣΔ σε σχέση με εκείνες χωρίς ΣΔ να είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο των ανδρών. Αυτό φάνηκε επίσης από άλλη μελέτη που κατέδειξε υψηλότερο απόλυτο κίνδυνο θανάτου από ΣΝ στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες με ΣΔ μετά από 9 έτη παρακολούθησης, παρά τον υψηλότερο κίνδυνο ΚΑΝ στις γυναίκες, μετά από διόρθωση για την ηλικία και άλλους συμπαραγόντες.¹⁹ Τα ευρήματα των παραπάνω μελετών επιβεβαιώθηκαν από μια μετα-ανάλυση 16 προοπτικών μελετών, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 14 έτη, η οποία έδειξε υπεροχή του άρρενος φύλου όσον αφορά στον από-

λυτο κίνδυνο θανάτων από ΣΝ, οι οποίοι αποδόθηκαν στον ΣΔ, για κάθε ηλικία, εκτός από τους υπερήλικες (>85 ετών), αν και οι περισσότερες μελέτες είχαν διεξαχθεί στους λευκούς. Πάντως ο κίνδυνος (OR) θνητότητας από ΣΝ, μη-θανατηφόρου OEM και θνητότητας από ΚΑΝ έτεινε να είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες με ΣΔ απ' ό,τι στους άνδρες σε σύγκριση με τα αντίστοιχα μη-διαβητικά φύλα, αλλά με απώλεια σημαντικότητας μετά από διόρθωση για ηλικία, υπέρταση, επίπεδα ΟΧ και κάπνισμα.²⁰ Μια παλαιότερη μετα-ανάλυση 12 μελετών έδειξε ότι η παρουσία ΣΔ μειώνει την υπεροχή των ανδρών στη θνητότητα από ΣΝ, αν και παραμένει υψηλότερη από εκείνη των γυναικών (OR: 1,46 σε ΣΔ έναντι 2,29 σε μη-ΣΔ).²¹ Η διαφορά αυτή θα μπορούσε να είναι συμβατή με τον απόλυτο κίνδυνο στις γυναίκες με ΣΔ, ο οποίος συγκλίνει αλλά δεν ξεπερνά τον απόλυτο κίνδυνο των ανδρών με ΣΔ. Πάντως, η επίδραση αυτή του ΣΔ δεν φάνηκε όσον αφορά στη συχνότητα OEM.²¹

Παρόμοια αποτελέσματα, που κατέδειξαν υπεροχή για το άρρεν φύλο όσον αφορά στον κίνδυνο ΑΕΕ, προέκυψαν από δύο μελέτες, μία από τη Φινλανδία και μία από τις ΗΠΑ. Η πρώτη έδειξε ότι ο κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν υψηλότερος στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες με ΣΔ και παρουσίαζε περαιτέρω αύξηση με την πάροδο της ηλικίας, αν και αυτή η διαφορά μεταξύ των δύο φύλων δεν ήταν σημαντική επί απουσίας ΣΔ. Πάντως, η διαφορά μεταξύ των δύο φύλων σχετικά με τον κίνδυνο ΣΝ ήταν μεγαλύτερη στα μη-διαβητικά απ' ό,τι στα διαβητικά άτομα.²² Στη δεύτερη μελέτη, σχετικά με τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά στην επίπτωση ΑΕΕ για ένα δεδομένο επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), ο κίνδυνος ΑΕΕ βρέθηκε υψηλότερος στους άρρενες. Η απόλυτη διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ήταν σημαντική μόνο για αρχικά επίπεδα HbA_{1c} <7% και <8% κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Εντούτοις, θετική συσχέτιση μεταξύ HbA_{1c} και καρδιαγγειακού κινδύνου βρέθηκε μόνο για τις γυναίκες με ΣΔ και παρέμεινε σημαντική μετά από διόρθωση για πιθανούς συμπαραγόντες, όπως κάπνισμα, κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), χαμηλής-πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-X), νεφρική λειτουργία, λήψη αντιυπερτασικής, υπολιπιδαιμικής και υπογλυκαιμικής αγωγής.²³ Πάντως, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, χρησιμοποιώντας δεδομένα από 64 μελέτες (775.385 άτομα), έδειξε υψηλότερο κίνδυνο θανατηφόρου και μη-θανατηφόρου ΑΕΕ στις γυναίκες με ΣΔ σε σύγκριση με τους άνδρες με ΣΔ [1,27 (95% CI: 1,10–1,46; I²=0%), χωρίς ενδείξεις σφάλματος δημοσίευσης.²⁴ Επιπλέον, σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη σε 17.510 Αφροαμερικανούς και 12.592

λευκούς ασθενείς με ΣΔ, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 φύλων όσον αφορά στον κίνδυνο για ΣΝ σε ένα δεδομένο επίπεδο HbA_{1c}.²⁵

