



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Divergències en l'abordatge terapèutic dels factors de risc cardiovascular en la població amb diabetis tipus 2 en funció del gènere

Anna Maria Ramirez Morros



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**

Divergències en l'abordatge terapèutic dels factors de risc cardiovascular en la població amb diabetis tipus 2 en funció del gènere

Memòria de tesi doctoral presentada per **Anna M^a Ramírez Morros** per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dídac Mauricio Puente:

Director del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Investigador del grup de recerca epidemiològica en diabetis des de l'atenció primària (DAP-CAT) i del centre d'investigació biomèdica en xarxa de diabetis i malalties metabòliques associades (CIBERDEM). Catedràtic del Departament de Medicina de la Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya.

Jordi Real Gatus:

Responsable de bioestadística del centre de validació clínica de solucions digitals de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Investigador del grup de recerca epidemiològica en diabetis des de l'atenció primària (DAP-CAT) i del centre d'investigació biomèdica en xarxa de diabetis i malalties metabòliques associades (CIBERDEM).

Tutoritzada per: **Josep Franch Nadal**

Metge de l'àrea bàsica de salut Raval Sud – CAP Drassanes, Barcelona. Investigador del grup de recerca epidemiològica en diabetis des de l'atenció primària (DAP-CAT) i del centre d'investigació biomèdica en xarxa de diabetis i malalties metabòliques associades (CIBERDEM).

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona. Novembre 2024.

Agraïments

Als meus directors de tesi per la seva dedicació i coneixements aportats. Al Dídac, per la paciència infinita en aquest llarg camí. Al Jordi pel seu seny estadístic. Al Josep, pel seu acompanyament i disponibilitat.

A la meva família per compartir tot aquest trajecte i ser-hi durant tot el temps.

A les companyes i amigues de feina que han compartit les diferents etapes i moments de la tesi, així com les companyes que han coincidit en el mateix camí i hem pogut compartir neguits.

A l'ICS / IDIAP Jordi Gol per haver-me donat l'oportunitat d'alliberar-me i poder dedicar-hi temps. D'altra manera hagués estat molt difícil.

A totes les persones usuàries de l'atenció primària que aporten les dades que donen valor a la recerca i que sense elles no seria possible de fer-la.

Finançament

Aquesta tesi doctoral ha estat realitzada amb l'ajuda de les beques d'alliberament que atorga l'Institut Català de la Salut (ICS) i la Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAP Jordi Gol):

- 2a beca ICS per a la Capacitació en Investigació i Realització del Doctorat a l'Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol – ICS 2019).
- 18è ajut ICS a l'impuls d'estratègies de recerca a l'atenció primària mitjançant la intensificació d'investigadors (IDIAP Jordi Gol – ICS 2021).

Índex

1.	ABREVIATURES I ACRÒNIMS.....	1
2.	ENUMERACIÓ DELS ARTICLES DE LA TESI.....	2
3.	RESUM.....	3
4.	RESUMEN.....	7
5.	ABSTRACT	11
6.	INTRODUCCIÓ	14
6.1.	DIABETIS MELLITUS TIPUS 2	14
6.1.1.	<i>Definició i etiopatogènia</i>	<i>14</i>
6.1.2.	<i>Epidemiologia</i>	<i>16</i>
6.1.3.	<i>Criteris diagnòstics</i>	<i>18</i>
6.1.4.	<i>Factors de risc de la DM2.....</i>	<i>19</i>
6.1.5.	<i>Complicacions de la diabetis</i>	<i>24</i>
6.1.6.	<i>Abordatge terapèutic de la DM2.....</i>	<i>28</i>
6.2.	HETEROGENEÏTAT DE LA DIABETIS EN FUNCIÓ DEL SEXE/GÈNERE	34
6.2.1.	<i>Aspectes biològics.....</i>	<i>34</i>
6.2.2.	<i>Aspectes psicosocials.....</i>	<i>36</i>
6.2.3.	<i>Estil de vida</i>	<i>37</i>
6.2.4.	<i>Factors de risc cardiovascular específics.....</i>	<i>38</i>
6.2.5.	<i>Malaltia cardiovascular</i>	<i>39</i>
6.2.6.	<i>Control i seguiment de la diabetis</i>	<i>39</i>
7.	HIPÒTESIS.....	41
7.1.	HIPÒTESI 1	41
7.2.	HIPÒTESI 2	41
7.3.	HIPÒTESI 3	41
8.	OBJECTIUS	42
8.1.	OBJECTIU 1.....	42
8.2.	OBJECTIU 2.....	42
8.3.	OBJECTIU 3.....	42
9.	MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS.....	43
9.1.	ARTICLE 1.....	43
9.2.	ARTICLE 2.....	65
9.3.	ARTICLE 3.....	80

10. DISCUSSIÓ	94
10.1. CARACTERÍSTIQUES BASALS DE LA DM2 EN FUNCIO DEL SEXE	94
10.2. CONTROL I ASSOLIMENT DELS FRCV EN FUNCIO DEL SEXE	97
10.3. PERCEPCIONS I EXPERIÈNCIES DE L'ABORDATGE DE LA DM2 EN FUNCIO DEL GÈNERE....	100
10.4. LIMITACIONS I FORTALESES	104
10.5. LÍNIES DE FUTUR	105
11. CONCLUSIONS	107
12. BIBLIOGRAFIA	108

1. Abreviatures i acrònims

DM	Diabetis mellitus
DM2	Diabetis mellitus tipus 2
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
ADA	Associació Americana de Diabetis
FR	Factors de risc
IMC	Índex de massa corporal
ESC	Societat Europea de Cardiologia
EASD	Associació Europea per l'estudi de la diabetis
FRCV	Factors de risc cardiovascular
HDL	Lipoproteïna d'alta densitat
LDL	Lipoproteïna de baixa densitat
c-LDL	Colesterol unit a lipoproteïna de baixa densitat
DPP-4	Dipeptidil peptidasa-4
arGLP-1	Agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1
iSGLT-2	inhibidors del co-transportador de sodi-glucosa de tipus 2
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
CV	Cardiovascular
SIDIAP	Sistema d'informació per al desenvolupament de la investigació en atenció primària

2. Enumeració dels articles de la tesi

Tesi en format de compendi de publicacions. La tesi consta de 3 objectius, i 3 articles.

Anna Ramírez-Morros, Josep Franch-Nadal, Jordi Real, Mònica Gratacòs, Didac Mauricio. Sex Differences in Cardiovascular Prevention in Type 2 Diabetes in a Real-World Practice Database. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11, 2196.

DOI: 10.3390/jcm11154492

Factor d'impacte 3.9. Quartil segons Scimago Journal Rank: Q1.

Anna Ramírez-Morros, Josep Franch-Nadal, Jordi Real, Queralt Miró-Catalina, Magdalena Bundó, Bogdan Vlachó, Didac Mauricio. Clinical characteristics and degree of cardiovascular risk factor control in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes in Catalonia. *Frontiers in Endocrinology*. 2024; 15: 1339879.

DOI: 10.3389/fendo.2024.1339879

Factor d'impacte 3.9. Quartil segons Scimago Journal Rank: Q1.

Anna Ramírez-Morros, Anna Berenguera, Laura Millaruelo, Pilar Buil-Cosiales, Carmen Gómez-García, Xavier Cos-Claramunt, Luis Ávila Lachica, Sara Artola, Jose Manuel Millaruelo, Didac Mauricio, Josep Franch-Nadal. Patient experiences of self-management in type 2 diabetes according to gender: A qualitative study.

DOI: 10.2147/PPA.S466931

Factor d'impacte 2.0. Quartil segons Scimago Journal Rank: Q2.

3. Resum

Divergències en l'abordatge terapèutic dels factors de risc cardiovascular en la població amb diabetis tipus 2 en funció del gènere.

La diabetis mellitus és una malaltia molt prevalent, afectant l'any 2021 uns 536,6 milions de persones que es preveu que augmenti fins a 783,2 milions l'any 2045. Aquest augment implicarà un increment de la despesa del 9,1% respecte l'any 2021. Segons la *International Diabetes Federation*, la prevalença de la diabetis és similar entre homes i dones. Malgrat això, hi ha més morts atribuïbles a la diabetis entre les dones que entre els homes (2,3 vs. 1,9 milions). Les metaanàlisis prèvies indiquen que la diabetis tipus 2 (DM2) incrementa el risc de patir malalties cardiovascular proporcionalment més en les dones més que en els homes. Concretament, respecte a la població sense diabetis, s'estima que el risc de patir malaltia coronària és un 44% més alt en les dones, i el de patir malaltia cerebrovascular ho és un 27% més. Altrament, alguns estudis han mostrat que les dones tenen un pitjor assoliment i control dels factors de risc cardiovascular (FRCV).

La present tesi doctoral descriu la caracterització fenotípica, el grau de control dels factors de risc cardiovascular (FRCV), i les experiències sobre la pròpia malaltia i l'autocura dels pacients amb diabetis tipus 2 (DM2) en funció del sexe i gènere. Per això, es van comparar les dones i els homes amb DM2 en un primer estudi transversal, un segon estudi observacional retrospectiu, i un tercer estudi qualitatiu.

En el primer estudi es va avaluar si el maneig farmacològic i el grau de control dels FRCV diferien entre dones i homes amb DM2 en una cohort de casos prevalents de Catalunya. Es va realitzar un aparellament de les condicions basals per tal d'obtenir dos grups homogenis comparables, i es van calcular les diferències absolutes i relatives de mitjanes i proporcions per quantificar les diferències entre sexes en el grau de

control dels FRCV i el maneig farmacològic. En els pacients sense malaltia cardiovascular (CV) prèvia, el grau d'assoliment del control dels lípids ($\text{LDL} < 100 \text{ mg/dL}$) va ser un 14,8% pitjor en les dones respecte els homes, malgrat estar més freqüentment tractades amb estatines (4,7%). L'assoliment combinat dels nivells òptims d'HbA1c ($\leq 7\%$), de pressió arterial ($\leq 140/90 \text{ mmHg}$), i de lípids ($\text{LDL} < 100 \text{ mg/dL}$) també va ser un 14,9% menor en dones respecte als homes. En els que tenien antecedents de malaltia cardiovascular, l'assoliment dels nivells òptims de pressió arterial ($\leq 140/90 \text{ mmHg}$) va ser un 4% més baix en les dones respecte els homes, tot i rebre un tractament antihipertensiu més intens amb ≥ 3 antihipertensius (5,3%). L'assoliment dels lípids ($\text{LDL} < 70 \text{ mg/dL}$) va ser un 27,7% pitjor en les dones respecte els homes, però la freqüència de prescripció hipolipemiant va ser similar en aquest cas.

En el segon estudi, es van comparar les característiques clíniques i el grau de control dels FRCV entre homes i dones amb DM2 de recent diagnòstic en una cohort de Catalunya, i se'n van analitzar els canvis 1 any després del diagnòstic. Per mesurar les diferències entre sexes en les característiques basals i el grau de control dels FRCV, es van calcular les diferències absolutes de mitjanes i proporcions. Per mesurar els canvis durant el primer any després del diagnòstic en el grau de control dels FRCV, es van estimar les diferències percentuals per cada individu. Les dones en el moment del diagnòstic de DM2 eren més grans i tenien un índex de massa corporal (IMC) més alt que els homes. En canvi, els homes eren més fumadors i consumien més alcohol que les dones. El perfil lipídic era més desfavorable en les dones que en els homes, al contrari que el control glucèmic que era millor en dones en el moment del diagnòstic. La consecució de l'objectiu lipídic va ser inferior en les dones que en els homes, principalment a l'any del diagnòstic, tant en els que no tenien malaltia CV prèvia ($\text{LDL} < 100 \text{ mg/dL}$; 20,9% dones vs 28,2% homes) com en els que ja tenien malaltia CV ($\text{LDL} < 70 \text{ mg/dL}$; 12,6% dones vs 20,9% homes). Al cap d'un any del diagnòstic, els canvis percentuals en l'assoliment dels FRCV van ser significativament inferiors

en les dones que en els homes. En els que no tenien malaltia CV prèvia, quant a deixar de fumar (1,8% vs 3,8%), millora del control glucèmic (19,5% vs. 27,8%) i assoliment del colesterol LDL<100mg/dL (11,2% vs. 14,6%). En els que ja tenien antecedents de malaltia CV, quant a deixar de fumar (1,7% en les dones i 4,5% en els homes), i en l'assoliment del colesterol LDL<70mg/dL (6,5% en les dones i 13,1% en els homes).

En el tercer estudi, es van explorar les diferències de gènere en els coneixements, actituds i comportaments relacionats amb el control i autocura de la DM2 en pacients d'atenció primària. Es va utilitzar un enfocament fenomenològic hermenèutic (metodologia basada en descriure i interpretar les experiències viscudes d'un fenomen concret) per recollir la informació dels participants en els diferents grups de discussió. Les dones, en general, expressaven més dificultat a l'hora d'acceptar el diagnòstic de DM2 mentre que els homes semblaven estar menys afectats al rebre el diagnòstic. Les dones atribuïen la causa de la diabetis a l'estrès i a situacions emocionals, en canvi els homes la relacionaven més amb conductes de risc. Les diferències de gènere eren evidents en els rols de cures i suports, els homes rebien més suport familiar, en canvi les dones prioritzaven les necessitats familiars abans que la seva autocura.

Com a conclusió, les diferències entre dones i homes amb DM2 en el control dels FRCV s'evidencien principalment en el perfil lipídic. Menys proporció de dones assoleix els nivells òptims de colesterol LDL. Aquestes diferències es van observar des de l'inici de la diabetis, especialment en prevenció primària, i en secundària en la malaltia més avançada. Les diferències de gènere es van observar en diverses dimensions de les experiències dels pacients amb DM2, especialment en aspectes relacionats amb les emocions, els sentiments i l'autocura. Les dones mostraven un major impacte emocional en el moment del diagnòstic i solien atribuir l'aparició de la diabetis a l'estrès emocional o a esdeveniments vitals, mentre que els homes tendien a veure el diagnòstic

amb menys gravetat i l'associaven més a conductes de risc. Per altra banda, les dones sovint tendien a prioritzar les necessitats familiars per sobre de la seva pròpia cura, fet que dificulta la seva autocura, mentre que els homes rebien més suport actiu de la família, especialment en aspectes com la dieta, la qual cosa en facilita la seva autocura.

4. Resumen

Divergencias en el abordaje terapéutico de los factores de riesgo cardiovascular en la población con diabetes tipo 2 en función del género.

La diabetes mellitus es una enfermedad muy prevalente, afectando en el año 2021 a unos 536,6 millones de personas, y se prevé que aumente hasta 783,2 millones en el año 2045. Este aumento implicará un incremento del gasto del 9,1% respecto al año 2021. Según la International Diabetes Federation, la prevalencia de la diabetes es similar entre hombres y mujeres. Sin embargo, hay más muertes atribuibles a la diabetes entre las mujeres que entre los hombres (2,3 vs. 1,9 millones). Los metaanálisis previos indican que la diabetes tipo 2 (DM2) incrementa el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares entre las mujeres más que en los hombres. Concretamente, se estima que el riesgo de padecer enfermedad coronaria es un 44% más alto en las mujeres, y el de sufrir enfermedad cerebrovascular es un 27% mayor. Además, algunos estudios han mostrado que las mujeres tienen un peor logro y control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

La presente tesis doctoral describe la caracterización fenotípica, el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y las experiencias sobre la propia enfermedad y el autocuidado de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) en función del sexo y género. Para ello, se compararon las mujeres y los hombres con DM2 en un primer estudio transversal, un segundo estudio observacional retrospectivo y un tercer estudio cualitativo.

En el primer estudio se evaluó si el manejo farmacológico y el grado de control de los FRCV diferían entre mujeres y hombres con DM2 en una cohorte de casos prevalentes de Cataluña. Se realizó un emparejamiento de las condiciones basales para obtener dos grupos homogéneos comparables y se calcularon las diferencias absolutas y relativas de

medias y proporciones para cuantificar las diferencias entre sexos en el grado de control de los FRCV y el manejo farmacológico. En los pacientes sin enfermedad cardiovascular (CV) previa, el grado de consecución de los lípidos ($\text{LDL} < 100 \text{ mg/dL}$) fue un 14,8% peor en las mujeres en comparación con los hombres, a pesar de ser tratadas más frecuentemente con estatinas (4,7%). La consecución combinada de los niveles óptimos de HbA1c ($\leq 7\%$), de presión arterial ($\leq 140/90 \text{ mmHg}$) y de lípidos ($\text{LDL} < 100 \text{ mg/dL}$) también fue un 14,9% menos alcanzada en las mujeres en comparación con los hombres. En aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular, la consecución de los niveles óptimos de presión arterial ($\leq 140/90 \text{ mmHg}$) fue un 4% más baja en las mujeres respecto a los hombres, a pesar de recibir un tratamiento antihipertensivo más intenso con ≥ 3 antihipertensivos (5,3%). La consecución de los lípidos ($\text{LDL} < 70 \text{ mg/dL}$) fue un 27,7% peor en las mujeres en comparación con los hombres, aunque la frecuencia de prescripción hipolipemiente fue similar en este caso.

En el segundo estudio se compararon las características clínicas y el grado de control de los FRCV entre hombres y mujeres con DM2 de reciente diagnóstico en una cohorte de Cataluña y se analizaron los cambios un año después del diagnóstico. Para medir las diferencias entre sexos en las características basales y el grado de control de los FRCV, se calcularon las diferencias absolutas de medias y proporciones. Para medir los cambios durante el primer año después del diagnóstico en el grado de control de los FRCV, se estimaron las diferencias porcentuales para cada individuo. Las mujeres en el momento del diagnóstico de DM2 eran mayores y tenían un índice de masa corporal (IMC) más alto que los hombres. En cambio, los hombres fumaban más y consumían más alcohol que las mujeres. El perfil lipídico era menos favorable en las mujeres que en los hombres, a diferencia del control glucémico, que favorecía a las mujeres en el momento del diagnóstico. La consecución del objetivo lipídico fue inferior en las mujeres en comparación con los hombres, especialmente al año del diagnóstico, tanto en aquellos sin

enfermedad CV previa (LDL<100mg/dL; 20,9% mujeres vs 28,2% hombres) como en aquellos con antecedentes de enfermedad CV (LDL<70mg/dL; 12,6% mujeres vs 20,9% hombres). Un año después del diagnóstico, los cambios porcentuales en la consecución de los FRCV fueron significativamente inferiores en las mujeres en comparación con los hombres. En los que no tenían enfermedad CV previa, en cuanto a dejar de fumar (1,8% vs 3,8%), mejora del control glucémico (19,5% vs 27,8%) y consecución del colesterol LDL<100mg/dL (11,2% vs 14,6%). En los que ya tenían antecedentes de enfermedad CV, en cuanto a dejar de fumar (1,7% en las mujeres y 4,5% en los hombres) y en la consecución del colesterol LDL<70mg/dL (6,5% en las mujeres y 13,1% en los hombres). En el tercer estudio se exploraron las diferencias de género en los conocimientos, actitudes y comportamientos relacionados con el control y autocuidado de la DM2 en pacientes de atención primaria. En el tercer estudio se exploraron las diferencias de género en los conocimientos, actitudes y comportamientos relacionados con el control y autocuidado de la DM2 en pacientes de atención primaria. Se utilizó un enfoque fenomenológico hermenéutico (metodología basada en describir e interpretar las experiencias vividas de un fenómeno concreto) para recopilar la información de los participantes en los diferentes grupos de discusión. Las mujeres, en general, expresaban más dificultad para aceptar el diagnóstico de DM2, mientras que los hombres parecían estar menos afectados al recibir el diagnóstico. Las mujeres atribuían la causa de la diabetes al estrés y a situaciones emocionales, mientras que los hombres la relacionaban más con conductas de riesgo. Las diferencias de género eran evidentes en los roles de cuidados y apoyos, los hombres recibían más apoyo familiar, mientras que las mujeres priorizaban las necesidades familiares antes que su propio autocuidado.

Como conclusión, las diferencias entre mujeres y hombres con DM2 en el control de los FRCV se evidencian principalmente en el perfil lipídico. Las mujeres presentaban más dificultades para alcanzar niveles óptimos de colesterol LDL. Estas diferencias se observaron desde el inicio de la

diabetes, especialmente en prevención primaria, y en prevención secundaria en la enfermedad más avanzada. Las diferencias de género se observaron en varias dimensiones de las experiencias de los pacientes con DM2, especialmente en aspectos relacionados con las emociones, los sentimientos y el autocuidado. Las mujeres mostraron un mayor impacto emocional en el momento del diagnóstico y solían atribuir la aparición de la diabetes al estrés emocional o a hechos vitales, mientras que los hombres tendían a ver el diagnóstico con menor gravedad y lo asociaban más a conductas de riesgo. Por otro lado, las mujeres a menudo priorizaban las necesidades familiares sobre su propio cuidado, lo que complica su autocuidado, mientras que los hombres recibían más apoyo activo de su familia, especialmente en el ámbito de la dieta, lo cual facilita su autocuidado.

5. Abstract

Differences in the therapeutic approach to cardiovascular risk factors in the population with type 2 diabetes based on gender.

Diabetes mellitus is a highly prevalent disease, affecting around 536.6 million people in 2021, with numbers expected to rise to 783.2 million by 2045. This increase will entail a 9.1% rise in spending compared to 2021. According to the International Diabetes Federation, the prevalence of diabetes is similar between men and women. However, there are more deaths attributable to diabetes among women than among men (2.3 vs. 1.9 million). Previous meta-analyses indicate that type 2 diabetes (T2D) increases the risk of cardiovascular disease among women more than it does among men. Specifically, it is estimated that the risk of coronary heart disease is 44% higher in women, and the risk of cerebrovascular disease is 27% higher. Additionally, some studies have shown that women have poorer achievement and control of cardiovascular risk factors (CVRF).

The present doctoral thesis describes the phenotypic characterization, the degree of control of cardiovascular risk factors (CVRF), and the experiences regarding the disease and self-care among patients with type 2 diabetes (T2DM) based on sex and gender. For this purpose, women and men with T2DM were compared in a first cross-sectional study, a second retrospective observational study, and a third qualitative study.

In the first study, the pharmacological management and degree of control of CVRF were evaluated to determine if they differed between women and men with T2DM in a cohort of prevalent cases from Catalonia. Baseline conditions were matched to obtain two comparable homogeneous groups, and absolute and relative differences in means and proportions were calculated to quantify sex differences in the degree of CVRF control and pharmacological management. Among patients without prior cardiovascular (CV) disease, the recommended lipid target ($LDL < 100$

mg/dl) was achieved 14.8% less in women than in men, despite women being more frequently treated with statins (4.7%). The combined achievement of optimal levels of HbA1c ($\leq 7\%$), blood pressure ($\leq 140/90$ mmHg), and lipids (LDL <100 mg/dl) was also 14.9% lower in women compared to men. Among those with a history of CV disease, the achievement of optimal blood pressure levels ($\leq 140/90$ mmHg) was 4% lower in women than in men, despite receiving more intensive antihypertensive treatment with ≥ 3 antihypertensive drugs (5.3%). The achievement of lipid levels (LDL <70 mg/dl) was 27.7% lower in women compared to men, although the frequency of lipid-lowering prescriptions was similar in this case.

In the second study, clinical characteristics and the degree of control of CVRF were compared between men and women with newly diagnosed T2DM in a cohort from Catalonia, and changes were analysed one year after diagnosis. To measure sex differences in baseline characteristics and CVRF control, absolute differences in means and proportions were calculated. To assess changes during the first year after diagnosis in CVRF control, percentage differences were estimated for each individual. At the time of T2DM diagnosis, women were older and had a higher body mass index (BMI) than men. Conversely, men were more likely to smoke and consumed more alcohol than women. The lipid profile was less favourable in women compared to men, whereas glycaemic control favoured women at the time of diagnosis. The achievement of the lipid target was lower in women compared to men, especially one year after diagnosis, both in those without prior CV disease (LDL <100 mg/dl; 20.9% of women vs. 28.2% of men) and in those with a history of CV disease (LDL <70 mg/dl; 12.6% of women vs. 20.9% of men). One year after diagnosis, percentage changes in CVRF achievement were significantly lower in women than in men. Among those without prior CV disease, differences were observed in smoking cessation (1.8% vs. 3.8%), improved glycaemic control (19.5% vs. 27.8%), and achievement of LDL cholesterol <100 mg/dl (11.2% vs. 14.6%). Among those with a history of

CV disease, differences were noted in smoking cessation (1.7% in women vs. 4.5% in men) and achievement of LDL cholesterol <70 mg/dl (6.5% in women vs. 13.1% in men).

In the third study, gender differences in knowledge, attitudes, and behaviours related to T2DM control and self-care were explored among primary care patients. A hermeneutic phenomenological approach (a methodology based on describing and interpreting lived experiences of a specific phenomenon) was used to gather information from participants in various discussion groups. In general, women expressed more difficulty in accepting the T2DM diagnosis, while men appeared to be less affected upon receiving the diagnosis. Women attributed the cause of diabetes to stress and emotional situations, whereas men associated it more with risk behaviours. Gender differences were evident in caregiving and support roles; men received more family support, while women prioritized family needs over their own self-care.

In conclusion, sex differences in CVRF control among T2DM patients were mainly evident in the lipid profile. Women experienced more difficulty achieving optimal LDL cholesterol levels. These differences were observed from the onset of diabetes, particularly in primary prevention, and in secondary prevention in more advanced disease stages. Gender differences were observed across various dimensions of the experiences of patients with T2DM, especially in aspects related to emotions, feelings, and self-care. Women showed a greater emotional impact at the time of diagnosis and tended to attribute the onset of diabetes to emotional stress or life events, whereas men tended to view the diagnosis with less severity and associated it more with risk behaviours. On the other hand, women often prioritized family needs over their own care, which complicates their self-care, whereas men received more active support from their family, especially in the area of diet, which facilitates their self-care.

6. Introducció

6.1. Diabetis mellitus tipus 2

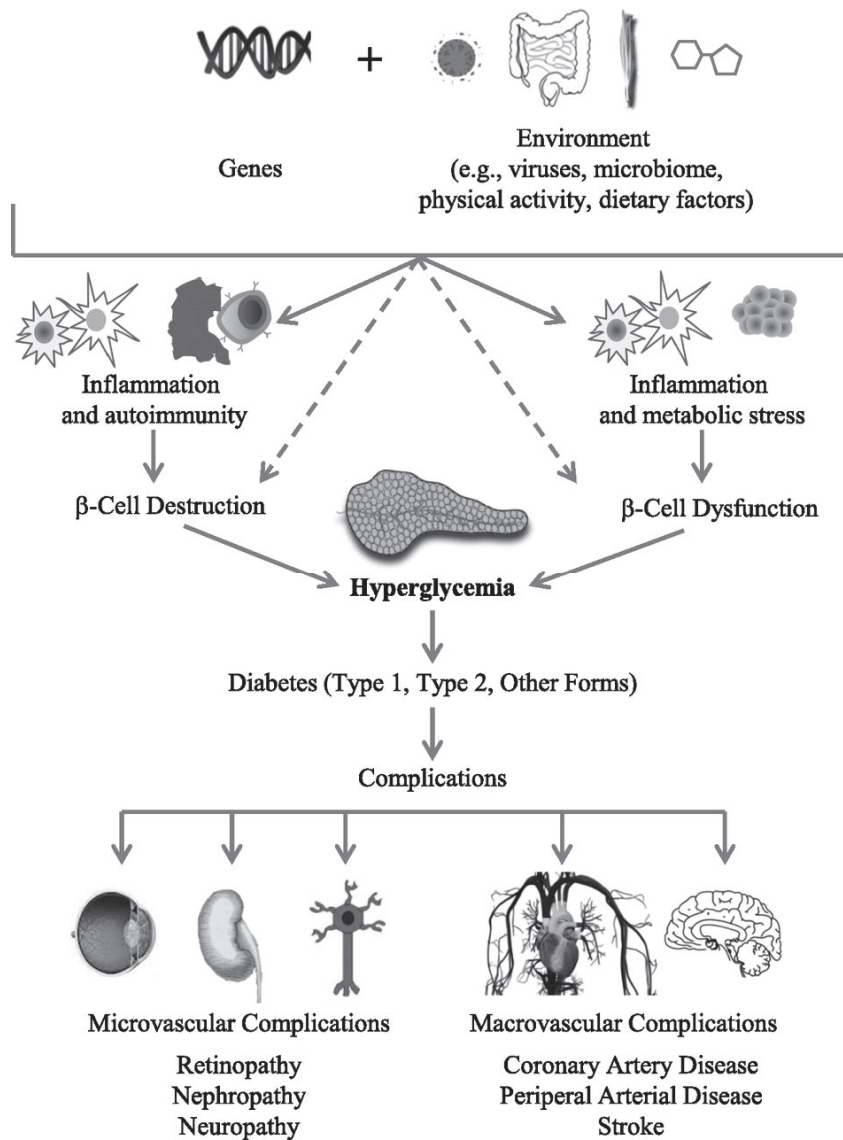
6.1.1. Definició i etiopatogènia

El terme diabetis mellitus (DM) descriu un trastorn metabòlic d'etiologia múltiple caracteritzat per hiperglucèmia crònica amb alteracions del metabolisme dels hidrats de carboni, greixos i proteïnes, com a conseqüència de defectes en la secreció d'insulina, l'acció de la insulina, o ambdues. Els efectes de la diabetis mellitus poden incloure danys a llarg termini, amb disfunció i fracàs de diversos òrgans. La diabetis mellitus pot presentar símptomes característics de la hiperglucèmia, com ara polidípsia, poliúria, visió borrosa, i pèrdua de pes. Sovint, els símptomes no són greus, o poden estar fins i tot absents, i en conseqüència, una hiperglucèmia suficient per provocar canvis patològics i funcionals pot estar present durant molt de temps abans de fer-se'n el diagnòstic. Els efectes a llarg termini de la diabetis mellitus inclouen el desenvolupament progressiu de les complicacions cròniques específiques com la retinopatia amb potencial ceguesa, nefropatia que pot conduir a insuficiència renal, i neuropatia amb risc de peu diabètic i amputació, i disfunció autònoma, inclosa la disfunció sexual. Les persones amb diabetis tenen un major risc de patir malaltia cardiovascular, que inclou malaltia isquèmica coronària, malaltia vascular perifèrica, i cerebrovascular (1).

Actualment, la DM es classifica segons els criteris etiològics que es coneixen actualment. La interacció entre factors genètics i ambientals mitjançant les vies de la inflamació, l'autoimmunitat i l'estrès metabòlic produeixen la destrucció o disfunció de les cèl·lules β donant lloc a la hiperglucèmia, la qual pot conduir al desenvolupament potencial a llarg termini de les complicacions macrovasculars i microvasculars (Figura 1). En concret, la DM tipus 2 (DM2) apareix quan les cèl·lules β perden progressivament la capacitat de secretar insulina, habitualment en el

context d'una situació de resistència a l'acció de la insulina (2). La DM2 és el tipus de diabetis més freqüent, representa el 90-95% de les persones amb diabetis, i l'obesitat n'és el principal factor de risc (1).

Figura 1. Els factors de risc genètics i ambientals influeixen en la inflamació, l'autoimmunitat i l'estrès metabòlic.



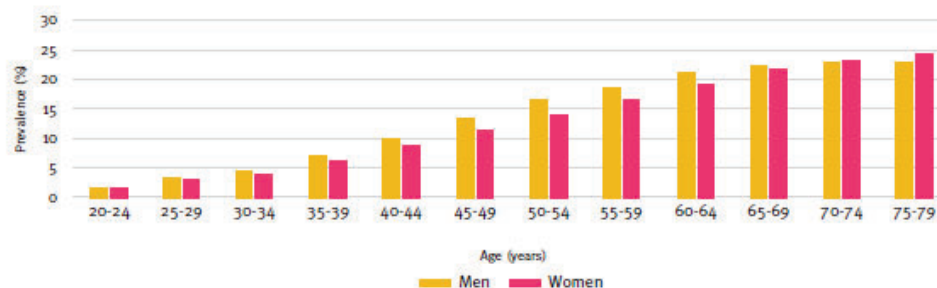
Font: Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Ratner RE. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis (2).

6.1.2. Epidemiologia

A nivell mundial, la prevalença de DM2 és elevada i està augmentant en totes les regions. Aquest augment és degut a diferents factors, com l'envelliment de la població, el desenvolupament econòmic, i la creixent urbanització, que condueix a un consum més elevat d'aliments poc saludables relacionats amb l'obesitat. S'ha estimat una prevalença global de diabetis de 537 milions de persones en els grups d'edat entre 20 i 79 anys corresponent a l'any 2021, i es preveu que augmenti en els propers anys assolint la xifra de 643 milions de persones amb diabetis l'any 2030, i 783 milions l'any 2045. Tot i que en aquest període s'espera un creixement de la població mundial del 20%, es preveu que el nombre de persones amb diabetis augmenti en un 46% en el mateix període de temps (3).

En les dones, la prevalença estimada l'any 2021 va ser una mica inferior a la dels homes (10,2% vs 10,8%) (Figura 2) (3).

Figura 2. Prevalença de diabetis entre homes i dones (20-79 anys), 2021.

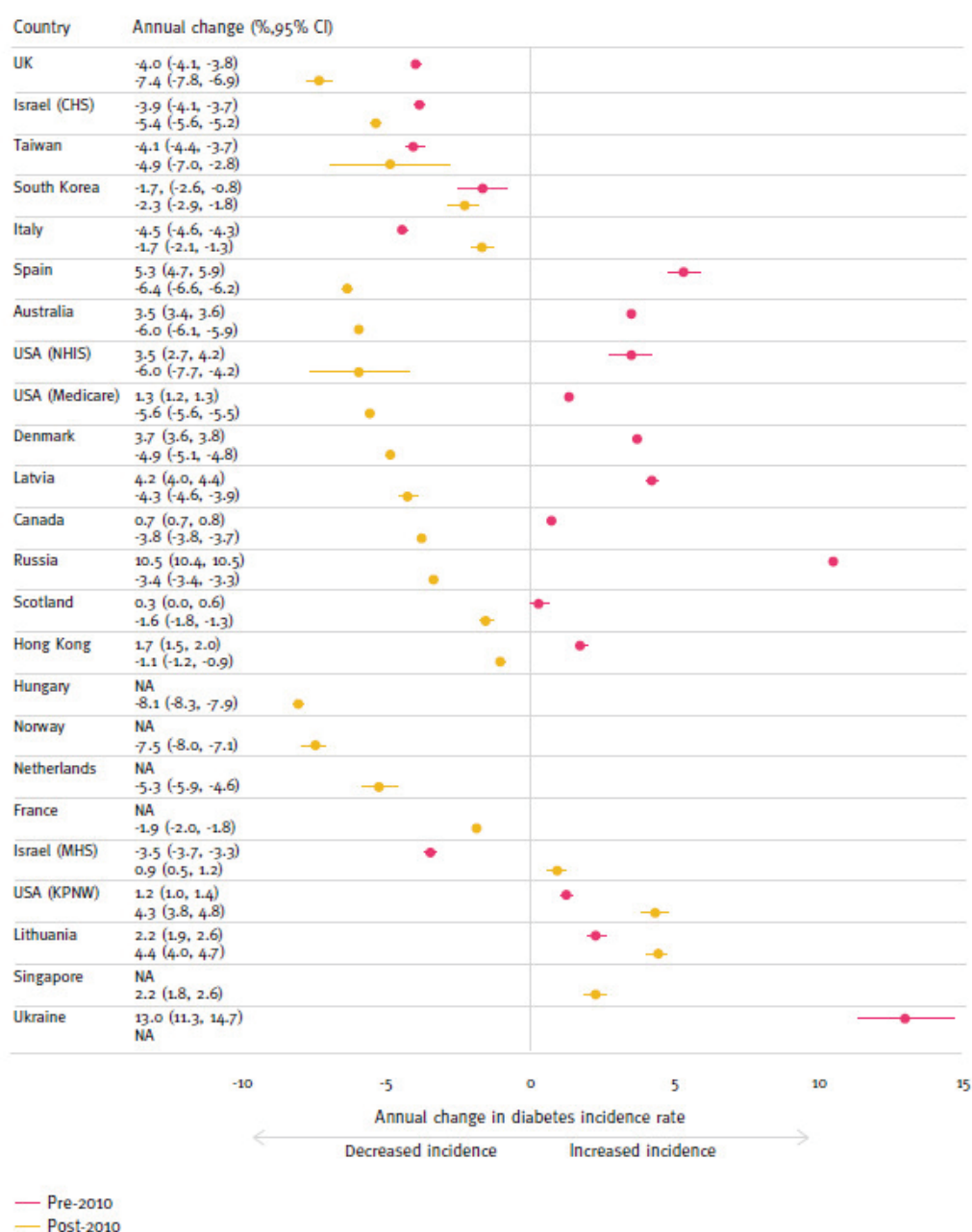


Font: International Diabetes Federation Diabetes Atlas 2021-10th Edition (3).

Tot i que la prevalença ha augmentat, i es preveu que continuï fent-ho, la incidència s'ha mantingut estable o ha decrescut a partir de l'any 2010 (Figura 3). Tanmateix, només es disposa de dades de països amb

ingressos alts, però no dels països amb rendes mitges o baixes. Aquests resultats poden indicar l'èxit d'estratègies de prevenció aplicades en molts països. Tanmateix, altres factors també poden haver-hi influït, tals com els canvis en el cribratge de la diabetis, i la introducció de l'ús de l'hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el diagnòstic (3).

Figura 3. Variació anual estimada de la incidència de diabetis en diferents països, tant en xifres totals com l'específica de tipus 2 diagnosticada abans i després del 2010.



Font: International Diabetes Federation - Diabetes Atlas 2021-10th Edition (3).

La prevalença de diabetis a Europa era del 7% l'any 2021, i la previsió per l'any 2045 és que sigui del 8,7%, predominantment en les zones urbanes. Segons la distribució geogràfica de la diabetis, Europa és una regió de baixa prevalença. La regió del nord i l'est de l'Àfrica va ser la regió amb la prevalença comparativa més alta en adults de 20 a 79 anys l'any 2021 (18,1%), seguida de Nord-Amèrica i el Carib, aquesta darrera amb un 11,9%. L'Àfrica subsahariana va ser la regió amb la prevalença més baixa (5,3%), fet atribuïble en part a la poca urbanització i la baixa prevalença de sobrepès i obesitat. A Espanya, la prevalença comparativa de diabetis, ajustada per edat, l'any 2021 va ser del 10,3% (3), i la incidència estimada l'any 2020 va ser de 11,6 casos per 1.000 persones/any (4).

6.1.3. Criteris diagnòstics

Segons l'Associació Americana de Diabetis (ADA), es considera que una persona té diabetis si compleix almenys 1 dels següents supòsits:

- HbA1c $\geq 6,5\%$. El test ha de realitzar-se en un laboratori utilitzant el mètode estandarditzat.
- Glucosa plasmàtica en dejú (mínim de 8h) $\geq 126\text{mg/dL}$.
- Glucosa plasmàtica $\geq 200\text{mg/dL}$ a les 2h del test de tolerància oral a la glucosa després d'administrar un contingut de 75g de glucosa anhidra dissolta en aigua.
- Glucosa plasmàtica aleatòria $\geq 200\text{mg/dL}$ en persones que presentin símptomes clàssics d'hiperglucèmia.

Per confirmar el diagnòstic, caldrà disposar de 2 valors alterats de diferents tests en una mateixa analítica, o de 2 valors alterats d'un mateix test en diferents analítiques, excepte en el cas del darrer supòsit (5).

Ens podem trobar persones que presentin uns nivells de glucosa massa elevats per ser considerats normals, però no prou alts per complir amb els criteris diagnòstics de diabetis. Aquests casos formarien part del terme conegut com a *prediabetis*, que inclou la presència de glucèmia basal alterada, d'intolerància a la glucosa, o d'ambdues condicions a la vegada. Segons l'ADA, els valors de referència són els següents (5):

- Glucèmia basal alterada: glucèmia en dejú de 100-125 mg/dL.
- Intolerància a la glucosa: 140-199 mg/dL 2h post ingesta del test de tolerància oral de glucosa (75g).
- Risc elevat de diabetis: HbA1c entre 5,7-6,4%.

6.1.4. Factors de risc de la DM2

Els factors de risc (FR) són aspectes de l'estil de vida individual, ambientals o genètics que s'associen amb l'aparició de la malaltia, en aquest cas la diabetis tipus 2 (6). Els FR que tradicionalment s'han associat a la diabetis són:

Edat. Segons el grup d'estudi DECODE, la prevalença d'alteracions de la regulació de la glucosa (alteració de la tolerància a la glucosa i alteració de la glucosa en dejú) augmenta progressivament amb l'edat, sobretot a partir dels 50-60 anys (7).

Raça/ètnia. Determinats grups ètnics o races presenten un risc més elevat de desenvolupar DM2 a causa de la càrrega genètica, però també per l'adopció d'hàbits de vida poc saludables com són el sedentarisme i la ingesta d'una dieta amb alt contingut calòric (6).

Història familiar. L'estudi de descendència de Framingham va descriure que el risc de desenvolupar DM2 dels descendents que tenien un dels dos progenitors amb DM2 era 3.5 vegades superior que els que no en tenien cap, i que aquest risc arribava a ser de 6 vegades superior si els dos progenitors tinguessin DM2 (8).

Diabetis gestacional. Les dones amb diabetis gestacional tenen un risc més elevat de desenvolupar DM2 en els anys posteriors al part que les dones que tenen un embaràs en situació de normoglucèmia. En concret, segons una meta-anàlisi que va incloure 20 estudis, el risc relatiu de desenvolupar DM2 es va estimar entre 7,4 (9) i 8,9 (10) en les dones que havien presentat diabetis gestacional.

Alteracions en la regulació de la glucosa. Els estats intermedis entre la normoglucèmia i la hiperglucèmia com són la prediabetis, incloent la glucosa basal alterada i la tolerància alterada a la glucosa, predisposen al desenvolupament de diabetis. La prediabetis s'associa a un major risc de desenvolupar DM2, tot i que la seva progressió és evitable (11). S'ha estimat que aproximadament el 70% de les persones que tenen prediabetis desenvoluparan diabetis, tot i que estudis de durada més curta (3-5 anys) van confirmar que el 25% dels individus amb prediabetis progressaven a DM2, el 25% retornaven a un estat normal de tolerància a la glucosa, i el 50% romanien en l'estat de prediabetis (12). A Espanya, es va estimar una prevalença de prediabetis del 14,8% en la població adulta estudiada (13).

Resistència a la insulina. Es tracta d'un defecte en l'acció de la insulina per facilitar la captació de glucosa, principalment per part de les cèl·lules del múscul, però també en adipòcits i hepatòcits. En la fase inicial d'aquesta situació de manca de sensibilitat a l'acció de la insulina, com a resposta compensatòria, les cèl·lules beta pancreàtiques augmenten la producció d'insulina per mantenir la normoglucèmia creant un estat d'hiperinsulinèmia. En la segona fase, la hiperinsulinèmia compensatòria es torna insuficient per mantenir l'homeòstasi normal de la glucosa. La resistència a la insulina en el greix visceral condueix a un augment de la producció d'àcids grassos, que agreuja la resistència a la insulina en el fetge i el múscul, i s'evidencia l'alteració en la captació de glucosa mediada per insulina, especialment al múscul. En aquesta situació, els nivells de glucosa basal continuen essent normals però els

nivells de glucosa postprandials augmenten. En la tercera fase, els efectes limitadors de la insulina sobre la producció hepàtica de glucosa es deteriora, i els nivells de glucosa circulant augmenten. L'augment de la hiperglucèmia té efectes tòxics sobre la cèl·lula beta pancreàtica, que disminueix la secreció d'insulina com a resposta. La hiperglucèmia basal en dejú i la postprandial són el resultat de l'augment de la resistència a la insulina, la producció hepàtica de glucosa, i la toxicitat de la glucosa (14). La resistència a la insulina està íntimament lligada a la obesitat i la inactivitat física (6).

Estils de vida:

Sobrepès i obesitat. L'adipositat visceral (obesitat central o abdominal) és el factor que amb més força s'ha associat al desenvolupament de la DM2 (14). Sovint s'acompanya de resistència a la insulina però, malgrat aquesta forta correlació, no totes les persones amb obesitat presenten resistència a la insulina (6). Al voltant del 80% de les persones diagnosticades de DM2 presenten obesitat (15). En un estudi basat en dades de 5 períodes d'enquestes de l'estudi NHANES (National Health and Nutritional Examination Surveys), es va observar que, de 3 variables estudiades (edat, raça, índex de massa corporal), l'increment en l'índex de massa corporal (IMC) al llarg del temps va ser el factor que més va condicionar l'augment de la prevalença de diabetis (16). Un altre estudi realitzat que va incloure dades de 57 països d'ingressos baixos i mitjans va determinar que el risc de desenvolupar DM2 augmentava a partir d'un IMC de 23 kg/m² (17). Respecte el perímetre de cintura, s'ha relacionat l'augment d'1cm del perímetre amb el risc de desenvolupar DM2 i glucosa basal alterada. Concretament, en un 3,2% i un 3,5% respectivament (18).

Inactivitat física. El sedentarisme s'ha relacionat amb l'obesitat i l'augment de la diabetis. En un estudi, es va determinar que cada hora de consum televisiu augmentava un 3,4% el risc de desenvolupar diabetis en 3,2 anys (19). Per contra, estudis epidemiològics suggereixen que

l'activitat física d'alta intensitat respecte la de baixa intensitat s'associa a una reducció aproximada del 30% en el risc de desenvolupar DM2 (20). A més, l'exercici físic aporta beneficis augmentant la sensibilitat a la insulina i millorant la tolerància a la glucosa (21).

Tabac. Segons una metaanàlisi que va incloure 88 cohorts prospectives, el consum de tabac s'associa en una relació dosi-dependent amb un major risc de DM2. En comparació amb els no fumadors, els risc de diabetis pels fumadors de <10 cigarretes/dia va ser 1,21 (IC95%,1.10-1.33) i d'1,57 (IC95% 1,47-1,66) pels fumadors de >20 cigarretes/dia (22).

Dieta. En general, la dieta alta en productes vegetals i baixa en productes animals s'associa amb un risc més baix de desenvolupar DM2. Els cereals refinats, la carn vermella, la carn processada i les begudes ensucrades afavoreixen l'aparició d'obesitat i el risc de diabetis (23,24). En canvi, la dieta mediterrània caracteritzada per la ingesta de verdura, fruita fresca, llegums, nous, peix i oli d'oliva verge extra, s'ha relacionat amb un descens del 52% de la incidència de diabetis segons l'estudi PREDIMED (25).

A part d'aquests factors de risc, alguns autors anomenen altres mecanismes que també s'han relacionat amb l'aparició de diabetis:

Metagenoma intestinal. L'anàlisi del contingut microbià intestinal en persones amb DM2 va mostrar un grau moderat de disbiosi microbiana intestinal amb una disminució de varis bacteris productors de butirat, que exercirien una funció protectora envers varis tipus de malalties, i un augment d'alguns patògens oportunistes (26).

Vitamines. La deficiència en vitamina D podria tenir efectes negatius en la tolerància a la glucosa i la sensibilitat a la insulina (27). D'altra banda, la ingesta elevada de vitamina K en forma de fil·loquinona,

present en vegetals, s'ha correlacionat amb una major sensibilitat a la insulina i un millor estat glucèmic (28).

Hormones i citoquines. S'han descrit algunes hormones que poden estar relacionades amb el metabolisme de la glucosa. L'adiponectina és una hormona antiinflamatòria amb propietats insulino-sensibilitzants secretada pels adipòcits. S'ha observat que aquesta hormona disminueix amb l'obesitat (29). La resistina, també secretada pels adipòcits, augmenta la resistència a la insulina. Tot i que no es coneix massa bé la seva funció en la diabetis, s'han trobat nivells elevats d'aquesta hormona entre persones amb DM2. Les citoquines, com la TNF- α i la IL-6, que es produeixen en el teixit adipós, entre d'altres teixits, i interfereixen en l'acció de la insulina (15). La hiperglucèmia induïx una resposta inflamatòria mediada per citoquines; es tracta d'una resposta inflamatòria crònica de baix grau anomenada també "metaflamació", que s'apunta com un factor rellevant en el desenvolupament de la diabetis i les seves complicacions (30).

Fenotip estalviador. La malnutrició fetal s'ha proposat com un factor de risc de DM2. Alguns estudis han mostrat una associació positiva entre el pes al néixer i el desenvolupament posterior de la DM2, que relaciona la malnutrició fetal amb el desenvolupament deficient de les cèl·lules β i la resistència a la insulina a l'edat adulta. Es tractaria del que es coneix com la hipòtesi del fenotip estalviador que suggereix que durant la gestació, l'individu es programa per adaptar-se i sobreviure en un entorn de recursos limitats i mala nutrició, afavorint la preservació de la massa corporal. Aquesta adaptació propicia l'acumulació de greix corporal, l'augment d'adipositat i la desregulació metabòlica, en períodes sostinguts d'abundància d'aliments com es pot trobar en la societat occidentalitzada (31). La desregulació de la homeòstasi energètica estaria relacionada amb el desenvolupament de l'obesitat i altres malalties cròniques com la DM2 (32). Es tracta però, de resultats

controvertits ja que altres estudis no han trobat cap mena de relació entre el pes al néixer i el desenvolupament de DM2 (33).

6.1.5. Complicacions de la diabetis

Un dels principals problemes que presenta la diabetis com a malaltia crònica és el desenvolupament de complicacions tardanes. Clàssicament, es classifiquen en complicacions microvasculars (retinopatia, nefropatia i neuropatia), i complicacions macrovasculars, molt lligades a l'ateroesclerosi (15).

Les complicacions microvasculars es caracteritzen per una oclusió progressiva de la llum capil·lar amb el consegüent deteriorament tissular. La **retinopatia diabètica** no és només una complicació microvascular sinó també neurodegenerativa i neurodisfuncional. La seva prevalença augmenta amb la durada de la malaltia i pot provocar un deteriorament visual greu arribant a la ceguera. La disfunció de la retina neurosensorial implica una pèrdua de l'activitat sinàptica i dendrites, apoptosi neuronal, pèrdua de cèl·lules ganglionars, aprimament de la retina interna i activació microglial reactiva. També, s'observen canvis funcionals que comporten dèficits en l'activitat electrofisiològica de la retina (adaptació anormal a la foscor, sensibilitat anormal al contrast o visió anormal del color) (34,35). Se sap que la hipertensió contribueix en la progressió de la retinopatia a causa de la pressió que reben les cèl·lules endotelials per l'augment de la pressió arterial i de la perfusió de la retina (36). En alguns casos, s'esdevé abans la detecció de la retinopatia que el diagnòstic de DM2 (37).

La **nefropatia diabètica** és una de les complicacions microvasculars més importants. La seva primera manifestació acostuma a ser la presència d'albúmina en excés a la orina, detectable mitjançant anàlisi específic. Es caracteritza per la presència d'albúmina en orina i/o disminució del filtrat glomerular, habitualment associant-se un augment de la pressió arterial (38). Si se'n fa la detecció en les fases

primerenques, la progressió de la nefropatia es pot prevenir (37). S'associa a un augment important de la morbidimortalitat cardiovascular (39). A Espanya, s'estima que el 27,9% de les persones amb DM2 tenen malaltia renal crònica atribuïda a la diabetis (40).

La **neuropatia diabètica** és la complicació microangiopàtica més prevalent de la diabetis. S'ha reportat en fins a un 90% de les persones amb DM2 en alguns estudis (41). La malaltia microvascular afecta els petits vasos que subministren oxigen i nutrients als nervis perifèrics, provocant lesions neuronals isquèmiques i metabòliques a través de l'activació de vàries vies bioquímiques (15). Es produeix una disfunció dels nervis perifèrics. La neuropatia diabètica és un dels principals factors de discapacitat en la diabetis, a causa de la ulceració i amputació dels peus, les alteracions de la marxa, i les lesions relacionades amb les caigudes (42). La pèrdua de sensibilitat als peus facilita la formació de callositats, ulceracions i altres lesions que poden donar lloc a la infecció de la pell, dels ossos (osteomielitis), podent conduir finalment a la gangrena (37). El dolor, un altre dels símptomes associats a aquesta complicació, el presenten fins a un 20-30% dels pacients amb polineuropatia diabètica (43).

Associats a la neuropatia diabètica, concretament a la neuropatia autonòmica es descriuen els **trastorns gastrointestinals**. Són més comuns entre les persones amb diabetis que en la població general. A nivell d'esòfag, es troba una reducció del trànsit en un 30-50% dels subjectes i reflux esofàgic en els casos amb obesitat. A nivell gàstric, la reducció en el buidat gàstric apareix en el 50% de les persones amb llarga evolució de la diabetis que pot anar associat a nàusees, vòmits, molèsties abdominals, i anorèxia en un 5-12% de les persones. A nivell intestinal, es poden presentar episodis de diarrea o restrenyiment. No s'ha trobat una relació clara entre els símptomes i una disfunció gastrointestinal, així doncs, la presència d'aquests símptomes s'associen més a la

hiperglucèmia, la medicació per la diabetis, l'estrès psicològic i l'ansietat i/o depressió associades a la malaltia crònica (15).

Les **complicacions macrovasculars**, en definitiva les **malalties cardiovasculars**, són la principal causa de mort i discapacitat en les persones amb diabetis. Es troben entre les complicacions més freqüents de les persones amb DM2, essent de 2 a 4 vegades més freqüents en comparació amb les persones que no tenen diabetis (44). La seva contribució s'ha estimat en aproximadament un 50% del total de les morts, essent la malaltia coronària i la malaltia cerebrovascular les principals causants (45). S'ha vist que el risc relatiu de patir una malaltia cerebrovascular d'origen isquèmic pot arribar a ser del 3,70 en les persones amb DM2 (46). Per altra banda, el risc relatiu de desenvolupar insuficiència cardíaca augmenta 2,5 vegades en les persones amb DM2 (47). L'Associació Americana del Cor considera que la diabetis més que un factor de risc, és un risc de patir cardiopatia coronària després que alguns estudis van demostrar que el risc de patir un infart de miocardi en les persones amb diabetis és igual que el que tenen les persones amb antecedents d'infart de miocardi previ (48). Aquest excés de risc es deu a que les persones amb diabetis presenten varis factors de risc de malalties cardiovasculars, com són l'obesitat, la hipertensió i la dislipèmia (49). Una metaanàlisi realitzada pel grup *Emerging Risk Factors Collaboration*, que incloïa 97 cohorts prospectives de persones amb DM2, va determinar que la DM2 s'associava amb un excés ajustat de risc de patir un esdeveniment cardiovascular de 2 a 3 vegades més alt que els que no tenien diabetis, incloent l'infart de miocardi, l'ictus hemorràgic, la mort per causa coronària i la mort per altres causes vasculars (50). En un altre estudi, realitzat a Suècia amb una cohort de més de 300.000 participants amb DM2 i un seguiment de gairebé 6 anys, es va observar que la mortalitat per malaltia cardiovascular es produïa sobretot en les persones que havien estat diagnosticades abans dels 40 anys (51). Per últim, l'estudi *Interheart* que es va desenvolupar en 52 països per determinar l'associació de diferents factors de risc en l'infart de miocardi,

va concloure que els factors de risc responsables del 90% dels infarts eren el tabac, la hipertensió, l'obesitat abdominal, els factors psicosocials, la raó ApoB/ApoA1, la manca d'exercici físic, el baix consum de fruita i verdura, i la diabetis, aquesta amb un risc atribuïble del 12,3% (52).

Actualment, a part de la classificació clàssica de les complicacions de la diabetis, es descriu la interacció o influència de la diabetis com a factor desencadenant o relacionat d'altres malalties o problemes de salut. D'aquesta manera, s'ha relacionat la diabetis amb un risc més elevat de desenvolupar **càncer**; colorectal, hepàtic, de bufeta biliar, pancreàtic, de mama, i endometrial. Un estudi que va analitzar casos de càncer de l'any 2012 a nivell mundial, i va estudiar la relació entre diabetis i l'excés de pes, va concloure que el 2.1% dels casos de càncer es podien atribuir a la diabetis i el 5.7% a la combinació de diabetis amb sobrepès. A més, en les dones, els casos de càncer atribuïts a la diabetis i sobrepès combinats eren quasi 2 vegades més freqüents que en els homes (53). Sembla que l'alta concentració d'insulina, com passa en la DM2, podria promoure la carcinogènesi (54).

Les malalties de la pell s'han trobat en més del 90% de les persones amb DM2; infeccions cutànies, xerosis i malalties inflamatòries de la pell. S'han relacionat amb el control glucèmic (55).

La **malaltia d'Alzheimer** és anomenada per alguns autors com a diabetis tipus 3 (56–60) o resistència a la insulina cerebral en DM2 (61). Aquest terme va aparèixer quan es va detectar el problema de la resistència a la insulina o els defectes en la senyalització de la insulina en la malaltia d'Alzheimer (62). Abans es pensava que el cervell era un òrgan no sensible a la insulina però la presència del transportador de glucosa sensible a la insulina 4 (GLUT-4), el factor de creixement semblant a la insulina-1 (IGF-1), i altres receptors a la superfície de les neurones i cèl·lules glials han posat en evidència que això no és així. Aquests receptors estimulen la captació i el metabolisme de la glucosa al cervell (63–65), i es coneix que la insulina té funcions en la formació de

circuits neuronals, plasticitat sinàptica, arborització dendrítica, expressió de neurotransmissors, supervivència neuronal, transducció de senyals i funció de memòria (66). El deteriorament en les vies de senyalització de la insulina s'ha relacionat amb una acumulació anormal dels pèptids com beta-amiloide i plaques neurítiques, característiques de la malaltia d'Alzheimer (67).

La **malaltia hepàtica associada a disfunció metabòlica** es considera una complicació metabòlica de la DM2. Fins al 85% dels pacients amb malaltia hepàtica associada a disfunció metabòlica tenen obesitat o bé una DM2, i entre persones amb DM2 se n'ha reportat fins el 74% en alguns estudis (68). Pot contribuir com un factor de risc cardiovascular en les persones amb DM2, i incrementar-ne el risc de complicacions microvasculars. Les formes més avançades com la esteatohepatitis associada a disfunció metabòlica, la fibrosi avançada, la cirrosi i el càncer hepato-cel·lular són més freqüents en persones amb DM2 (15).

6.1.6. Abordatge terapèutic de la DM2

Com s'ha posat de manifest, les complicacions de la diabetis són freqüents i redueixen la qualitat i els anys de vida de les persones. A més, suposen un cost important tant per l'individu com per la societat. L'estudi CODE-2 va analitzar dades procedents de 8 estudis europeus de 7.000 persones amb DM2, d'aquestes el 70% va tenir almenys una complicació microvascular o macrovascular i el 24% en va patir d'ambdues. En 6 mesos, el 13% dels pacients va tenir una estada mitjana hospitalària de 23 dies. El 55% del cost mitjà anual per persona va ser atribuïble als ingressos hospitalaris i només el 7% es va atribuir al cost de la insulina i els fàrmacs hipoglucemians (69). En la mateixa línia, un estudi realitzat a Catalunya, que va analitzar dades de 126.811 persones amb DM2, va concloure que els costos més elevats per la DM2 eren causats principalment per les hospitalitzacions (un 62,9% més elevats en les

persones amb DM2), i la medicació (un 89,1% més elevats en les persones amb DM2), i eren superiors entre les persones amb DM2 amb mal control glucèmic (3.296,5€ vs 2.848,5€ amb bon control) i complicacions macrovasculars establertes (4.814,6€ vs 3.306,8€ sense DM2) (70,71).

Per altra banda, s'ha demostrat que les complicacions microvasculars estan relacionades amb la durada i gravetat de la hiperglucèmia. Així ho va demostrar un assaig clínic aleatoritzat realitzat al Regne Unit (UK Prospective Diabetes Study – UKPDS) que va incloure 3.867 persones recent diagnosticades de DM2, i en va fer un seguiment durant més de 10 anys. Els participants es van distribuir aleatòriament entre un grup de teràpia intensiva, i un grup de teràpia convencional (inicialment només dieta, tot i que posteriorment es podia afegir tractament oral o insulina). En el grup que havia seguit la teràpia intensiva es va observar una reducció significativa del 25% en les complicacions microvasculars (72).

Així doncs, l'abordatge de la diabetis anirà enfocat a optimitzar el control de la malaltia per tal de disminuir-ne les complicacions i millorar-ne la qualitat de vida. L'objectiu del tractament de la diabetis és reduir-ne la morbiditat i la mortalitat associades (73). Això vol dir, intentar aconseguir uns nivells òptims de glucosa, que s'ha vist que incideixen directament en la prevenció de complicacions microvasculars, i aconseguir uns nivells de control òptim dels factors de risc cardiovascular. Diferents estudis epidemiològics han confirmat la relació entre les complicacions de la diabetis i el control glucèmic (74,75), però és amb l'abordatge dels factors de risc cardiovasculars modificables (hipertensió arterial, dislipèmia, tabaquisme i obesitat) on s'ha observat un major benefici (76,77).

Segons la guia sobre diabetis, prediabetis i malaltia cardiovascular del grup de treball de la Societat Europea de Cardiologia (ESC) amb la col·laboració de l'Associació Europea per l'estudi de la Diabetis (EASD)

(78), els objectius terapèutics per al tractament de les persones amb diabetis es resumeix com es mostra en la següent taula:

Taula 1. Resum d'objectius terapèutics per al maneig de persones diabètiques

Factor de risc	Objectiu
HbA1c	Per la majoria dels adults; <7%
	Baix risc d'hipoglucèmia o curta evolució;
	Persones d'avançada edat amb pluripatologia i llarga evolució de la diabetis;
Pressió arterial (PA)	PA sistòlica; <130 mmHg
	PA sistòlica 130-139 en majors de 65 anys
	PA diastòlica; <80 mmHg
Colesterol LDL	Risc CV molt alt; <55 mg/dL
	Risc CV alt; <70 mg/dL
	Risc CV moderat; <100 mg/dL
Inhibició plaquetària	En diabetis amb risc CV alt i molt alt
Tabac	Cessament obligatori
Activitat física	Moderada-vigorosa d'entrenament aeròbic i de resistència; ≥150 minuts/setmana

HbA1c, hemoglobina glucosil·lada; PA, pressió arterial; CV, cardiovascular

Font: adaptada de les guies en diabetis, prediabetis i malalties cardiovasculars de la Societat europea de cardiologia (ESC) i l'Associació europea per l'estudi de la diabetis (EASD) (78).

Tant les guies europees (79) com les americanes (73) recomanen que la **primera mesura** que cal portar a terme per abordar el maneig de la diabetis és fer **canvis en els estils de vida** per potenciar els estils de vida saludables. Existeix una àmplia evidència sobre aquesta recomanació. L'estudi Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), tot i haver-se aturat prematurament als 9,5 anys de mitjana de seguiment per no poder reduir l'objectiu primari (infart agut de miocardi, accident vascular cerebral o hospitalització per angina de pit) en el braç intensiu

respecte el convencional, sí va mostrar millores gràcies a canvis en els estils de vida. Es va estudiar l'efecte de la pèrdua de pes en la glucèmia i la prevenció d'esdeveniments cardiovasculars en persones amb diabetis i va mostrar que una pèrdua mitjana del 8.6% del pes s'associava a una reducció significativa en l'HbA1c i els factors de risc cardiovasculars (80). Assajos clínics sobre l'activitat física han aportat proves que l'entrenament de resistència disminueix l'HbA1c i que l'entrenament combinat aeròbic i de resistència podria aportar un benefici afegit (81). L'abandonament del tabac també forma part de les recomanacions dels canvis en els estils de vida per l'evidència existent de l'augment de risc de les malalties cardiovasculars i les morts prematures que provoca (82).

Els programes per l'educació i suport per a l'autocontrol de la diabetis han demostrat ser importants per a la modificació dels estils de vida. S'han associat amb un augment dels comportaments d'autocura (83), disminució d'hemoglobina glicosilada (65,66), millora de la qualitat de vida (84), reducció del risc de mortalitat (85), i reducció de costos (86).

El **control dels factors de risc cardiovasculars** és un altre pilar important en l'abordatge de la malaltia. La DM2 sovint s'associa amb la coexistència d'un conjunt de factors de risc. Un estudi que utilitzava dades del *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) va concloure que el 57% dels adults amb DM2 tenien almenys dos factors de risc cardiovascular addicionals (hipertensió, hiperlipèmia o obesitat), i que el 21% els tenien tots tres (87). Existeix un ampli ventall d'evidència sobre la importància del control dels múltiples factors de risc per reduir el risc cardiovascular en els pacients amb DM2. Una anàlisi combinada de pacients amb diabetis sense antecedents de malaltia cardiovascular de l'estudi ARIC (*Atherosclerosis risk in communities*), MESA (*multi-ethnic study of atherosclerosis*) i el *Jackson Heart Study* van mostrar que les taxes d'esdeveniments cardiovasculars van ser del 51,1%, 34,3%, 26,7% i 20,6% en funció de si no tenien cap FRCV (pressió arterial, colesterol LDL i HbA1c) controlat, en tenien almenys un, en tenien almenys 2, o els

tenien tots tres (88). Les sèries de dades de la *Clinical Practice Research Datalink* del Regne Unit i la *Scottish Care Information- Diabetes* van mostrar que els pacients amb DM2 amb múltiples factors de risc no controlats tenien més del doble de risc de patir malaltia coronària i insuficiència cardíaca, i més del triple de risc de patir ictus que els que no tenien DM2 (89). En l'assaig BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*) amb pacients amb DM2, aquells que van tenir entre 0 i 2 factors de risc (no fumar, colesterol no HDL <130 mg/dL, triglicèrids <150 mg/dL, PA sistòlica <130 mmHg, PA diastòlica <80 mmHg, HbA1c <7%) controlats durant un seguiment de 5 anys van tenir un risc de mort 2 vegades superior que els que van tenir tots els factors de risc controlats (90). Malgrat l'evidència sobre la importància del control dels factors de risc en l'abordatge de la DM2, els nivells d'assoliment encara estan lluny de ser òptims. En el registre de la *US Diabetes Collaborative*, els objectius d'HbA1c, pressió arterial, colesterol LDL i cessament del tabac es van assolir en un 73,6%, 69%, 48,6% i 85,2% respectivament i només el 21,6% assolien els nivells òptims de tots quatre factors de risc (91). L'estudi NHANES va obtenir resultats similars, mostrant que només el 17,3% assolien simultàniament el control de pressió arterial, HbA1c i colesterol LDL (92). A Catalunya, un estudi que va analitzar dades de fins a 394.266 persones amb DM2 durant el període del 2007 al 2018, va mostrar que, malgrat el control de lípids i de la pressió arterial ha millorat, l'assoliment conjunt del control glucèmic (HbA1c<7%), de la pressió arterial (PA≤140/90 mmHg) i del c-LDL (<100 mg/dL) és insuficient, i no arriba al 30% (93).

Quan les mesures en els canvis d'estils de vida no són suficients per aconseguir els objectius de control de la malaltia, caldrà incorporar el **tractament farmacològic**. Aquest anirà focalitzat a obtenir uns nivells òptims tant de la glucèmia com dels factors de risc cardiovascular. Els objectius diana de la HbA1c cal que s'individualitzin, han de ser més restrictius (6-6,5%) en les persones joves amb poc temps d'evolució de la diabetis si no els provoca hipoglucèmies i es pot flexibilitzar en les

persones d'edat avançada (8-9%) amb llarg temps d'evolució de la diabetis i fragilitat amb múltiples comorbiditats (39). A continuació, es detallen els tipus de fàrmacs hipoglucemians disponibles:

- Metformina. És el fàrmac d'elecció d'inici en moltes guies.
- Secretagogs. Inclou les sulfonilurees i glinides.
- Pioglitazona.
- Inhibidors alfa-glucosidases.
- Fàrmacs amb activitat incretínica. Inclou els inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4), i els agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1 (arGLP-1).
- Inhibidors del co-transportador de sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT-2).
- Insulina.

Les particularitats de quin és el tractament farmacològic hipoglucemiant més adequat en cada moment es poden aplicar seguint l'algoritme de tractament de la DM2 de la redGDPS (xarxa de grups d'estudi de la diabetis en atenció primària de salut) (94), una eina molt útil per als professionals d'atenció primària en el nostre país.

Quan la pressió arterial sistòlica és ≥ 140 mmHg i la diastòlica és ≥ 90 mmHg, és necessari la introducció de fàrmacs conjuntament amb la teràpia no farmacològica (78). Els inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) han demostrat ser la millor opció segons l'evidència existent per la seva significant contribució en la reducció d'esdeveniments cardiovasculars (95–97). En molts casos, però serà necessari un tractament farmacològic múltiple, afegint també un antagonista del calci o un diürètic per controlar la pressió arterial.

Respecte la dislipèmia, s'ha demostrat l'eficàcia de les estatines en la prevenció d'esdeveniments cardiovasculars i la reducció de mortalitat cardiovascular en persones amb diabetis. La reducció d'1mmol/L (40 mg/dL) en el colesterol LDL es va associar amb un 9% de reducció en la mortalitat per totes les causes i un 21% de reducció en la incidència

d'esdeveniments cardiovasculars majors (98). En els casos en que es necessita intensificar el tractament s'afegeix ezetimiba, i en els pacients amb nivells alts de triglicèrids ($\geq 2,3$ mmol/L – 200 mg/dL) a més de canvis en l'estil de vida i bon control glucèmic, es pot afegir fibrats (78).

6.2. Heterogeneïtat de la diabetis en funció del sexe/gènere

Les diferències de sexe i gènere impacten sobre l'epidemiologia, la fisiopatologia, el tractament i els resultats en moltes malalties. **Les diferències de sexe** descriuen les diferències entre homes i dones lligades a la biologia, i que són causades per diferències en els cromosomes sexuals, l'expressió gènica dels autosomes en funció del sexe, les hormones sexuals, i els seus efectes en els sistemes i òrgans. **Les diferències de gènere** parteixen de processos socioculturals, es refereix a les actituds socioculturals, creences i identitats (99). El gènere és multidimensional i interacciona amb altres factors demogràfics i socials com són el sexe, l'edat, l'estatus socioeconòmic, l'orientació sexual, i l'ètnia (100).

Les hormones sexuals afecten el comportament al llarg de la vida, i els canvis físics poden tenir implicacions en l'estil de vida, els rols socials, i la salut mental. La majoria de les troballes sobre malalties cròniques estan influenciades per una combinació de factors biològics i ambientals, el que denota que hi ha interacció entre factors socials i biològics tant en homes com en dones (101).

6.2.1. Aspectes biològics

La **distribució del greix** difereix entre homes i dones. En general, les dones tenen un percentatge de greix més elevat que els homes, i acostumen a acumular-lo en forma de greix subcutani. Durant la pubertat, els estrògens promouen l'acumulació de greix en la zona glútia-femoral de les dones premenopàusiques que dona lloc al que s'anomena la forma ginoide. Els homes en canvi, tendeixen a acumular el greix en la zona

abdominal, en forma de greix visceral, el que s'anomena adipositat central, i s'ha relacionat amb el risc cardiovascular (102). Amb l'edat i la davallada en la producció d'estrògens quan les dones entren en l'etapa de la menopausa, la distribució del greix canvia, i es passa a una forma més androide amb adipositat visceral abdominal (103). El perímetre de cintura proporcionalment augmenta més entre les dones que els homes a mesura que l'edat avança, ja que la distribució de greix canvia notablement a l'arribar a la menopausa, adquirint llavors un patró més similar al de l'home (104). Un estudi alemany que va estudiar dues cohorts prospectives va relacionar l'augment del perímetre de cintura més que l'augment de pes com a factor predictiu de DM2 entre les dones. Així, es va veure que les dones que tenien un increment d'1cm del perímetre de cintura tenien un increment de risc de diabetis del 31% comparat amb un 28% si guanyaven 1kg de pes. En els homes, l'increment del risc de diabetis era del 29% en incrementar 1cm el perímetre abdominal, i un 34% en augmentar 1kg de pes (105).

L'expressió de biomarcadors ve marcada pel dimorfisme sexual. La leptina té un paper important en la sacietat com a reguladora de la gana, la despesa d'energia, i la ingesta. Actua al cervell com a senyal de retroalimentació negativa d'adipositat. La ingesta d'una dieta alta en greix provoca una producció excessiva de leptina que condueix a una resistència a la leptina. Es produeix una insuficiència de leptina al cervell, i desregulació de la seva funció conduint a la obesitat (106). L'adiponectina és una hormona amb propietats antiinflamatòries que estimula l'oxidació d'àcids grassos al múscul esquelètic, i inhibeix la producció de glucosa al fetge donant lloc a una millora de l'homeòstasi energètica. S'ha vist que aquesta hormona està disminuïda en l'obesitat (107). Ambdós biomarcadors podrien estar relacionats amb l'aparició de la DM2 (106,107). Altres biomarcadors s'han relacionat amb l'aparició de DM2 especialment en dones, com són la fetuïna A, la proneurotensina, la hidroxi-vitamina D i la globulina fixadora d'hormones sexuals (101).

L'equilibri entre els nivells d'estrògens i andrògens juga un paper important en el metabolisme energètic, la composició corporal, i la funció sexual. El **desequilibri d'hormones sexuals** com l'augment del nivell d'andrògens en dones, incrementa el pes corporal i el greix visceral. Nivells alts de testosterona en dones i nivells baixos en homes s'han relacionat amb la incidència de diabetis (108). La síndrome de l'ovari poliquístic descriu un estat específic d'excés d'andrògens en dones que s'ha relacionat amb la hiperinsulinèmia, l'obesitat, la DM2 i l'augment del risc cardiometabòlic (109).

La **prediabetis** es presenta diferent en funció del sexe; els homes acostumen a presentar més freqüentment glucosa basal alterada mentre que les dones presenten més intolerància a la glucosa (7). La glucosa basal alterada es caracteritza per un augment de la producció de glucosa i un deteriorament de la secreció precoç d'insulina, mentre que la intolerància a la glucosa s'associa principalment a la resistència perifèrica de la insulina (110). És important realitzar proves de tolerància oral de glucosa especialment entre les dones per detectar-ne la intolerància, però en la pràctica clínica s'utilitzen poc en el cribratge de la diabetis.

La **diabetis gestacional**, com ja s'havia dit anteriorment, constitueix un potent factor de risc independent de la progressió cap a DM2 (9). Les dones amb normopès també poden ser susceptibles de patir diabetis gestacional a causa dels trets genètics juntament amb l'augment fisiològic de la resistència a la insulina durant l'embaràs. Les dones que han tingut diabetis gestacional tenen una incidència de DM2 un 70% més alta que les dones prediabètiques (111).

6.2.2. Aspectes psicosocials

Els factors psicosocials com el **nivell educatiu, l'estat socioeconòmic i laboral, i uns ingressos baixos** s'han relacionat amb un risc més elevat de patir DM2, principalment entre les dones (112). El fet de treballar en torn de nit durant un llarg període (>10 anys) també

s'ha trobat com un factor de risc de DM2 entre les dones (113). En un altre estudi, el sedentarisme es va associar amb símptomes d'ansietat i depressió amb més gran mesura entre les dones amb DM2 que entre els homes (114). Altres estudis donen suport al fet que les dones amb DM2 tenen més risc de desenvolupar trastorns psiquiàtrics, tals com depressió major i ansietat (115), factors que estan associats al distrès per diabetis en les dones, i poden afectar l'autocontrol de la malaltia (116).

6.2.3. Estil de vida

S'han observat diferències en els hàbits saludables en funció del sexe. En referència a l'**activitat física**, els homes són més propensos a assolir els objectius de les guies clíniques que les dones, i practiquen més freqüentment activitat física d'intensitat moderada a vigorosa (117). Malgrat això, les dones cuiden més la **dieta**, tenen una adherència més alta a la dieta mediterrània, i consumeixen més verdures, fruita, llegums i peix, i menys carn que els homes (118). Altrament, s'ha associat la ingesta de begudes artificialment edulcorades amb el risc de DM2 entre les dones (119). Per contra, la ingesta moderada d'alcohol s'ha identificat com un factor protector respecte la DM2, principalment entre les dones, possiblement perquè els homes acostumen a tenir un pitjor comportament amb el consum esporàdic d'alcohol, o potser que l'alcohol tingui efectes diferents sobre el metabolisme de la glucosa segons el sexe (120,121).

S'ha demostrat que el **tabac** augmenta el risc de DM2, tant si s'és fumador actiu com si s'és fumador passiu, tant en homes com en dones. Donat que fins ara la prevalença de fumadors ha estat major entre els homes, la incidència de DM2 atribuïda al tabac és més elevada entre els homes (11,7% vs 2,4%) (22), però en els darrers 10-20 anys les dones han augmentat el seu hàbit tabàquic, i caldrà veure l'impacte que això té en la incidència de DM2 en el futur (122).

6.2.4. Factors de risc cardiovascular específics

Alguns factors relacionats amb la reproducció, clarament específics de les dones, s'han associat amb l'aparició de futures malalties cardiovasculars. Segons un estudi prospectiu d'una cohort del Regne Unit que va incloure 482.000 homes i dones, la menarquia precoç, la menopausa precoç, i els antecedents d'histerectomia, amb annexectomia o sense, augmenten el risc de patir malaltia cardiovascular. Entre les dones que han tingut fills, l'edat primerenca en el primer part, els antecedents d'avortaments o de nadons nascuts morts són també factors que s'associen a l'augment de risc cardiovascular (123).

Factors relacionats amb la gestació, com són les complicacions vasculars i metabòliques, es consideren també factors de risc cardiovascular específics de les dones. Com a complicacions vasculars trobaríem la hipertensió gestacional, la preeclàmpsia, el desprendiment de placenta, o l'infart placentari. Així, el risc (quocient de riscos o hazard ratio) de malaltia cardiovascular futura s'ha estimat en un 1,8 per la hipertensió gestacional, en un 2,1 per la preeclàmpsia, en un 3,1 per la síndrome placentària materna i creixement fetal deficient, i en un 4,4 per la síndrome placentària amb mort fetal intrauterina (124). En els casos d'antecedents d'avortaments i nadons nascuts morts, s'ha estimat un risc (quocient de riscos o hazard ratio) d'infart de miocardi d'1,42 en els casos d'antecedents d'avortaments espontanis, de 3,7 en els casos d'antecedents de mort fetal intrauterina i de 8,9 en els casos d'antecedents de 3 o més avortaments espontanis (125). En els casos de parts preterme espontanis, s'ha estimat un risc (quocient de riscos o hazard ratio) d'1,38 de patir una malaltia cardíaca isquèmica, d'1,71 de patir un accident vascular cerebral i de 2,01 de patir una malaltia cardiovascular general al llarg del temps (126). Com a complicacions metabòliques gestacionals trobaríem la diabetis gestacional i l'obesitat.

6.2.5. Malaltia cardiovascular

Tal com s'ha comentat, la diabetis és un factor de risc cardiovascular tant en els homes com en les dones, però s'ha vist que el seu impacte entre les dones és major que entre els homes. Una metanàlisi publicada l'any 2019, va estimar l'excés de **risc de mortalitat** global i per malaltia cardiovascular de les dones amb diabetis respecte els homes amb la mateixa condició. Com a resultat, les dones presentaven un excés de risc de mortalitat per qualsevol causa associada a la diabetis del 13% en comparació amb els homes, un excés de risc del 30% per malaltia cardiovascular associada a la diabetis, i un 58% per malaltia coronària associada a la diabetis (127).

Quant a la **morbiditat cardiovascular**, 2 metanàlisis que van analitzar 64 cohorts de seguiment, van mostrar que les dones amb diabetis presenten un excés de risc del 27% de presentar malaltia cerebrovascular (128), i un 44% excés de risc de desenvolupar malaltia coronària respecte els homes amb diabetis (129).

6.2.6. Control i seguiment de la diabetis

En el nostre sistema de salut, el seguiment de la DM2 és competència de l'atenció primària. Quan es presenten complicacions avançades o una elevada complexitat en el tractament poden intervenir-hi els serveis de referència d'endocrinologia o altres serveis hospitalaris. Les professionals d'infermeria són les responsables de la capacitació dels pacients en l'automaneig de la diabetis i la gestió global dels casos (130).