Μία μόνο μελέτη υπάρχει που καταδεικνύει υψηλότερο απόλυτο καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες με ΣΔ. Πρόκειται για προοπτική μελέτη από την Ολλανδία, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔ χωρίς γνωστή ΚΑΝ. Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 4,7 έτη, το θήλυ φύλο συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου από ΚΑΝ σε σύγκριση με το άρρεν [πάνω από 3 φορές μεγαλύτερος σε απλή ανάλυση και περισσότερο από διπλάσιος μετά από έλεγχο για γνωστούς παράγοντες ΚΑΝ, όπως ηλικία, συστολική ΑΠ, ΔΜΣ, λόγος ΟΧ/υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-X), κάπνισμα, λευκωματουρία ή αμφιβληστροειδοπάθεια]. Εντούτοις, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στη μελέτη αυτή, όπως ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών (46 άνδρες, 21 γυναίκες) και το γεγονός ότι συμπεριέλαβε μόνο νορμοτασικούς ασθενείς με λευκωματιουρία.²⁶ Τα δεδομένα των μελετών που αφορούν διαφορές στον απόλυτο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας μεταξύ των φύλων με ΣΔ, συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Γίνεται φανερό από τα παραπάνω ότι υπεροχή των γυναικών όσον αφορά στον απόλυτο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας και θνησιμότητας δεν μπορεί να υποστηριχθεί από τα μέχρι στιγμής δεδομένα. Υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών και το βασικό ερώτημα για το αν υπάρχει ξεκάθαρη διαφορά στον

κίνδυνο ΚΑΝ μεταξύ των δύο φύλων σε μια δεδομένη γλυκαιμική κατάσταση δεν μπορεί να απαντηθεί ακόμα.

4. Διαφορές σε παράγοντες που πιθανώς συνεισφέρουν στη διαφορά καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των δύο φύλων με ΣΔ

Δεδομένης της αβεβαιότητας όσον αφορά στη διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών με ΣΔ και τον απόλυτο κίνδυνο ΚΑΝ, η εκτίμηση των διαφορών στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να είναι διαφωτιστική. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η οποιαδήποτε διαφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο μεταξύ ανδρών και γυναικών με ΣΔ δεν θα πρέπει να αποδοθεί στην απώλεια της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση, αφού η χρήση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης και, συγκεκριμένα, η συγχορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων με οξική μεδροξυπρογεστερόνη, δεν οδήγησε σε ελάττωση του κινδύνου ΚΑΝ σε γυναίκες με ΣΔ.²⁷

Ένα κοινό και μείζον εύρημα των περισσότερων μελετών είναι η επίδραση του φύλου στον επιπολασμό συγκεκριμένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (εκτός του ΣΔ). Δεδομένα από παλαιότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι οι παραδοσιακοί παράγοντες ΚΑΝ αποτελούν γενικά καλύτερους προγνωστικούς δείκτες ΚΑΝ στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες.²⁸ Φαίνεται ότι οι διαβητικές γυναίκες έχουν σε σοβαρότερο βαθμό διαταραχές στους παράγοντες ΚΑΝ από

Πίνακας 3. Δεδομένα μελετών σχετικά με τον απόλυτο (συμβάματα/1000 άτομα/10 έτη) ή σχετικό κίνδυνο θανάτου από ΚΑΝ μεταξύ διαβητικών φύλων (οι περισσότερες μετά από διόρθωση για παράγοντες ΚΑΝ).

Μελέτες	ΑΚ σε άνδρες με ΣΔ	ΑΚ σε άνδρες χωρίς ΣΔ	ΑΚ σε γυναίκες με ΣΔ	ΑΚ σε γυναίκες χωρίς ΣΔ	ΣΚ σε άνδρες με ΣΔ/άνδρες χωρίς ΣΔ	ΣΚ σε γυναίκες με ΣΔ/γυναίκες χωρίς ΣΔ
Barrett-Connor E et al ⁵	108	53	87	13	2,4	3,5
Juutilainen A et al ¹⁷	363	116	316	18	2,8	9,5
Kalyani RR et al ¹²					1,17	3,61
GeneSTAR ¹²	12,86	11,22	17,65	4,27		
MESA ¹²	9,71	5,64	7,34	1,66		
NHANES ¹²	1,83	0,88	2,37	0,40		
Vidal-Pérez R et al ¹⁸	91		6			
Pan WH et al ¹⁹	122	25	31	5	3,8	4,7
Zandbergen AA et al ²⁶	277		810			

Συντομογραφίες: ΑΚ: απόλυτος κίνδυνος, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος, ΣΝ: στεφανιαία νόσος.

τις μη-διαβητικές γυναίκες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες διαφορές στους άνδρες, ή το μέγεθος της επίδρασης των παραγόντων αυτών στη θνητότητα από ΚΑΝ είναι πιθανώς μεγαλύτερο στις γυναίκες με ΣΔ απ' ό,τι στους αντίστοιχους άνδρες.²⁰ Συγκεκριμένα, αρκετές παράμετροι, όπως BMI, ΟΧ, LDL-X, απολιποπρωτεΐνη Β (apoB), τριγλυκερίδια, μικρά-πυκνά μόρια LDL (που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη) φαίνεται να αποτελούν καλύτερους προγνωστικούς δείκτες των σχετιζομένων με ΣΔ συμβαμάτων από ΣΝ στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες.²⁹⁻³² Επιπλέον, υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα και όσον αφορά στους παράγοντες πήξης (υψηλότερα επίπεδα παράγοντα VIII), αυξημένη γλυκόζη αίματος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (υψηλότερα επίπεδα αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου), δείκτες φλεγμονής, όπως υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων.^{28,33} Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα βρέθηκε σημαντική όσον αφορά στους παράγοντες αυτούς, γεγονός που καταδεικνύει προδιάθεση για αυξημένο απόλυτο κίνδυνο στις γυναίκες.^{29,32} Αντικρουόμενα στοιχεία υπάρχουν όσον αφορά στη σημαντικότητα άλλων παραγόντων ΚΑΝ, όπως περίμετρος μέσης, HDL-X, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL-X), λιποπρωτεΐνη άλφα [Lp(a)], συστολική και διαστολική ΑΠ.^{17,29,32,34-38} Σχετικά με τον μεταβολισμό των λιπιδίων, αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν παρατηρηθεί διαφορές στα σχετικά ρυθμιστικά της ινσουλινοαντίστασης γονίδια, όπως υψηλότερη έκφραση της fatty acid translocase (FAT)/CD36, της σύνθεσης των λιπαρών οξέων και της γλυκερολ-3-φωσφορικής ακυλτρανσφεράσης σε μελέτες σε ανθρώπους και πειραματόζωα.^{39,40} Αυτά τα χαρακτηριστικά καταδεικνύουν σχετικά χαμηλή ικανότητα χρησιμοποίησης υποστρώματος μαζί με υψηλή ικανότητα πρόσληψης και σύνθεσης λιπαρών οξέων στα θήλαα άτομα, οδηγώντας σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης λιπώδους διήθησης ήπατος,^{39,40} η οποία θεωρείται τελευταία ως ανεξάρτητος παράγοντας ΚΑΝ.⁴¹ Δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτές οι διαφορές επηρεάζονται επίσης από την εμμηνόπαυση, αφού δεν είναι ξεκαθαρισμένο αν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν πράγματι χειρότερο λιπιδαιμικό προφίλ από τους άνδρες ίδιας ηλικίας, αν και αυτό γίνεται περισσότερο αθηρογόνο κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση.⁴²⁻⁴⁴

Υψηλότερα επίπεδα υψηλής-ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) έχουν επίσης αναφερθεί στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες με ΣΔ, γεγονός το οποίο μπορεί να αποτελεί άλλον έναν παθογενετικό μηχανισμό για τον πιθανώς αυξημένο καρδιαγ-

γειακό κίνδυνο στις πρώτες.^{32,45} Η σημασία της hsCRP στον κίνδυνο ΚΑΝ υποστηρίχθηκε σθεναρά μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης JUPITER σχετικά με την επίδραση της μείωσης των επιπέδων της hsCRP από τη χορήγηση ροσουβαστατίνης στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.⁴⁶ Επιπλέον, μια ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ της επασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών [coronary artery calcification (CAC), έναν δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης] και της hsCRP, έχει παρατηρηθεί στις γυναίκες σχετικά με τους άνδρες με ΣΔ.⁴⁷ Αυξημένη συστηματική φλεγμονή στις διαβητικές γυναίκες έχει επίσης δειχθεί από τις διαφορές στα επίπεδα του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 [interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA)] και της αδιπονεκτίνης σε σύγκριση με τους διαβητικούς άνδρες.⁴⁵