S'ha comentat la importància de controlar els factors de risc cardiovascular i assolir els objectius terapèutics a fi de prevenir la malaltia cardiovascular. En aquest sentit, diferents estudis han mostrat diferències entre homes i dones amb diabetis també en aquest àmbit. A Espanya, es van realitzar 2 estudis que tenien com objectiu conèixer el

grau de control glucèmic i dels factors de risc cardiovascular (hipertensió, dislipèmia, obesitat, hàbit tabàquic); un en població amb diabetis i presència de malaltia cardiovascular (CODICE) (131), i un altre en població amb diabetis i absència de malaltia cardiovascular (ESCRYTO) (132). En prevenció primària, les dones presentaven un pitjor control glucèmic ($HbA1c < 7\%$), i un pitjor control de lípids ($LDL < 100$ mg/dL). En prevenció secundària, les dones presentaven pitjor control glucèmic ($HbA1c < 7\%$), pitjor control de la pressió arterial ($PA < 140/90$ mmHg), pitjor control de lípids ($LDL < 70$ mg/dL), i nivells més alts d'obesitat ($IMC > 30$ kg/m²). Estudis realitzats en altres països comparteixen les diferències en el control dels factors de risc entre homes i dones. Les diferències que s'han trobat de forma més consistent són el grau d'obesitat, i la dificultat d'assoliment de nivells òptims de lípids (colesterol total i colesterol LDL) (133).

Malgrat que les recomanacions sobre prevenció, control i tractament de la diabetis i de les seves complicacions són similars en homes i dones, s'ha vist que les dones tenen menys probabilitat que els homes de rebre l'atenció recomanada a les guies clíniques (134). Alguns estudis han posat de manifest que les dones tenen menys probabilitats que els homes de rebre cribratge de les complicacions oculars i dels peus, així com també un control menys acurat dels factors de risc cardiovascular com la pressió arterial, l'índex de massa corporal, o el tabaquisme (135,136).

A més, alguns estudis han evidenciat que les dones tenen menys probabilitat de rebre tractament amb estatines, anti-hipertensius i antiagregants plaquetaris que els homes (137,138).

7. Hipòtesis

7.1. Hipòtesi 1:

Les dones amb diabetis tipus 2 de Catalunya presenten un grau de control dels factors de risc cardiovascular i un maneig farmacològic més desfavorable que els homes amb diabetis tipus 2, tant en situació de prevenció primària com en secundària.

7.2. Hipòtesi 2:

Les dones amb diabetis tipus 2 de Catalunya presenten unes característiques clíniques diferents, i un grau de control dels factors de risc cardiovascular més desfavorable que els homes amb diabetis tipus 2 a l'inici de la diabetis.

7.3. Hipòtesi 3:

Els coneixements, les actituds i els comportaments relacionats amb el control i l'autocura de la diabetis tipus 2 difereixen en funció del gènere.

8. Objectius

8.1. Objectiu 1:

Avaluar si el maneig farmacològic i el grau de control dels FRCV en la DM2 és diferent en funció del sexe, en prevenció situació de prevenció primària i secundària.

8.2. Objectiu 2:

Descriure les característiques clíniques, i el grau de control dels FRCV a l'inici de la diabetis tipus 2 i després d'una any de seguiment, en funció del sexe.

8.3. Objectiu 3:

Identificar les diferències de gènere en els coneixements, actituds, i comportaments relacionats amb el control i l'autocura de la DM2 en pacients d'atenció primària.

9. Material, mètodes i resultats

- 9.1. Article 1: Diferències de sexe en la prevenció cardiovascular en la diabetis tipus 2 en una base de dades de la pràctica real.

Journal of Clinical Medicine

Anna Ramírez-Morros, Josep Franch-Nadal, Jordi Real, Mònica Gratacòs, Didac Mauricio. Sex differences in cardiovascular prevention in type 2 diabetes in a real-world practice database. *J Clin Med*. 2022 Apr 14;11(8):2196. doi: 10.3390/jcm11082196.

Resum:

Per avaluar les diferències entre dones i homes amb DM2 en el maneig i el grau de control dels factors de risc cardiovascular, tant en prevenció primària com en prevenció secundària, es van incloure pacients més grans de 30 anys amb diagnòstic de DM2 i que tinguessin almenys una visita registrada amb el seu equip d'atenció primària durant els 12 mesos previs.

Es va dissenyar un estudi transversal aparellat a partir de dades de pacients amb DM2 disponibles a la base de dades del Sistema d'informació per al desenvolupament de la investigació en atenció primària (SIDIAP). Aquesta base de dades conté informació anonimitzada de pacients procedents de la història clínica informatitzada emmagatzemada en l'estació clínica electrònica d'atenció primària (eCAP). El SIDIAP inclou dades d'aproximadament el 80% de la població de Catalunya que es distribueix en els 279 centres d'atenció primària que pertanyen a l'Institut Català de la Salut.

Es va realitzar un aparellament per obtenir subpoblacions de dones i homes balancejades en termes de condicions basals; edat, hàbit tabàquic, durada de la DM2, nombre de visites a l'atenció primària,

presència de comorbiditats (hipertensió, dislipèmia, i retinopatia diabètica) i funció renal. Pel subgrup que tenia antecedents de malaltia CV, s'hi va sumar l'aparellament per aquesta variable. Finalment, es van incloure 140.906 persones amb DM2 sense malaltia CV prèvia, i 39.186 persones amb DM2 amb presència de malaltia CV.

Per avaluar les diferències entre sexes en el grau de control dels FRCV i el maneig farmacològic, es van calcular les diferències absolutes i relatives entre mitjanes o proporcions. En prevenció primària, les dones amb DM2 van mostrar nivells més elevats de colesterol total i colesterol LDL que els homes, amb una diferència de 12,13 mg/dL i 5,50 mg/dL respectivament. L'objectiu de c-LDL recomanat (<100mg/dL) fou assolit amb menor freqüència entre les dones (14,8% menys) malgrat estar més freqüentment tractades amb estatines que els homes. En prevenció secundària, les dones amb DM2 mostraven nivells més alts de colesterol total, c-LDL i triglicèrids que els homes, malgrat tenir uns nivells de prescripció d'estatines similars, amb una diferència de 16,89 mg/dL, 8,42 mg/dL i 11,34 mg/dL, respectivament. Els objectius recomanats foren assolits amb menor freqüència entre les dones; els de pressió arterial ($\leq 140/90$ mmHg), un 4% menys d'assoliment, tot i rebre un tractament antihipertensiu més intensiu amb ≥ 3 antihipertensius, i el dels lípids (LDL<70mg/dL), un 27,7% menys d'assoliment amb una freqüència de prescripció hipolipemiant similar.

En conclusió, es van trobar diferències substancials entre sexes en el control dels FRCV de les persones amb DM2. La proporció de dones que assolien l'objectiu de c-LDL era menor que en homes, principalment en prevenció secundària. Aquest fet podria estar relacionat amb una manca d'optimització del tractament.



Article

Sex Differences in Cardiovascular Prevention in Type 2: Diabetes in a Real-World Practice Database

Anna Ramírez-Morros ^{1,2} , Josep Franch-Nadal ^{3,4}, Jordi Real ^{3,4}, Mònica Gratacòs ³ and Didac Mauricio ^{3,4,5,6,*}

- ¹ DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca de la Catalunya Central, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), 08272 Sant Fruitós de Bages, Spain; amramirez.cc.ics@gencat.cat
² Gerència Territorial de la Catalunya Central, Institut Català de la Salut, 08272 Sant Fruitós de Bages, Spain
³ DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), 08007 Barcelona, Spain; josepfranch@gmail.com (J.F.-N.); jreal@idiapjgol.info (J.R.); monica.gratacos@gmail.com (M.G.)
⁴ Center for Biomedical Research on Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, 08907 Barcelona, Spain
⁵ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and Sant Pau Biomedical Research Institute (IIB Sant Pau), 08041 Barcelona, Spain
⁶ Department of Medicine, University of Vic and Central University of Catalonia, 08500 Vic, Spain
* Correspondence: didacmauricio@gmail.com; Tel.: +34-93-556-5661

Abstract: Women with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have a 40% excess risk of cardiovascular diseases (CVD) compared to men due to the interaction between sex and gender factors in the development, risk, and outcomes of the disease. Our aim was to assess differences between women and men with T2DM in the management and degree of control of cardiovascular risk factors (CVRF). This was a matched cross-sectional study including 140,906 T2DM subjects without previous CVD and 39,186 T2DM subjects with prior CVD obtained from the System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) database. The absolute and relative differences between means or proportions were calculated to assess sex differences. T2DM women without previous CVD showed higher levels of total cholesterol (12.13 mg/dL (0.31 mmol/L); 95% CI = 11.9–12.4) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c; 5.50 mg/dL (0.14 mmol/L); 95% CI = 5.3–5.7) than men. The recommended LDL-c target was less frequently achieved by women as it was the simultaneous control of different CVRF. In secondary prevention, women showed higher levels of total cholesterol (16.89 mg/dL (0.44 mmol/L); 95% CI = 16.5–17.3), higher levels of LDL-c (8.42 mg/dL (0.22 mmol/L); 95% CI = 8.1–8.8), and higher levels of triglycerides (11.34 mg/dL (0.13 mmol/L); 95% CI = 10.3–12.4) despite similar rates of statin prescription. Recommended targets were less often achieved by women, especially LDL-c < 100 mg/dL (2.59 mmol/L). The composite control was 22% less frequent in women than men. In conclusion, there were substantial sex differences in CVRF management of people with diabetes, with women less likely than men to be on LDL-c target, mainly those in secondary prevention. This could be related to the treatment gap between genders.

Keywords: risk factors; cardiovascular diseases; diabetes mellitus; type 2; gender



Citation: Ramírez-Morros, A.; Franch-Nadal, J.; Real, J.; Gratacòs, M.; Mauricio, D. Sex Differences in Cardiovascular Prevention in Type 2: Diabetes in a Real-World Practice Database. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2196. <https://doi.org/10.3390/jcm11082196>

Academic Editor: Fernando Gómez-Peralta

Received: 7 March 2022

Accepted: 12 April 2022

Published: 14 April 2022

Corrected: 2 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

According to the International Diabetes Federation (IDF), the global age-standardized prevalence of diabetes in subjects 20–79 years in 2019 was similar between men and women (9.6% and 9%, respectively) [1]. However, there were more diabetes-associated deaths among women than in men (2.3 vs. 1.9 million) [1].

Large-scale meta-analyses have consistently shown that type 2 diabetes (T2DM) confers a greater excess risk of macrovascular complications in women compared with men. The relative risk of coronary heart disease (CHD) is estimated to be 44% higher in women; the risk of stroke is 27% higher, the occlusive vascular mortality rate is nearly 50% higher,

and the risk of vascular dementia is 19% higher [2–4]. Regarding microvascular complications, it has been reported that the risk of end-stage renal disease is 38% higher in women than in men [2–4]. These disparities have been attributed to the interaction between sex and gender factors in the development, risk, and outcomes of diabetes [3]. Sex differences refer to biology-linked variations, such as sex hormones levels, body composition, and glucose and fat metabolism. Gender differences arise from inequalities in sociocultural processes (e.g., environmental influences, nutritional patterns, lifestyle, or attitudes toward treatment and prevention) [3].

The mechanisms underpinning the biological disparities in the likelihood of developing diabetes-related vascular complications between sexes are not entirely understood. Women develop diabetes at a higher body mass index (BMI) than men, and one of the proposed explanations is that they usually have lower visceral and ectopic fat, which may lead to a slower transition to insulin resistance and diabetes. As a result, women might be exposed longer to hyperglycemia or a suboptimal glucose level state, resulting in greater vascular damage and deterioration of the cardiovascular risk factors (CVRFs) [2–4]. In addition to these sex-specific differences, gender dissimilarities in diabetes management and healthcare provision may partially contribute to the diabetes-related increased CVD risk. For instance, although the recommendations on prevention, management, and treatment of diabetes and diabetes-related complications are similar for both sexes, women are less likely than men to receive guideline-recommended care [4]. Indeed, some studies have reported that women are less likely than men to be monitored for foot and eye complications, and they receive less effective management and screening of CV risk factors such as blood pressure (BP), BMI, or smoking status [2,5]. Additionally, the odds of receiving statins, antihypertensive, and antiplatelet medications differ between genders [6,7].

In Spain, a recent observational, prospective study reported that women with T2DM have threefold higher odds of CV death than men [8]. Additionally, previously published cross-sectional and population-based studies indicated a poorest control of CVRF in primary and secondary prevention among Spanish women [9–12]. In all of these studies, the proportion of women was substantially lower than men, and, most importantly, the baseline characteristics differed significantly between cohorts. For instance, women were on average 2.5–4 years older than men, the duration of T2DM was nearly 1 year longer, they were less likely to smoke, and the prevalence of diabetes-related micro- and macrovascular complications was different between genders. Although these and other differences largely exist in real-life clinical practice, they may limit the interpretation of research findings when traditional cohort matching strategies, stratified analyses, or regression covariate adjustments are used to consider heterogeneity [13]. In contrast, when patients are matched with propensity modeling technologies, the cohorts have a balanced distribution of covariates, thus allowing for equivalent comparisons between groups that can provide inferences about causal effects in observational studies [13].

In Catalonia (Spain), the healthcare system is public and universal. The primary care centers provide first contact and continuing care for persons with any health concerns, and they are usually the principal place where T2DM is diagnosed and managed. The antidiabetic treatment is free of charge for those retired and severely ill people, while active subjects pay just a small part of the cost of the drugs [14]. Briefly, the primary care physicians are responsible for prescribing medications through an electronic prescription that the patient can pick up at the pharmacy. To assess prescribing practices concerning the appropriate use of drugs, the Health Institute of Catalonia uses a quality indicator system created in 2003, the Pharmaceutical Prescription Quality Standard (EQPF) [15]. This study aimed to evaluate whether the pharmacological management of T2DM and the degree of CVRF control in primary care differ between sexes in primary and secondary prevention using a propensity score matching method to balance the inequality of confounding covariates.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This was a matched, cross-sectional study including data from patients with T2DM available from the SIDIAP population-based database. This database contains anonymized patient information from the computerized medical records stored in the Electronic Clinical station in Primary Care (eCAP). SIDIAP includes data from about 80% of the Catalonia population (5.835 million subjects) distributed within the 279 primary care centers belonging to the Catalan Health Institute (ICS) [16]. The overall T2DM population has been previously described [17], and this dataset was further used to apply the propensity score method.

The investigation conformed with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the Primary Healthcare University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol (P14/018) and registered at ClinicalTrials.gov (NCT04653805).

2.2. Study Variables

We used data extracted from patients aged 31 to 90 years with a diagnosis of T2DM (International Classification of Disease 10 [ICD-10] codes E11 and E14) as at 30 June 2013 who had at least one visit registered with the primary care team in the previous 12 months. For this study, the following variables were used: age, gender, time since diagnosis (years), smoking habit, number of visits with the primary care team in the previous 12 months, estimated glomerular filtration rate (eGFR) with the MDRD (modification of diet in renal disease) formula, presence of diabetic retinopathy (ICD-10 codes E11.3 and H36.0), albumin/creatinine ratio, BMI, glycated hemoglobin (HbA1c), lipid profile (i.e., total cholesterol levels, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and triglycerides (TGs)), presence of dyslipidemia (defined as receiving medication for this condition), prescription of glucose-lowering drugs, lipid-lowering drugs (statins or other), blood pressure (BP) (diastolic (dBP) and systolic (sBP)), hypertension (defined as receiving medication for this condition), prescription of hypertension-lowering drugs, and antiplatelet and anticoagulant therapy. Chronic kidney disease was assumed in patients with eGFR < 60 mL/min and/or albumin/creatinine ratio > 300 mg/g. The most recent value registered was used in all cases. For those with a previous CVD, diagnostic codes for macrovascular diseases were collected, including coronary artery disease (CAD; ICD-10 codes I20-I24), cerebrovascular disease (ICD-10 codes I63, I64, G45 or G46), and peripheral artery disease (PAD; ICD-10 code I73.9).

Variables to assess the degree of CVRF control and treatment goals achievement were based on local guidelines [18], i.e., HbA1c $\leq$ 7% (53 mmol/mol), BP $\leq$ 140/90 mmHg, and LDL-c < 130 mg/dL (3.37 mmol/L) for primary prevention and <100 mg/dL (2.59 mmol/L) for secondary prevention. Additionally, the same variables were assessed according to the threshold stated by our institution (ICS): HbA1c $\leq$ 8% (64 mmol/mol), BP $\leq$ 130/80 mmHg, and LDL-c < 100 mg/dL for primary prevention and LDL-c < 70 mg/dL (1.81 mmol/L) for secondary prevention.

2.3. Propensity Score Matching Method

Propensity score matching (PSM) was used to create subpopulations of women and men with T2DM that were balanced in terms of baseline conditions, namely, age, duration of T2DM, number of visits to the primary care team, presence of comorbidities (i.e., hypertension, dyslipidemia, and diabetic retinopathy), eGFR value, albumin/creatinine ratio, and smoking in primary prevention. For the analyses of those in secondary prevention, subjects were also matched for previous macrovascular diseases. Matched groups (male versus female group) were performed (1:1) using the one-to-one nearest neighbor algorithm (with a caliper of 0.1 of the SD of the propensity score on the logit scale) and no replacement. To evaluate PSM quality, we assessed the balance in covariates comparing the absolute difference before and after the matching procedure.

2.4. Statistical Analysis

We summarized data as the mean (standard deviation) for continuous variables and number (percentage) for categorical variables by groups. To assess the association between clinical variables and gender, we computed the absolute difference in the means or proportions (Dif) between groups, and we estimated their 95% confidence interval (95% CI). To assess the magnitude of the gender differences, we calculated the relative percentage difference (rDif) between groups. Dif was calculated by subtracting the mean or proportion for women from the mean or proportion for men, and rDif was calculated as the absolute difference divided by the reference value (mean or proportion value of men) multiplied by 100. We performed graphical analyses with smoothing line plots to evaluate whether the potential differences remained over all age ranges. We performed a complete-case analysis excluding missing information for each quantitative variable. All analyses were performed using the R free software environment for statistical computing (v3.5.1) and the “MatchIt” library for the PSM [19].

3. Results

A total of 343,969 patients with T2DM were identified in the database. After the matching procedure, there were 70,453 subjects in each primary prevention group and 19,593 in each secondary prevention group (Figure 1). Baseline characteristics in these populations were well balanced (Figures S1 and S2).

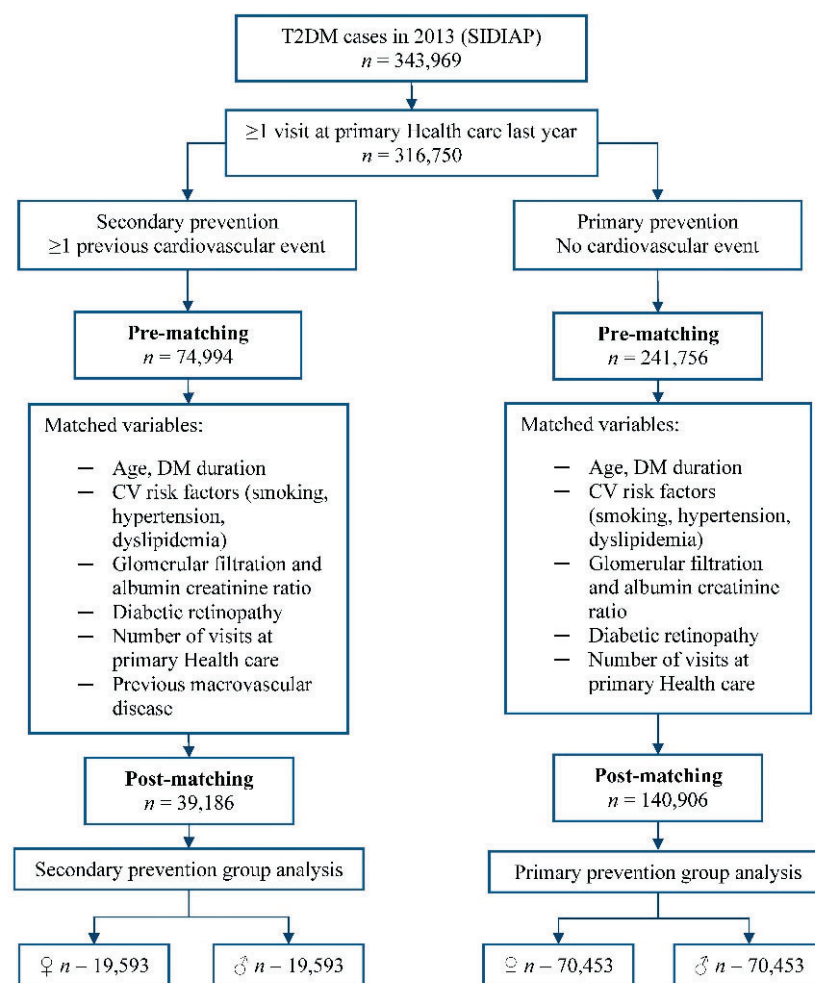


Figure 1. Flow chart of the propensity score matching procedure.

3.1. Primary Prevention

The baseline characteristics of the matched women and men in primary prevention are shown in Table 1. The mean age of the overall population was 66.2 years (SD = 12.2), and the mean duration of diabetes 7.1 years (SD = 5.4) years. Dyslipidemia was present in 52.3% of the patients, hypertension was present in 66.7% of the patients, diabetic retinopathy was present in 6.3% of the patients, and renal impairment was present in 15.9% of the patients.

Table 1. Baseline characteristics of matched women and men with T2DM in primary prevention by gender.

Variable	N Subjects	Women	N Subjects	Men	Dif	95% CI	
Age (years), mean $\pm$ SD *	70,453	66.57 $\pm$ 12.22	70,453	65.88 $\pm$ 12.20	0.69	0.63	0.75
Diabetes duration (years), mean $\pm$ SD *		7.10 $\pm$ 5.40		7.01 $\pm$ 5.34	0.09	0.07	0.12
Number of visits, mean $\pm$ SD *,†		6.39 $\pm$ 4.66		6.18 $\pm$ 5.08	0.21	0.19	0.24
Smoking habit, n (%) *	69,001		69,119				
Nonsmoker		51,753 (75.00)		51,118 (73.96)	1.04	0.67	1.42
Smoker		7684 (11.14)		5934 (8.59)	2.55	2.29	2.81
Former smoker		9564 (13.86)		12,067 (17.46)	−3.60	−3.90	−3.30
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	48,047	31.09 $\pm$ 5.80	47,287	29.34 $\pm$ 4.47	1.75	1.72	1.78
HbA1c (%), mean $\pm$ SD	54,055	7.24 $\pm$ 1.37	53,476	7.22 $\pm$ 1.37	0.02	0.01	0.03
Dyslipidemia, n (%) *	70,453	37,367 (53.04)	70,453	36,264 (51.47)	1.57	1.13	2.00
Lipid profile (mg/dL), mean $\pm$ SD							
Total cholesterol	54,561	199.02 $\pm$ 37.71	53,976	186.89 $\pm$ 37.16	12.13	11.91	12.35
HDL-c	49,918	53.76 $\pm$ 13.35	48,986	47.53 $\pm$ 12.15	6.23	6.15	6.31
LDL-c		116.10 $\pm$ 32.62		110.60 $\pm$ 31.29	5.50	5.30	5.70
TGs	51,514	152.23 $\pm$ 90.36	50,830	153.70 $\pm$ 110.82	−1.47	−2.09	−0.85
Hypertension, n (%) *	70,453	47,968 (68.09)	70,453	45,949 (65.22)	2.87	2.46	3.27
Blood Pressure (mmHg), mean $\pm$ SD	59,795		59,067				
dBP		75.95 $\pm$ 8.35		76.44 $\pm$ 8.62	−0.49	−0.54	−0.44
sBP		133.83 $\pm$ 13.25		134.86 $\pm$ 12.56	−1.03	−1.10	−0.96
Diabetic retinopathy, n (%) *	70,453	4418 (6.27)	70,453	4485 (6.37)	−0.10	−0.29	0.10
Renal disease, n (%) *,§	53,782	8617 (16.02)	53,493	8409 (15.72)	0.30	−0.06	0.66

95% CI, 95% confidence interval; BMI, body mass index; dBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; Dif, difference between groups; sBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; TGs, triglycerides. * Variables matched between study groups. † Number of visits with the primary care team in the previous 12 months. § Renal disease, including eGFR < 60 mL/min and/or albumin/creatinine ratio > 300 mg/g.

In this primary prevention population, women had higher BMI than men (Dif = 1.75 kg/m²; 95% CI = 1.7 to 1.8) but similar values of HbA1c (Dif = 0.02%; 95% CI = 0.01 to 0.03) and BP (dBP Dif = −0.49 mmHg; 95% CI = −0.5 to −0.4 and sBP Dif = −1.03 mmHg; 95% CI = −1.1 to 0.9). Although the plasmatc TG concentration was comparable between genders, total cholesterol, HDL-c, and LDL-c were higher in women than men (Dif = 12.13 mg/dL, 95% CI = 11.9 to 12.3; Dif = 6.23, 95% CI = 6.1–6.3; Dif = 5.50 mg/dL, 95% CI = 5.3 to 5.7, respectively). Moreover, this sex-difference in total cholesterol and LDL-c was observed across all age ranges (Figure 2A).

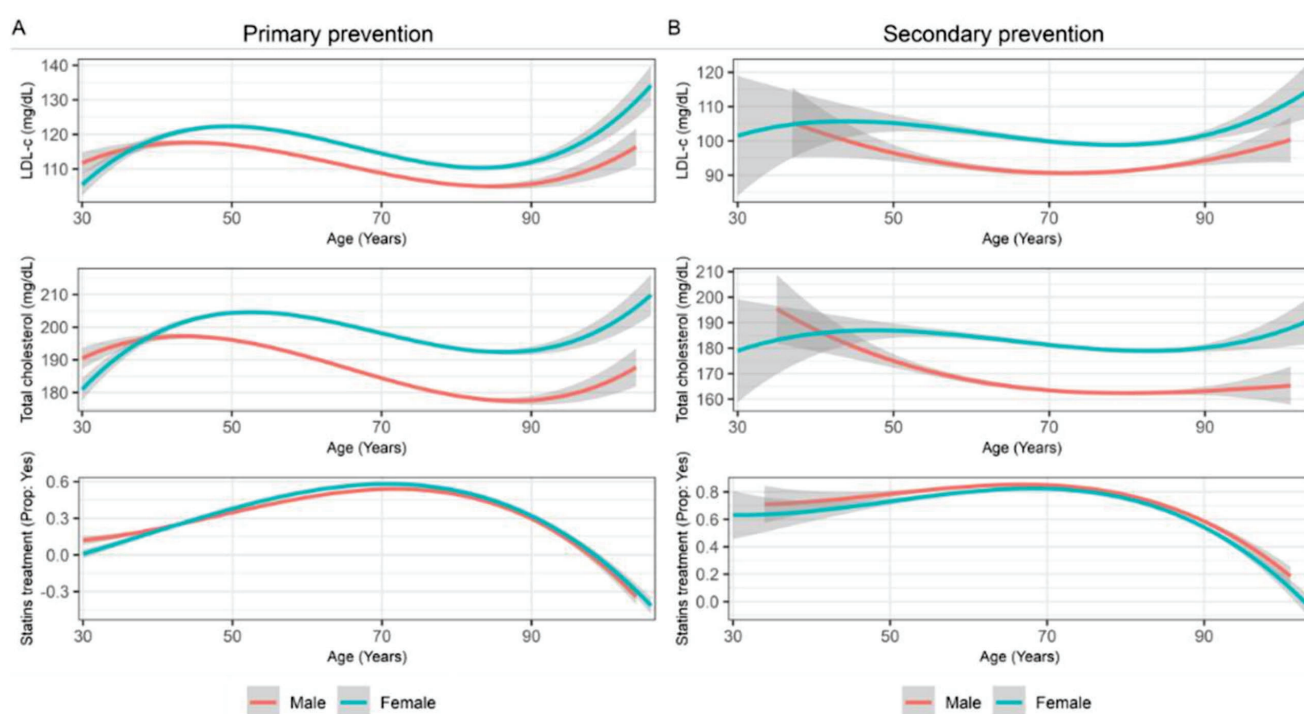


Figure 2. Smoothing line charts with changes in LDL-c, total cholesterol, and statin treatment across age in subjects on primary prevention (A) and secondary prevention (B) by gender (LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol).

Differences by gender in the pharmacological management of T2DM and degree of CVRF control are shown in Table 2 and Figure 3. As for lipid control, statins were more frequently prescribed to women (rDif = 4.7%; Figure 3A). Regarding BP treatment, the prescription of diuretics, beta-blockers, and two antihypertensive drugs was substantially higher in women relative to men (rDif = 16.5%, 10.3%, and 8.1%, respectively). Lastly, women received antiplatelet therapy less often than men (rDif = −15.0%).

Table 2. Pharmacological treatment and cardiovascular risk factor control in matched women and men with T2DM in primary prevention by gender.

Variable	N Subjects	Women	N Subjects	Men	Dif (95% CI)
Lipid-lowering treatment, n (%) *	37,367		36,264		
Statins		34,933 (93.49)		32,374 (89.27)	4.22 (3.91/4.52)
Other		4653 (12.45)		6430 (17.73)	−5.28 (−5.69/−4.87)
Antihypertensive treatment, n (%) †	47,968		45,949		
ACEI/ARBII		38,757 (80.80)		39,492 (85.95)	−5.15 (−5.54/−4.76)
CCBs		13,477 (28.10)		14,352 (31.23)	−3.13 (−3.60/−2.68)
Beta-blockers		9893 (20.62)		8586 (18.69)	1.93 (1.53/2.34)
Diuretics		31,429 (65.52)		25,836 (56.23)	9.29 (8.80/9.79)
Other		2570 (5.36)		4054 (8.82)	−3.46 (−3.69/−3.24)
Number of drugs					
1		16,124 (33.61)		16,404 (35.70)	−2.09 (−2.61/−1.57)
2		18,593 (38.76)		16,479 (35.86)	2.90 (2.40/3.40)
≥3		13,251 (27.62)		13,066 (28.44)	−0.82 (−1.27/−0.35)

Table 2. Cont.

Variable	N Subjects	Women	N Subjects	Men	Dif (95% CI)
Antiplatelet therapy, <i>n</i> (%)	70,453	14,993 (21.28)	70,453	17,645 (25.05)	−3.77 (−4.12/−3.41)
Target CVRF achievement, <i>n</i> (%)					
BP ≤ 130/80 mmHg	59,795	20,442 (34.19)	59,067	18,558 (31.42)	2.77 (2.32/3.22)
BP ≤ 140/90 mmHg		44,555 (74.51)		42,955 (72.72)	1.79 (1.38/2.21)
LDL-c ≤ 130 mg/dL	49,918	34,707 (69.53)	48,986	36,831 (75.19)	−5.66 (−6.14/−5.18)
LDL-c ≤ 100 mg/dL		16,661 (33.38)		19,213 (39.22)	−5.84 (−6.35/−5.34)
HbA1c, %	54,055		53,476		
≤7		30,262 (55.98)		30,152 (56.38)	−0.40 (−0.91/0.11)
≤8		43,269 (80.05)		42,767 (79.97)	0.08 (−0.32/0.47)
>8		10,786 (19.95)		10,709 (20.03)	−0.08 (−0.47/0.32)
HbA1c ≤ 7%, BP ≤ 140/90 mmHg, LDL-c < 130 mg/dL	43,956	13,173 (29.97)	42,788	13,863 (32.40)	−2.43 (−2.96/−1.90)
HbA1c ≤ 7%, BP ≤ 140/90 mmHg, LDL-c < 100 mg/dL		5935 (13.50)		6787 (15.86)	−2.36 (−2.74/−1.98)

95% CI, 95% confidence interval; ACEI/ARBII, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blockers; CVRF, cardiovascular risk factor; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; Dif, difference between groups. * Lipid-lowering treatment, proportion data calculated on the basis of those with dyslipidemia. † Antihypertensive treatment, proportion data calculated on the basis of those with hypertension.

The proportion of women who achieved BP target levels was greater in women for both the ≤130/80 mmHg and the ≤140/90 mmHg goals (rDif = 8.8% and 2.5%, respectively). Despite women being more frequently treated with statins than men, fewer women attained the LDL-c ≤ 130 and ≤100 mg/dL thresholds relative to men (rDif = −7.5% and rDif = −14.8%, respectively) (Figure 3B). Regarding glycemic control, the gender differences in the proportion of subjects below the HbA1c ≤ 7 and 8% target was negligible (rDif = −0.7% and 0.1%, respectively). Lastly, the combined achievement of HbA1c, BP, and LDL-c goals was poorest in women relative to men (rDif = −7.4% for LDL-c target < 130 mg/dL and rDif = −14.9% for target ≤ 100 mg/dL).

3.2. Secondary Prevention

Baseline characteristics of the matched women and men with T2DM in secondary prevention are shown in Table 3. Overall, subjects were 74.9 years old (SD = 9.9) with a mean diabetes duration of 9.3 years (SD = 6.4). A significant proportion of patients had dyslipidemia (78.8%), and almost all had hypertension (92.6%). Moreover, 11.7% and 35.6% of subjects presented diabetic retinopathy and renal impairment, respectively. Regarding macrovascular diseases, CAD was the most common prior complication (59.9%), followed by cerebrovascular disease (37.6%) and PAD (13.9%).

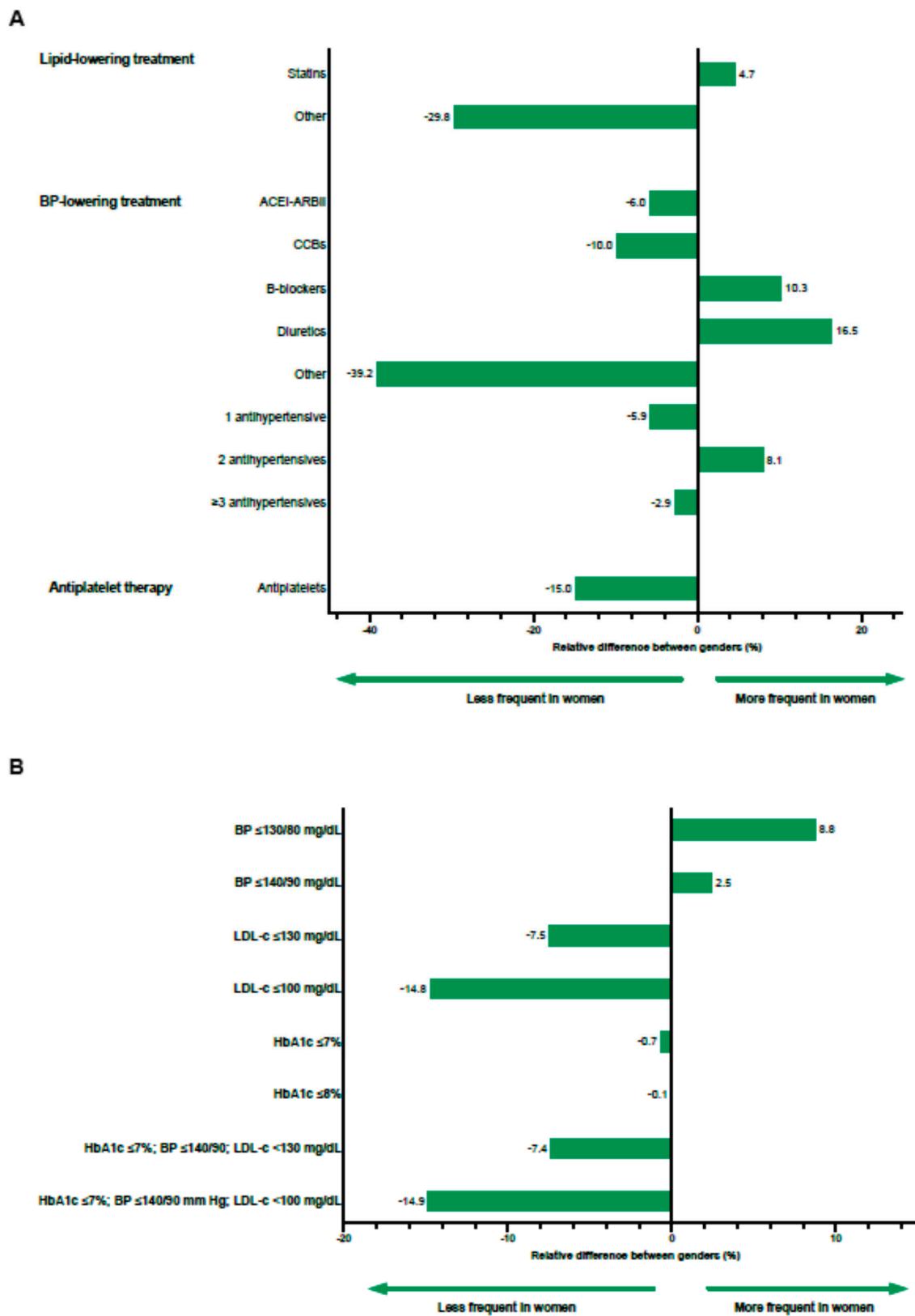


Figure 3. Plot of the relative percent difference between genders for treatments prescribed (**A**) and target achievement (**B**) in the population in primary prevention (ACEI/ARBII, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blockers; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; OAD, oral antidiabetic drug).

Table 3. Baseline characteristics of matched women and men with T2DM in secondary prevention by gender.

Variable	N Subjects	Women	N Subjects	Men	Dif	95% CI	
Age (years), mean $\pm$ SD *	19,593	75.39 $\pm$ 9.99	19,593	74.38 $\pm$ 9.73	1.01	0.91	1.11
Diabetes duration (years), mean $\pm$ SD *		9.41 $\pm$ 6.50		9.19 $\pm$ 6.27	0.22	0.16	0.29
Number of visits, mean $\pm$ SD ^{*,†}		8.58 $\pm$ 5.99		8.34 $\pm$ 6.45	0.24	0.03	0.30
Smoking habit, n (%) *	19,324		19,342				
Nonsmoker		16,389 (84.81)		16,230 (83.91)	0.90	0.26	1.54
Smoker		958 (4.96)		740 (3.83)	1.13	0.79	1.48
Former smoker		1977 (10.23)		2372 (12.26)	−2.03	−2.57	−1.50
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	13,022	30.52 $\pm$ 5.65	13,181	28.83 $\pm$ 4.22	1.69	1.63	1.75
HbA1c (%), mean $\pm$ SD	14,738	7.31 $\pm$ 1.35	14,494	7.20 $\pm$ 1.29	0.11	0.10	0.13
Dyslipidemia, n (%) *	19,593	15,046 (76.79)	19,593	15,814 (80.71)	−3.92	−4.67	−3.17
Lipid profile (mg/dL), mean $\pm$ SD							
Total cholesterol	15,142	180.71 $\pm$ 39.53	14,914	163.82 $\pm$ 35.82	16.89	16.46	17.32
HDL-c	13,854	50.87 $\pm$ 12.94	13,772	45.10 $\pm$ 11.77	5.77	5.62	5.92
LDL-c		100.16 $\pm$ 32.80		91.74 $\pm$ 29.62	8.42	8.05	8.79
TGs	14,339	152.88 $\pm$ 87.11	14,128	141.54 $\pm$ 92.12	11.34	10.30	12.38
Hypertension, n (%) *	19,593	18,113 (92.45)	19,593	18,152 (92.65)	−0.20	−0.64	0.24
Blood pressure (mmHg), mean $\pm$ SD	17,381		17,326				
dBP		72.15 $\pm$ 8.85		71.62 $\pm$ 8.76	0.53	0.44	0.62
sBP		134.84 $\pm$ 14.51		133.84 $\pm$ 13.69	1.00	0.85	1.15
Diabetic retinopathy, n (%) *	19,593	2330 (11.89)	19,593	2254 (11.50)	0.39	−0.16	0.95
Renal disease, n (%) ^{*,§}	15,067	5456 (36.21)	14,969	5223 (34.89)	1.32	0.255	2.384
Macrovascular disease, n (%) *	19,593		19,593				
CAD		11,512 (58.76)		11,942 (60.95)	−2.19	−3.12	−1.27
Cerebrovascular disease		7532 (38.44)		7199 (36.74)	1.70	0.79	2.61
PAD		3512 (17.92)		3881 (19.81)	−1.89	−2.58	−1.19
≥2 macrovascular complications		2771 (14.14)		3157 (16.11)	−1.97	−2.53	−1.35

95% CI, 95% confidence interval; BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; dBP, diastolic blood pressure; Dif, difference of means between groups; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; PAD, peripheral artery disease; rDif, relative percentage difference between sexes; sBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; TGs, triglycerides. * Variables matched between study groups. [†] Number of visits with the primary care team in the previous 12 months. [§] Renal disease, including eGFR < 60 mL/min and/or albumin/creatinine ratio > 300 mg/g.