Μια άλλη εξήγηση για τη διαφορά ανάμεσα στα δύο διαβητικά φύλα σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που θα μπορούσε να προταθεί είναι η χαμηλότερη συμμόρφωση στη θεραπεία που παρατηρείται στις γυναίκες,^{35,48} καθώς και το γεγονός ότι οι γυναίκες επιτυγχάνουν σε μικρότερο βαθμό τους θεραπευτικούς στόχους που έχουν τεθεί για τα λιπίδια και την ΑΠ^{34,49-52} ή ότι έχουν συχνότερα περισσότερους από έναν παράγοντες ΚΑΝ.⁵³ Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τη διαφορά στην επίτευξη του στόχου της HbA_{1c}.^{17, 50-52} Σε μια μελέτη, το 46,6% των διαβητικών γυναικών δεν επέτυχαν τον στόχο της συστολικής ΑΠ σε σύγκριση με το 41,2% των διαβητικών ανδρών. Τα αντίστοιχα ποσοστά αποτυχίας στην επίτευξη του στόχου LDL-X ήταν 28,3% και 22,4%.⁵² Επίσης, οι άνδρες με ΣΔ φαίνεται να λαμβάνουν συχνότερα ασπιρίνη, στατίνες ή αντιυπερτασικά φάρμακα απ' ό,τι οι γυναίκες με ΣΔ (τα ποσοστά συνταγογράφησης στατίνης στις γυναίκες.^{54,55} Παρόμοια ευρήματα έχουν ανακοινωθεί από τη μελέτη UKPDS, στην οποία οι διαβητικές γυναίκες ήταν λιγότερο πιθανό να χρησιμοποιήσουν ασπιρίνη απ' ό,τι οι αντίστοιχοι άνδρες.⁵⁶ Μια ανάλυση της βάσης δεδομένων της GPRD έδειξε επίσης ότι οι γυναίκες με ΣΔ είχαν επανειλημμένα χειρότερη ρύθμιση λιπιδίων και ήταν λιγότερο πιθανό να λάβουν στατίνη απ' ό,τι οι αντίστοιχοι άνδρες.⁵⁷

Όσον αφορά στον ΣΔ καθ'αυτόν, αντικρουόμενα στοιχεία υπάρχουν σχετικά με τη σημασία της HbA_{1c} ως παράγοντα ΚΑΝ μεταξύ των δύο φύλων.^{28,30} Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι κάθε 1% αύξηση από τα αρχικά επίπεδα της HbA_{1c} σχετίζεται με κατά 5% αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ στις γυναίκες και 1% στους άνδρες με ΣΔ.²⁴ Πάντως, τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης ΚΑΝ στις γυναίκες

με ΣΔ από τους αντίστοιχους άνδρες.^{58,59} Οι διαβητικές γυναίκες έχουν επίσης υψηλότερα επίπεδα τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs), που θεωρούνται άλλος ένας προγνωστικός δείκτης ΚΑΝ.⁶⁰ Επιπροσθέτως, ο ΣΔ φαίνεται ότι έχει περισσότερο επιβλαβή δράση στο ενδοθήλιο στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες, αφού σχετίζεται με αυξημένη έκφραση ή ενεργοποίηση των υποδοχέων των οιστρογόνων (ER) β έναντι των ERα, γεγονός το οποίο οδηγεί σε αυξημένο οξειδωτικό stress και προφλεγμονώδη κατάσταση.⁶¹ Άλλες παράμετροι που πιθανώς συνεισφέρουν στην παρατηρούμενη διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα όσον αφορά στον κίνδυνο ΚΑΝ, είναι η διαφορά στις επεμβατικές στρατηγικές (όπως η οξεία επαναιμάτωση μετά από ΟΕΜ με άνοδο του ST διαστημάτος)⁶² και διαφορές σε ειδικές καταστάσεις, όπως νεφρική ανεπάρκεια⁵⁰ και ρευματικές παθήσεις (συστηματικός ερυθρεμάτωδης λύκος, ΣΕΛ),⁶³ οι οποίες θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη. Συγκεκριμένα, η ΚΑΝ είναι συχνότερη στους άνδρες με ΣΔ και νεφρική ανεπάρκεια σε σύγκριση με τις γυναίκες, αν και οι τελευταίες έχουν χειρότερο προφίλ παραγόντων ΚΑΝ και επιτυγχάνουν δυσκολότερα τους θεραπευτικούς στόχους για τα λιπίδια, HbA_{1c} και ΑΠ.⁵⁰ Παρομοίως, η ΚΑΝ είναι συχνότερη στους άνδρες με ΣΕΛ σε σύγκριση με τις αντίστοιχες γυναίκες, αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα.⁶³ Τέλος, πιθανό ρόλο στη διαφορά ΚΑΝ ανάμεσα στα δύο διαβητικά φύλα παίζουν άλλοι παράγοντες, όπως: η χειρότερη μορφή νευροπάθειας του αυτόνομου συστήματος στις γυναίκες,⁶⁴ διαφορά στην εκδήλωση συμπτωμάτων (περισσότερο άτυπη και σιωπηλή συμπτωματολογία στις γυναίκες)⁶⁵ και στην κορυφαία ικανότητα άσκησης.⁶⁶

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, φαίνεται να υπάρχει διαφορά στο προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου στις διαβητικές γυναίκες σε σύγκριση με τους αντίστοιχους άνδρες, όπως καταδεικνύεται από το χειρότερο λιπιδαιμικό προφίλ, τους δείκτες συστηματικής φλεγμονής, τη χειρότερη συμμόρφωση στη θεραπεία και επίτευξη θεραπευτικών στόχων, καθώς και τη διαφορετική επίδραση του ΣΔ στο ενδοθήλιο. Μένει να επιβεβαιωθεί εάν αυτές οι διαφορές μεταφράζονται και σε μεγαλύτερο απόλυτο κίνδυνο ΚΑΝ στις γυναίκες.

5. Διαφορές στον καρδιαγγειακό κίνδυνο μεταξύ φύλων σε καταστάσεις προδιαβήτη

Όσον αφορά στον προδιαβήτη, τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τις διαφορές στον απόλυτο ή σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας μεταξύ φύλων

είναι λίγα. Οι περισσότερες σχετικές μελέτες αναφέρονται περισσότερο στον επιπολασμό των παραγόντων ΚΑΝ και δεικτών αθηροσκληρωτικής νόσου στα καρδιαγγειακά συμβάματα ή τη θνητότητα ΚΑΝ. Επιπλέον, έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί ορισμοί του όρου «προδιαβήτη», είτε ως διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (impaired fasting glucose, IFG) είτε ως διαταραχή ανοχής γλυκόζης (impaired glucose tolerance, IGT) ή και τα δύο. Η σημαντικότερη μελέτη δημοσιεύθηκε πριν από μία δεκαετία και επέκτεινε το θέμα της διαφοράς μεταξύ φύλων όσον αφορά στη θνητότητα από κάθε αιτία και από ΚΑΝ, σε διάφορα επίπεδα υπεργλυκαιμίας. Σε πληθυσμό 8172 ανδρών και 9407 γυναικών χωρίς ιστορικό ΣΔ και μέσο χρόνο παρακολούθησης 8,3 έτη, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε μια δεδομένη γλυκαιμική κατάσταση ο απόλυτος κίνδυνος ήταν υψηλότερος στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες, αλλά η διαφορά αυτή ελαττωνόταν κατά τη μετάβαση από τη νορμογλυκαιμία στην IFG/IGT και στον νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ. Ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας στις γυναίκες με ΣΔ σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης ήταν υψηλότερος από τον αντίστοιχο κίνδυνο στους άνδρες.⁶⁷ Μια άλλη μελέτη που διερεύνησε για τυχόν διαφορές μεταξύ φύλων όσον αφορά στους δείκτες αθηροσκληρωτικής νόσου σε νορμογλυκαιμία, IFG/IGT και ΣΔ, έδειξε ότι οι γυναίκες είχαν υψηλότερα επίπεδα αδιπνεκτίνης από τους άνδρες και στις τρεις αυτές καταστάσεις, ενώ τα επίπεδα των δεικτών hsCRP και IL-RA ήταν χαμηλότερα σε καταστάσεις προδιαβήτη και ΣΔ.⁴⁵

Όσον αφορά στις διαφορές μεταξύ φύλων στον σχετικό κίνδυνο σε καταστάσεις προδιαβήτη, μια μεγάλη προοπτική μελέτη (επτά έτη παρακολούθησης) έδειξε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρων συμβαμάτων από ΚΑΝ και ΣΝ στις γυναίκες με IGT σε σύγκριση με εκείνες με νορμογλυκαιμία, διαφορά που δεν φάνηκε στους αντίστοιχους άνδρες (σχετικός κίνδυνος για ΚΑΝ και ΣΝ: 2,6 και 2,9, αντίστοιχα).⁶⁸ Μια άλλη μελέτη έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ γλυκόζης νηστείας και CAC. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με IFG είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμονόμηση CAC, ειδικά οι άνδρες, αλλά όταν χρησιμοποιήθηκε η 75η εκατοστιαία θέση (διορθωμένη για φύλο και ηλικία) ως όριο για τη CAC, η συσχέτιση έγινε ισχυρότερη στις γυναίκες.⁶⁹ Παρομοίως, η IFG φαίνεται να συσχετίζεται σθεναρά με τον κίνδυνο ΚΑΝ στις γυναίκες, σε αντίθεση με τους άνδρες, αφού ο σχετικός κίνδυνος επανεμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από ΟΕΜ βρέθηκε διπλάσιος στις γυναίκες με IFG σε σύγκριση με εκείνες με νορμογλυ-