Similar to what was observed in primary prevention patients, women had higher BMI than men (Dif = 1.69 kg/m², 95% CI = 1.6 to 1.8) but there were no clinically significant differences in HbA1c levels (Dif = 0.11%, 95% CI = 0.09 to 0.1) and BP values (dBP Dif = 0.53 mmHg, 95% CI = 0.4 to 0.6; sBP Dif = 1.00 mmHg, 95% CI = 0.9 to 1.1). Regarding the lipid profile, TG levels in women were comparable to those observed in primary prevention while they were considerably lower in men, which widened the difference between genders (Dif = 11.34 mg/dL; 95% CI = 10.3 to 12.4). All other parameters, such as total cholesterol, HDL-c, and LDL-c were lower than those observed in primary prevention subjects, particularly in men, and all substantially higher among women (Dif = 16.89 mg/dL; 95% CI = 16.5 to 17.3; Dif = 5.77, 95% CI = 5.6 to 5.9; Dif = 8.42 mg/dL; 95% CI = 8.1 to 8.8, respectively). As shown in Figure 2B, these higher total cholesterol and LDL-c levels in women were observed from 40 years onward and persisted in all age groups. In comparison, values in men progressively decreased until around 80 years of age.

Differences by gender in the pharmacological management of T2DM and degree of CVRF control are shown in Table 4 and Figure 4. The proportion of patients prescribed statins was similar between genders (rDif = −0.5%), but treatment with diuretics and three antihypertensive drugs was more frequent in women relative to men (rDif = 18.5% and rDif = 5.3%, respectively) (Figure 4A). Moreover, women received less often antiplatelet and anticoagulant therapy (rDif = −5.7% and −4.0%, respectively). Although the proportion of patients treated with glucose-lowering drugs was similar between groups (rDif = −1%),

women were less often prescribed one or more oral antidiabetic drugs (OAD) than men (rDif = −3.8% for one and −18.6% for more than one OAD). Moreover, women were more frequently treated with either insulin alone (rDif = 19.6%) or combined with one or more OAD (rDif = 32.2% with one OAD and 8.2% with more than one OAD).

Table 4. Pharmacological treatment and cardiovascular risk factor control of matched women and men with T2DM in secondary prevention by gender.

Variable	N Subjects	Women	N Subjects	Men	Dif (95% CI)
Lipid-lowering treatment, n (%) *	15,046		15,814		
Statins		14,592 (96.98)		15,407 (97.43)	−0.45 (−0.75/−0.14)
Other		1952 (12.97)		2185 (13.82)	−0.85 (−1.53/−0.16)
Antihypertensive treatment, n (%) †	18,113		18,152		
ACEI/ARBII		14,549 (80.32)		14,581 (80.33)	−0.01 (−0.75/0.75)
CCB		7584 (41.87)		7427 (40.92)	0.95 (−0.03/1.93)
Betablockers		9314 (51.42)		9850 (54.26)	−2.84 (−3.84/−1.85)
Diuretics		12,805 (70.70)		10,831 (59.67)	11.03 (10.10/11.95)
Other		1988 (10.98)		2867 (15.79)	−4.81 (−5.42/−4.22)
Number of drugs					
1		3037 (16.77)		3400 (18.73)	−1.96 (−2.67/−1.26)
2		5652 (31.20)		5779 (31.84)	−0.64 (−1.54/0.28)
≥3		9424 (52.03)		8973 (49.43)	2.60 (1.60/3.59)
Antiplatelet therapy, n (%)	19,593	15,203 (77.59)	19,593	16,127 (82.31)	−4.72 (−5.45/−3.99)
Anticoagulant therapy, n (%)	19,593	2895 (14.78)	19,593	3018 (15.40)	−0.62 (−1.23/0.03)
Diabetes treatment, n (%)	16,896		17,066		
OAD					
1		6220 (36.81)		6528 (38.25)	−1.44 (−2.44/−0.44)
>1		4093 (24.22)		5076 (29.74)	−5.52 (−6.41/−4.63)
Insulin and 1 OAD		2893 (17.12)		2210 (12.95)	4.17 (3.48/4.87)
Insulin and combined OAD		1532 (9.07)		1430 (8.38)	0.69 (0.17/1.21)
Insulin		2158 (12.77)		1822 (10.68)	2.09 (1.48/2.71)
Target CVRF achievement, n (%)					
BP ≤ 130/80 mmHg	17,381	6228 (35.83)	17,326	6666 (38.47)	−2.64 (−3.62/−1.66)
BP ≤ 140/90 mmHg		12,372 (71.18)		12,840 (74.11)	−2.93 (−3.82/−2.04)
LDL-c < 100 mg/dL	13,854	7669 (55.36)	13,772	9161 (66.52)	−11.16 (−12.31/−10.02)
LDL-c < 70 mg/dL		2245 (16.20)		3087 (22.42)	−6.22 (−7.07/−5.35)
LDL-c < 55 mg/dL		762 (5.50)		1068 (7.75)	−2.25 (−2.74/−1.77)
HbA1c, %	14,738		14,494		
≤7		7634 (51.80)		7905 (54.54)	−2.74 (−3.88/−1.60)
≤8		11,391 (77.29)		11,607 (80.08)	−2.79 (−3.68/−1.90)
>8		3347 (22.71)		2887 (19.92)	2.79 (1.90/3.68)
HbA1c ≤ 7%, BP ≤ 140/90 mmHg, LDL-c < 100 mg/dL	12,365	2593 (20.97)	12,239	3275 (26.76)	−5.79 (−6.82/−4.76)
HbA1c ≤ 7%, BP ≤ 140/90 mmHg, LDL-c < 70 mg/dL		767 (6.20)		1083 (8.85)	−2.65 (−3.20/−2.09)
HbA1c ≤ 7%, BP ≤ 140/90 mmHg, LDL-c < 55 mg/dL		262 (2.12)		379 (3.10)	−0.98 (−1.28/−0.67)
Statin treatment and LDL cholesterol target, n (%)	13,854		13,772		
LDL-c < 100 mg/dL and statins		6500 (46.92)		7897 (57.34)	−10.42 (−11.60/−9.24)
LDL-c < 100 mg/dL and no statins		1014 (7.32)		1090 (7.91)	−0.59 (−1.13/−0.06)
LDL-c ≥ 100 mg/dL and statins		4223 (30.48)		3168 (23.00)	7.48 (6.46/8.50)
LDL-c ≥ 100 mg/dL and no statins		2117 (15.28)		1617 (11.74)	3.54 (2.79/4.29)

95% CI, 95% confidence interval; ACEI/ARBII, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blockers; CVRF, cardiovascular risk factor; Dif, difference between groups; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; OAD, oral antidiabetic drug; rDif, relative percentage difference between sexes. * Lipid-lowering treatment, proportion data calculated on the basis of those with dyslipidemia. † Antihypertensive treatment, proportion data calculated on the basis of those with hypertension.

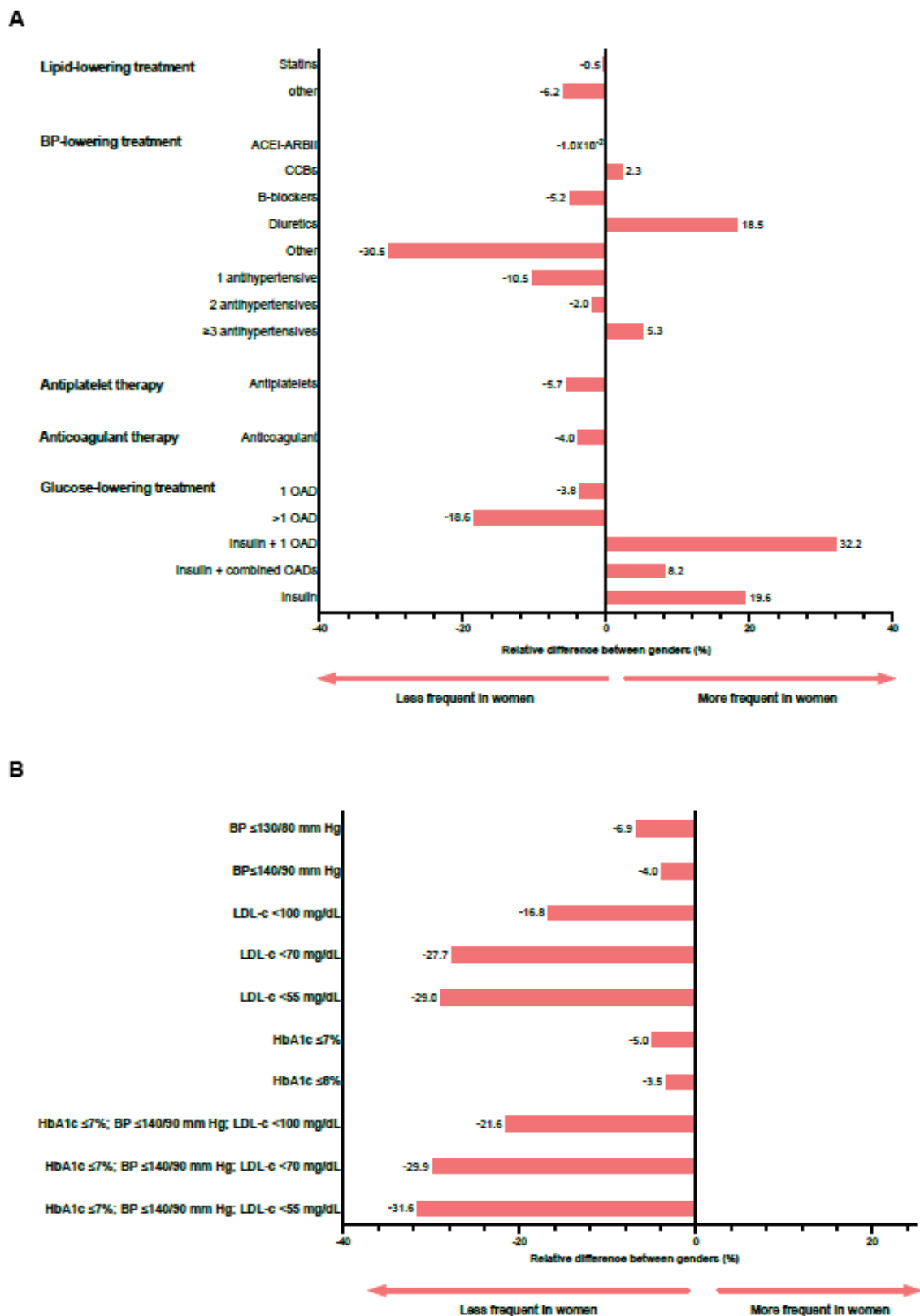


Figure 4. Plot of the relative percentage difference between genders for treatments prescribed (A) and target achievement (B) in the population in secondary prevention (ACEI/ARBII, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blockers; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; OAD, oral antidiabetic drug).

Despite women receiving more intensive antihypertensive treatment, they achieved BP control less frequently than men, either at the $\leq 130/80$ mmHg or at the $\leq 140/90$ mmHg goal (rDif = -6.9% and rDif = -4% , respectively) (Figure 4B). Although the proportion of patients prescribed lipid-lowering treatments was similar between sexes, the targets LDL < 100 mg/dL and < 70 mg/dL were less often reached among women (rDif = -16.8% and rDif = -27.7%). Regarding glycemic goals, women showed slightly worse control relative to men (rDif = -5.0% for HbA1c $\leq 7\%$ and -3.5% for HbA1c $\leq 8\%$). In accordance, the combined target goals of glycemia (HbA1c $\leq 7\%$), blood pressure (BP $\leq 140/90$ mmHg), and LDL-c were less frequently achieved by women than men (rDif = -21.6% for LDL-c < 100 mg/dL and rDif = -29.9% for LDL-c < 70 mg/dL).

4. Discussion

The results of this propensity score-matched analysis in patients with T2DM showed that both genders exhibited comparable BP and HbA1c levels, but women had higher BMI and a significantly poorer lipid profile than men. Moreover, there were sex disparities in treatment prescription. Women were more frequently above recommended treatment goals, particularly LDL-c, and the worst overall CVRF control was more pronounced in secondary prevention patients.

The disparities in baseline characteristics between groups were observed in both the primary and secondary prevention cohorts and agree with previous observational studies conducted in Spain and other international large cohort studies assessing sex differences in T2DM risk and management [2,9–12,20]. Indeed, it has been estimated that women have a BMI nearly 2 kg/m^2 higher than men at T2DM diagnosis despite similar levels of HbA1c [21,22]. This discrepancy has mainly been attributed to the physiological fat distribution in women, which is characterized by more subcutaneous fat mass and less liver and visceral fat, in addition to greater glucose sensitivity compared with men [20]. Thus, women need to gain more weight and accumulate adiposity to establish a diagnosis of diabetes, which extends the prediabetes state with a result of impairment of CVRF [23].

In our study, women had a worse overall lipid profile relative to men, mainly from approximately 40 years onward. These results agree with recent studies reporting that women with T2DM, particularly after menopause, have higher total cholesterol, LDL-c, and HDL-c than men with T2DM [19,24]. This disparity would lead to a more atherogenic lipid and proinflammatory profile in women with T2DM, in turn linked with an increased cardiometabolic risk [25].

Most notably, our findings confirm inequalities between genders in the pharmacological treatment of T2DM and the ability to reach guideline-recommended targets [2]. The unfavorable lipid profile and difficulties in reaching LDL-c levels below treatment goals among T2DM women regardless of statin treatment are well documented [10,12,19,26]. Although the prescription of statins in our study was slightly more frequent in women in primary prevention and used at similar rates in both genders in secondary prevention, a considerably higher proportion of women were not able to reach the corresponding LDL-c targets relative to men in either condition. One explanation for this disparity could be that women are less likely to receive high-intensity statins than men [27,28]. Other factors may interfere, such as an inadequate adherence to statins (estimated to be 10% greater in women than in men [29]), worse tolerance to this drug class, and less likelihood than men to believe that statins are safe or effective [28].

Although there are divergences in the literature, most studies reported no differences between sexes regarding HbA1c control [2]. Our findings show that the degree of glycemic control was similar in both groups in primary prevention, but it was a little worse among women in secondary prevention. However, women were more likely to be prescribed insulin, alone or in combination. A large population-based study conducted in 415,294 Italian patients with T2DM reported that insulin was more frequently used in women than men when off the HbA1c target [26]. Moreover, that study found a wider use of diuretics in women than men and a slightly higher likelihood of reaching the BP

target < 130/80 mmHg [26]. We also found that women received more intense antihypertensive treatment, particularly diuretics, but they were more frequently on BP target only in the case of primary prevention. This agrees with a previous study conducted in our population [10], but contrasts two observational studies conducted in the Netherlands, where stratified analyses found no gender differences in the percentage of patients with or without CVD receiving antihypertensive medication and attaining BP control [20,30]. The discrepancy between studies may be more related to sociodemographic factors than sex-specific differences. For instance, one of the Dutch studies found that women with lower educational level had a higher likelihood of receiving antihypertensive medication when systolic BP > 140 mmHg and were at a higher CVD risk than men [20].

As a result of the suboptimal management of individual CVRF among women (particularly LDL-c levels in primary prevention, and LDL-c and BP levels in secondary prevention), the simultaneous attainment of glucose, lipid, and BP recommended goals was considerably less satisfactory among women even when more intensely treated than men. It has been reported that this gap in CV risk burden is due to the existence of additive factors beyond biological dissimilarities, such as lifestyle, cultural and/or socioeconomic factors, and physician biases [2]. For instance, physical activity levels are lower in women with T2DM than their male counterparts [31], and men were more successful in reducing and maintaining weight than women in most studies [32]. Furthermore, there is still a widespread belief among health professionals that CVD is more prevalent in men, leading to underestimation of the problem among women and, consequently, to undertreatment [23]. Moreover, the intensified multifactorial treatment approach, including nonpharmacological (lifestyle recommendations and close monitoring of laboratory and clinical parameters) and pharmacological treatment, have demonstrated a remarkable benefit for reducing the risk of major cardiovascular events (MACEs) and mortality in high-risk diabetic kidney disease [33].

The main strength of this study is the use of real-world data from a large dataset of primary healthcare services in Catalonia that includes urban and rural areas. Moreover, we used a propensity score matching method to homogenize the sample with a satisfactory reduction in absolute differences of potential confounding variables between genders after the matching procedure. Some studies examined the performance of several methods using PSM for the estimation of different measures of association, showing that the PSM approach estimates with less bias than other regression techniques [34–36]. However, the findings of this study must be seen in light of some limitations. Firstly, the cross-sectional design did not allow establishing a causal relationship between the variables. Secondly, we had no data on variables known to contribute to the observed sex dimorphism in diabetes risk and outcome, such as psychosocial risk factors (e.g., socioeconomic status, social support, or educational level) or health behavior (e.g., diet, physical activity, alcohol consumption). Thirdly, we had no data on the doses of the prescribed drugs and whether there were any contraindications (allergies, comorbidities, etc.) that could partially explain gender differences in the disease management. Moreover, we could not assess adherence to the prescribed medications, which may have partly contributed to the observed disparity in CVRF control between sexes. Fourthly, it is not known which comes first, the specific laboratory result (total cholesterol, LDL-c, HDL-c, TGs, and HbA1c) or the particular drug prescription. However, this bias would be present in both groups. Moreover, we did not use the CV risk classification from the 2019 ESC/EASD Guidelines (i.e., moderate, high, or very high CV risk) as the data used predated this recommendation, and the applicable stratification at that time was the requirement of primary vs. secondary prevention. A large population-based study conducted on 373,185 type 2 diabetic subjects in Catalonia reported that at least 50% of them were at very high risk of CV events according to ESC/EASD 2019 classification, and approximately 26% presented with previous CVD [37]. This figure is similar to the proportion of subjects with prior CVD that we included in the secondary prevention group in our study (21.8%). However, categorizing and treating patients according to their CV risk as per the new recommendations will probably provide a more comprehensive and tailored T2DM management than if we only consider the

primary/secondary approach [38]. Lastly, we cannot discard that the physician's sex might have somehow influenced the patient's assessment and care.

5. Conclusions

It is essential that, in the process of care, healthcare professionals, from nurses to physicians and researchers, know and consider that CVD is not only a male issue. Inequalities in the management and control of CVRF in women with T2DM may contribute to an increased risk of CVD compared with men. While more research is needed to elucidate the causes of these inequalities, there is a need to implement gender-sensitive strategies to minimize the existing treatment gap. These should include more stringent follow-up implementing an intensified multifactorial treatment approach to achieve optimal risk factor management and educational programs for healthcare professionals and patients to give visibility and cope with gender disparities.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11082196/s1>: Figure S1. Absolute differences between patients with T2DM according gender in primary prevention (DaysDM, days since type 2 diabetes mellitus diagnosis; Smoke: n/d, smoking status not known; ExSmoke, former smoker; HTA, hypertension; DSL, dyslipidemia; Nvis_m, number of visits done in primary healthcare last year; FG_cat62, glomerular filtration rate < 15 mL/min; FG_cat63, glomerular filtration rate 15–30 mL/min; FG_cat64, glomerular filtration rate 31–44 mL/min; FG_cat65, glomerular filtration rate 45–59 mL/min; FG_cat69, glomerular filtration rate > 60 mL/min; QAC_cat2, urinary albumin creatinine ratio < 30 mg/g; QAC_cat3, urinary albumin creatinine ratio 30–300 mg/g; QAC_cat4, urinary albumin creatinine ratio > 300 mg/g; RD, diabetic retinopathy); Figure S2. Absolute differences between patients with T2DM according gender in secondary prevention (DaysDM, days since type 2 diabetes mellitus diagnosis; Smoke: n/d, smoking status not known; ExSmoke, former smoker; HTA, hypertension; DSL, dyslipidemia; Nvis_m, number of visits done in primary healthcare last year; FG_cat62, glomerular filtration rate < 15 mL/min; FG_cat63, glomerular filtration rate 15–30 mL/min; FG_cat64, glomerular filtration rate 31–44 mL/min; FG_cat65, glomerular filtration rate 45–59 mL/min; FG_cat69, glomerular filtration rate > 60 mL/min; QAC_cat2, urinary albumin creatinine ratio < 30 mg/g; QAC_cat3, urinary albumin creatinine ratio 30–300 mg/g; QAC_cat4, urinary albumin creatinine ratio > 300 mg/g; RD, diabetic retinopathy; artpcr, peripheral artery disease; ci, coronary disease; avc, cerebrovascular disease; ic, heart failure).

Author Contributions: Conceptualization, D.M. and J.F.-N.; methodology, D.M., J.F.-N., J.R. and A.R.-M.; data curation, J.R. and A.R.-M.; investigation, D.M., J.F.-N., J.R. and A.R.-M.; formal analysis, J.R.; writing—original draft preparation, A.R.-M.; writing—review and editing, D.M., J.F.-N., J.R., M.G. and A.R.-M.; validation, D.M., J.F.-N., J.R., M.G. and A.R.-M.; visualization, D.M., J.F.-N., J.R., M.G. and A.R.-M.; supervision, D.M. and J.F.-N. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The investigation conformed with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the Primary Healthcare University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol (P14/018) and registered in the ClinicalTrials.gov (NCT04653805).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: The authors acknowledge Helena Kruyer for language editing and proofreading and the Territorial Management of Central Catalonia of Institut Català de la Salut (ICS) for the grant for research training and doctoral completion in primary healthcare.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas: Ninth Edition 2019. Available online: <https://www.diabetesatlas.org> (accessed on 2 March 2020).
2. de Ritter, R.; de Jong, M.; Vos, R.C.; van der Kallen, C.J.H.; Sep, S.J.S.; Woodward, M.; Stehouwer, C.D.A.; Bots, M.L.; Peters, S.A.E. Sex Differences in the Risk of Vascular Disease Associated with Diabetes. *Biol. Sex Differ.* **2020**, *11*, 1. [CrossRef] [PubMed]
3. 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. [CrossRef] [PubMed]
4. Peters, S.A.E.; Woodward, M. Sex Differences in the Burden and Complications of Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* **2018**, *18*, 33. [CrossRef] [PubMed]
5. Huebschmann, A.G.; Huxley, R.R.; Kohrt, W.M.; Zeitler, P.; Regensteiner, J.G.; Reusch, J.E.B. Sex Differences in the Burden of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk across the Life Course. *Diabetologia* **2019**, *62*, 1761–1772. [CrossRef] [PubMed]
6. Hyun, K.K.; Redfern, J.; Patel, A.; Peiris, D.; Brieger, D.; Sullivan, D.; Harris, M.; Usherwood, T.; MacMahon, S.; Lyford, M.; et al. Gender Inequalities in Cardiovascular Risk Factor Assessment and Management in Primary Healthcare. *Heart* **2017**, *103*, 492–498. [CrossRef] [PubMed]
7. Eapen, Z.J.; Liang, L.; Shubrook, J.H.; Bauman, M.A.; Bufalino, V.J.; Bhatt, D.L.; Peterson, E.D.; Hernandez, A.F. Current Quality of Cardiovascular Prevention for Million Hearts: An Analysis of 147,038 Outpatients from The Guideline Advantage. *Am. Heart J.* **2014**, *168*, 398–404. [CrossRef]
8. Ares Blanco, J.; Valdés Hernández, S.; Botas, P.; Rodríguez-Rodero, S.; Morales Sánchez, P.; Díaz Naya, L.; Menéndez-Torre, E.; Delgado, E. Diferencias de Género en la Mortalidad de Personas con Diabetes Tipo 2: Estudio Asturias 2018. *Gac. Sanit.* **2019**, *34*, 442–448. [CrossRef]
9. Vinagre, I.; Mata-Cases, M.; Hermosilla, E.; Morros, R.; Fina, F.; Rosell, M.; Castell, C.; Franch-Nadal, J.; Bolívar, B.; Mauricio, D. Control of Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes in Primary Care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* **2012**, *35*, 774–779. [CrossRef]
10. Franch-Nadal, J.; Mata-Cases, M.; Vinagre, I.; Patitucci, F.; Hermosilla, E.; Casellas, A.; Bolivar, B.; Mauricio, D. Differences in the Cardiometabolic Control in Type 2 Diabetes According to Gender and the Presence of Cardiovascular Disease: Results from the Econol Study. *Int. J. Endocrinol.* **2014**, *2014*, 131709. [CrossRef]
11. Gómez García, M.C.; Franch-Nadal, J.; Millaruelo Trillo, J.M.; Cos-Claramunt, F.X.; Avila Lachica, L.; Buil Cosiales, P. Control Glucémico y de los Factores de Riesgo Cardiovascular en los Pacientes Con Diabetes Tipo 2 con Enfermedad Cardiovascular en España, y su Patrón de Tratamiento, en Función del Género: Estudio CODICE. *Med. Fam. Semer.* **2019**, *46*, 125–135. [CrossRef]
12. Gómez García, M.C.; Millaruelo Trillo, J.M.; Avila Lachica, L.; Cos-Claramunt, F.X.; Franch-Nadal, J.; Cortés Gil, X. Estudio ESCRYTO. Diabetes sin Enfermedad Cardiovascular y Grado de Control. *Med. Fam. Semer.* **2019**, *46*, 261–269. [CrossRef] [PubMed]
13. Rosenbaum, P.R. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika* **1983**, *70*, 41–55. [CrossRef]
14. Mata-Cases, M.; Vlachos, B.; Real, J.; Puig-Treserra, R.; Bundó, M.; Franch-Nadal, J.; Mauricio, D. Trends in the Degree of Control and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes in a Primary Care Setting in Catalonia During 2007–2018. *Front. Endocrinol.* **2022**, *12*, 810757. [CrossRef] [PubMed]
15. Institut Català de la Salut. Estàndard de Qualitat de Prescripció Farmacèutica 2021. Available online: http://ics.gencat.cat/web/web/.content/documents/assistencia/31052021_EQPF-2021-GLOBAL-i-MFiC-versio-4.pdf (accessed on 4 April 2022).
16. Bolívar, B.; Fina Avilés, F.; Morros, R.; del Mar García-Gil, M.; Hermosilla, E.; Ramos, R.; Rosell, M.; Rodríguez, J.; Medina, M.; Calero, S.; et al. Base de Datos SIDIAP: La Historia Clínica Informatizada de Atención Primaria como Fuente de Información para la Investigación Epidemiológica. *Med. Clin.* **2012**, *138*, 617–621. [CrossRef]
17. Mata-Cases, M.; Franch-Nadal, J.; Real, J.; Mauricio, D. Glycaemic Control and Antidiabetic Treatment Trends in Primary Care Centres in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus during 2007–2013 in Catalonia: A Population-Based Study. *BMJ Open* **2016**, *6*, e012463. [CrossRef]
18. Mata-Cases, M.; Cos, F.X.; Morros, R.; Diego, L.; Barrot, J.; Berengué, M.; Brugada, M.; Carrera, T.; Cano, J.F.; Estruch, M.; et al. *Abordatge de la Diabetis Mellitus Tipus 2*, 2nd ed.; Guies de pràctica clínica i material docent, núm 15; Institut Català de la Salut: Barcelona, Spain, 2013. Available online: <http://hdl.handle.net/11351/4514> (accessed on 2 March 2022).
19. Ho, D.E.; Imai, K.; King, G.; Stuart, E.A. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J. Stat. Softw.* **2011**, *42*, 8. [CrossRef]
20. de Jong, M.; Oskam, M.J.; Sep, S.J.S.; Ozcan, B.; Rutters, F.; Sijbrands, E.J.G.; Elders, P.J.M.; Siegelar, S.E.; DeVries, J.H.; Tack, C.J.; et al. Sex Differences in Cardiometabolic Risk Factors, Pharmacological Treatment and Risk Factor Control in Type 2 Diabetes: Findings from the Dutch Diabetes Pearl Cohort. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **2020**, *8*, e001365. [CrossRef]
21. Logue, J.; Walker, J.J.; Colhoun, H.M.; Leese, G.P.; Lindsay, R.S.; McKnight, J.A.; Morris, A.D.; Pearson, D.W.; Petrie, J.R.; Philip, S.; et al. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Do Men Develop Type 2 Diabetes at Lower Body Mass Indices than Women? *Diabetologia* **2011**, *54*, 3003–3006. [CrossRef]
22. Paul, S.; Thomas, G.; Majeed, A.; Khunti, K.; Klein, K. Women Develop Type 2 Diabetes at a Higher Body Mass Index than Men. *Diabetologia* **2012**, *55*, 1556–1557. [CrossRef]
23. Woodward, M.; Peters, S.A.E.; Huxley, R.R. Diabetes and the Female Disadvantage. *Womens. Health* **2015**, *11*, 833–839. [CrossRef]

24. Ambrož, M.; de Vries, S.T.; Vart, P.; Dullaart, R.P.F.; Roeters van Lennep, J.; Denig, P.; Hoogenberg, K. Sex Differences in Lipid Profile across the Life Span in Patients with Type 2 Diabetes: A Primary Care-Based Study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1775. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Mascarenhas-Melo, F.; Marado, D.; Palavra, F.; Sereno, J.; Coelho, Á.; Pinto, R.; Teixeira-Lemos, E.; Teixeira, F.; Reis, F. Diabetes Abrogates Sex Differences and Aggravates Cardiometabolic Risk in Postmenopausal Women. *Cardiovasc. Diabetol.* **2013**, *12*, 61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Rossi, M.C.; Cristofaro, M.R.; Gentile, S.; Lucisano, G.; Manicardi, V.; Mulas, M.F.; Napoli, A.; Nicolucci, A.; Pellegrini, F.; Suraci, C.; et al. Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes: A Cross-Sectional Observational Study from the AMD Annals Initiative. *Diabetes Care* **2013**, *36*, 3162–3168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Virani, S.S.; Woodard, L.D.; Ramsey, D.J.; Urech, T.H.; Akeroyd, J.M.; Shah, T.; Deswal, A.; Bozkurt, B.; Ballantyne, C.M.; Petersen, L.A. Gender Disparities in Evidence-Based Statin Therapy in Patients with Cardiovascular Disease. *Am. J. Cardiol.* **2015**, *115*, 21–26. [[CrossRef](#)]
28. Nanna, M.G.; Wang, T.Y.; Xiang, Q.; Goldberg, A.C.; Robinson, J.G.; Roger, V.L.; Virani, S.S.; Wilson, P.W.F.; Louie, M.J.; Koren, A.; et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice: Patient and provider assessment of lipid management registry. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **2019**, *12*, e005562. [[CrossRef](#)]
29. Lewey, J.; Shrank, W.H.; Bowry, A.D.K.; Kilabuk, E.; Brennan, T.A.; Choudhry, N.K. Gender and Racial Disparities in Adherence to Statin Therapy: A Meta-Analysis. *Am. Heart J.* **2013**, *165*, 665–678.e1. [[CrossRef](#)]
30. de Jong, M.; Vos, R.C.; de Ritter, R.; van der Kallen, C.J.; Sep, S.J.; Woodward, M.; Stehouwer, C.D.A.; Bots, M.L.; Peters, S.A. Sex Differences in Cardiovascular Risk Management for People with Diabetes in Primary Care: A Cross-Sectional Study. *BJGP Open* **2019**, *3*, bjgpopen19X101645. [[CrossRef](#)]
31. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 145–154. [[CrossRef](#)]
32. Harreiter, J.; Kautzky-Willer, A. Sex and Gender Differences in Prevention of Type 2 Diabetes. *Front. Endocrinol.* **2018**, *9*, 220. [[CrossRef](#)]
33. Sasso, F.C.; Pafundi, P.C.; Simeon, V.; De Nicola, L.; Chiodini, P.; Galiero, R.; Rinaldi, L.; Nevola, R.; Salvatore, T.; Sardù, C.; et al. Efficacy and Durability of Multifactorial Intervention on Mortality and MACEs: A Randomized Clinical Trial in Type-2 Diabetic Kidney Disease. *Cardiovasc. Diabetol.* **2021**, *20*, 145. [[CrossRef](#)]
34. Austin, P.C. The Performance of Different Propensity Score Methods for Estimating Marginal Hazard Ratios. *Stat. Med.* **2013**, *32*, 2837–2849. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Austin, P.C. The Performance of Different Propensity-Score Methods for Estimating Relative Risks. *J. Clin. Epidemiol.* **2008**, *61*, 537–545. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Austin, P.C. The Performance of Different Propensity Score Methods for Estimating Marginal Odds Ratios. *Stat. Med.* **2007**, *26*, 3078–3094. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Cebrián-Cuenca, A.M.; Mata-Cases, M.; Franch-Nadal, J.; Mauricio, D.; Orozco-Beltrán, D.; Consuegra-Sánchez, L. Half of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Are at Very High Cardiovascular Risk According to the ESC/EASD: Data from a Large Mediterranean Population. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2022**, *28*, e32–e34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Garcia-Moll, X.; Barrios, V.; Franch-Nadal, J. Moving from the Stratification of Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Risk in Diabetes towards a Continuum of Risk: Need for a New Paradigm. *Drugs Context* **2021**, *10*, 2021-6-3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Material supplementari article 1

Figura S1

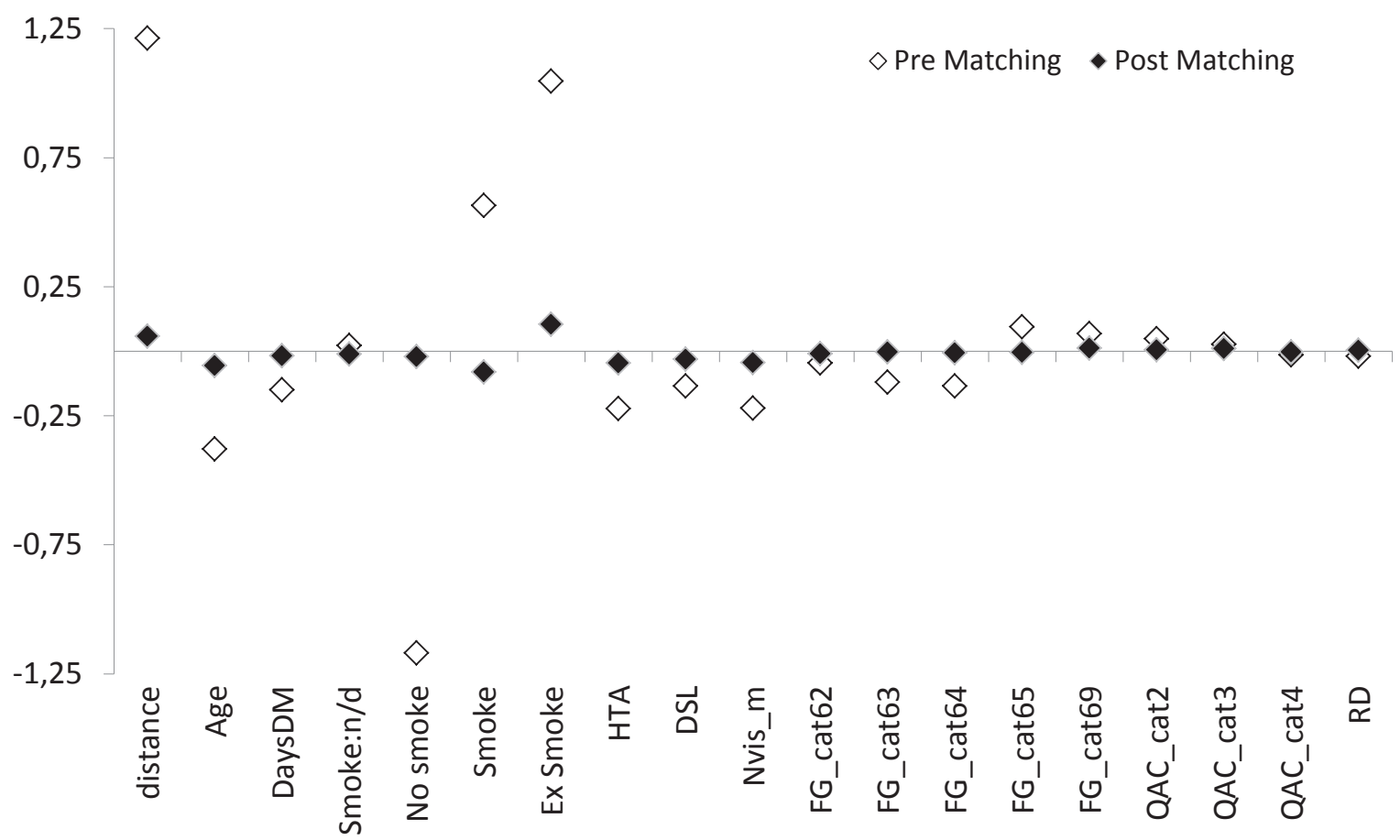
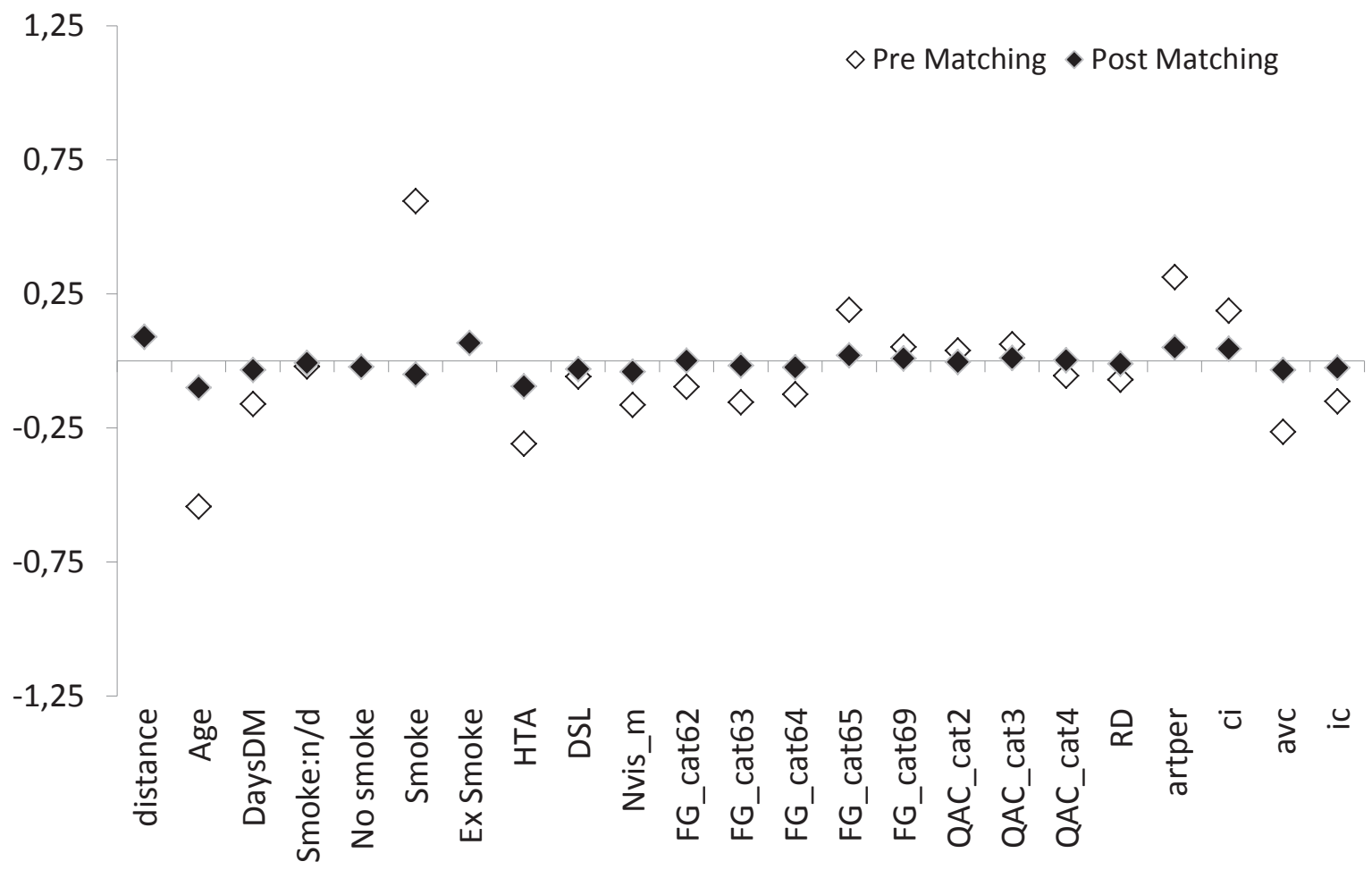


Figura S2



Correction

Correction: Ramírez-Morros et al. Sex Differences in Cardiovascular Prevention in Type 2: Diabetes in a Real-World Practice Database. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2196

Anna Ramírez-Morros ^{1,2} , Josep Franch-Nadal ^{3,4}, Jordi Real ^{3,4}, Mònica Gratacòs ³ and Didac Mauricio ^{3,4,5,6,*} 

- ¹ DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca de la Catalunya Central, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), 08272 Sant Fruitós de Bages, Spain; amramirez.cc.ics@gencat.cat
- ² Gerència Territorial de la Catalunya Central, Institut Català de la Salut, 08272 Sant Fruitós de Bages, Spain
- ³ DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), 08007 Barcelona, Spain; josepfranch@gmail.com (J.F.-N.); jreal@idiapjgol.info (J.R.); monica.gratacos@gmail.com (M.G.)
- ⁴ Center for Biomedical Research on Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, 08907 Barcelona, Spain
- ⁵ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and Sant Pau Biomedical Research Institute (IIB Sant Pau), 08041 Barcelona, Spain
- ⁶ Department of Medicine, University of Vic and Central University of Catalonia, 08500 Vic, Spain
- * Correspondence: didacmauricio@gmail.com; Tel.: +34-93-556-5661

Error in Figure

In the original publication [1], there was a mistake in Figure 2. This presents smoothing line charts with changes in LDL-c, total cholesterol, and statin treatment across age in subjects on primary prevention (A) and secondary prevention (B) by gender (LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol) as published. The mistake was that primary prevention (A) and secondary prevention (B) erroneously show the same chart. The corrected Figure 2 is as follows: Smoothing line charts with changes in LDL-c, total cholesterol, and statin treatment across age in subjects on primary prevention (A) and secondary prevention (B) by gender (LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol). This is shown below.