καιμία (HR: 1,96), ενώ στους αντίστοιχους άνδρες δεν βρέθηκε τέτοια συσχέτιση.⁷⁰

Όσον αφορά στους παράγοντες ΚΑΝ και τους δείκτες αθηροσκλήρωσης, η μετάβαση από τον προδιαβήτη στον ΣΔ σχετίζεται με αυξημένα ΒΜΙ, ΑΠ, επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και τριγλυκεριδίων, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα HDL-X, διαφορές που είναι μεγαλύτερες στις γυναίκες.⁷¹ Επιπρόσθετα, έχει δείχθει ότι οι γυναίκες που μεταβαίνουν από την κατάσταση της νορμογλυκαιμίας στον προδιαβήτη έχουν χειρότερη ενδοθηλιακή λειτουργία από εκείνες που παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης, όπως καταδεικνύουν τα υψηλότερα επίπεδα δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας (E-σελεκτίνη και διαλυτό ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1), ινωδόλυσης/θρόμβωσης (αναστολέας ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1) και hsCRP, καθώς και τα χαμηλότερα επίπεδα αδιπνεκτίνης. Αυτές οι διαφορές δεν βρέθηκαν σημαντικές στους άνδρες, εκτός από τα επίπεδα της hsCRP, αν και ήταν χαμηλότερα από τα αντίστοιχα των γυναικών.⁷² Άλλος ένας μηχανισμός που πιθανώς συμβάλλει στον αυξημένο σχετικό κίνδυνο ΚΑΝ στις γυναίκες με προδιαβήτη, μπορεί να είναι η αυξημένη μάζα και πάχυνση της αριστεράς κοιλίας που εμφανίζεται με την επιδείνωση της δυσανεξίας της γλυκόζης, η οποία είναι πιο εκσεσημασμένη στις γυναίκες.⁷³

Φαίνεται, λοιπόν, ότι σε καταστάσεις προδιαβήτη υπάρχει διαφορά μεταξύ φύλων η οποία συνίσταται σε υψηλότερο σχετικό κίνδυνο και συχνότητα παραγόντων ΚΑΝ στις γυναίκες, καθώς και δομικές μεταβολές της καρδιάς, αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα.

6. Περιορισμοί των μελετών

Υπάρχουν δύο μείζονα ζητήματα σχετικά με τη σχέση ΣΔ και ΚΑΝ στις γυναίκες. Το πρώτο είναι: ποιος είναι ο απόλυτος κίνδυνος στις γυναίκες με ΣΔ σε σύγκριση με τους άνδρες με ΣΔ; Το δεύτερο είναι: υπάρχει ειδική αλληλεπίδραση ανάμεσα στο θήλυ φύλο και τον ΣΔ ώστε να αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος περισσότερο από αυτόν που έχουν οι άνδρες με ΣΔ; Για την επίλυση των ζητημάτων αυτών και την εξαγωγή όσο το δυνατό ασφαλέστερων συμπερασμάτων για τις διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών με ΣΔ είναι αναγκαίος ο διαχωρισμός των μελετών που αναφέρονται σε κίνδυνο ΚΑΝ σε ασθενείς με ΣΔ σχετικά με εκείνους χωρίς ΣΔ από τις μελέτες εκείνες που αναφέρονται σε απόλυτο κίνδυνο ΚΑΝ. Αυτές οι συγκρίσεις θα πρέπει να λάβουν υπόψη τυχόν διαφορές σε παράγοντες κινδύνου που πιθανώς να συνεισφέρουν στις

παρατηρούμενες διαφορές στον σχετικό και απόλυτο κίνδυνο ΚΑΝ ανάμεσα στα δύο φύλα. Πάντως, μια πιο ξεκάθαρη εκτίμηση του βαθμού στον οποίο το θήλυ φύλο αλληλεπιδρά με τον ΣΔ στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου θα εξαχθεί από τη σύγκριση των απόλυτων κινδύνων ΚΑΝ μεταξύ ανδρών και γυναικών για το ίδιο επίπεδο γλυκαιμίας, μετά από έλεγχο για άλλους παράγοντες κινδύνου.

7. Συμπεράσματα

Αυξημένος σχετικός κίνδυνος συμβαμάτων και θανάτου από ΚΑΝ φαίνεται ότι υπάρχει στις γυναίκες με ΣΔ (σε σύγκριση με εκείνες χωρίς ΣΔ) σε σχέση με τους άνδρες με ΣΔ. Πάντως αυτή η διαφορά στον σχετικό κίνδυνο δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο ΣΔ έχει ειδική αλληλεπίδραση με το θήλυ φύλο, η οποία να οδηγεί σε αύξηση του απόλυτου κινδύνου ΚΑΝ. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ίδια η διάγνωση ΣΔ μπορεί να συσχετίζεται με παράγοντες που οδηγούν σε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι πιθανό, επίσης, οι κλινικοί γιατροί να συνταγογραφούν λιγότερο συχνά αντιυπερτασικά ή υπολιπιδαιμικά φάρμακα στις γυναίκες (έχοντας στο μυαλό την ενδεχόμενη υψηλότερη προστασία από ΚΑΝ) ή οι ίδιες οι γυναίκες να εμφανίζουν χαμηλότερη συμμόρφωση στη θεραπεία αυτή. Αντικρουόμενα στοιχεία όμως υπάρχουν σχετικά με τις διαφορές που αφορούν στον απόλυτο κίνδυνο ΚΑΝ μεταξύ των δύο φύλων. Είναι πιθανό επίσης αυτό να οφείλεται στο γεγονός ότι για να πληρούν τα κριτήρια του ΣΔ, οι γυναίκες ίσως χρειάζονται περισσότερο χρόνο κατά τη μετάβαση από την κατάσταση νορμογλυκαιμίας σε κατάσταση προδιαβήτη ή ΣΔ, γεγονός που μπορεί να οδηγεί σε συσσώρευση άλλων σημαντικών παραγόντων ΚΑΝ. Είναι επίσης πιθανό η διάγνωση του ΣΔ να οδηγεί στην επιλογή γυναικών που βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ή ότι ο κίνδυνος ΚΑΝ στις γυναίκες με ΣΔ αντιμετωπίζεται λιγότερο επιθετικά από τον αντίστοιχο των ανδρών. Για την επίλυση των ζητημάτων αυτών κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή μελετών που θα λαμβάνουν υπόψη το εύρος των διαφόρων παραγόντων κινδύνου (ειδικά αυτούς που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη), που θα εκτιμούν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ανάλογα με το πραγματικό επίπεδο υπεργλυκαιμίας (αφού γίνει διόρθωση για άλλους συμπαράγοντες όπως ηλικία ή διάρκεια του ΣΔ), θα λαμβάνουν υπόψη τον επιπολασμό ΣΔ και ΚΑΝ στον υπό μελέτη πληθυσμό και, τέλος, θα καταγράφουν τα δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση των υπολοίπων παραγόντων ΚΑΝ.