Citation: Ramírez-Morros, A.; Franch-Nadal, J.; Real, J.; Gratacòs, M.; Mauricio, D. Correction: Ramírez-Morros et al. Sex Differences in Cardiovascular Prevention in Type 2: Diabetes in a Real-World Practice Database. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2196. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 4492. <https://doi.org/10.3390/jcm11154492>

Received: 20 June 2022

Accepted: 27 July 2022

Published: 2 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

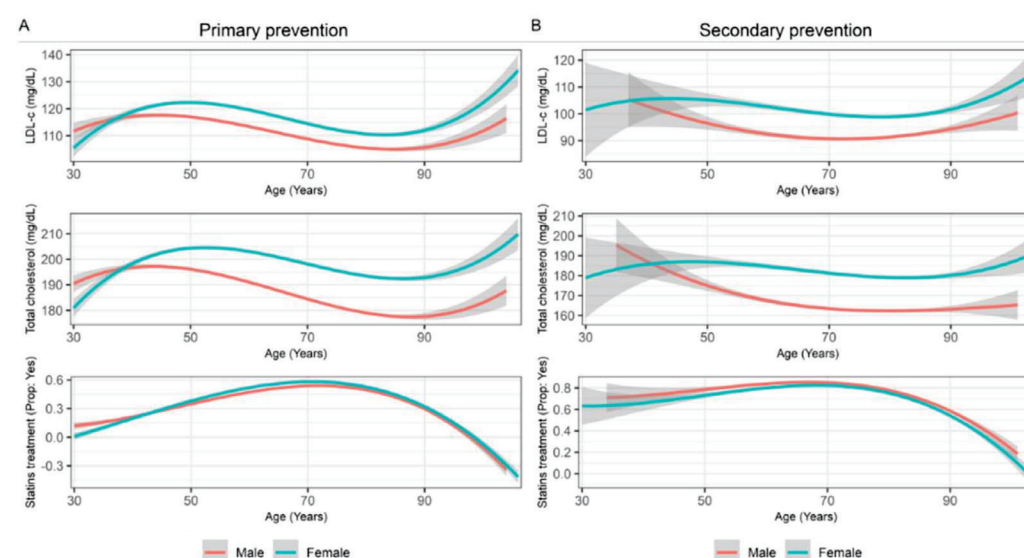


Figure 2. Smoothing line charts with changes in LDL-c, total cholesterol, and statin treatment across age in subjects on primary prevention (A) and secondary prevention (B) by gender (LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol).

The authors apologize for any inconvenience caused and state that the scientific conclusions are unaffected. This correction was approved by the Academic Editor. The original publication has also been updated.

Reference

1. Ramírez-Morros, A.; Franch-Nadal, J.; Real, J.; Gratacòs, M.; Mauricio, D. Sex Differences in Cardiovascular Prevention in Type 2: Diabetes in a Real-World Practice Database. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2196. [[CrossRef](#)]

9.2. Article 2: Característiques clíniques i grau de control dels factors de risc cardiovascular en pacients de recent diagnòstic de diabetis tipus 2 a Catalunya.

Frontiers in Endocrinology

Anna Ramírez-Morros, Josep Franch-Nadal, Jordi Real, Queralt Miró-Catalina, Magdalena Bundó, Bogdan Vlacho, Didac Mauricio. *Clinical characteristics and degree of cardiovascular risk factor control in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes in Catalonia. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Feb 8;15:1339879. doi: 10.3389/fendo.2024.1339879. eCollection 2024.*

Resum:

Per conèixer les diferències en les característiques clíniques, i del grau de control glucèmic i control dels FRCV entre dones i homes amb DM2 a l'inici de la diabetis, juntament amb qualsevol canvi un any després del diagnòstic, es van incloure pacients més grans de 30 anys de recent diagnòstic de DM2, amb una antiguitat mínima d'1 any al Sistema per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP).

Es va dissenyar un estudi observacional de base poblacional d'una cohort retrospectiva a partir de dades obtingudes del SIDIAP. Es van incloure 13.629 persones recentment diagnosticades de DM2 a Catalunya durant l'any 2017, i se'n va fer un seguiment retrospectiu durant l'any 2018. Es van avaluar les diferències entre sexes de les característiques basals i el grau de control dels FRCV en el moment inicial, i a l'any del diagnòstic, calculant diferències absolutes de mitjanes o proporcions. Per mesurar els canvis durant el primer any després del diagnòstic en el grau de control dels FRCV, es van estimar les diferències percentuals per cada individu.

Les dones en el moment del diagnòstic de DM2 eren més grans i tenien un IMC més alt que els homes. En canvi, els homes eren més freqüentment fumadors i consumien més alcohol que les dones. El perfil lipídic (colesterol total i c-LDL) era més desfavorable en les dones que en els homes amb una diferència de 10 mg/dL i 7 mg/dL, respectivament. De manera contrària, el control glucèmic era millor en les dones en el moment del diagnòstic. La proporció d'assoliment dels objectius lipídics va ser inferior en les dones que en els homes, principalment a l'any del diagnòstic, tant en situació de prevenció primària (LDL<100mg/dL; 20,9% dones vs. 28,2% homes) com en situació de prevenció secundària (LDL<70mg/dL; 12,6% dones vs. 20,9% homes). A més, en les dones hi havia una menor prescripció d'estatines i antiagregants plaquetaris, especialment un any després del diagnòstic. Els canvis percentuals en l'assoliment dels FRCV al cap d'un any del diagnòstic van ser significativament inferiors en les dones que en els homes. En els que no tenien malaltia CV prèvia, quant a deixar de fumar (reducció d'1,8% en les dones vs. 3,8% en els homes), millora del control glucèmic (19,5% en les dones vs. 27,8% en els homes), i assoliment del colesterol LDL<100mg/dL (11,2% en les dones vs. 14,6% en els homes). En els que ja tenien antecedents de malaltia CV, quant a deixar de fumar (reducció d'1,7% en les dones, i 4,5% en els homes), i en l'assoliment del colesterol LDL<70mg/dL (6,5% en les dones, i 13,1% en els homes).

En conclusió, l'estudi mostra que existeixen diferències entre homes i dones en els FRCV i el seu control a l'inici de la DM2, especialment en prevenció primària. La proporció de dones que assolien l'objectiu de c-LDL era significativament menor que en homes. I, en el primer any des del diagnòstic, el control dels FRCV (tabac, HbA1c i c-LDL) va millorar de forma significativa en els homes en comparació amb les dones.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Ana Maria Ramos-Levi,
Princess University Hospital, Spain

REVIEWED BY

Ichiro Sakuma,
Hokko Memorial Hospital, Japan
Hongzhuan Sheng,
Nantong University, China

*CORRESPONDENCE

Didac Mauricio
✉ didacmauricio@gmail.com

RECEIVED 16 November 2023

ACCEPTED 17 January 2024

PUBLISHED 08 February 2024

CITATION

Ramírez-Morros A, Franch-Nadal J, Real J, Miró-Catalina Q, Bundó M, Vlachó B and Mauricio D (2024) Clinical characteristics and degree of cardiovascular risk factor control in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes in Catalonia.
Front. Endocrinol. 15:1339879.
doi: 10.3389/fendo.2024.1339879

COPYRIGHT

© 2024 Ramírez-Morros, Franch-Nadal, Real, Miró-Catalina, Bundó, Vlachó and Mauricio. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Clinical characteristics and degree of cardiovascular risk factor control in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes in Catalonia

Anna Ramírez-Morros^{1,2}, Josep Franch-Nadal^{1,3}, Jordi Real^{1,3,4}, Queralt Miró-Catalina^{2,5}, Magdalena Bundó^{1,6}, Bogdan Vlachó^{1,3,7} and Didac Mauricio^{1,3,7,8,9*}

¹Grup de Recerca Epidemiològica en Diabetes des de l'Atenció Primària (DAP-CAT) Group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain, ²Gerència Territorial de la Catalunya Central, Institut Català de la Salut, Sant Fruitós de Bages, Spain, ³Center for Biomedical Research on Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain, ⁴Digital Health and Clinical Validation Center for Digital Health Solutions, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ⁵Health Promotion in Rural Areas Research Group, Unitat de Suport a la Recerca de la Catalunya Central, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Sant Fruitós de Bages, Spain, ⁶Primary Health Care Center Ronda Prim, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Metropolitana Nord de Barcelona, Institut Català de la Salut, Mataró, Spain, ⁷Institut de Recerca Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ⁸Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ⁹Department of Medicine, University of Vic – Central University of Catalonia, Vic, Spain

Introduction: Women with type 2 diabetes mellitus (T2DM) face a greater risk of cardiovascular disease (CVD) and encounter challenges in managing cardiovascular risk factors (CVRF); however, limited data are available in individuals with newlydiagnosed T2DM.

Methods: This study aimed to examine differences between women and men at the onset of T2DM in terms of clinical characteristics, glycaemic status, and CVRF management. This was a retrospective cohort study including subjects with newly-diagnosed T2DM from the System for the Development of Research in Primary Care (SIDAP) database in Catalonia (Spain). Sex differences (Dif) were assessed at baseline and 1-year post-diagnosis, by calculating the absolute difference of means or proportions.

Results: A total of 13,629 subjects with newly-diagnosed T2DM were analyzed. Women were older and had a higher BMI than men. At baseline, women had higher total cholesterol [Dif (95%CI) 10 mg/dL (9.1/10.8)] and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) [Dif (95%CI) 7 mg/dL (6.3/7.7)], while men had higher rates of smoking and alcohol intake. Lipid target achievement was lower in women, in both primary prevention (LDL-c < 100 mg/dL) [Dif (95%CI) -7.3 mg/dL (-10.5/-4.1)] and secondary prevention (LDL-c < 70 mg/dL) [Dif (95%CI) -8.3 mg/dL (-17.3/0.7)], along with lower statin and antiplatelet prescriptions, especially one year after diagnosis. Changes in clinical and laboratory data one year post-diagnosis revealed that, in the primary prevention group, men experienced greater improvements in total cholesterol, LDL-c and triglycerides, while

women had less success in achieving CVRF control targets compared to men. Additionally, cardiovascular events, such as coronary artery disease and peripheral artery disease increased more in men than in women within the first year of diagnosis, especially in primary prevention subjects.

Conclusion: Differences between men and women CVRF are already apparent at the onset of T2DM, particularly in primary prevention, with notable differences in lipid profile and target level attainment.

KEYWORDS

sex, gender, type 2 diabetes, newly diagnosis, cardiovascular risk factor

1 Introduction

The global estimation of diabetes among adults aged 20–79 years is projected to increase from 536.6 million people in 2021 to 783.2 million people in 2045 with a predicted expenditure of USD 1,054 billion, which represents an increase of 9.1% compared to that of 2021 (1). Additionally, diabetes-related mortality in 2021 represented 12.2% of global deaths from all causes in people aged 20–79 years. Diabetes-associated deaths among women are reported to be much higher than in men, especially after the age of 60–70 years (2).

Prospective studies and meta-analysis have shown that women with diabetes have a higher risk of cardiovascular disease (CVD) than men in comparison with their non-diabetic counterparts (3–7), and have greater difficulty in achieving the therapeutic targets of cardiovascular risk factor (CVRF) control, especially lipid control (8–11). An Italian study attempted to establish the precise time at which excess risk begins in women. Their findings revealed that excess risk of acute myocardial infarction and major cardiovascular events started earlier (46 years), and lasted over the age of 85 years, while ‘risk-windows’ started later and had a shorter duration for congestive heart failure (56–65 years) and ischemic stroke (66–75 years) (12).

Most studies have been conducted with prevalent cases of diabetes and have not described the sex differences at the onset of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Available data is scarce regarding sex differences in prediabetes, the prelude to diabetes, and in people with newly-diagnosed T2DM. Regarding CVRFs, conversion from prediabetes to diabetes has been shown to be associated with an increased body mass index (BMI), fasting insulin, triglycerides (TGs) and blood pressure (BP), and lower high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), differences that were greater in women than men (13, 14). The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, a longitudinal observational cohort study done in the US metropolitan communities, found that CVRF worsened more rapidly after the development of T2DM in women than in men, but they did not find differences between women and men before diabetes (15). However, it should be noted

that the proportion of those in the cohort who developed diabetes was small. Overall, to our knowledge, no studies have evaluated the differences between men and women in a large cohort at the onset of T2DM. For this reason, this study sought to describe the clinical characteristics, the degree of glycaemic control and cardiovascular risk factor control at the onset on T2DM, together with any changes 1 year post-diagnosis, in a population-based cohort of newly-diagnosed subjects with T2DM in Catalonia (Spain).

2 Materials and methods

2.1 Study design

This was a retrospective population-based cohort study. The data were sourced from the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) database, a large and comprehensive clinical database that is available for research purposes using the ECAP software information system (16). The SIDIAP database captures pseudo-anonymized data from electronic medical records pertaining to individuals who are registered with the primary healthcare centres of the *Institut Català de la Salut* (ICS), the largest healthcare provider in Catalonia (Spain), encompassing about 80% of the Catalan population (5.8 million people).

The study was performed using data extracted from the database covering the period of January 1st, 2017 to December 31st, 2018. We included all subjects with a first diagnosis of T2DM, defined as the presence of the diagnostic ICD-10 (International Classification of Diseases 10) codes E11 and E14, during 2017 and followed up during 2018. To be included, subjects had to have been in the SIDIAP database for at least 365 days prior to the diagnosis of diabetes and be aged over 30 years. The exclusion criteria were a previous diagnosis of any type of diabetes mellitus and previous prescription of glucose-lowering drugs. The cut-off dates for the analysis were at the onset of diabetes and 1 year after the onset of diabetes. To assess the magnitude of change in clinical variables and

in CVRF targets only those with baseline and 1-year post diagnosis data were included in these analyses.

The study was approved by the Ethics Committee of the Primary Healthcare University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol (P22-207), Barcelona.

2.2 Study variables

The variables included in the study were: age, sex, smoking habit, alcohol use (high-risk alcohol use was defined as the consumption of 21 alcohol units/week in men and 14 units/week in women), BMI, blood glucose level, glycated hemoglobin (HbA1c), estimated glomerular filtration rate (eGFR) with the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula, lipid profile including total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) and triglycerides (TGs), blood pressure (BP) (diastolic [dBp] and systolic ([sBP]), hypertension and dyslipidaemia (defined by the ICD-10 diagnostic code [hypertension I10-I13, I15, dyslipidaemia E78] and/or a record of lipid-lowering or antihypertensive drug treatment, respectively). Chronic kidney disease was defined as eGFR <60mL/min and/or albumin/creatinine ratio >30mg/g according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group guidelines (17).

CV risk was measured using the SCORE2-Diabetes, a new algorithm developed to predict 10-year risk of CVD in individuals with T2DM and without prior history of CVD (risk categories are based on age group (5 year) from 40 to 70 years old) (18). For those with previous CVD, diagnostic codes for macrovascular disease were collected, including coronary artery disease (CAD; ICD-10 codes I20-I24), cerebrovascular disease (ICD-10 codes I63, I64, G45, G46) and peripheral artery disease (PAD; ICD-10 code I73.9). New events of these diagnostic codes occurring during the first year after T2DM onset were also collected for all subjects. Variables of glucose-lowering, lipid-lowering, anti-hypertensive and antiplatelet treatments were also included. For antidiabetic treatment, “baseline” was at 3 months after diagnosis to give enough time for the establishment of prescribed drugs in the first instance. Targets for CVRF control were established in accordance with the European Society of Cardiology (ESC) guidelines (HbA1c < 7%, BP < 140/85 mmHg, LDL-c < 100 mg/dL for those at high CV risk and LDL-c < 70mg/dL for those at very high CV risk) (19).

2.3 Statistical analysis

Continuous variables were expressed by mean and standard deviation and categorical variables as frequency and percentage. To evaluate the association between clinical variables and sex, the absolute difference between women and men in the means or proportions (Dif) and their 95% confidence interval (95% CI) were calculated. To evaluate changes from baseline to 1-year after,

we estimated the percentage difference ((final value-initial value)/initial value*100) for each individual for each of the continuous variables, and we described the values with mean and standard deviation according to sex. To assess the normality of continuous variables, this study used skewness and kurtosis (20–22). Typically, an absolute skewness value greater than 3 and a kurtosis value greater than 10 may indicate a potential issue with normality. West et al. (23) suggested that the absolute value of skewness and kurtosis should not be greater than 2 and 7. The t-test contrast was used to assess whether there were differences in the percentile changes between sexes. For the categorical variables, the number and percentage of subjects who improved their CVRF control was calculated. We used the chi-square test to analyze if there were differences between sexes since all expected frequencies were higher than 5. An improvement of CVRF was assumed if targets were not achieved at baseline but were achieved 1-year post-diagnosis. A p-value <0.05 was considered to be statistically significant and all contrasts were two-tailed. All analyses were performed using R free software environment for statistical computing (v3.5.1).

3 Results

3.1 Baseline characteristics

A total of 19,253 incident cases of T2DM were identified in the SIDIAP database, of which 13,629 subjects (5,795 women and 7,834 men) were included in the study i.e. subjects with a new diagnosis of T2DM, ≥30 years old, with at least 1 year of data in the SIDIAP database (Figure 1).

The baseline characteristics and sex differences of the population are shown in Table 1. The mean age was 63.4 ± 13.2 years, with a majority in the middle-aged and older age groups. Women had a higher mean age at the onset of T2DM compared to men (65.8 vs. 63.4 years), with a notable difference in the proportion of subjects over 75 years diagnosed with T2DM (26.2% vs 16.0%). Overall, 21.8% of subjects were smokers, while just over half were teetotallers. Smoking and alcohol consumption were significantly higher in men than in women. Nearly twice as many men were smokers or former smokers (65.7% vs. 27.7%) compared to women, while women were more likely to be teetotallers (76.9% vs. 42.6%). Most individuals were either overweight (33.1%) or obese (58.7%). Women had a mean BMI 1.4 points higher than men (32.6 kg/m^2 vs. 31.2 kg/m^2), with the greatest difference in the proportion of subjects in the $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ range (31.1% vs 20.1%).

Mean glucose and glycosylated hemoglobin levels were significantly lower in women. Dyslipidaemia was present in 52% of the population, with most lipid profile parameters higher in women except for TGs (total cholesterol, 212.8 vs. 202.8 mg/dL; HDL-c, 52.8 vs. 45.5 mg/dL; LDL-c, 127.7 vs. 120.7 mg/dL). Hypertension was present in 62.2% of individuals; it was slightly more prevalent in women (64.9% vs. 60.3%), although women had a 1.8-point lower mean systolic BP and a 1.9-point lower mean diastolic BP. Overall, the proportion of individuals with chronic

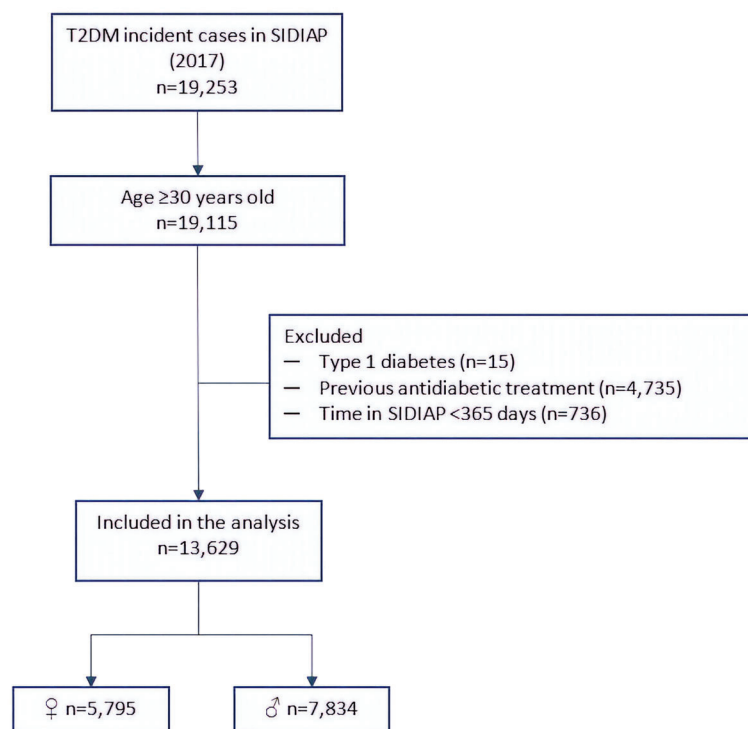


FIGURE 1

Flow chart of the sample selection. T2DM, type 2 diabetes mellitus; SIDIAP, Information System for the Development of Research in Primary Care.

TABLE 1 Baseline characteristics of incident T2DM.

Variable	n	Total	n	Women	n	Men	Dif (95%CI)
Age (years), mean $\pm$ SD	13,629	63.4 $\pm$ 13.2	5,795	65.8 $\pm$ 13.5	7,834	61.7 $\pm$ 12.8	4.1 (3.9/4.3)
Age group (years), n (%)	13,629		5,795		7,834		
30 - <50		2,279 (16.7)		774 (13.4)		1,505 (19.2)	-5.8 (-7.1/-4.6)
50 - <65		5,164 (37.9)		1,934 (33.4)		3,230 (41.2)	-7.8 (-9.7/-6.0)
65 - <75		3,418 (25.1)		1,571 (27.1)		1,847 (23.6)	3.5 (1.9/5.1)
≥ 75		2,768 (20.3)		1,516 (26.2)		1,252 (16.0)	10.2 (8.7/11.7)
Smoking habit, n (%)	12,751		5,470		7,281		
Smoker		2,780 (21.8)		796 (14.6)		1,954 (27.3)	-12.7 (-14.2/-11.2)
Former smoker		3,515 (27.6)		718 (13.1)		2,797 (38.4)	-25.3 (-26.8/-23.8)
Alcohol use, n (%)	7,736		3,333		4,403		
Teetotal		4,436 (57.3)		2,562 (76.9)		1,874 (42.6)	34.3 (31.8/36.8)
Low Risk		3,017 (39.0)		745 (22.4)		2,272 (51.6)	-29.3 (-31.8/-26.7)
High Risk		283 (3.7)		26 (0.8)		257 (5.8)	-5.1 (-5.6/-4.5)
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	7,666	31.8 $\pm$ 5.5	3,385	32.6 $\pm$ 6.0	4,281	31.2 $\pm$ 5.1	1.4 (1.3/1.6)
BMI range (kg/m ²), n (%)	7,666		3,385		4,281		
<25		629 (8.2)		266 (7.9)		363 (8.5)	-0.6 (-1.9/0.6)
25-<30		2,540 (33.1)		962 (28.4)		1,578 (36.9)	-8.4 (-11.0/-5.9)
30-<35		2,584 (33.7)		1,104 (32.6)		1,480 (34.6)	-2.0 (-4.6/0.7)

(Continued)

TABLE 1 Continued

Variable	n	Total	n	Women	n	Men	Dif (95%CI)
≥35		1,913 (25.0)		1,053 (31.1)		860 (20.1)	11.0 (8.7/13.3)
Glucose (mg/dL), mean ± SD	11,359	153.5 ± 54.3	5,001	146.8 ± 46.8	6,358	158.7 ± 59.1	-11.9 (-12.8/-10.9)
HbA1c (%), mean ± SD	8,150	7.1 ± 1.5	3,620	6.9 ± 1.2	4,530	7.3 ± 1.6	-0.3 (-0.4/-0.3)
Lipids							
Total-c (mg/dL), mean ± SD	11,022	207.3 ± 44.8	4,880	212.8 ± 42.1	6,142	202.8 ± 46.3	10.0 (9.1/10.8)
HDL-c (mg/dL), mean ± SD	9,960	48.8 ± 12.5	4,401	52.8 ± 12.7	5,559	45.5 ± 11.4	7.3 (7.1/7.6)
LDL-c (mg/dL), mean ± SD	8,981	123.9 ± 35.1	4,108	127.7 ± 34.8	4,873	120.7 ± 35.0	7.0 (6.3/7.7)
TGs (mg/dL), mean ± SD	10,209	195.4 ± 165.6	4,495	175.2 ± 118.1	5,714	211.3 ± 193.5	-36.1 (-39.1/-33.1)
Dyslipidemia, n (%)	13,629	7,090 (52.0)	5,795	3,156 (54.5)	7,834	3,934 (50.2)	4.2 (2.3/6.1)
Blood pressure							
sBP (mmHg), mean ± SD	10,206	134.4 ± 15.3	4,449	133.4 ± 15.3	5,757	135.2 ± 15.2	-1.8 (-2.1/-1.5)
dBp (mmHg), mean ± SD	10,206	79.0 ± 10.7	4,449	78.0 ± 10.3	5,757	79.8 ± 10.9	-1.9 (-2.1/-1.7)
Hypertension, n (%)	13,629	8,480 (62.2)	5,795	3,760 (64.9)	7,834	4,720 (60.3)	4.6 (2.8/6.5)
Chronic kidney disease, n (%)	11,282	1,845 (16.4)	4,978	869 (17.5)	6,304	976 (15.5)	2.0 (0.5/3.4)
eGFR (mL/min), mean ± SD	11,243	79.2 ± 14.9	4,963	78.0 ± 15.7	6,280	80.2 ± 14.2	-2.2 (-2.5/-1.9)
Score2-Diabetes (%), mean ± SD	4,369	11.2 ± 5.2	2,004	9.6 ± 4.2	2,365	12.6 ± 5.5	-3.0 (-3.2/-2.9)
Age 40-<45 years	211	6.2 ± 4.2	83	4.1 ± 2.8	128	7.5 ± 4.4	-3.4 (-3.5/-3.3)
Age 45-<50 years	410	7.9 ± 5.2	144	5.5 ± 3.6	266	9.2 ± 5.5	-3.7 (-3.9/-3.6)
Age 50-<55 years	537	8.9 ± 5.6	217	6.6 ± 3.8	320	10.5 ± 6.0	-3.8 (-4.0/-3.7)
Age 55-<59 years	656	9.4 ± 4.3	270	7.4 ± 3.3	386	10.8 ± 4.3	-3.4 (-3.5/-3.2)
Age 60-<64 years	713	10.9 ± 4.2	295	8.7 ± 2.9	418	12.5 ± 4.3	-3.8 (-4.0/-3.7)
Age 65-<69 years	785	12.0 ± 3.9	394	9.9 ± 2.5	391	14.1 ± 4.0	-4.1 (-4.2/-4.0)
Macrovascular disease, n (%)	13,629	2,087 (15.3)	5,795	636 (11.0)	7,834	1,451 (18.5)	-7.5 (-8.7/-6.4)
CAD	2,087	1,168 (56.0)	636	295 (46.4)	1,451	873 (60.2)	-13.8 (-20.9/-6.7)
Cerebrovascular disease	2,087	799 (38.3)	636	336 (52.8)	1,451	463 (31.9)	20.9 (14.1/27.7)
PAD	2,087	383 (18.4)	636	65 (10.2)	1,451	318 (21.9)	-11.7 (-16.4/-7.0)

Dif, difference between groups; SD, standard deviation; BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; Total-c, total cholesterol; HDL-c, high density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low density lipoprotein cholesterol; TGs, triglycerides; sBP, systolic blood pressure; dBp, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CAD, coronary artery disease; PAD, peripheral artery disease; NIAD, noninsulin antidiabetic drug. All comparisons were significant except for BMI range < 25kg/m², BMI range 30-<35kg/m² and Combined NIAD.

kidney disease at the time of T2DM diagnosis was 16.4%, and this was higher in women (17.5%) than in men (15.5%). Mean eGFR, although within normal range, was somewhat lower in women than in men (78.0 mL/min vs 80.2 mL/min). Previous CVD was present in 15.3% of the cohort with a significant predominance in men (18.5% vs 11%). Men were more likely to have CAD (60.2% vs 46.4%) and PAD (21.9% vs 10.2%), while women were more likely to have cerebrovascular disease (52.8% vs 31.9%). As expected, CV risk, measured using the Score2DM, increased with age, particularly in those over 65, but was lower in women across all age ranges (ranging from 4.1 to 9.9 in women and from 7.5 to 14.1 in men). The baseline characteristics were also analyzed separately for subjects in primary prevention (i.e. subjects without a CVD condition when diagnosed with T2DM) ([Supplementary Table 1](#))

and for the subjects in secondary prevention (i.e. in subjects with an existing CVD condition at T2DM onset) ([Supplementary Table 2](#)), showing similar results to the whole population.

3.2 Glucose control

The antidiabetic treatments at baseline (i.e 3 months after diagnosis) and at 1-year post-diagnosis are shown in [Table 2](#). The majority of subjects did not receive any treatment within 3 months of diagnosis, with 61.4% of women and 56.8% of men not taking any medications. After 1 year of diagnosis, a similar situation persisted, with 57.8% of women and 55.6% of men not taking any medications. Around 33% were prescribed non-insulin antidiabetic drugs (NIAD),

TABLE 2 Antidiabetic treatment during the first year of T2DM by sex.

Variable	Baseline§					1 year post-diagnosis				
	n	Women	n	Men	Dif (95%CI)	n	Women	n	Men	Dif (95%CI)
Antidiabetic treatment, n (%)	5,795		7,834			5,795		7,834		
No treatment		3,560 (61.4)		4,449 (56.8)	4.6 (2.8/6.5)*		3,349 (57.8)		4,356 (55.6)	2.2 (0.3/4.1)*
NIAD		1,819 (31.4)		2,676 (34.2)	-2.8 (-4.5/-1.0)*		2,072 (35.8)		2,857 (36.5)	-0.7 (-2.5/1.1)
Combined NIAD		191 (3.3)		292 (3.7)	-0.4 (-1.0/0.1)		196 (3.4)		362 (4.6)	-1.2 (-1.8/-0.7)*
NIAD&Insulin		111 (1.9)		222 (2.8)	-0.9 (-1.3/-0.5)*		81 (1.4)		145 (1.9)	-0.5 (-0.8/-0.1)*
Insulin		114 (2.0)		195 (2.5)	-0.5 (-0.9/-0.1)*		97 (1.7)		114 (1.5)	0.2 (-0.2/0.6)

Dif, difference between groups; NIAD, noninsulin antidiabetic drug. §Baseline for antidiabetic treatment is at 3 months after diabetes diagnosis. *Significant comparisons.

increasing up to 35% after 1 year of diagnosis. Other treatments like combined NIAD or insulin were less common but slightly more frequent in men. Changes in prescription patterns were observed over the year following diagnosis, with a decrease in sex differences in medication usage in almost every treatment group.

3.3 Cardiovascular risk factor control

As the management of CV risk factors may differ between primary and secondary prevention, an approach from this perspective was adopted.

3.3.1 Primary prevention

Lipid-lowering and anti-hypertensive drug usage for incident T2DM cases without previous CVD were examined (Table 3). For subjects with dyslipidaemia, statins were the primary treatment, mainly in women (51.6% vs. 43.3%), followed by fibrates mainly in men (12.3% vs. 5.9%). After one year, statin use increased in men. Subjects with hypertension were frequently treated with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers, especially in men (68% vs. 64.7%), while diuretic treatment was more common in women (62.6% vs. 48.6%). After one year, the use of RAAS blockers increased in men, while diuretic use decreased in both groups.

The proportion of subjects achieving CVRF control targets was assessed in those having laboratory test results for both the baseline and 1-year follow-up periods. Target achievement rates for HbA1c and BP were higher in women, while men had better achievement for LDL-c levels. Over the year, men improved their HbA1c and BP targets, reducing the sex differences. Target LDL-c levels were less frequently achieved in women compared to men, both at baseline and, most remarkably, one year after diagnosis, increasing the sex differences [LDL-c<100mg/dL: baseline, Dif (95%CI) -3.6 (-6.3/-0.9); 1 year, Dif (95%CI) -7.3 (-10.5/-4.1)].

Changes from baseline at 1 year after diagnosis in clinical and laboratory data among women and among men are shown in Figure 2 and Supplementary Table 3. Significant changes from baseline were observed for all parameters. Changes in total cholesterol and LDL-c were more substantial in men, with a greater mean percentage decrease compared to women for both (Total-c: -5.5% vs. -2.6%, $p<0.001$; LDL-c: -4.2% vs. -2.2%, $p=0.004$).

Changes in CVRF targets are shown in Figure 3 and Supplementary Table 3. After 1-year post-diagnosis, women had less success than men in achieving most CVRF targets, including quitting smoking (1.8% vs. 3.8%, $p<0.001$), improving glycaemic control (19.5% vs. 27.8%, $p<0.001$), and reaching LDL-c<100mg/dL (11.2% vs. 14.6%, $p<0.001$).

3.3.2 Secondary prevention

Drug treatments for the control of lipids and BP in those with previous CVD are presented in Table 4. Statins and ezetimibe were the most commonly prescribed lipid-lowering treatments. While there were no significant differences in statin use at baseline between men and women, differences were observed 1 year after diagnosis, (78.2% in women vs 84.5% in men; difference: 6.3%). RAAS blockers were the most commonly used BP-lowering treatment in both sexes, with no significant differences at both time points. Diuretics were more frequently prescribed in women than in men, especially at baseline, with an 18.3% difference. Antiplatelet therapy was more frequently prescribed in men than in women, particularly 1 year after diagnosis, with a 10.9% difference.

In the assessment of subjects achieving HbA1c, BP, and lipid targets at baseline and 1-year post-diagnosis (for those having the lab test value in both periods), no statistically significant differences were found, although men had a notable better achievement of LDL-c<70 mg/dL, particularly 1-year post-diagnosis (difference of -8.3%), compared to women.

Changes from baseline at 1 year after diagnosis in clinical and laboratory data are shown in Supplementary Table 4 and Figure 4. The mean percentage change was similar across all variables between the groups, with the most notable change being in glycated hemoglobin, although without statistically significant differences. Changes in CVRF targets are depicted in Figure 5 and shown in Supplementary Table 4. Men showed a greater change in smoking status compared to women (4.5% vs. 1.7%; $p=0.002$), and the mean percentage change in LDL-c<70 mg/dL was significantly higher in men than in women (13.1% vs. 6.5%; $p=0.003$).

3.4 Cardiovascular events

CV events occurring within the first year of diagnosis were measured (Table 5). In primary prevention subjects, events such as

TABLE 3 Pharmacological treatment and cardiovascular risk factor control of incident cases of T2DM in primary prevention by sex.

Variable	Baseline					1 year post-diagnosis				
	n	Women	n	Men	Dif (95%CI)	n	Women	n	Men	Dif (95%CI)
Lipid-lowering treatment, n (%)‡	2,646		2,756			2,816		3,052		
Statins		1,364 (51.5)		1,194 (43.3)	8.2 (4.6/11.9)*		1,560 (55.4)		1,592 (52.2)	3.2 (-0.2/6.7)
Ezetimibe		40 (1.5)		33 (1.2)	0.3 (-0.2/0.9)		44 (1.6)		43 (1.4)	0.2 (-0.4/0.7)
Fibrates		155 (5.9)		338 (12.3)	-6.4 (-8.1/-4.7)*		165 (5.9)		352 (11.5)	-5.6 (-7.2/-4.2)*
Statins & Ezetimibe		31 (1.2)		26 (0.9)	0.3 (-0.2/0.7)		32 (1.1)		27 (0.9)	0.2 (-0.2/0.7)
Anti-hypertensive treatment, n (%)‡	3,193		3,446			3,310		3,712		
RAAS blocker (ACEI or ARBII)		2,065 (64.7)		2,342 (68.0)	-3.3 (-6.2/-0.4)*		2,128 (64.3)		2,562 (69.0)	-4.7 (-7.5/-2.0)*
CCBs		665 (20.8)		734 (21.3)	-0.5 (-2.8/1.9)		629 (19.0)		796 (21.4)	-2.4 (-4.7/-0.2)*
Beta-blockers		701 (22.0)		657 (19.1)	2.9 (0.6/5.2)*		700 (21.1)		702 (18.9)	2.2 (0.0/4.4)*
Diuretic		2,000 (62.6)		1,675 (48.6)	14.0 (10.9/17.1)*		1,875 (56.6)		1,639 (44.2)	12.4 (9.5/15.5)*
RAAS blocker & CCB		512 (16.0)		607 (17.6)	-1.6 (-3.7/0.5)		461 (13.9)		651 (17.5)	-3.6 (-5.6/-1.7)*
RAAS blocker & Diuretic		1,455 (45.6)		1,356 (39.3)	6.3 (3.1/9.3)*		1,358 (41.0)		1,348 (36.3)	4.7 (1.8/7.6)*
Target CVRF achievement, n (%)										
HbA1c < 7%	2,577	1,752 (68.0)	2,743	1,573 (57.4)	10.6 (7.1/14.2)*	2,577	2,089 (81.1)	2,743	2,172 (79.2)	1.9 (-0.8/4.6)
BP < 140/85 mmHg	3,380	1,245 (36.8)	3,770	1,045 (27.7)	9.1 (6.4/11.8)*	3,380	1,425 (42.2)	3,770	1,305 (34.6)	7.6 (4.7/10.4)*
LDL-c < 100 mg/dL	2,491	410 (16.5)	2,507	503 (20.1)	-3.6 (-6.3/-0.9)*	2,491	521 (20.9)	2,507	708 (28.2)	-7.3 (-10.5/-4.1)*
LDL-c < 70 mg/dL	2,491	48 (1.9)	2,507	79 (3.2)	-1.3 (-2.0/-0.4)*	2,491	73 (2.9)	2,507	98 (3.9)	-1.0 (-1.9/-0.0)*

Dif, difference between groups; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBII, angiotensin II receptor blockers; CCB, calcium channel blocker; CVRF, cardiovascular risk factors; HbA1c, glycated haemoglobin; BP, blood pressure; LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol. ‡Lipid-lowering and anti-hypertensive treatment, proportion data are calculated based on those with dyslipidaemia and hypertension respectively. *Significant comparisons.

CAD and PAD significantly increased in men compared to women (CAD: 1% vs. 0.6%, $p=0.027$; PAD: 0.7% vs. 0.4%, $p=0.012$). In secondary prevention subjects, the most common events were CAD (5.4% in men and 4.7% in women; $p=0.492$) in both men and women. No statistically significant differences were observed between sexes for any of the CV events.

4 Discussion

This study describes the clinical characteristics, degree of control of CVRFs and their change 1 year after diagnosis according to sex in a large population-based cohort of 13,629 subjects with newly-diagnosed T2DM in Catalonia (Spain). To our knowledge, this is the only large population-based study addressing this topic in southern Europe. Only a few studies have included newly diagnosed T2DM as the primary study population (24–26), and far fewer have done so differentiating by sex (27–29)

particularly with the main objective of describing men and women at onset of T2DM (15, 30).

Of the total number of subjects with newly-diagnosed T2DM, the proportion of men was higher than that of women. Women were older than men, evenly distributed in the age ranges from 50 years onwards. The distribution among men was higher in the age range 50–65 years. In agreement with our results, the incidence of T2DM has been reported to be higher in men than in women and in the oldest age groups according to studies in Europe (31, 32) and Spain (33). In secondary prevention subjects, the age at the onset of diabetes was higher, which is evident because CVD develops at older ages (34).

Men were more frequently smokers and former smokers than women, especially in secondary prevention. The role of smoking in CV morbidity and mortality is widely known (35–37) but it has also been associated with an increased risk of T2DM. The pooled relative risk (RR) of T2DM has been reported to be 1.37 for current smoking and 1.14 for former smoking (38).

Several sex differences in baseline characteristics were observed. We found a higher BMI in women at time of diagnosis. It has been estimated that women have a BMI 1.8 kg/m² higher than men at T2DM diagnosis despite similar levels of HbA1c (39). This variance has been primarily linked to sex-specific physiological differences in fat distribution. Notably, women exhibit a distinctive fat distribution characterized by a higher proportion of subcutaneous fat mass and comparatively lower levels of liver and visceral fat content. This favorable pattern changes after post-menopause, when the fat distribution in women transition from a gynoid pattern to an android pattern accompanied by an increase in cardiometabolic risk (40). In parallel, women also tend to display heightened glucose sensitivity in comparison to men (41). A possible consequence of these sex-specific metabolic nuances is that women require a greater weight gain and adiposity accumulation to meet the diagnostic criteria for T2DM. This phenomenon contributes to an extended duration of the prediabetes state in women, where an elevated presence of CV risk factors is evident (42).

In accordance, we observed a poorer lipid profile in women than in men, especially in total cholesterol and LDL-c but not in HDL and TGs. Several studies report similar results in baseline characteristics of prediabetes or newly-diagnosed T2DM subjects (28, 43, 44), and emphasize the more adverse changes in cardiometabolic risk factors in women as a continuous process in the transition from normoglycemia to diabetes (45, 46). Women could potentially face prolonged exposure to hyperglycemia or an inadequate state of glucose levels, leading to heightened vascular damage and increases in CVRFs (47–49). Otherwise, women had lower mean glucose and HbA1c levels than men which may suggest

a better insulin sensitivity pattern in women especially before developing TDM2 (50, 51). This is consistent with the baseline characteristics in different studies with prediabetes or newly-diagnosed T2DM subjects (27, 28, 44, 52, 53). In line with this, the DECODE Study group found that impaired fasting glucose was more common in men whereas impaired glucose tolerance was higher in women. As a consequence, diabetes may go undiagnosed, especially in females, as the fasting glucose determination alone is the standard method for diagnosis (54).

Regarding the control of CVRF and its management, differences were observed between sexes, most notably in primary prevention subjects. The achievement of HbA1c < 7% was higher in women than in men, both at baseline and after 1 year, but the differences between the sexes were higher at baseline than thereafter. A higher proportion of women did not receive antidiabetic treatment at baseline, although after 1 year, the prescription of the antidiabetic drugs was similar between groups. Similarly, BP < 140/90 mmHg was better achieved in women than in men and there were no major differences in anti-hypertensive treatment with the exception of diuretics, which were mostly prescribed in women. The use of thiazide diuretics has been associated with an increased risk of developing T2DM as opposed to RAAS blocker use that seems to reduce the risk of T2DM (55).

By contrast, the attainment of LDL-c < 100 mg/dL was worse in women at baseline and even worse 1 year after diagnosis. Statins were more frequently prescribed in women, but the frequency of statin prescription in men 1 year after diagnosis was considerably higher. It should be noted that statins have been reported to increase the risk of T2DM. Factors associated with this effect of statins are the type of statin, the dose and the potency (56).

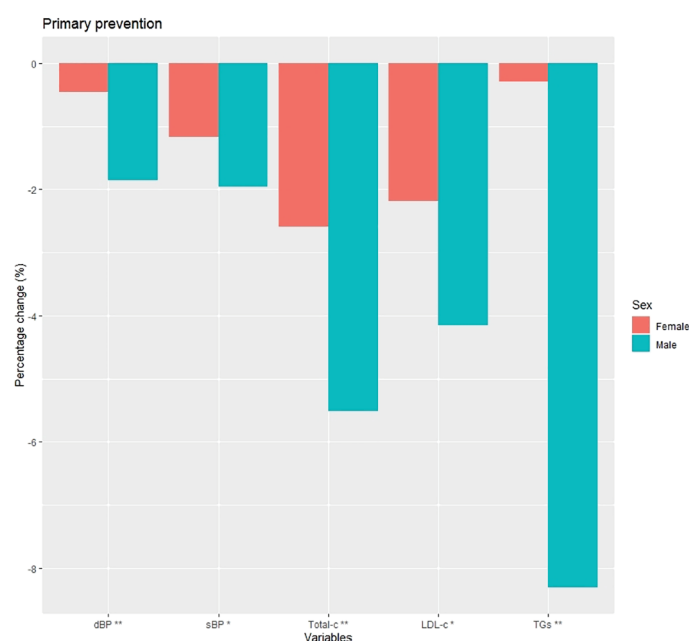


FIGURE 2

Percentage change at 1 year post-diagnosis in clinical characteristics in primary prevention subjects. dBP (mmHg), diastolic blood pressure; SBP (mmHg), systolic blood pressure; Total-c (mg/dL), total cholesterol; LDL-c (mg/dL), low density lipoprotein cholesterol; TGs (mg/dL), triglycerides; *p<0.01; **p<0.001.

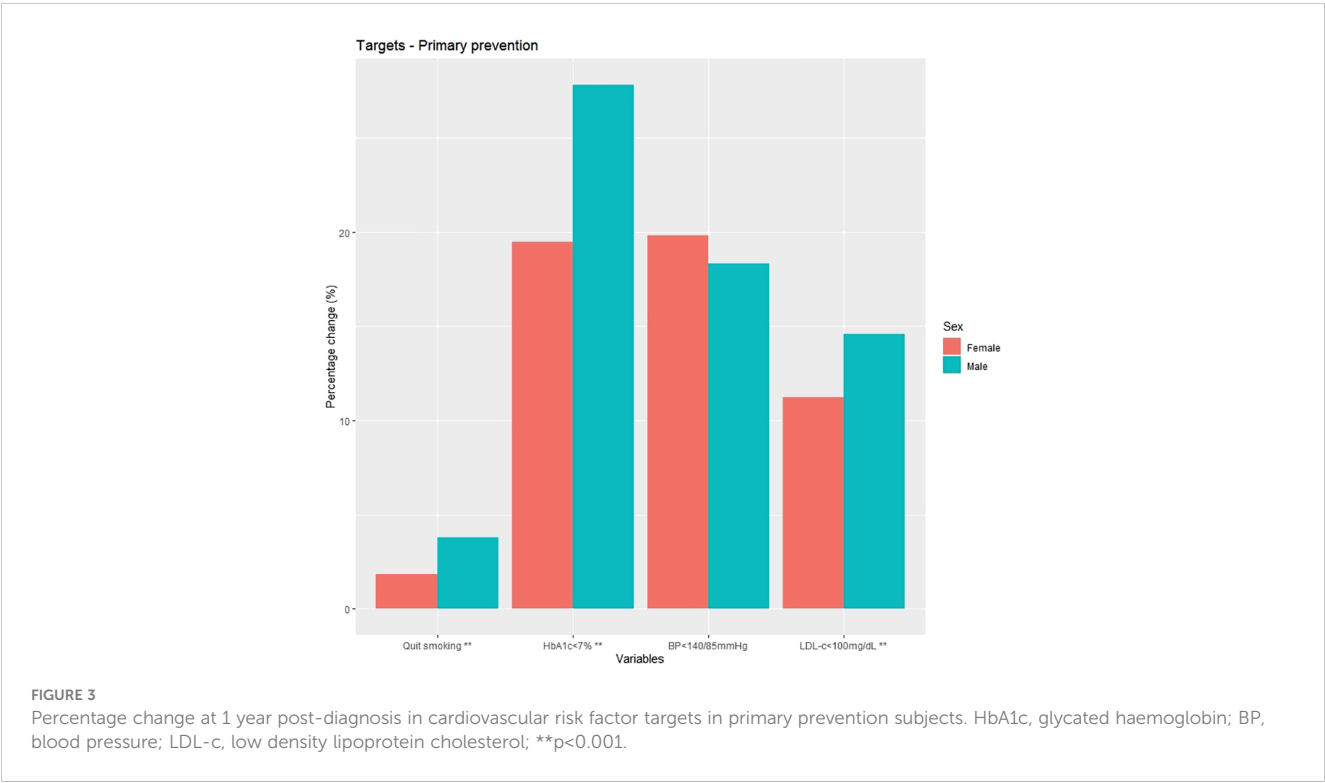
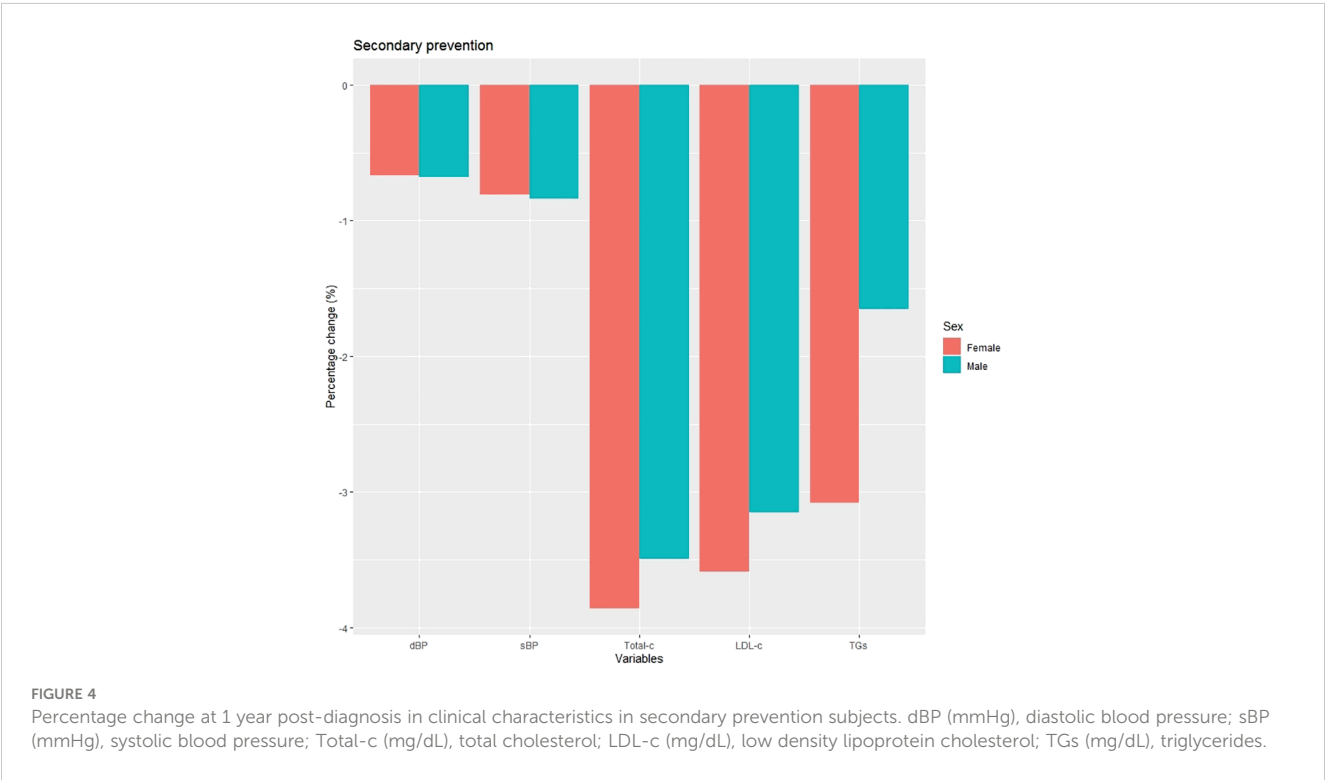


TABLE 4 Pharmacological treatment and cardiovascular risk factor control of incident cases of T2DM in secondary prevention by sex.

Variable	Baseline					1 year post diagnosis				
	n	Women	n	Men	Dif (95%CI)	n	Women	n	Men	Dif (95%CI)
Lipid-lowering treatment, n (%)‡	510		1,178			522		1,218		
Statins		422 (82.7)		1,025 (87.0)	-4.3 (-9.4/0.9)		408 (78.2)		1,029 (84.5)	-6.3 (-12.0/-0.7)*
Ezetimibe		36 (7.1)		140 (11.9)	-4.8 (-8.8/-0.9)*		42 (8.0)		145 (11.9)	-3.9 (-7.9/0.2)
Fibrates		10 (2.0)		79 (6.7)	-4.7 (-7.0/-2.5)*		13 (2.5)		71 (5.8)	-3.3 (-5.6/-1.1)*
Statins & Ezetimibe		34 (6.7)		133 (11.3)	-4.6 (-8.5/-0.8)*		40 (7.7)		135 (11.1)	-3.4 (-7.2/0.4)
Anti-hypertensive treatment, n (%)‡	567		1,274			575		1,307		
RAAS blocker (ACEI or ARBII)		386 (68.1)		893 (70.1)	-2.0 (-9.1/5.0)		353 (61.4)		841 (64.3)	-2.9 (-10.4/4.5)
CCBs		166 (29.3)		383 (30.1)	-0.8 (-7.8/6.2)		149 (25.9)		348 (26.6)	-0.7 (-7.2/5.8)
Beta-blockers		266 (46.9)		675 (53.0)	-6.1 (-14.0/1.9)		264 (45.9)		685 (52.4)	-6.5 (-14.3/1.3)
Diuretic		378 (66.7)		616 (48.4)	18.3 (10.6/26.0)*		339 (59.0)		571 (43.7)	15.3 (7.6/23.0)*
RAAS blocker & CCB		134 (23.6)		297 (23.3)	0.3 (-5.9/6.6)		114 (19.8)		258 (19.7)	0.1 (-5.5/5.7)
RAAS blocker & Diuretic		295 (52.0)		503 (39.5)	12.5 (4.8/20.3)*		243 (42.3)		428 (32.7)	9.6 (2.2/16.9)*
Antiplatelet therapy, n (%)	636	393 (61.8)	1,451	1,011 (69.7)	-7.9 (-14.52/-1.26)*	636	361 (56.8)	1,451	981 (67.6)	-10.8 (-17.7/-4.0)*
Target CVRF achievement, n (%)										
HbA1c < 7%	302	203 (67.2)	633	421 (66.5)	0.7 (-11.5/12.9)	302	232 (76.8)	633	505 (79.8)	-3.0 (-12.7/6.8)
BP < 140/85 mmHg	467	227 (48.6)	1,029	443 (43.1)	5.5 (-3.6/14.8)	467	259 (55.5)	1,029	545 (53.0)	2.5 (-6.8/11.8)
LDL-c < 70 mg/dL	293	39 (13.3)	626	99 (15.8)	-2.5 (-10.6/5.6)	293	37 (12.6)	626	131 (20.9)	-8.3 (-17.3/0.7)

Dif, difference between groups; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBII, angiotensin II receptor blockers; CCB, calcium channel blocker; CVRF, cardiovascular risk factor; HbA1c, glycated haemoglobin; BP, blood pressure; LDL cholesterol, low density lipoprotein cholesterol. ‡Lipid-lowering and anti-hypertensive treatment, proportion data are calculated based on those with dyslipidaemia and hypertension respectively. *Significant comparisons.



It is noteworthy that when the CVRF achievement is better in women than men at baseline (e.g. as seen for HbA1c and BP targets), the difference between the sexes narrowed considerably one year after diagnosis, accompanied by a greater intensification of treatment in men. In contrast, the achievement of LDL-c target levels was better for men at baseline and even more so 1 year post-

diagnosis i.e. the difference did not narrow over time for women. This fact can be seen in more detail in the percentage change in CVRF targets and also in the percentage change of clinical characteristics where the improvement over time was higher in men than in women (Supplementary Table 3 and 4). The reasons why women are not seeing the same improvements as men are not

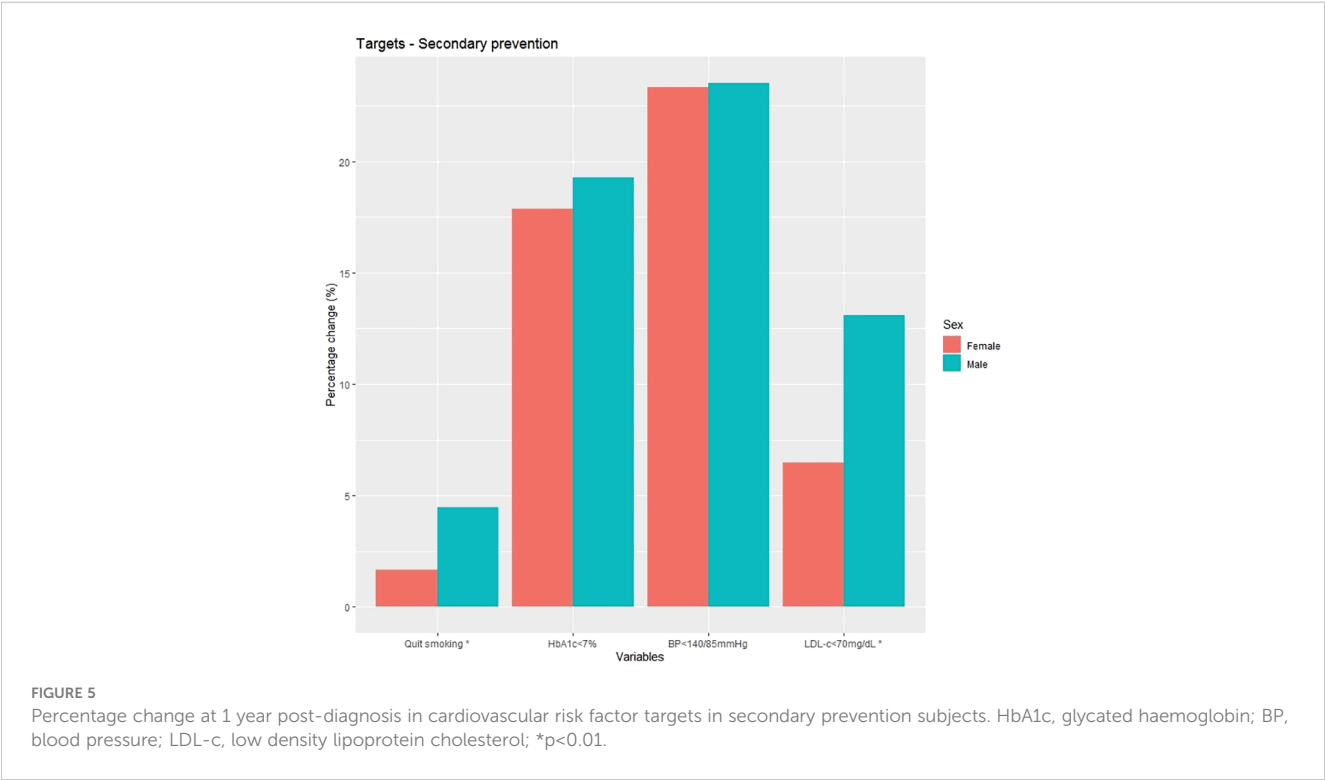


TABLE 5 Cardiovascular events at first year of diagnosis of incident T2DM by sex.

Variable	n	Women	n	Men	p-value
Primary prevention	5,159		6,383		
Events of CAD, n (%)		33 (0.6)		65 (1.0)	0.027
Events of cerebrovascular disease, n (%)		44 (0.9)		51 (0.8)	0.750
Events of PAD, n (%)		19 (0.4)		46 (0.7)	0.012
Secondary prevention	636		1,451		
Events of CAD, n (%)		30 (4.7)		79 (5.4)	0.492
Events of cerebrovascular disease, n (%)		12 (1.9)		34 (2.3)	0.513
Events of PAD, n (%)		6 (0.9)		19 (1.3)	0.479

CAD, coronary artery disease; PAD, peripheral artery disease.

known, however this issue suggests that more aggressive treatment would be useful in women especially in primary prevention (57, 58).

The present study has some limitations. Ethnicity was not known, and we could not differentiate the sample according to this variable. Some residual confounders were not available in our study, such as physical activity, nutritional status, sex hormones or the use of hormone replacement therapy, which appear to play a protective role in the onset of diabetes (59); all these factors together with the socioeconomic status may have yielded somewhat different results. Observational studies and cross-sectional design do not allow the establishment of causal relationships between the variables. The retrospective design of our study introduces the possibility of selection bias, as the study draws on pre-existing records rather than a prospectively designed protocol. Also, there were no data on the doses of the prescribed drugs, on contraindications, or on treatment adherence, which may influence differences in the disease management. Moreover, the SIDIAP database may have limitations related to the accuracy and completeness of the recorded data. Lastly, the dates of the drug prescription and the dates of the blood tests were unknown, and therefore it was not possible to know which came first; however, this issue affected both groups. For future research, a controlled study design, including prospective data collection, could overcome many of the above-mentioned limitations.

In conclusion, this study shows that there are differences between men and women in CV risk factors and their control, not only long after their diagnosis, but also at the onset of the disease, especially in primary prevention. These differences are especially evident in the lipid profile and the achievement of its targets. It is also important to note that improvements in the control of CV risk factors over time (1-year post-diagnosis) were more evident in men than in women, suggesting that women might benefit from a more aggressive treatment approach in the first year after the onset of the disease.

Data availability statement

Restrictions apply to the availability of some or all data generated or analyzed during this study because they were used

under license. Requests to access these datasets should be directed to DM, didacmauricio@gmail.com.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the Ethics Committee of the Primary Healthcare University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol (P22-207). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent for participation was not required from the participants or the participants' legal guardians/next of kin in accordance with the national legislation and institutional requirements.

Author contributions

AR-M: Data curation, Formal Analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing, Conceptualization. JF-N: Conceptualization, Supervision, Validation, Visualization, Writing – review & editing. JR: Formal Analysis, Methodology, Writing – review & editing. QM-C: Formal Analysis, Writing – review & editing. MB: Writing – review & editing, Data curation, Validation, Resources. BV: Writing – review & editing, Data curation, Validation, Resources. DM: Conceptualization, Methodology, Supervision, Validation, Visualization, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgments

The authors acknowledge the Territorial Management of Central Catalonia of Institut Català de la Salut (ICS) and the

Primary Healthcare University Research institute (IDIAP) Jordi Gol for the grant for intensification of researchers (grant code: 7z22/005). This project was developed within the framework of the Doctorate in the Department of Medicine of the University of Barcelona.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The author(s) declared that they were an editorial board member of Frontiers, at the time of submission. This had no impact on the peer review process and the final decision.

References

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* (2022) 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
2. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas: tenth edition 2021* [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation" (2021). Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
3. Peters SAE, 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) 57:1542–51. doi: 10.1007/s00125-014-3260-6
4. Peters SAE, 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 (London England)* (2014) 383:1973–80. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4
5. Peters SAE, Huxley RR, Sattar N, Woodward M. Sex differences in the excess risk of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes: potential explanations and clinical implications. *Curr Cardiovasc Risk Rep* (2015) 9:36. doi: 10.1007/s12170-015-0462-5
6. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, et al. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus. *Circulation* (2015) 132:2424–47. doi: 10.1161/CIR.0000000000000343
7. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia* (2019) 62:1550–60. doi: 10.1007/s00125-019-4926-x
8. Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Vinagre I, Patitucci F, Hermosilla E, Casellas A, et al. Differences in the cardiometabolic control in type 2 diabetes according to gender and the presence of cardiovascular disease: Results from the econtrol study. *Int J Endocrinol* (2014) 2014:19. doi: 10.1155/2014/131709
9. Ramírez-Morros A, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, Mauricio D. Sex differences in cardiovascular prevention in type 2 diabetes in a real-world practice database. *J Clin Med* (2022) 11:2196. doi: 10.3390/jcm11082196
10. Gómez García MC, Millaruelo Trillo JM, Avila Lachica L, Cos-Claramunt FX, Franch-Nadal J, Cortés Gil X, et al. Estudio ESCRYTO. Diabetes sin enfermedad cardiovascular y grado de control. *Med Fam Semer* (2019) 46(4):261–9. doi: 10.1016/j.semerg.2019.11.006
11. Gómez García MC, Franch-Nadal J, Millaruelo Trillo JM, Cos-Claramunt FX, Avila Lachica L, Buil Cosiales P. Control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular en España, y su patrón de tratamiento, en función del género: Estudio CODICE. *Med Fam Semer* (2019) 46(2):125–35. doi: 10.1016/j.semerg.2019.05.005
12. Policardo L, Seghieri G, Francesconi P, Anichini R, Franconi F, Del Prato S. Gender difference in diabetes related excess risk of cardiovascular events: When does the “risk window” open? *J Diabetes Complications* (2017) 31:74–9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.09.010
13. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Relatively more atherogenic coronary heart disease risk factors in prediabetic women than in prediabetic men. *Diabetologia* (1997) 40:711–7. doi: 10.1007/s001250050738
14. Anagnostis P, Majeed A, Johnston DG, Godsland IF. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2024.1339879/full#supplementary-material>

and prediabetes: is it indeed higher than men? *Eur J Endocrinol* (2014) 171:R245–55. doi: 10.1530/EJE-14-0401

15. Bancks MP, Akhabue E, Rana JS, Reis JP, Schreiner PJ, Yano Y, et al. Sex differences in cardiovascular risk factors before and after the development of type 2 diabetes and risk for incident cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract* (2020) 166:108334. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108334

16. Recalde M, Rodríguez C, Burn E, Far M, García D, Carrere-Molina J, et al. Data resource profile: the information system for research in primary care (SIDAP). *Int J Epidemiol* (2022) 51:e324–36. doi: 10.1093/ije/dyac068

17. Group KDIGO (KDIGO) CW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Suppl* (2013) 3:1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73

18. Pennells L, Kaptoge S, Østergaard HB, Read SH, Carinci F, Franch-Nadal J, et al. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* (2023) 44:2544–56. doi: 10.1093/eurheartj/ehad260

19. Rydén L, Grant PJ, Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* (2013) 34:3035–87. doi: 10.1093/eurheartj/ehd108

20. Hair JF, Hair J, Black WC, Babin BJ, Anderson RE. *Multivariate data analysis. Seventh Edition*. Edinburgh: Pearson Education Limited (2010) p. 1–758.

21. Kline RB. *Principles and practice of structural equation modeling. 5th Edition*. New York, NY: Guilford (2011) p. 3–427.

22. Tabachnick BG, Fidell LS. *ProQuest. Using multivariate statistics. 6th Edition*. Harlow: Pearson Education Limited (2014) p. 1–983.

23. West SG, Finch JF, Curran JF. Structural equation models with nonnormal variables: problems and remedies. In: *Structural equation modeling: concepts, issues, and applications*. Thousand Oaks: SAGE Publications (1995).

24. Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2001) 24:1522–7. doi: 10.2337/diacare.24.9.1522

25. Raza SA, Hassan M, Badar F, Rasheed F, Meerza F, Azam S, et al. Cardiovascular disease risk factors in Pakistani population with newly diagnosed Type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study of selected family practitioner clinics in four provinces of Pakistan (CardiP Study). *J Pak Med Assoc* (2019) 69:306–12.

26. Pantalone KM, Hobbs TM, Wells BJ, Kong SX, Kattan MW, Bouchard J, et al. Changes in characteristics and treatment patterns of patients with newly diagnosed type 2 diabetes in a large United States integrated health system between 2008 and 2013. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* (2016) 9:CMED.s39761. doi: 10.4137/CMED.s39761

27. Choe S-A, Kim JY, Ro YS, Cho S-I. Women are less likely than men to achieve optimal glycemic control after 1 year of treatment: A multi-level analysis of a Korean primary care cohort. *PloS One* (2018) 13:e0196719. doi: 10.1371/journal.pone.0196719

28. Ma M, Jiang T, Wen Z, Zhang D, Xiu L. Gender differences in relation to body composition, insulin resistance, and islet beta cell function in newly diagnosed diabetic or pre-diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* (2023) 16:723–32. doi: 10.2147/DMSO.S397528

29. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* (2002) 162:82. doi: 10.1001/archinte.162.1.82

30. Unnikrishnan AG, Sahay RK, Phadke U, Sharma SK, Shah P, Shukla R, et al. Cardiovascular risk in newly diagnosed type 2 diabetes patients in India. *PLoS One* (2022) 17:e0263619. doi: 10.1371/journal.pone.0263619
31. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* (2019) 366:15003. doi: 10.1136/bmj.15003
32. de Sousa-Uva M, Antunes L, Nunes B, Rodrigues AP, Simões JA, Ribeiro RT, et al. Trends in diabetes incidence from 1992 to 2015 and projections for 2024: A Portuguese General Practitioner's Network study. *Prim Care Diabetes* (2016) 10:329–33. doi: 10.1016/j.pcd.2016.05.003
33. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort diabet.es study. *Sci Rep* (2020) 10:2765. doi: 10.1038/s41598-020-59643-7
34. Ministerio de Sanidad. *Análisis con perspectiva de género de los registros sobre la enfermedad cardiovascular contenidos en la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria*. Madrid: Ministerio de Sanidad (2022). Available at: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/>.
35. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Nicotine Replacement Therapy. All editorial decisions for this article, including selection of referees, were made by a Guest Editor. This policy applies to all articles with authors from the University. *J Am Coll Cardiol* (1997) 29:1422–31. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00079-X
36. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* (2003) 362:847–52. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14338-3
37. Hansen EF, Andersen LT, Von Eyben FE. Cigarette smoking and age at first acute myocardial infarction, and influence of gender and extent of smoking. *Am J Cardiol* (1993) 71:1439–42. doi: 10.1016/0002-9149(93)90608-F
38. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2015) 3:958–67. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00316-2
39. Paul S, Thomas G, Majeed A, Khunti K, Klein K. Women develop type 2 diabetes at a higher body mass index than men. *Diabetologia* (2012) 55:1556–7. doi: 10.1007/s00125-012-2496-2
40. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia* (2023) 66:986–1002. doi: 10.1007/s00125-023-05891-x
41. de Jong M, Oskam MJ, Sep SJS, Ozcan B, Rutters F, Sijbrands EJJ, et al. Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care* (2020) 8:e001365. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001365
42. Woodward M, Peters SAE, Huxley RR. Diabetes and the female disadvantage. *Womens Health (Lond Engl)* (2015) 11:833–9. doi: 10.2217/whe.15.67
43. Succurro E, Fiorentino TV, Miceli S, Perticone M, Sciacqua A, Andreozzi F, et al. Relative risk of cardiovascular disease is higher in women with type 2 diabetes, but not in those with prediabetes, as compared with men. *Diabetes Care* (2020) 43:3070–8. doi: 10.2337/dc20-1401
44. Ramezankhani A, Azizi F, Hadaegh F. Sex differences in rates of change and burden of metabolic risk factors among adults who did and did not go on to develop diabetes: two decades of follow-up from the tehran lipid and glucose study. *Diabetes Care* (2020) 43:3061–9. doi: 10.2337/dc20-1112
45. de Ritter R, Sep SJS, van der Kallen CJH, Schram MT, Koster A, Kroon AA, et al. Adverse differences in cardiometabolic risk factor levels between individuals with pre-diabetes and normal glucose metabolism are more pronounced in women than in men: the Maastricht Study. *BMJ Open Diabetes Res Care* (2019) 7:e000787. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000787
46. Du T, Fernandez C, Barshop R, Guo Y, Krousel-Wood M, Chen W, et al. Sex differences in cardiovascular risk profile from childhood to midlife between individuals who did and did not develop diabetes at follow-up: the bogalusa heart study. *Diabetes Care* (2019) 42:635–43. doi: 10.2337/dc18-2029
47. de Ritter R, de Jong M, Vos RC, van der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M, et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ* (2020) 11:1. doi: 10.1186/s13293-019-0277-z
48. 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
49. Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the burden and complications of diabetes. *Curr Diabetes Rep* (2018) 18:33. doi: 10.1007/s11892-018-1005-5
50. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K, et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest* (1996) 98:1195–209. doi: 10.1172/JCI118903
51. Kautzky-Willer A, Handisurya A. Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter! *Eur J Clin Invest* (2009) 39:631–48. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02161.x
52. Pollock BD, Chen W, Harville EW, Shu T, Fonseca V, Mauvais-Jarvis F, et al. Differential sex effects of systolic blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol on type 2 diabetes: Life course data from the Bogalusa Heart Study. *J Diabetes* (2018) 10:449–57. doi: 10.1111/1753-0407.12543
53. Bae JC, Cho NH, Kim JH, Hur KY, Jin S-M, Lee M-K. Association of body mass index with the risk of incident type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: A community-based prospective study. *Endocrinol Metab* (2020) 35:416–24. doi: 10.3803/EnM.2020.35.2.416
54. The DECODE Study group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 european cohorts. *Diabetes Care* (2003) 26:61–9. doi: 10.2337/diacare.26.1.61
55. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* (2021) 398(10313):1803–10. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01920-6
56. Rius J, Millán J, Pedro-Botet J, Pintó X. Statins diabetogenicity: are all the same? State of the art. *Clin Invest Arterioscler* (2015) 27(3):148–58. doi: 10.1016/j.arteri.2015.02.001
57. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, et al. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* (2015) 115:21–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.09.041
58. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* (2019) 12(8):e005562. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005562
59. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* (2019) 180(1):41–50. doi: 10.1530/EJE-18-0602

9.3. Article 3: Experiències dels pacients sobre l'autocontrol de la diabetis tipus 2 en funció del gènere: Un estudi qualitatiu.

Patient Preference and Adherence

Anna Ramírez-Morros, Anna Berenguera, Laura Millaruelo, Pilar Buil-Cosiales, Carmen Gómez-García, Xavier Cos-Claramunt, Luis Ávila Lachica, Sara Artola, Jose Manuel Millaruelo, Didac Mauricio, Josep Franch-Nadal. *Patient experiences of self-management in type 2 diabetes according to gender: A qualitative study.*

Resum:

Per identificar les diferències de gènere en els coneixements, actituds i comportaments relacionats amb el control i autocura de la DM2 en persones ateses a l'atenció primària, es van incloure pacients més grans de 35 anys que tinguessin un diagnòstic de DM2 de diferents equips d'atenció primària d'Espanya.

Es va dissenyar un estudi qualitatiu utilitzant la metodologia fenomenològica hermenèutica (metodologia basada en descriure i interpretar les experiències viscudes d'un fenomen concret) per aprofundir en les experiències individuals en relació al control i autocura de la DM2. Els participants es van seleccionar mitjançant el mostreig de variació màxima en base al gènere, edat, lloc de residència, tipus de tractament, anys des del diagnòstic de la DM2 i presència/absència de malaltia CV prèvia. Es van incloure 111 persones amb DM2 (52 dones i 59 homes), procedents de 8 centres d'atenció primària distribuïts en 4 regions d'Espanya: Est (Barcelona), Centre (Madrid), Nord (Pamplona i Zumaia) i Sud (Vélez-Màlaga i Màlaga). Les dades es van recollir en el centre de salut dels participants a través de dotze grups de discussió i posteriorment es van analitzar mitjançant anàlisi temàtica.

Els participants eren conscients que la diabetis és una malaltia crònica, les dones mostraven més nivells de preocupació i dificultat d'acceptació del diagnòstic a diferència dels homes que es mostraven menys afectats. El locus de control dels participants influïa en la pròpia percepció de la causa de la malaltia. Les dones l'atribuïen a l'estrès i a situacions emocionals, mentre que els homes ho relacionaven més amb conductes de risc. Les estratègies d'autocura estaven determinades per les creences sobre la diabetis i ambdós grups tenien dificultats per aplicar les pràctiques recomanades. Les diferències de gènere eren evidents en els rols de cures, mentre que els homes rebien més suport familiar per la seva autocura, les dones prioritzaven les necessitats familiars abans que la seva pròpia cura. En termes generals, tant homes com dones estaven satisfets amb les interaccions entre professionals i pacients, tot i que les dones demandaven més grups de suport i els homes directrius més clares sobre l'autocura.

En conclusió, les diferències de gènere es van observar en diferents dimensions de les experiències dels pacients amb DM2, principalment amb aspectes relacionats amb les emocions, els sentiments i l'autocura. Les dones mostraven un major impacte emocional en el moment del diagnòstic i solien atribuir l'aparició de la diabetis a l'estrès emocional o a esdeveniments vitals, mentre que els homes tendien a veure el diagnòstic amb menys gravetat i l'associaven més a conductes de risc. Per altra banda, les dones sovint tendien a prioritzar les necessitats familiars per sobre de la seva pròpia cura, fet que dificulta la seva autocura, mentre que els homes rebien més suport actiu de la família, especialment en aspectes com la dieta, la qual cosa en facilita la seva autocura.

Impact of Gender on Patient Experiences of Self-Management in Type 2 Diabetes: A Qualitative Study

Anna Ramírez-Morros^{1-3,*}, Anna Berenguera^{4,*}, Laura Millaruelo³, Pilar Buil-Cosiales^{3,5-7}, Carmen Gomez Garcia^{3,8}, Xavier Cos^{3,9,10}, Luis Ávila Lachica^{3,8}, Sara Artola^{3,11}, Jose Manuel Millaruelo^{3,12}, Didac Mauricio^{1,9,13-15}, Josep Franch-Nadal^{1,3,9,16}

¹DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca de la Catalunya Central, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Sant Fruitós de Bages, Spain; ²Gerència Territorial de la Catalunya Central, Institut Català de la Salut, Sant Fruitós de Bages, Spain; ³red GDPS Foundation, Sabadell, Spain; ⁴Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain; ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁶Atención Primaria, Servicio Navarro de Salud, Navarra, Spain; ⁷IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Navarra, Spain; ⁸Unidad de Gestión Clínica Vélez Norte, Vélez-Málaga, Servicio Andaluz de Salud, Vélez-Málaga, Spain; ⁹Center for Biomedical Research on Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain; ¹⁰EAP Sant Martí, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain; ¹¹Centro de Salud José Marvá, Madrid, Spain; ¹²Centro de Salud Torrero La Paz, Zaragoza, Spain; ¹³Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ¹⁴Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ¹⁵Department of Medicine, University of Vic – Central University of Catalonia, Vic, Spain; ¹⁶Equip d'Atenció Primària (EAP) Raval Sud-Gerencia Territorial Barcelona, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

*These authors contributed equally to this work

Correspondence: Anna Ramírez-Morros, Unitat de Suport a la Recerca de la Catalunya Central, Gerència Territorial de la Catalunya Central, Institut Català de la Salut, Sant Fruitós de Bages, 08272, Spain, Tel +34 936 930 040, Email amramirez.cc.ics@gencat.cat; Josep Franch-Nadal, Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona, Barcelona, 08025, Spain, Tel +34 932 073 760, Email Josep.franch@gmail.com

Purpose: This study aims to identify gender disparities in knowledge, attitudes and behaviors related to self-management and control of Type 2 diabetes Mellitus (T2DM) among primary care patients. The research was conducted across multiple Spanish cities.

Patients and Methods: The study involved 8 Primary Care Centres located in four distinct regions of Spain: East (Barcelona), Centre (Madrid), North (Pamplona and Zumaia) and South (Vélez-Málaga and Málaga). A total of 111 individuals diagnosed with T2DM, comprising 52 women and 59 men, participated in 12 group discussions at these primary healthcare centers from February to June 2015. Participation was voluntary, and all participants provided informed consent by signing the consent form. A qualitative hermeneutic phenomenological study with a maximum variation sample was done. Participant profiles were defined based on gender, age, place of residence, type of treatment, years living with T2DM and the presence or absence of a cardiovascular event. Thematic analysis was used to analyze the data.