Βιβλιογραφία

- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006, 332:73–78
- Woodward M, Zhang X, Barzi F et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 2003, 26:360–366
- Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999, 99:1165–1172
- Heyden S, Heiss G, Bartel AG et al. Sex differences in coronary mortality among diabetics in Evans County, Georgia. *J Chronic Dis* 1980, 33:265–273
- Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991, 265:627–631
- Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983, 118:489–496
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979, 2:120–126
- Ogita M, Miyauchi K, Dohi T et al. Gender-based outcomes among patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Int Heart J* 2011, 52:348–352
- Lee WL, Cheung AM, Cape D et al. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000, 23:962–968
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014, 57:1542–1551
- Liang H, Vallarino C, Joseph G et al. Increased Risk of Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study Using the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2014, 37:1329–1337
- Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care* 2014, 37:830–838
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T et al. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005, 28:2901–2907
- Natarajan S, Liao Y, Cao G et al. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003, 163:1735–1740
- Anand SS, Islam S, Rosengren A et al; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008, 29:932–940
- Becker A, Bos G, de Vegt F et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003, 24:1406–1413
- Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S et al. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004, 27:2898–2904
- Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L et al; Barbanza Group. Sex does not influence prognosis in diabetic patients. The Barbanza Diabetes study. *Rev Esp Cardiol* 2010, 63:170–180
- Pan WH, Cedres LB, Liu K et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol* 1986, 123:504–516
- Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002, 162:1737–1745
- Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996, 28:323–333
- Hyvärinen M, Tuomilehto J, Laatikainen T et al. The impact of diabetes on coronary heart disease differs from that on ischaemic stroke with regard to the gender. *Cardiovasc Diabetol* 2009, 8:17
- Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R et al. Sex differences in the risk of stroke and HbA_{1c} among diabetic patients. *Diabetologia* 2014, 57:918–926
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014, Mar 6 (Epub ahead of print)
- Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R et al. HbA_{1c} and coronary heart disease risk among diabetic patients. *Diabetes Care* 2014, 37:428–35
- Zandbergen AA, Sijbrands EJ, Lamberts SW et al. Normotensive women with type 2 diabetes and microalbuminuria are at high risk for macrovascular disease. *Diabetes Care* 2006, 29:1851–1855
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003, 349:523–534
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al. Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons. The Framington Study. *JAMA* 1977, 238:497–499
- Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2012, 55:80–87
- Walden CE, Knopp RH, Wahl PW et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984, 311:953–959
- Sekerija M, Poljicanin T, Erjavec K et al. Gender differences in the control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes - a cross-sectional study. *Intern Med* 2012, 1:161–166
- Williams K, Tchernof A, Hunt KJ et al. Diabetes, abdominal adiposity, and atherogenic dyslipoproteinemia in women compared with men. *Diabetes* 2008, 57:3289–3296