Results: Participants were aware that diabetes is a chronic condition, with varied levels of concern regarding the diagnosis. Participants' locus of control influenced their perception of the disease's cause, with women attributing it to stress and emotional situations, while men linked it to risky behaviors. Self-management strategies were shaped by beliefs about diabetes, with both genders facing challenges in implementing recommended practices. Gender differences were also evident in caregiving roles, with men receiving more family support for diet adherence, while women prioritized family needs over their self-care. Participants expressed satisfaction with professional-patient interactions but highlighted the need for more accessible information and specialist care, suggesting support groups for women and clear health guidelines for men.

Conclusion: Gender differences significantly influence how patients perceive and manage type 2 diabetes, with women experiencing greater concern and care burden compared to men. Effective diabetes management requires tailored support that addresses these gender-specific challenges. Enhancing healthcare services with clear guidelines and support groups can improve self-management outcomes in both men and women.

Keywords: gender, type 2 diabetes mellitus, self-care, personal experience

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease that requires a lifelong commitment to complex lifestyle adjustments. These include dietary control, maintenance of a physically active lifestyle, regular self-monitoring of blood glucose levels, and adherence to oral and/or injectable treatments to control and prevent or delay diabetes complications.^{1–3} Cardiovascular disease is the most important complication, is a leading cause of death and disability among people with diabetes and has a higher prevalence rate compared to their counterparts without diabetes.⁴ Among women, diabetes has a greater impact on cardiovascular disease than among men. It has been estimated that the relative risk of coronary heart disease is 44% higher in women compared to men, 27% higher in stroke and 19% higher in vascular dementia.^{5–7} However, despite these higher risks, women are less frequently prescribed medications aimed at preventing cardiovascular disease.^{8,9} Existing studies indicate that gender may play an important role in disease self-management,^{3,8,10} as well as differences in how men and women experience and manage diabetes.^{11,12}

According to the existing literature, some hypotheses could explain this phenomenon. First, there is limited representation of women in studies focused on cardiovascular disease. Second, healthcare professionals tend to assign lower cardiovascular risk ratings to women,¹³ an aspect that has received minimal research. Finally, there is a notable lack of awareness among women of the importance and risks associated with cardiovascular disease, potentially influenced by the perception that breast and cervical cancer are more pressing health concerns.^{10,14,15}

Perception of the disease is considered very important, as disease severity has been shown to be associated with patients' perception of severity.¹⁶ Perceptions of the disease could be shaped by gender-constructed social roles and expectations.¹⁷ The aim of this study is to identify gender differences in knowledge, attitudes, and behaviors related to the control and self-management of T2DM in primary care patients. The study was conducted in Primary Care Centers in different Spanish cities.

Materials and Methods

Design

This was a qualitative study, specifically adopting the Heideggerian hermeneutics phenomenological methodology,¹⁸ to delve into individual experiences related to control and self-management of T2DM within the primary care setting. We used an interpretive approach, aiming to understand discourses emerging from personal experiences and to identify the social context through the exploration of language.

Study manuscript follows the consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ) ([Supplementary Table 1](#)). The COREQ guide includes a reporting checklist for in-depth interviews and focus groups to promote complete and transparent reporting and to improve the rigor, completeness and credibility of these two data collection methods. The checklist contains 32 items with a description for each criterion and is made up of three domains: research team and reflexivity, study design, and analysis and findings.¹⁹

Conceptual Framework

This study was guided by a conceptual framework for self- and family management of chronic conditions, developed at Yale School of Nursing.²⁰ This framework includes risk and protective factors, as well as outcomes that potentially influence individuals' and families' capacity to manage chronic illness. The factors and outcomes included in this framework are categorized into four dimensions: 1) health status; 2) individual-level factors/outcomes; 3) family-related factors/outcomes; and 4) environmental context. According to this mode, self- and family management behaviors act as mediators between risk/protective factors and ultimate outcomes. Accordingly, health interventions can strategically target either the modification of risk/protective factors, or shaping self- and family management behaviors.

Participant and Recruitment

Subjects with a diagnosis of T2DM and age over 35 years were recruited by their general practitioner (GP) or nurse to participate in the study and to explain the structure and the purpose of the study. The research was conducted from February to June 2015 in 8 Primary Care Centers from four regions of Spain: East (Barcelona), Centre (Madrid), North

(Pamplona and Zumaia) and South (Vélez-Málaga and Málaga). Employing a theoretical sampling approach with maximum variation strategy, participants were selected based on gender, age, place of residence, type of treatment, years with T2DM and presence/absence of previous cardiovascular event. Thus, the eligibility criteria for the study were to have a diagnosis of DM2, 35 years of age or older and to belong to one of the participating health centers.

Data Collection

Data were obtained through discussion groups from 7 to 13 people. In each area, 3 focus groups were set up, one with men, one with women and one with both men and women. All groups consisted of people of different ages from 35 years old onward, taking different treatments for diabetes and with the absence/presence of cardiovascular event. A female moderator (AB) and a female observer (LM), both with previous experience in qualitative research, were present in all groups. Data were collected until saturation was reached.²¹

Prior to data collection, the interview guide was pilot tested with 3 individuals with T2DM who did not participate in the study. The guide explored 10 main components: 1) Coexistence with the disease and moment of diagnosis; 2) Knowledge about diabetes at the moment of diagnosis; 3) Communication and relationship with the health institution (locus of control, shared responsibility, individual responsibility in self-care); 4) Adherence to treatment and medical prescriptions, and perceived treatment benefits; 5) Coping strategies; 6) Support received/perceived; 7) States of mind and their effect on health. Contents of emotional variability; 8) Work environment; 9) Leisure and free time; and 10) Areas for improvement in the management of diabetes.

The dynamics of the discussion groups were designed to create a space where participants could openly share their experiences among peers (homogeneity criteria) while fostering significant discursive variability (heterogeneity criteria). These group sessions, held at the primary care centers to which the patients were affiliated, extended for approximately 90 to 120 minutes. Following the acquisition of informed consent, the sessions were both video and audio-recorded. A literal and systematic transcription of the audio and video recordings was undertaken, conducted by an experienced member of the research team. To ensure confidentiality, all data were anonymized. Additionally, observational field notes, capturing contextual characteristics, the overall atmosphere, and pertinent non-verbal expressions, were included in the analyses. The moderator actively recorded field notes during the focus group discussions. Data saturation was achieved in each discussion group. The field notebook, the saturation of information and the reflexivity of the research team regarding the entire research process are criteria of quality and rigor for qualitative studies.

Data Analysis

A thematic analysis^{21–23} was performed based on the transcriptions²⁴ and the moderator's notes obtained during the group discussions. The entire analytical process was carried out by two researchers. First of all, relevant subjects and texts were identified; text was fragmented into units of meaning and labeled with a code. Secondly, the categories were created by grouping the codes by similarity. This categorization was done in a mixed way, starting from the predefined categories in the focus group script (Additional file 1) based on the self- and family management framework²⁰ and expanded with the themes emerged from the discussion groups. Thirdly, the entirely text was fragmented by categories and analyzed each of them in detail. Finally, an explanatory framework with a new text was created after establishing the relationships between categories. NVivo v10 was used for the analysis.

The findings and discrepancies were discussed with the entire research team until consensus was reached. This consensus-seeking process (triangulation)²⁵ is a method used in qualitative research to ensure validity. The research team also shared the findings with a subset of 10 participants as part of the validation process. No objections were raised. This validation process added important insights to the analysis and facilitated consensus on the interpretation of results.

Ethical Considerations

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Research Practice. Approval was granted by the Ethics and Clinical Research Committee of the Primary Care Research Institute Jordi Gol (P14/131). Comprehensive information about the study's objectives and procedures was communicated to all participants, and their informed consent form, including the publication of anonymous responses, was obtained before engaging

in the group discussions. All transcripts were coded and anonymized and data were securely stored to maintain confidentiality. The audio and video recordings will be securely deleted five years after the study's completion, in accordance with our data retention policy.

Results

Out of 116 subjects initially approached, 5 were excluded (1 due to the absence of diabetes and 4 for non-attendance due to personal reasons). Consequently, the final cohort comprised 111 subjects; 52 women and 59 men. The baseline characteristics of the included subjects are shown in Table 1. Through thematic analysis, eight categories were identified indicating potential gender-related differences in the management and control of T2DM. These categories were: 1) Impact of the diagnosis; 2) Attribution of responsibility; 3) Diabetes-related beliefs and self-management; 4) Emotions and self-management; 5) Self-care and carer's support; 6) Professional-patient interactions; 7) Sources of information and resources; and 8) Suggestions for Improvement.

Impact of the Diagnosis

Participants demonstrated awareness that diabetes is a chronic condition with no definitive cure. Notably, there was considerable variability in the levels of concern and assessment regarding this information. While some individuals

Table 1 Baseline Characteristics of the Participants

Site	Groups	n	Gender	Age				Treatment type				CV event
				35–44y	45–54y	55–64y	65–75y	No T	NIAD	I	NIAD&I	
Vélez-Málaga and Málaga	Women's Group Vélez Norte HC	9	Female: 9	2	3	1	3	1	3	5	0	Yes: 1 No: 8
	Men's Group Vélez Norte HC	9	Male: 9	0	1	5	3	0	6	1	2	Yes: 3 No: 6
	Mixed Group Puerta Blanca HC	9	Female: 3 Male: 6	2	3	2	2	0	8	0	1	Yes: 2 No: 7
Pamplona and Zumaia	Women's Group Azpilagaña HC	11	Female: 11	0	3	4	4	0	6	0	5	Yes: 3 No: 8
	Men's Group Azpilagaña HC	12	Male: 12	2	1	6	3	0	8	1	3	Yes: 5 No: 7
	Mixed Group Zumaia HC	13	Female: 6 Male: 7	2	0	7	4	0	9	1	3	Yes: 3 No: 10
Madrid	Women's Group Los Alpes HC	12	Female: 12	1	3	3	5	1	7	1	3	Yes: 4 No: 8
	Men's Group Los Alpes HC	10	Male: 10	0	4	2	4	0	5	2	3	Yes: 1 No: 9
	Mixed Group M ^a Jesús Hereza HC	7	Female: 5 Male: 2	1	0	0	6	0	4	2	1	Yes: 0 No: 7
Barcelona	Women's Group Sant Martí HC	4	Female: 4	0	0	1	3	0	4	0	0	Yes: 0 No: 4
	Men's Group Sant Martí HC	8	Male: 8	1	2	2	3	2	4	2	0	Yes: 1 No: 7
	Mixed Group Maragall HC	7	Female: 2 Men: 5	0	1	3	3	2	4	0	1	Yes: 0 No: 7

Abbreviations: HC, healthcare centre; y, year; T, treatment; NIAD, noninsulin antidiabetic drug; I, insulin; CV, cardiovascular.

regarded the diagnosis as a genuine life-threatening event, others perceived it as just another life occurrence devoid of particular significance. Several participants admitted to initially denying the reality of the disease at the time of diagnosis, revealing a shift in perspective over time as the disease progressed. Interestingly, women generally exhibited higher levels of concern, expressing the difficulty of coming to terms with the diagnosis, whereas men appeared to be less affected upon receiving the diagnosis.

“I felt overwhelming fear when my general practitioner informed me that I had diabetes”. (Female, 39 years old, treated with insulin without cardiovascular disease)

“My general practitioner delivered the diagnosis in a very calm manner, leading me to believe that it was a common disease (...). Surprisingly, my feelings have worsened over time, and I now find myself in a more challenging emotional state than at the moment of the initial diagnosis (...). (Male, 68 years old, treated with insulin with cardiovascular disease)

It is noteworthy that, for the majority of participants, diabetes was considered a socially accepted condition.

Attribution of Responsibility

The second category pertained to participants' locus of control, specifically whether they perceived their attitudes and behaviors as originating from internal or external conditions, and factors contributing to the development of T2DM. Notably, some participants, particularly women, attributed the onset of the disease to stressful and highly emotional situations, such as the death of a loved one or admissions to the hospital.

“I lost my dad, and two years later, I was diagnosed with diabetes”. (Female, 52 years old, treated with insulin with cardiovascular disease)

In contrast, men tended to attribute their health status to engaging in health-risk behaviors

“(…) I am paying the consequences (...)”. (Male, 35 years old, noninsulin antidiabetic drugs without cardiovascular disease)

Diabetes-Related Beliefs and Self-Management

The constructed meanings participants attributed to diabetes appeared to significantly influence their self-care strategies. Beliefs regarding exercise, diet, and pharmacological treatment also played a role in how patients self-managed diabetes. Some participants linked the disease to external factors, while others considered heredity and their own negligence toward health issues. Despite being aware of the necessary steps for diabetes management, patients often found it challenging to implement recommendations, citing age constraints and a lack of willpower. Faced with these limitations, patients sought alternative ways to manage diabetes, often rooted in their diabetes-related beliefs and a lack of information.

“I pass by a bakery, spot a chocolate croissant, and indulge. If I had to walk for one hour, I'll walk for two hours to burn off the calories (...). The philosophy is simple — ‘Poison doesn't kill; the dosage kills.’ It's all about moderation. Overindulging is what poses a threat”. (Female, 65 years old, insulin treatment without cardiovascular disease)

“(…) Diabetes is a disease that does not kill you (...)”. (Male, 55 years old, insulin treatment with cardiovascular disease)

These alternatives tended to justify sedentary behavior and poorly-balanced diets, hindering positive diabetes self-management. Notably, there was no observed variability between genders in this category.

Emotions and Self-Management

We observed significant diversity in participants' discourses, influenced by both cultural (regional) and gender factors. Women explicitly highlighted that factor such as lack of motivation, fatigue, anxiety, and family responsibilities posed challenges to maintaining consistent healthy behaviors.

“I can't take on more responsibilities. I already care for my mom and my sons, and adding things like different diets and exercise is simply impossible for me (...)”. (Female, 42 years old, noninsulin antidiabetic drugs without cardiovascular disease)

“But since I live alone, well, I kind of sense that sometimes you’re a bit down, and you just throw everything away, what they tell you to do (...).” (Female, 69 years old, insulin treatment without cardiovascular disease)

Conversely, men generally emphasized that mood, motivation, and fatigue were not as critical for them. Instead, they underscored the difficulties of balancing self-care and work responsibilities.

In women, mood was associated with conflicts and emotional distress, while for men, it was linked to stress issues.

“When I go through stress or nerves at work, call it whatever you want (.) and those days, when I take my sugar mid-morning, instead of having 125 I have 142. (Male, 63 years old, noninsulin antidiabetic drugs without cardiovascular disease)

“When I am very stressed by work, and on top of that I have to take care of my diabetes, and (.) There are times when I send it to hell, I’m fed up with diabetes, with work (.) Of course, because you end up desperate”. (Male, 45 years old, insulin treatment without cardiovascular disease)

Overall, participants stressed the importance of maintaining a positive attitude towards the disease for effective self-management. Both men and women acknowledged the impact of mood on glycemic levels. This category is closely interconnected with the following one.

Self-Care and Carer’ Support

This category reveals significant differences and inequalities between genders in the context of caregiving. Some men take on the role of caregivers, leading to notable distinctions in their experiences compared to women, particularly in terms of the impact on self-care. Many men acknowledge the support of their families, with a focus on dietary plans. They often identify their wives as “supervisors” who assist in adhering to the necessary diet and resisting food cravings.

“At times, my wife serves as a guardian, saving me from temptations”. (Male, 67 years old, noninsulin antidiabetic drugs without cardiovascular disease)

In contrast, women with diabetes express that they are already dedicated to caring for their families. As they prioritize family needs over their own, women frequently find themselves neglecting their dietary requirements and the necessity of engaging in physical activity.

“I go to work in the morning, and in the afternoon, I spend time with my daughter. Obviously, I’m not taking her for a walk”. (Female, 40 years old with insulin treatment and cardiovascular disease)

Variability in women’s discourses emerges, with some expressing explicit awareness of the burden of caring for their families. Those who view household chores as work and recognize their role within family networks tend to prioritize their self-care more. On the other hand, some women, while discussing housework, see caring for others “for love” and “as always” as their natural role as mothers or grandmothers, embracing gender-constructed expectations. These women may be less inclined to prioritize themselves over their families’ needs. Generally, the awareness of inequities in the distribution of household responsibilities and family care emanates more strongly from the discourse of the first group of women.

Professional-Patient Interactions

There was significant variability in discourse concerning institutions and the difficulties associated with health service cuts due to financial crises. Interestingly, individuals expressed contradictory opinions along the satisfaction-dissatisfaction spectrum on this matter.

In terms of information received, participants were generally satisfied, feeling well-informed and well-cared for by healthcare professionals. However, they hesitated to ask questions about diabetes and its emotional aspects due to awareness of the brief consultation times and the limited availability of health professionals.

“I have a good general practitioner, but I have numerous doubts that I need to address (...) concerns about the future, my relationships, and even aspects related to sex (...). Sometimes, the visit feels like a mere review of medical tests”. (Male, 58 years old, insulin treatment and without cardiovascular disease)

Some patients expressed the need for additional resources to supplement the information provided during regular visits. Additionally, they wished for information to be presented in a more accessible language, and sought easier access to specialist care. Participants emphasized the importance of healthcare professionals maintaining a positive attitude and encouraging patients to effectively self-manage T2DM.

“I would appreciate motivation from the nurse or general practitioner”. (Female, 38 years old, noninsulin antidiabetic drugs without cardiovascular disease)

Conversely, a too strict approach in medical instructions or an “alarmist attitude” was perceived as counterproductive to promoting good self-management.

Sources of Information and Resources

Participants identified close relatives and healthcare professionals as their primary sources of information. Health education had been provided to them on certain occasions in primary care centers. Additionally, participants mentioned utilizing other sources of information, including the Internet, friends who are physicians or endocrinologists, and fellow individuals living with diabetes.

“I would like to know the best places to find good information”. (Female, 50 years old, insulin treatment with cardiovascular disease)

“I need more information (.) my family doctor only showed me the results of the lab test (.) I need to know what my near future will be (.) what will be the consequences of this (.)”. (Male, 40 years old, noninsulin treatment without cardiovascular disease)

Suggestions for Improvement

Participants offered suggestions for enhancing healthcare services for individuals living with diabetes. Women stressed the significance of support groups for people with diabetes, as a means to promote adherence to physical activity and provide a platform for sharing emotional experiences.

“I wish for a group like this, where I can share experiences with people who have gone through similar situations and can understand me”. (Female, 40 years old, insulin treatment without cardiovascular disease)

In contrast, men recommended the implementation of clear guidelines to enhance health-protective behaviors, such as healthy eating.

“I would like to discover recipes that are suitable for me and easy to cook”. (Male, 40 years old, noninsulin antidiabetic drugs without cardiovascular disease; Male, 72 years old, noninsulin antidiabetic drugs without cardiovascular disease)

Discussion

In the present study, we explored the experiences of people diagnosed with T2DM. The aim was to understand gender differences in the knowledge, attitudes, and behaviors of people with diabetes in relation to self-management of the disease. Gender differences were observed in several dimensions of the experiences of patients with T2DM, especially in aspects related to emotions, feelings, and self-care.

One of the main gender differences observed in the study was the emotional reactions following the diagnosis of T2DM. Women tended to express greater feelings of sadness and anxiety, whereas men showed relatively calm behavior in response to the diagnosis. Women have been considered to be more emotional than men, specifically with respect to negative emotions which are experienced with greater intensity and frequency.^{26,27} Gender differences have also been found in the way emotions are expressed. Women have been attributed a greater facility in using emotional language and expressing it verbally, whereas men tended to express themselves more through behavior.^{28,29} These distinctions may be influenced by social roles based on traditional constructs of femininity and masculinity, along with variations in emotional intensity.³⁰ In accordance with these constructs, men are often reluctant to engage in emotional discourse,

presenting themselves as “strong”, resilient, and self-sufficient in order to maintain their perceived masculinity. In contrast, women are expected to be emotional and.¹⁷

The diagnosis of a chronic disease requires patients to seek help and support, both from healthcare professionals and their family environment. Men may more often experience internal conflicts in having to act in a way that goes against their perceived social role as men defined as the provider of subsistence resources.¹⁷ On the other hand, although women tend to communicate their emotions more openly, they also face self-care challenges. Indeed, in this study, a tendency was observed among women to neglect their own needs and prioritize the needs of others, especially family members. This tendency can again be explained by socially constructed gender roles and norms, in which women are often seen as “caregivers” and men as “providers” within the family context.¹⁷

Regarding the attribution of responsibility for the conditions that contribute to the development of diabetes, women attributed the onset of the disease more to stressful and highly emotional situations, while men attributed it mostly to the performance of risky behaviors or poor health habits. This fact can be related to the concept of locus of control, which refers to the perceived ability to control an event depending on whether the control is perceived as internal or external.³¹ Internal locus of control is when responsibility is attributed to one’s own behavior (eg, poor health habits). In this case, the individual feels capable of controlling the event. Conversely, when responsibility is attributed to external factors such as the death of a family member (external locus of control), the outcome is considered random. Studies on locus of control and health have indicated that internal locus of control buffers the effects of physical and emotional symptoms of illness,³² while external locus of control can be seen as a predictor of illness.³³ In this study, women aligned more with external locus of control and men with internal locus of control, consistent with a study conducted with patients with T2DM in what men were significantly more likely to have internal locus of control than women and it was found that having internal locus of control had positive effects on self-care activities.³⁴

The American and European guidelines advocate lifestyle changes as the first step in the management of DM^{35–38} and maintain that good self-care habits, such as a balanced diet and exercise, are essential for good diabetes control. In this regard, gender differences were observed in the factors that hinder the adoption of good self-care habits. Women identified lack of time, probably related to the role of caregiver associated with the female gender, and low mood as the main obstacles, while men identified the difficulty of combining work and self-care as the main problem. Men may strive to maintain their pre-diagnosis public identity to preserve traditional masculine values such as independence, autonomy, and control of decision-making that may be threatened by a diagnosis of diabetes. Traditional masculine characteristics of autonomy, dominance, and stoicism may make self-care, glycemic control, and treatment compliance difficult, and it becomes difficult to cope with working, reflecting public identity, with the disease when it is perceived as threatening to masculinity.³⁹ These findings are consistent with previous studies; both men and women identified their emotional state and existing complications of the disease as influencing their health and attitude toward self-care.^{39–42} In women, mood was associated with conflict and emotional distress, whereas in men it was related to stress problems. As for work-related stress and the resulting negative emotional states, they have been shown to contribute to negative health behaviors, such as decreased levels of physical activity, eating more food than usual, and increased substance abuse, all conditions that worsen diabetes control.⁴³

Regarding the category of “self-care” and caregiver support, many men acknowledge receiving support from their families and/or partners, especially with regard to dietary aspects. In this regard, single men expressed more difficulties in self-care, especially in maintaining motivation for a healthy diet. In contrast, women with diabetes express that they are caregivers for their families, prioritizing the care of their family over their own self-care due to lack of time.⁴⁴ This often leads to neglect of dietary requirements and the need for physical activity. Women often consider caring for their family a priority,^{45,46} even at the expense of their own health.^{46,47} Social and family support has been shown to be a critical aspect of diabetes self-management.⁴² Women caregivers neglect themselves in order to provide care, diminishing their own time to dedicate to others.⁴⁵ On the other hand, patriarchal culture encourages the fulfillment of caregiving duties in women and the social and economic need to participate in educational, labor and political processes to survive in patriarchal society, trapping women between duty and development.⁴⁵ However, there are individual differences in women’s awareness of the barriers to self-care due to their role in the family. Some women were fully aware of the time and effort they devoted to their unpaid occupation of caring for their family, and how this commitment

left little time for self-care. When women were more aware of these challenges, they tended to seek alternatives to prioritize self-care. However, women who considered self-care secondary to family care often expressed that they were unable to find other options for managing diabetes. This aspect could be related to the fact that women often have access to a wider support network that includes other family members (sisters, daughters, etc) and friends as an alternative resource.³⁹

According to Lazarus and Folkman's theory, the way individuals cope with events such as the onset of a chronic illness can affect their health. In an initial assessment of the situation, it is determined whether it is perceived as a threat or as a challenge. If the situation is perceived as a threat, it may trigger a stress response. In a second assessment, the resources and abilities to cope with the situation and carry out a response are assessed. When the assessment of the situation and available resources is overwhelming, toxic stress is experienced, which can have serious effects on the individual's physical and mental health.⁴⁸ According to the results of the study, women perceive the available resources as more deficient than men, which, together with the external locus of control, may help us to better understand the difficulties they face in self-managing the disease.

Both genders evaluated the discussion groups and diabetes education positively, specifically because they had a space in which they could talk with people in similar situations about their concerns and their experience in diabetes self-management. There is evidence that patient groups can provide emotional support and understanding of the disease experience, as well as motivation regarding self-care practices.^{46,47}

Regarding interactions with health professionals, although they perceived their care as good, they felt that they did not have enough time during appointments to ask questions and express their concerns. They also considered that positive reinforcement was more useful than a pessimistic or alarmist attitude. The lack of time needed in primary care physicians' offices has been highlighted in previous studies.^{39,41} This time would be necessary for patients to ask diabetes-related questions, discuss their own experiences with T2DM, and seek emotional support.^{39,49} Of note, participants only mentioned their primary care physician in relation to their disease-related needs, but not primary care nurses. Primary care nurses, in fact, play a key role in empowering patients in their self-care.⁵⁰

The participants expressed the need to understand how T2DM originates and progresses and how they should modify their habits, aspects that agree with the studies of Andrade and Guinea.^{40,41} Beliefs related to the disease are an important factor in the daily practice of self-care and patient empowerment.⁴² Lack of understanding inevitably shifts the responsibility for care to health care professionals. This can lead to the development of paternalistic relationships between healthcare professionals and patients, rather than collaborative, patient-centered interaction. This is a critical issue, as recent research supports the relevance of patient involvement in personal and family decision-making and self-management, especially in the context of chronic disease.^{51–53}

This study has some limitations. First, the sampling strategy was not fully planned from the outset, as opportunistic rather than theoretical sampling had to be used. Second, there were difficulties in recruitment, so that the experiences of younger individuals with cardiovascular events could not be included. Finally, it was not possible to include variables related to socioeconomic level, a factor that influences self-management of the disease. The study also has strengths. First, it allowed us to observe the reality of self-care experiences in the focus groups through the discourse of the participants and their constructed realities. A wide range of discursive variability was captured, reflecting the cultural diversity of Spain and reaching data saturation. This variability is essential to avoid cultural bias in a country as diverse as Spain. Secondly, given the scarce evidence on this topic in the literature, this study can serve as a starting point for future research on specific differences in self-management among patients with T2DM.

Conclusion

Empowering patients to self-care is an important factor in improving health. The importance of understanding gender differences and barriers to self-care lies in the need to tailor healthcare and encourage patients to take care of their own health. This means empowering patients to act beyond gender roles and social expectations. This has important implications not only for clinical practice, but also for health policy and service development. First, there is a need to improve training programs for healthcare professionals to raise awareness of the relationship between gender and health. Health professionals must be able to tailor health information to the needs and experiences of each individual. The

primary care professional is the one who knows the patient best, making it essential to personalize care from the primary care center. It is important to work with the patient to identify the barriers they face in self-care, conduct a joint analysis of the social determinants affecting them, provide available resources at the center to minimize these obstacles, and help establish a support network with others facing similar challenges. Gender differences and underlying social determinants should be taken into account when developing health policies and services for people with T2DM. Given the gender differences highlighted in this study, it would also be essential for the entire family unit to understand and cooperate to optimize self-care among women living with T2DM.

Abbreviations

T2DM, type 2 diabetes mellitus; GP, general practitioner.

Acknowledgments

The authors acknowledge the Territorial Management of Central Catalonia of Institut Català de la Salut (ICS) and the Primary Healthcare University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol for the grant for intensification of researchers (grant code: 7z22/005). This project was developed within the framework of the Doctorate in the Department of Medicine of the University of Barcelona. Additionally, authors acknowledge the study participants and the healthcare professionals who helped in recruitment tasks.

Disclosure

The author reports no conflicts of interest in this work.

References

1. Baviera M, Santalucia P, Cortesi L, et al. Sex differences in cardiovascular outcomes, pharmacological treatments and indicators of care in patients with newly diagnosed diabetes: analyses on administrative database. *Eur J Intern Med.* 2014;25(3):270–275. doi:10.1016/j.ejim.2014.01.022
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update. *Circulation.* 2021;143(8):e254–e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950
3. Strom Williams JL, Lynch CP, Winchester R, Thomas L, Keith B, Egede LE. Gender differences in composite control of cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(7):421–427. doi:10.1089/dia.2013.0329
4. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–2222. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9
5. Peters SAE, 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(8):1542–1551. doi:10.1007/s00125-014-3260-6
6. Peters SAE, 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;383(9933):1973–1980. doi:10.1016/S0140-6736(14)60040-4
7. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care.* 2016;39(2):300–307. doi:10.2337/dc15-1588
8. Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Vinagre I, et al. Differences in the cardiometabolic control in type 2 diabetes according to gender and the presence of cardiovascular disease: results from the econtrol study. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1–11. doi:10.1155/2014/131709
9. Ramírez-Morros A, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, Mauricio D. Sex differences in cardiovascular prevention in type 2: diabetes in a real-world practice database. *J Clin Med.* 2022;11(8):2196. doi:10.3390/jcm11082196
10. Flink L, Mochari-Greenberger H, Mosca L. Gender differences in clinical outcomes among diabetic patients hospitalized for cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;165(6):972–978. doi:10.1016/j.ahj.2013.02.024
11. McCollum M, Hansen LB, Lu L, Sullivan PW. Gender differences in diabetes mellitus and effect on self-care activity. *Gen Med.* 2005;2(4):246–254. doi:10.1016/S1550-8579(05)80054-3
12. Wilkinson A, Whitehead L, Ritchie L. Factors influencing the ability to self-manage diabetes for adults living with type 1 or 2 diabetes. *Int J Nurs Stud.* 2014;51(1):111–122. doi:10.1016/j.ijnurstu.2013.01.006
13. Buil-Cosiales P, Gómez-García C, Cos X, Franch-Nadal J, Vlachos B, Millaruelo JM. Poor awareness among health care professionals about gender differences in the relationship between type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Semergen.* 2020;46(2):90–100. doi:10.1016/j.semern.2019.10.002
14. Santalucia P, Pezzella FR, Caso V. Call for research on women on behalf of women stroke association. *Eur J Intern Med.* 2014;25(4):e52. doi:10.1016/j.ejim.2014.02.001
15. Baena-Diez JM, Peñafiel J, Subirana I, et al. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1987–1995. doi:10.2337/dc16-0614
16. Greco A, Steca P, Pozzi R, Monzani D, Malfatto G, Parati G. The influence of illness severity on health satisfaction in patients with cardiovascular disease: the mediating role of illness perception and self-efficacy beliefs. *Behav Med.* 2015;41(1):9–17. doi:10.1080/08964289.2013.855159

17. Spence J, Helmreich RL. *Masculinity & Femininity: Their Psychological Dimensions, Correlates, & Antecedents*. Austin: University of Texas Press; 1978.
18. Walters AJ. The phenomenological movement: implications for nursing research. *J Adv Nurs*. 1995;22(4):791–799. doi:10.1046/j.1365-2648.1995.22040791.x
19. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Heal Care*. 2007;19(6):349–357. doi:10.1093/intqhc/mzm042
20. Grey M, Knafl K, McCorkle R. A framework for the study of self- and family management of chronic conditions. *Nurs Outlook*. 2006;54(5):278–286. doi:10.1016/j.outlook.2006.06.004
21. Berenguera A, Fernández de Sanmamed MJ, Pons M, Pujol E, Rodríguez D, Saura S. *Escuchar, Observar y Comprender. Recuperando la narrativa en las ciencias de la salud. Aportaciones de la investigación cualitativa*. Inst Univ d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP J Gol); 2014.
22. Mays N. Qualitative research in health care: assessing quality in qualitative research. *BMJ*. 2000;320(7226):50–52. doi:10.1136/bmj.320.7226.50
23. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol*. 2006;3(2):77–101. doi:10.1191/1478088706qp063oa
24. MacLean LM, Meyer M, Estable A. Improving accuracy of transcripts in qualitative research. *Qual Health Res*. 2004;14(1):113–123. doi:10.1177/1049732303259804
25. Rodríguez Sabiote C, Pozo Llorente T, Gutiérrez Pérez J. La triangulación analítica como recurso para la validación de estudios de encuesta recurrentes e investigaciones de réplica en Educación Superior. *Reli - Rev Electrónica Investig y Evaluación Educ*. 2014;12(2):1. doi:10.7203/relieve.12.2.4231
26. Gard MG, Kring AM. Sex differences in the time course of emotion. *Emotion*. 2007;7(2):429–437. doi:10.1037/1528-3542.7.2.429
27. Fernández C, Pascual JC, Soler J, Elices M, Portella MJ, Fernández-Abascal E. Physiological responses induced by emotion-eliciting films. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2012;37(2):73–79. doi:10.1007/s10484-012-9180-7
28. Fugate JMB, Gouzoules H, Barrett LF. Separating production from perception: perceiver-based explanations for sex differences in emotion. *Behav Brain Sci*. 2009;32(5):394–395. doi:10.1017/S0140525X09990203
29. Kret ME, De Gelder B. A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia*. 2012;50(7):1211–1221. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.022
30. Fischer A, LaFrance M. What drives the smile and the tear: why women are more emotionally expressive than men. *Emot Rev*. 2015;7(1):22–29. doi:10.1177/1754073914544406
31. Bandura A. *Auto-Eficacia: Cómo Afrontamos Los Cambios de La Sociedad Actual*. Desclée De Brouwer; 1999.
32. Pilisuk M, Montgomery MB, Parks SH, Acredolo C. Locus of control, life stress, and social networks: gender differences in the health status of the elderly. *Sex Roles*. 1993;28(3–4):147–166. doi:10.1007/BF00299278
33. McNaughton ME, Patterson TL, Smith TL, Grant I. The relationship among stress, depression, locus of control, irrational beliefs, social support, and health in alzheimer's disease caregivers. *J Nerv Ment Dis*. 1995;183(2):78–85. doi:10.1097/00005053-199502000-00003
34. Büyükkaya Besen D, Güntüsen N, Arda Sürücü H, Koşar C. Predictor effect of locus of control (LOC) on self-care activities and metabolic control in individuals with type 2 diabetes. *PeerJ*. 2016;4:e2722. doi:10.7717/peerj.2722
35. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement_1):S38–S50. doi:10.2337/dc18-S004
36. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1285. doi:10.1001/archinternmed.2012.3130
37. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement_1):S120–S143. doi:10.2337/dc14-S120
38. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American diabetes association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(3):429–442. doi:10.1007/s00125-014-3460-0
39. Mathew R, Gucciardi E, De Melo M, Barata P. Self-management experiences among men and women with type 2 diabetes mellitus: a qualitative analysis. *BMC Fam Pract*. 2012;13(1):122. doi:10.1186/1471-2296-13-122
40. Andrade S, Antonio T, Cerezo AM. Creencias en salud de la persona que vive con diabetes. *Desarro científico Enferm*. 2012;20(8):255–260.
41. Campo Guinea N, Portillo MC. El automanejo de los pacientes con diabetes tipo 2: una revisión narrativa. *An Sist Sanit Navar*. 2013;36(3):489–504. doi:10.4321/S1137-66272013000300014
42. Cortez DN, Macedo MML, Souza DAS, et al. Evaluating the effectiveness of an empowerment program for self-care in type 2 diabetes: a cluster randomized trial. *BMC Public Health*. 2017;17(1):41. doi:10.1186/s12889-016-3937-5
43. Williams DR. The health of men: structured inequalities and opportunities. *Am J Public Health*. 2003;93(5):724–731. doi:10.2105/ajph.93.5.724
44. García-Calvente M, Mateo-Rodríguez I, Eguiguren A. El sistema informal de cuidados en clave de desigualdad. *Gac Sanit*. 2004;18(4):132–139. doi:10.1157/13062262
45. Lagarde M. Mujeres cuidadoras: entre la obligación y la satisfacción. In: *Congreso Internacional Sare 2003: Cuidar Cuesta: Costes y Beneficios Del Cuidado*. Emakunde; 2003.
46. Krmpotic CS, De Ieso LC. Los cuidados familiares: aspectos de la reproducción social a la luz de la desigualdad de género. *Rev Katálisis*. 2010;13(1):95–101. doi:10.1590/S1414-49802010000100011
47. Domínguez Mon A. Cuidados de sí y relaciones de género: trabajo en red en un grupo de personas que viven con diabetes (PVD) en un centro de atención primaria de la salud (CAP) en José León Suárez, Argentina. *Rev Ciencias Sociales*. 2015;42:133–154.
48. Folkman S, Lazarus RS. The relationship between coping and emotion: implications for theory and research. *Soc Sci Med*. 1988;26(3):309–317. doi:10.1016/0277-9536(88)90395-4
49. Ansari RM, Dixon JB, Browning CJ. Socio-ecological approach to self-management of type 2 diabetes: physical activity and dietary intervention. In: *Type 2 Diabetes*. InTech; 2013. doi:10.5772/56512
50. Talavera Pérez ML, Fontseré Casadesús AM, Raya Tena A. La enfermera de atención primaria: rol y responsabilidades. *Atención Primaria*. 2022;54(7):102345. doi:10.1016/j.aprim.2022.102345
51. González Mestre A. La autonomía del paciente con enfermedades crónicas: de paciente pasivo a paciente activo. *Enfermería Clínica*. 2014;24(1):67–73. doi:10.1016/j.enfcli.2013.11.005

52. Ryan P, Sawin KJ. The individual and family self-management theory: background and perspectives on context, process, and outcomes. *Nurs Outlook*. 2009;57(4):217–225.e6. doi:10.1016/j.outlook.2008.10.004
53. Jovell AJ, Navarro Rubio MD, Fernández Maldonado L, Blancafort S. Nuevo rol del paciente en el sistema sanitario. *Atención Primaria*. 2006;38(4):234–237. doi:10.1157/13092347

Patient Preference and Adherence

Dovepress

Publish your work in this journal

Patient Preference and Adherence is an international, peer-reviewed, open access journal that focusing on the growing importance of patient preference and adherence throughout the therapeutic continuum. Patient satisfaction, acceptability, quality of life, compliance, persistence and their role in developing new therapeutic modalities and compounds to optimize clinical outcomes for existing disease states are major areas of interest for the journal. This journal has been accepted for indexing on PubMed Central. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/patient-preference-and-adherence-journal>

10. Discussió

La present tesi ha permès caracteritzar les diferències entre homes i dones amb DM2 i avaluar-ne les seves diferències, tant en el control dels FRCV, l'assoliment dels objectius terapèutics com en el maneig farmacològic en la població de Catalunya. A la vegada, també s'ha avaluat les diferents percepcions i experiències sobre l'abordatge de la DM2 entre homes i dones ateses a l'atenció primària.

10.1. Característiques basals de la DM2 en funció del sexe

En la cohort de casos incidents, la proporció global d'homes amb diagnòstic de DM2 va ser superior a la de dones. Les dones eren més grans que els homes, uniformement distribuïdes en les diferents franges d'edat a partir dels 50 anys. En canvi, els homes es distribuïen amb més freqüència en la franja de 50-65 anys, disminuint en les franges consecutives minvant de forma significativa en la franja de majors de 75 anys. Coincidint amb les nostres troballes, en estudis europeus, la incidència de DM2 s'ha mostrat més elevada en els homes que en les dones (120,121). En un estudi realitzat a Espanya, també es va veure que la incidència de diabetis era més alta entre els homes (3,5 casos més/1000 persona-any) (122). Respecte l'edat, diferents estudis han trobat que les dones eren més grans en el moment de l'aparició de la DM2 (139,140). En el nostre estudi, en el grup de persones amb presència de malaltia cardiovascular prèvia respecte el grup de persones sense malaltia CV, com era previsible, l'edat a l'inici de la malaltia va ser més elevada donat que la malaltia cardiovascular és més freqüent en edats avançades (141).