33. Grimm RH Jr, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA* 1985, 254:1932–1937
34. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL et al. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation* 1994, 89:991–997
35. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D et al. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gender Med* 2010, 7:571–583
36. Tohidi M, Hataami M, Hadaegh F et al. Lipid measures for prediction of incident cardiovascular disease in diabetic and non-diabetic adults: results of the 8.6 years follow-up of a population based cohort study. *Lipids Health Dis* 2010, 9:6
37. Qasim AN, Martin SS, Mehta NN et al. Lipoprotein(a) is strongly associated with coronary artery calcification in type-2 diabetic women. *Int J Cardiol* 2011, 150:17–21
38. Tselmin S, Julius U, Müller G et al. Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein (a) - retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders. *Atherosclerosis* 2009, 10(Suppl):79–84
39. Ameen C, Linden D, Larsson BM et al. Effects of gender and GH secretory pattern on sterol regulatory element-binding protein-1c and its target genes in rat liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, 287:E1039–E1048
40. Simoneau JA, Veerkamp JH, Turcotte LP et al. Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *FASEB J* 1999, 13:2051–2060
41. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al; for the GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010, 376:1916–1922
42. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994, 35:779–792
43. Goh VH1, Tong TY, Mok HP et al. Differential impact of aging and gender on lipid and lipoprotein profiles in a cohort of healthy Chinese Singaporeans. *Asian J Androl* 2007, 9:787–794
44. Bittner V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54:2374–2375
45. Saltevo J, Kautiainen H, Vanhala M. Gender differences in adiponectin and low-grade inflammation among individuals with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes. *Gender Med* 2009, 6:463–470
46. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008, 359: 195–2207
47. Qasim AN, Budharaju V, Mehta NN et al. Gender differences in the association of C-reactive protein with coronary artery calcium in type-2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011, 74:44–50
48. Manteuffel M, Williams S, Chen W et al. Influence of Patient Sex and Gender on Medication Use, Adherence, and Prescribing Alignment with Guidelines. *J Women's Health (Larchmt)* 2014, 23:112–119
49. Kautzky-Willer A, Stich K, Hintersteiner J et al. Sex-specific differences in cardiometabolic risk in type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2013, 12:78
50. Penno G, Solini A, Bonora E et al; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 2013, 274:176–191
51. Ford ES. Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the US: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2008. *Diabetes Care* 2011, 34:1337–1343
52. Ferrara A, Mangione CM, Kim C et al; Translating Research Into Action for Diabetes Study Group. Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care* 2008, 31:69–74
53. Steingart RM, Packer M, Hamm P et al. for the Survival and Ventricular Enlargement Investigators, Sex differences in the management of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991, 325: 226–230
54. Tonstad S, Rosvold EO, Furu K et al. Undertreatment and overtreatment with statins: the Oslo Health Study 2000–2001. *J Intern Med* 2004, 255:494–502
55. Winston GJ, Barr RG, Carrasquillo O et al. Sex and racial/ethnic differences in cardiovascular disease risk factor treatment and control among individuals with diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2009, 32:1467–1469
56. Cull CA, Neil HA, Holman RR. Changing aspirin use in patients with type 2 diabetes in the UKPDS. *Diabet Med* 2004, 21:1368–1371
57. Hamilton FL, Bottle A, Vamos EP et al. Impact of a pay-for-performance incentive scheme on age, sex, and socioeconomic disparities in diabetes management in UK primary care. *J Ambul Care Manage* 2010, 33:336–349
58. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol and Metabol* 2006, 91:813–819
59. Barrett-Connor E. The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection. *Glob Heart* 2013, 8:2
60. Mook-Kanamori MJ, Selim MM, Takiddin AH et al. Ethnic and gender differences in advanced glycation end products measured by skin auto-fluorescence. *Dermatoendocrinology* 2013, 5:325–330.
61. Dantas AP, Fortes ZB, de Carvalho MH. Vascular Disease in Diabetic Women: Why Do They Miss the Female Protection? *Exp Diabetes Res* 2012, 2012:570598
62. Johnston N, Bornefalk-Hermansson A, Schenck-Gustafsson K et al. Do clinical factors explain persistent sex disparities in the use of acute reperfusion therapy in STEMI in Sweden and Canada? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013, 2:350–358

63. Crosslin KL, Wiginton KL. Sex differences in disease severity among patients with systemic lupus erythematosus. *Gender Med* 2011, 8:365–371
64. Yufu K, Takahashi N, Okada N et al. Gender difference in baroreflex sensitivity to predict cardiac and cerebrovascular events in type 2 diabetic patients. *Circulation J* 2011, 75:1418–1423
65. Arslanian-Engoren C, Patel A, Fang J et al. Symptoms of men and women presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2006, 98:1177–1181
66. Miller TM, Gilligan S, Herlache LL et al. Sex differences in cardiovascular disease risk and exercise in type 2 diabetes. *J Investigat Med* 2012, 60:664–670
67. Hu G; DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003, 46: 608–617
68. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998, 21:1236–1239
69. Moebus S, Stang A, Möhlenkamp S et al; Heinz Nixdorf Recall Study Group. Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population-based cohort—results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetologia* 2009, 52:81–89
70. Donahue RP, Dorn JM, Stranges S et al. Impaired fasting glucose and recurrent cardiovascular disease among survivors of a first acute myocardial infarction: evidence of a sex difference? The Western New York experience. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011, 21:504–511
71. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Relatively more atherogenic coronary heart disease risk factors in prediabetic women than in prediabetic men. *Diabetologia* 1997, 40:711–717
72. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB et al. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care* 2007, 30:354–359
73. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003, 107:448–454

Ημερομηνία Υποβολής 09/09/2014
Ημερομηνία Έγκρισης 14/11/2014