Seguint amb el nostre estudi de casos incidents, el tabaquisme actiu va ser més freqüent entre els homes que les dones, amb una quarta part d'homes fumadors actius. Malgrat això, una proporció més elevada eren ja ex-fumadors, principalment en prevenció secundària. És coneguda l'atribució del tabac en la morbiditat i mortalitat cardiovascular general

(142), però el tabac també s'ha associat a un increment del risc de desenvolupar DM2. Concretament, els fumadors actius incrementen un 37% el risc de desenvolupar DM2, i fins i tot els exfumadors tenen un 14% més de possibilitats respecte els que no han fumat mai (22).

Segons els nostres resultats, les dones al moment del diagnòstic presentaven un IMC més elevat, i el mateix passava entre els casos prevalents de DM2, tant en prevenció primària com en prevenció secundària. Aquest fet va quedar palès en un estudi que va estimar que les dones tenien un IMC gairebé 2 kg/m² més alt que els homes al moment del diagnòstic de la diabetis, malgrat tenir nivells d'HbA1c similars (140). Es va observar que aquestes diferències eren molt pronunciades entre la població més jove (35-50 anys), i que disminuïen a mesura que s'incrementava l'edat (140). Aquest fet s'ha relacionat amb la distribució de greix diferencial en funció del sexe i les seves implicacions. Els homes tendeixen a acumular el greix en la zona central/abdominal, i les dones en la zona dels malucs i les extremitats inferiors. És el que es coneix com a patró androide (forma de poma) en els homes, i patró ginoide (forma de pera) en les dones. Per altra banda, la composició del greix també és diferent, els homes acumulen més greix visceral mentre que les dones presenten més greix subcutani principalment (143). El greix visceral s'ha descrit com un factor de risc de desenvolupar resistència a la insulina i diabetis tipus 2 (144); en canvi, la distribució de greix perifèrica s'associa a una millor sensibilitat a la insulina (145). Es considera que la producció d'estrògens determina la distribució del greix en les dones, i podria tenir-hi un paper en la sensibilitat a la insulina (146). En la transició a la menopausa, amb la pèrdua de producció d'estrògens, es produeixen canvis corporals en la dona, entre els que trobem un augment del greix abdominal que condueix cap a una adipositat visceral de tipus androide (101). Les dades apunten a que les dones necessiten guanyar més pes per desenvolupar diabetis, i han d'acumular més greix subcutani abans que l'excés de teixit adipós es dipositi en la zona visceral i altres zones de manera ectòpica, que es

relacionen amb la resistència a la insulina i la diabetis. Aquest fet podria implicar que les dones romanguin en un període de prediabetis durant més temps que els homes (147). De fet, una revisió sistemàtica va establir que la durada mitjana de la prediabetis en les dones era d'aproximadament de 10 anys, i en els homes aproximadament 8 anys. A l'estratificar per franges d'edat, es va observar que les diferències entre sexes en aquest període eren més grans en les franges d'edat més joves, i anaven disminuint a mesura que l'edat avançava (148).

Respecte les variables analítiques, en els nostres estudis vam observar un pitjor perfil lipídic en les dones, especialment el colesterol total i el colesterol LDL a l'inici de la diabetis. En els casos prevalents, es va observar el mateix, un pitjor perfil lipídic, principalment en el colesterol total i el colesterol LDL, en les dones i sobretot a partir dels 40-45 anys. Aquestes diferències entre sexes eren més grans en prevenció secundària, tant en el colesterol total com en el colesterol LDL, el que podria significar un abordatge més intensiu en els homes. Aquests resultats estan en línia amb els d'estudis que han descrit que les dones amb DM2, particularment després de la menopausa (149), presenten nivells elevats de colesterol total, LDL i HDL en comparació amb els homes amb DM2 (133). Aquest fet dibuixa un perfil lipídic més aterogènic en les dones amb DM2 vinculat a la vegada amb un major risc cardiometabòlic (150). Estudis en població amb prediabetis i de recent diagnòstic de DM2 també han descrit resultats diferencials en les característiques de l'inici de la població d'estudi (151,152). Sembla que aquests canvis en els FRCV, més desfavorables en les dones que en els homes, ja podrien aparèixer abans del desenvolupament de la DM2, en els primers estadis de la disglucèmia, i seria com un procés continu fins al desenvolupament de la diabetis. Aquest estat prediabètic amb nivells elevats de glucosa en sang, que a més s'ha vist que en les dones és un període més prolongat, podria provocar un dany vascular i un augment dels FRCV (134). Per altra banda, les dones presentaven nivells d'HbA1c i glucosa una mica inferiors als dels homes, tant en els casos prevalents

com incidents, el que podria suggerir un millor patró de sensibilitat a la insulina en les dones, especialment abans de desenvolupar la diabetis (153,154). S'ha descrit que la glucosa basal alterada és més freqüent en els homes, mentre que l'alteració de la tolerància a la glucosa es troba més sovint en les dones. Aquest fet podria influir en el retard en el diagnòstic de la DM2 en les dones, ja que en la pràctica clínica habitual s'utilitza de forma molt més freqüent la determinació de la glucosa en dejú (7).

10.2. Control i assoliment dels FRCV en funció del sexe

Les troballes de l'estudi suggereixen que les dones tenen un millor control glucèmic en el moment del diagnòstic de la diabetis en les persones en prevenció primària, possiblement a causa d'un perfil més favorable pel que fa a la sensibilitat a la insulina (153,154). En les persones en prevenció secundària de recent diagnòstic, es van trobar resultats similars. En canvi, en els casos prevalents d'aquest mateix subgrup es podia observar un pitjor assoliment del control glucèmic en les dones. Diferents estudis han mostrat resultats similars entre homes i dones respecte el control glucèmic (135). Una proporció més elevada de dones no feia tractament antidiabètic en els 3 primers mesos des del diagnòstic, i els homes presentaven un tractament més intensiu, fets que es poden justificar pel pitjor control glucèmic a l'inici de la malaltia. Aquestes diferències en el tractament es van atenuar al llarg del primer any després del diagnòstic. En els casos prevalents, tot i que l'assoliment de l'objectiu glucèmic era similar entre els grups, sí que es va observar un deteriorament en el cas de les dones en prevenció secundària, malgrat que tenien més prescripció d'insulina sola o en combinació amb altres fàrmacs hipoglucemiants. Aquestes diferències podrien estar relacionades amb l'adherència o la intensitat del tractament. Els trastorns mentals com la depressió incrementa la probabilitat d'adoptar un estil de vida no saludable, i poden contribuir a reduir l'adherència a les recomanacions terapèutiques. A més, el distrès per la diabetis és comú

entre les persones amb DM2, i s'ha associat als símptomes depressius, l'ansietat i el gènere femení (116). Cal destacar en aquesta mateixa línia un estudi danès recent que va mostrar que els fàrmacs hipoglucemians cardioprotectors, com els inhibidors del co-transportador sodi-glucosa 2 (iSGLT-2) o els agonistes del receptor de GLP-1 (arGLP-1), es prescriuen amb menys freqüència en les dones amb DM2 (155).

La diferència quant a l'assoliment dels nivells de pressió arterial en el nostre estudi, en la major part dels casos va resultar ser millor en les dones que en els homes, encara que no es van observar diferències importants en el tractament antihipertensiu amb l'excepció dels diürètics, que es van prescriure més freqüentment en les dones. No va ser així en els casos prevalents en prevenció secundària, en els que l'assoliment va ser més elevat entre els homes. L'ús de diürètics tiazídics s'ha relacionat amb un major risc de desenvolupar DM2, a diferència de l'ús de blocants del SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona), que sembla reduir el risc de DM2 (156). Aquestes troballes estan en concordança amb un estudi de base poblacional realitzat a Itàlia en pacients amb DM2 que va mostrar un ús més ampli de diürètics en les dones, i un millor assoliment dels objectius de pressió arterial (157). El fet que les dones rebessin un tractament més intensiu amb diürètics concorda amb un estudi anterior en la nostra població (158), però contrasta amb dos estudis dels Països Baixos que no van trobar diferències de gènere en l'ús de medicació antihipertensiva ni en el control de la pressió arterial (133,159).

L'assoliment dels nivells òptims de lípids, especialment l'LDL, va ser el més desfavorable de tots els FRCV entre les dones respecte dels homes. El perfil lipídic desfavorable i les dificultats per assolir nivells d'LDL per sota dels objectius de tractament entre les dones amb DM2, independentment del tractament amb estatines està ben documentat (132,133,157,158). Tot i que la prescripció d'estatines, en l'estudi de casos prevalents, va ser més freqüent en les dones en prevenció primària i similar en ambdós sexes en prevenció secundària, una proporció

considerable de dones no va assolir els objectius d'LDL corresponents, en cap de les dues condicions, en comparació amb els homes. Una explicació possible d'aquesta disparitat podria ser que les dones reben dosis d'estatines més baixes en comparació amb els homes (160,161). Altres factors que podrien contribuir serien una adherència inadequada a les estatines ja que es calcula que la no adherència a la prescripció d'estatines és un 10% més elevada en les dones que en els homes (162), una pitjor tolerància a aquests fàrmacs, i una menor percepció de la seguretat i eficàcia de les estatines de les dones respecte els homes (161). En l'estudi de casos incidents, la consecució de nivells òptims d'LDL era més desfavorable en les dones al diagnòstic i, encara pitjor a l'any després del diagnòstic. La prescripció d'estatines va ser més elevada entre les dones en comparació amb els homes en prevenció primària, i al revés en prevenció secundària. Malgrat això, les diferències de prescripció d'estatines entre sexes a l'any del diagnòstic eren superiors que en el moment inicial, essent sempre més favorables en els homes. Es desconeixen les raons concretes per les que les dones no experimenten les mateixes millores que els homes, però queda clar que cal un tractament més intensiu en les dones (160,161). En l'estudi de casos prevalents, es va avaluar la consecució simultània dels objectius recomanats en el control glucèmic, lipídic i de pressió arterial que, a conseqüència del resultat subòptim de la gestió individual de cadascun dels FRCV, era considerablement menys satisfactòria entre les dones. S'ha apuntat que aquesta diferència en la càrrega del risc CV pot ser deguda a la coexistència de varis factors a part de les diferències biològiques, com són l'estil de vida, els factors culturals i/o socioeconòmics, i el biaix dels professionals sanitaris (135). Per exemple, la pràctica i intensitat de l'activitat física és més baixa entre les dones amb DM2 que entre els homes amb DM2 (163), i els homes aconsegueixen de forma més satisfactòria una reducció i manteniment del pes corporal (164). També, entre els professionals de la salut continua estesa la percepció que la malaltia CV és més prevalent en els homes, el

que condueix a subestimar el problema entre les dones (147). Per últim, l'enfocament terapèutic multifactorial intensificat que inclou el tractament no farmacològic (recomanacions sobre estils de vida, i seguiment estret de paràmetres clínics i de laboratori), i farmacològic ha demostrat un benefici notable en la reducció del risc d'esdeveniments cardiovasculars majors i de la mortalitat per malaltia renal diabètica d'alt risc (165).

10.3. Percepcions i experiències de l'abordatge de la DM2 en funció del gènere

En l'estudi qualitatiu, es van explorar les diferències de gènere sobre les experiències viscudes en persones diagnosticades de DM2. S'hi van observar diferències en vàries dimensions, especialment en aspectes relacionats amb les emocions, els sentiments, i l'autocura. Una de les principals diferències de gènere observades van ser les reaccions emocionals al moment del diagnòstic de DM2. Les dones tendien a expressar més sentiments de tristesa i ansietat, mentre que els homes mostraven un comportament relativament tranquil com a resposta al diagnòstic. Es considera que les dones són més emocionals que els homes, especialment quan es tracta d'emocions negatives, que s'experimenten amb major intensitat i freqüència (166,167). La forma com s'expressen aquestes emocions també va ser diferent. A les dones, se'ls atribueix una major facilitat per utilitzar el llenguatge emocional, i expressar-lo verbalment, mentre que els homes tendeixen a expressar-se més a través del comportament (168,169). Aquestes diferències estarien influenciades pels rols socials basats en els constructes tradicionals de feminitat i masculinitat. Segons això, els homes serien més reticents a participar en el discurs emocional, mostrant-se com els forts, resistents, i autosuficients per mantenir la seva masculinitat percebuda. En canvi, les dones serien més emocionals i expressives (170).

El diagnòstic d'una malaltia crònica força les persones a buscar suport tant dels professionals sanitaris com del seu entorn familiar. En aquest sentit, els homes podrien experimentar un conflicte intern, a l'haver d'actuar d'una forma contrària al seu rol social percebut com a proveïdor de recursos de subsistència (170). Per contra, les dones s'enfronten als reptes d'autocura. Es va observar una tendència a desatendre les seves pròpies necessitats per donar prioritat a les necessitats dels membres de la família. Aquesta tendència s'explicaria pels rols i normes de gènere construïts socialment, en els que les dones solen se les "cuidadores" i els homes els "proveïdors" dins del context familiar (170).

Quant a l'atribució de responsabilitat del desenvolupament de la diabetis, les dones l'atribuïen més a situacions estressants i emocionals, mentre que els homes l'atribuïen més a adquirir conductes de risc i mals hàbits de salut. Aquest fet podria relacionar-se amb la manera d'afrontar els canvis (171). Així, es parlaria de locus intern quan la responsabilitat s'atribueix al propi comportament (per exemple, hàbits poc saludables). En aquest cas, la persona sent que és capaç de controlar l'esdeveniment. Es parlaria de locus extern, quan la responsabilitat s'atribueix a factors externs (per exemple, mort d'un familiar), que són difícils de controlar. Estudis realitzats sobre el locus de control i la salut indiquen que el locus de control intern atenua els efectes dels símptomes físics i emocionals de la malaltia (172), mentre que el locus de control extern pot considerar-se un factor predictiu de malaltia (173). En el nostre estudi, les dones s'alineaven més amb el locus de control extern, i els homes amb l'intern. Aquests resultats concorden amb un estudi realitzat amb persones amb DM2, en el que els homes eren més propensos a tenir un locus de control intern que les dones i es va veure que aquest fet tenia efectes positius en les activitats d'autocura (174).

Per altra banda, es van observar diferències de gènere en els factors identificats com a barrera per a l'adopció de bons hàbits d'autocura. Les

dones identificaven la falta de temps i el baix estat d'ànim com els factors principals, mentre que els homes identificaven la dificultat de compaginar la feina i l'autocura com el problema més important. Aquestes troballes concorden amb estudis previs en els que tant homes com dones identificaven l'estat emocional i les complicacions existents de la malaltia com a factors influents cap a la seva salut i la seva actitud per l'autocura (175–178). En les dones, l'estat d'ànim es va associar amb l'angoixa emocional mentre que en els homes es va relacionar amb problemes d'estrès. Quant a l'estrès laboral i els estats emocionals negatius resultants, s'ha demostrat que condueixen a conductes negatives per a la salut com són la disminució dels nivells d'activitat física, menjar més de l'habitual i l'abús de substàncies, condicions que empitjoren el control de la DM2 (179).

Respecte la categoria "d'autocura i suport dels cuidadors", els homes reconeixien rebre suport de les famílies i/o parelles, sobretot en els aspectes dietètics. Les dones, en canvi, expressaven que elles eren les cuidadores familiars. Les dones solen considerar prioritari la cura de la família (180), encara que sigui en detriment de la pròpia salut (181), i fan ús d'una xarxa de suport més àmplia que inclouria altres familiars (germanes, filles, etc.) i amigues com a recurs alternatiu (175). La teoria de Lazarus i Folkman, té en compte l'avaluació dels recursos com a mesura d'afrontament d'una malaltia crònica. Així, en una primera avaluació, es determina si l'esdeveniment es percep com una amenaça o un repte. Si la situació es percep com una amenaça, es pot desencadenar una situació d'estrès. En una segona avaluació, es valoren els recursos i capacitats per fer front a la situació i donar una resposta. Quan l'avaluació de la situació i dels recursos disponibles és aclaparadora, s'experimenta estrès tòxic que pot tenir efectes negatius en la salut física i mental de l'individu (182). Segons els resultats del nostre estudi, les dones percebien els propis recursos disponibles més deficients que els homes, la qual cosa, juntament amb el locus de control

extern esmentat abans, pot ajudar a comprendre millor les dificultats a les que s'enfronten per autogestionar la malaltia.

Ambdós gèneres van avaluar de forma positiva els grups de discussió i l'educació diabetològica, valorant favorablement tenir un espai on poder compartir les preocupacions i experiències amb persones en situacions similars a la seva. Existeix evidència que els grups de pacients poden donar suport emocional i comprensió de l'experiència sobre la malaltia així com motivació en relació a l'autocura (181,183).

Respecte les interaccions amb els professionals sanitaris, tot i que perceben la seva atenció com a bona, consideraven que no tenien suficient temps durant les visites per poder fer preguntes i expressar les seves preocupacions. La manca de temps necessari en les consultes dels professionals d'atenció primària és conegut, i s'ha posat de manifest en estudis anteriors (175,177). Aquest temps seria necessari perquè els pacients puguin fer preguntes relacionades amb la diabetis, puguin parlar de les pròpies experiències amb la malaltia, i puguin cercar suport emocional (175,184).

Les persones que van participar en l'estudi van manifestar la necessitat de comprendre com s'origina i progressa la DM2, i saber com han de modificar els seus hàbits. Les creences relacionades amb la malaltia són un factor important en la pràctica diària de l'autocura i l'apoderament del pacient (178). La manca de comprensió trasllada la responsabilitat de l'atenció als professionals sanitaris, la qual cosa pot desencadenar relacions paternalistes entre els professionals sanitaris i els pacients enlloc d'una interacció col·laborativa centrada en la persona. Estudis recents recolzen la importància d'incorporar el pacient en la presa de decisions personals i familiars en l'autogestió de la malaltia, sobretot en malalties cròniques (185–187).

10.4. Limitacions i fortaleeses

Els estudis observacionals amb dades retrospectives presenten una sèrie de limitacions implícites com ara l'infraregistre, la manca de validació individual de les variables registrades, com ara la data del diagnòstic de la DM2 i, per tant, cal ser curosos a l'hora d'establir relacions de causalitat. D'altra banda, són estudis útils per explorar, generar hipòtesis, i confirmar evidències en un entorn de pràctica real. El disseny retrospectiu utilitzat en els estudis basats en dades com el SIDIAP, naturalment es basa en registres pre-existents enlloc de persones seleccionades específicament de forma prospectiva. Per tant, els resultats s'han de contextualitzar en el fet que és una població que utilitza els serveis de salut i dels quals se'n disposa de registres clínics. En tot cas, cal tenir present aquest potencial biaix de selecció a l'hora d'interpretar els treballs publicats.

L'ús de grans bases de dades amb dades recollides de la pràctica clínica real, tot i tenir una gran representació del món real, té certs inconvenients. El problema principal que pot haver-hi és la insuficient precisió i la manca o infra-registre d'algunes variables en el registre (per exemple, dades d'ingesta d'alcohol, tabac, dades analítiques, etc.). Però també hi ha dificultat en poder accedir a algunes variables que serien molt útils, però que encara no estan o no estaven disponibles perquè no es troben al circuit d'extracció de dades de SIDIAP. Entre aquestes dades, trobaríem factors de risc psicosocial (estat socioeconòmic, suport social disponible, nivell educatiu) i dades d'estil de vida (dieta i exercici físic). En la nostra base de dades en concret, no hi havia disponibilitat de les dosis de fàrmac prescrites, ni tampoc es coneixia si hi havia alguna contraindicació, com al·lèrgies i intoleràncies. En les dades de control de lípids i glucosa, es desconeixia si el resultat analític era abans o posterior a la prescripció farmacològica. Tampoc es tenia disponibilitat del sexe dels professionals de la salut que atenien els pacients, aspecte que s'ha relacionat amb les diferències de gènere.

En l'estudi qualitatiu, l'estratègia de reclutament no va ser la que es pretenia ja que es va haver de recórrer a un mostreig oportunístic enlloc d'un mostreig teòric. Tampoc es va poder incloure les experiències dels individus més joves amb esdeveniments cardiovasculars per dificultats en el reclutament. Per últim, no es va poder disposar de dades relacionades amb el nivell socioeconòmic.

Malgrat les limitacions, els estudis també presenten fortaleeses. L'ús d'una base de dades que inclou un gran nombre de persones amb dades reals provinent de l'ICS (mitjançant el SIDIAP), que gestiona el gran conjunt de serveis d'atenció primària de Catalunya, n'és la principal. El SIDIAP és una base de dades amb alta representativitat poblacional, que inclou tant zones urbanes com rurals. A més, a nivell metodològic, disposar d'una gran base de dades poblacional va facilitar utilitzar una metodologia robusta com el *propensity score matching*, sense perdre potència estadística. Aquesta metodologia va permetre, en l'estudi de casos prevalents, homogeneïtzar la mostra i reduir el potencial biaix degut a les possibles diferències naturals o ja conegudes entre homes i dones.

D'altra banda, en l'estudi qualitatiu es va poder captar una variabilitat discursiva àmplia que va permetre arribar a la saturació de dades. Aquesta variabilitat discursiva és important per evitar biaixos culturals. A més, donat que hi ha poca sobre aquest tema en general i en concret al nostre país, l'estudi permet ser un punt de referència sobre les diferències de gènere específiques en l'autogestió de la malaltia entre persones amb DM2.

10.5. Línies de futur

Dels resultats obtinguts en els nostres treballs se'n desprenen alguns aspectes i recomanacions a tenir en compte en el futur. En primer lloc, donar a conèixer, tant a professionals com a pacients, de forma més eficient les diferències existents entre homes i dones amb DM2 en

l'abordatge dels FRCV i el risc que impliquen per la potencial aparició d'esdeveniments CV futurs. Des de l'atenció primària, caldria poder arribar a gran part de la població ja que els professionals d'atenció primària són el primer accés assistencial, i fan seguiment de la major part de persones amb DM2. Caldria un seguiment més rigorós que apliqui un enfocament multifactorial intensificat per aconseguir una gestió òptima dels factors de risc i programes educatius per a professionals i pacients a fi de donar visibilitat i afrontar les diferències de gènere. Seria interessant incloure els serveis d'atenció a la salut sexual i reproductiva en aquesta tasca ja que diferents factors indicatius d'un risc CV futur ja apareixen en el moment de la gestació.

Per altra banda, els professionals sanitaris haurien de ser capaços d'adaptar la informació sanitària a les necessitats i experiències de cada individu. El professional d'atenció primària és qui millor coneix el pacient per això és important personalitzar-ne l'atenció des d'aquest àmbit. És vital treballar amb el pacient per identificar les barreres que troba en la seva autocura, realitzar una anàlisi conjunta dels determinants socials que l'afecten, proporcionar els recursos disponibles al centre per minimitzar aquests obstacles i ajudar a establir una xarxa de suport amb altres persones que es troben amb reptes similars.

11. Conclusions

- 11.1. A Catalunya, les dones amb diabetis tipus 2 tenen un pitjor grau d'assoliment dels objectius de tractament recomanats que els homes, especialment els del colesterol LDL, i de forma més pronunciada en prevenció secundària.
- 11.2. L'avaluació d'aquestes dones quan se'ls diagnostica la diabetis tipus 2 mostra que presenten una massa corporal més alta i un perfil lipídic més desfavorable que els homes.
- 11.3. Aquestes dones, després d'un any de seguiment, presenten un perfil lipídic i un assoliment dels seus objectius més desfavorables que els homes, especialment en situació de prevenció primària.
- 11.4. A més, en aquest darrer cas, el grau de millora en el control dels factors de risc cardiovascular (tabac, hemoglobina glicosilada, i colesterol LDL) va ser més gran en els homes que en les dones amb diabetis tipus 2.
- 11.5. Les diferències de gènere s'associen en com els pacients perceben i gestionen la diabetis tipus 2, especialment en aspectes relacionats amb les emocions, els sentiments i l'autocura. Específicament, les dones amb diabetis tipus 2 experimenten una major preocupació entorn de la malaltia, n'atribueixen l'aparició a l'estrès emocional o a situacions vitals, i pateixen una major càrrega de cures (rol de cuidadora) en comparació als homes.

12. Bibliografía

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539–53.
2. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 Feb 1;66(2):241–55.
3. International Diabetes Federation. Brussels, Belgium. 2021. IDF diabetes atlas: tenth edition 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
4. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020 Feb 17;10(1):2765.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1;40(Supplement_1):S11–24.
6. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002 Jan;16(2):17–23.
7. The DECODE Study group. Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care*. 2003 Jan 1;26(1):61–9.
8. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000 Dec 1;49(12):2201–7.
9. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009 May;373(9677):1773–9.
10. You H, Hu J, Liu Y, Luo B, Lei A. Risk of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2021;154(1):62.
11. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-

- García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Atención Primaria. 2015 Aug;47(7):456–68.
12. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic N, Greaves C, McKee M, et al. A European Evidence-Based Guideline for the Prevention of Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res*. 2010 Apr 13;42(S 01):S3–36.
 13. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
 14. Quinn L. Mechanisms in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002 Jan;16(2):1–16.
 15. Bilous R, Donnelly R, Idris I. *Handbook of Diabetes*. Fifth Edit. John Wiley & Sons Ltd.; 2021. 1–298 p.
 16. Menke A, Rust KF, Fradkin J, Cheng YJ, Cowie CC. Associations Between Trends in Race/Ethnicity, Aging, and Body Mass Index With Diabetes Prevalence in the United States. *Ann Intern Med*. 2014 Sep 2;161(5):328.
 17. Teufel F, Seigle JA, Geldsetzer P, Theilmann M, Marcus ME, Ebert C, et al. Body-mass index and diabetes risk in 57 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data in 685 616 adults. *Lancet*. 2021 Jul;398(10296):238–48.
 18. Bombelli M, Facchetti R, Sega R, Carugo S, Fodri D, Brambilla G, et al. Impact of Body Mass Index and Waist Circumference on the Long-Term Risk of Diabetes Mellitus, Hypertension, and Cardiac Organ Damage. *Hypertension*. 2011 Dec;58(6):1029–35.
 19. Rockette-Wagner B, Edelstein S, Venditti EM, Reddy D, Bray GA, Carrion-Petersen M Lou, et al. The impact of lifestyle intervention on sedentary time in individuals at high risk of diabetes.

- Diabetologia. 2015 Jun 8;58(6):1198–202.
20. Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2015 Jul 20;30(7):529–42.
 21. Parker L, Shaw CS, Banting L, Levinger I, Hill KM, McAinch AJ, et al. Acute Low-Volume High-Intensity Interval Exercise and Continuous Moderate-Intensity Exercise Elicit a Similar Improvement in 24-h Glycemic Control in Overweight and Obese Adults. *Front Physiol.* 2017 Jan 9;7.
 22. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Dec;3(12):958–67.
 23. Jannasch F, Dietrich S, Bishop TRP, Pearce M, Fanidi A, O'Donoghue G, et al. Associations between exploratory dietary patterns and incident type 2 diabetes: a federated meta-analysis of individual participant data from 25 cohort studies. *Eur J Nutr.* 2022 Oct 1;61(7):3649–67.
 24. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, Knüppel S, Iqbal K, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017 May 10;32(5):363–75.
 25. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet. *Diabetes Care.* 2011 Jan 1;34(1):14–9.
 26. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012 Oct 26;490(7418):55–60.
 27. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2

- diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun;91(6):1627–33.
28. Yoshida M, Booth SL, Meigs JB, Saltzman E, Jacques PF. Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jul;88(1):210–5.
 29. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2009 Jul 8;302(2):179.
 30. Prattichizzo F, De Nigris V, Spiga R, Mancuso E, La Sala L, Antonicelli R, et al. Inflammageing and metaflammation: The yin and yang of type 2 diabetes. *Ageing Res Rev.* 2018 Jan;41:1–17.
 31. Carrasco F, Carrasco G. Identificación del fenotipo ahorrador para la personalización del manejo del sobrepeso y la obesidad. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2022 Mar;33(2):154–62.
 32. Stöger R. The thrifty epigenotype: An acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *BioEssays.* 2008 Feb 15;30(2):156–66.
 33. Mi D, Fang H, Zhao Y, Zhong L. Birth weight and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2017 Sep 29;
 34. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Jan;25(1):23–33.
 35. Lynch SK, Abràmoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res.* 2017 Oct;139:101–7.
 36. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmol.* 2013 Jan 15;2013:1–13.
 37. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185–200.
 38. Nazar CMJ. Diabetic nephropathy; principles of diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *J nephropharmacology.* 2014;3(1):15–20.

39. Alemán Sánchez JJ, Artola Menéndez S, Ávila Lachica L, Barrot de la Puente J, Barutell Rubio L, Benito Badorrey B, et al. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. 2018.
40. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 2013 Dec 22;14(1):46.
41. Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and Management of Diabetic Painful Distal Symmetrical Polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013 Sep 1;36(9):2456–65.
42. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Research*. 2016 Apr 25;5:738.
43. Abbott CA, Malik RA, van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011 Oct 1;34(10):2220–4.
44. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jun;4(6):537–47.
45. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Dec 8;17(1):83.
46. Kvitkina T, Narres M, Claessen H, Metzendorf MI, Richter B, Icks A. Incidence of Stroke in People With Diabetes Compared to Those Without Diabetes: A Systematic Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2023 Sep 6;131(09):476–90.
47. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The Incidence of Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Aug 1;27(8):1879–84.
48. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes*. 2008 Apr 1;26(2):77–82.

49. Leon BM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246.
50. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):829–41.
51. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation*. 2019 May 7;139(19):2228–37.
52. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep;364(9438):937–52.
53. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):e6–15.
54. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015 Jan 2;350(jan02 1):g7607–g7607.
55. de Macedo GMC, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetol Metab Syndr*. 2016 Dec 30;8(1):63.
56. Janoutová J, Machaczka O, Zatloukalová A, Janout V. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A review. *Cent Eur J Public Health*. 2022 Sep 30;30(3):139–43.
57. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 28;23(5):2687.

58. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2017 May;1863(5):1078–89.
59. Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Van Giau V. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 30;21(9):3165.
60. Rorbach-Dolata A, Piwowar A. Neurometabolic Evidence Supporting the Hypothesis of Increased Incidence of Type 3 Diabetes Mellitus in the 21st Century. *Biomed Res Int.* 2019 Jul 21;2019:1–8.
61. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol.* 2018 Mar 29;14(3):168–81.
62. Peng Y, Yao S yu, Chen Q, Jin H, Du M qiao, Xue Y hui, et al. True or false? Alzheimer's disease is type 3 diabetes: Evidences from bench to bedside. *Ageing Res Rev.* 2024 Aug;99:102383.
63. Arrieta-Cruz I, Gutiérrez-Juárez R. The Role of Insulin Resistance and Glucose Metabolism Dysregulation in the Development of Alzheimer's Disease. *Rev Invest Clin.* 2016;68(2):53–8.
64. El Messari S, Aït-Ikhlef A, Ambroise DH, Penicaud L, Arluison M. Expression of insulin-responsive glucose transporter GLUT4 mRNA in the rat brain and spinal cord: An in situ hybridization study. *J Chem Neuroanat.* 2002 Nov;24(4):225–42.
65. Havrankova J, Roth J, Brownstein M. Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature.* 1978 Apr 1;272(5656):827–9.
66. Ebrahimpour S, Zakeri M, Esmaeili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. *Ageing Res Rev.* 2020 Sep;62:101095.
67. Gasparini L, Gouras GK, Wang R, Gross RS, Beal MF, Greengard

- P, et al. Stimulation of β -Amyloid Precursor Protein Trafficking by Insulin Reduces Intraneuronal β -Amyloid and Requires Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling. *J Neurosci*. 2001 Apr 15;21(8):2561–70.
68. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9072–89.
69. Jönsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002 Jul 24;45(S1):S5–12.
70. Mata-Cases M, Rodríguez-Sánchez B, Mauricio D, Real J, Vlachos B, Franch-Nadal J, et al. The Association Between Poor Glycemic Control and Health Care Costs in People With Diabetes: A Population-Based Study. *Diabetes Care*. 2020 Apr 1;43(4):751–8.
71. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Heal Econ*. 2016 Nov 5;17(8):1001–10.
72. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep;352(9131):837–53.
73. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement_1):S38–50.
74. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–12.
75. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9677):1765–72.

76. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580–91.
77. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Nov;3(11):866–75.
78. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255–323.
79. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
80. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):145–54.
81. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A 1c Levels in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2010 Nov 24;304(20):2253.
82. Reitsma MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, Abajobir A, Abate KH, et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017 May 7;389(10082):1885–906.
83. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37(Supplement_1):S144–53.
84. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of Quality of Life Outcomes

- Following Diabetes Self-management Training. *Diabetes Educ.* 2008 Sep 1;34(5):815–23.
85. He X, Li J, Wang B, Yao Q, Li L, Song R, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017 Mar 12;55(3):712–31.
86. Robbins JM, Thatcher GE, Webb DA, Valdmanis VG. Nutritionist Visits, Diabetes Classes, and Hospitalization Rates and Charges. *Diabetes Care*. 2008 Apr 1;31(4):655–60.
87. Suh DC, Choi IS, Plauschinat C, Kwon J, Baron M. Impact of comorbid conditions and race/ethnicity on glycemic control among the US population with type 2 diabetes, 1988–1994 to 1999–2004. *J Diabetes Complications*. 2010 Nov;24(6):382–91.
88. Wong ND, Zhao Y, Patel R, Patao C, Malik S, Bertoni AG, et al. Cardiovascular Risk Factor Targets and Cardiovascular Disease Event Risk in Diabetes: A Pooling Project of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study. *Diabetes Care*. 2016 May 1;39(5):668–76.
89. Wright AK, Suarez-Ortegon MF, Read SH, Kontopantelis E, Buchan I, Emsley R, et al. Risk Factor Control and Cardiovascular Event Risk in People With Type 2 Diabetes in Primary and Secondary Prevention Settings. *Circulation*. 2020 Nov 17;142(20):1925–36.
90. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Randomized Trial of Different Treatment Strategies in Type 2 Diabetes Mellitus With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2009 Dec 22;120(25):2529–40.
91. Fan W, Song Y, Inzucchi SE, Sperling L, Cannon CP, Arnold S V., et al. Composite cardiovascular risk factor target achievement and its predictors in US adults with diabetes: The Diabetes Collaborative

- Registry. *Diabetes, Obes Metab*. 2019 May 14;21(5):1121–7.
92. Andary R, Fan W, Wong ND. Control of Cardiovascular Risk Factors Among US Adults With Type 2 Diabetes With and Without Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2019 Aug;124(4):522–7.
93. Mata-Cases M, Vlachos B, Real J, Puig-Treserra R, Bundó M, Franch-Nadal J, et al. Trends in the Degree of Control and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes in a Primary Care Setting in Catalonia During 2007–2018. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jan 10;12.
94. Mata-Cases M, Artola Menéndez S, Díez-Espino J, Ezkurra-Loyola P, Barrot de la Puente J, García Soidán J, et al. Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS 2023. 2023 [cited 2024 Jul 15].
95. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar;359(9311):1004–10.
96. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Diabetic Patients on First-Line Therapy With an ACE Inhibitor Compared With a Diuretic/ β -Blocker-Based Treatment Regimen. *Diabetes Care*. 2001 Dec 1;24(12):2091–6.
97. Östergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008 Nov;26(11):2103–11.
98. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015 Apr;385(9976):1397–405.
99. Chiclana-Actis C, Soriano V. The use of sex and gender in medical

- research. *Aids Rev.* 2023 Jul 27;25(2).
100. Stanford University. Gender[Internet]. [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://genderedinnovations.stanford.edu/terms/gender.html>
 101. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2016 Jun;37(3):278–316.
 102. Power ML, Schulkin J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *Br J Nutr.* 2008 May 1;99(5):931–40.
 103. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism.* 1991 Dec;40(12):1323–6.
 104. Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jun;81(6):1330–4.
 105. Hartwig S, Greiser KH, Medenwald D, Tiller D, Herzog B, Schipf S, et al. Association of Change of Anthropometric Measurements With Incident Type 2 Diabetes Mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug;94(34):e1394.
 106. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front Neurosci.* 2013;7.
 107. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. In: *Comprehensive Physiology.* Wiley; 2018. p. 1031–63.
 108. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex Differences of Endogenous Sex Hormones and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2006 Mar 15;295(11):1288.
 109. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347–63.
 110. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM. Impaired glucose

- tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med.* 2002 Sep;19(9):708–23.
111. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes: Effects of Metformin and Lifestyle Interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec 1;93(12):4774–9.
 112. Rivera LA, Lebenbaum M, Rosella LC. The influence of socioeconomic status on future risk for developing Type 2 diabetes in the Canadian population between 2011 and 2022: differential associations by sex. *Int J Equity Health.* 2015 Dec 24;14(1):101.
 113. Gao Y, Gan T, Jiang L, Yu L, Tang D, Wang Y, et al. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int.* 2020 Jan 2;37(1):29–46.
 114. Indelicato L, Dauriz M, Bacchi E, Donà S, Santi L, Negri C, et al. Sex differences in the association of psychological status with measures of physical activity and sedentary behaviour in adults with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2018 Jun 26;55(6):627–35.
 115. Deischinger C, Dervic E, Leutner M, Kosi-Trebotic L, Klimek P, Kautzky A, et al. Diabetes mellitus is associated with a higher risk for major depressive disorder in women than in men. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Sep 24;8(1):e001430.
 116. Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, Snoek FJ, Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2017 Nov;34(11):1508–20.
 117. Whipple MO, Pinto AJ, Abushamat LA, Bergouignan A, Chapman K, Huebschmann AG, et al. Sex Differences in Physical Activity Among Individuals With Type 2 Diabetes Across the Life Span: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2022 Sep 1;45(9):2163–77.
 118. Barrea L, Verde L, Suárez R, Frias-Toral E, Vázquez CA, Colao A,

- et al. Sex-differences in Mediterranean diet: a key piece to explain sex-related cardiovascular risk in obesity? A cross-sectional study. *J Transl Med*. 2024 Jan 10;22(1):44.
119. Li B, Yan N, Jiang H, Cui M, Wu M, Wang L, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages and fruit juices and risk of type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, and mortality: A meta-analysis. *Front Nutr*. 2023 Mar 15;10.
120. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care*. 2015 Sep 1;38(9):1804–12.
121. Schrieks IC, Heil ALJ, Hendriks HFJ, Mukamal KJ, Beulens JWW. The Effect of Alcohol Consumption on Insulin Sensitivity and Glycemic Status: A Systematic Review and Meta-analysis of Intervention Studies. *Diabetes Care*. 2015 Apr 1;38(4):723–32.
122. Raho E, van Oostrom SH, Visser M, Huisman M, Zantinge EM, Smit HA, et al. Generation shifts in smoking over 20 years in two Dutch population-based cohorts aged 20–100 years. *BMC Public Health*. 2015 Dec 13;15(1):142.
123. Peters SA, Woodward M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart*. 2018 Jul;104(13):1069–75.
124. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005 Nov;366(9499):1797–803.
125. Kharazmi E, Dossus L, Rohrmann S, Kaaks R. Pregnancy loss and risk of cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study (EPIC-Heidelberg). *Heart*. 2011 Jan 1;97(1):49–54.
126. Heida KY, Velthuis BK, Oudijk MA, Reitsma JB, Bots ML, Franx A, et al. Cardiovascular disease risk in women with a history of

- spontaneous preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Feb 9;23(3):253–63.
127. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med.* 2019;17(1):136.
 128. Peters SAE, 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 (London, England).* 2014 Jun 7;383(9933):1973–80.
 129. Peters SAE, 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 Aug;57(8):1542–51.
 130. Franch-Nadal J, Mauricio D, Mata-Cases M. Revisió de 20 anys d'atenció a la diabetis a Catalunya. Monogràfics de la Central de Resultats, número 12. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.
 131. Gómez García MC, Franch-Nadal J, Millaruelo Trillo JM, Cos-Claramunt FX, Avila Lachica L, Buil Cosiales P. Control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular en España, y su patrón de tratamiento, en función del género: Estudio CODICE. *Med Fam Semer.* 2019 Aug;
 132. Gómez García MC, Millaruelo Trillo JM, Avila Lachica L, Cos-Claramunt FX, Franch-Nadal J, Cortés Gil X. Estudio ESCRITO. Diabetes sin enfermedad cardiovascular y grado de control. *Med Fam Semer.* 2019 Dec;

133. de Jong M, Oskam MJ, Sep SJS, Ozcan B, Rutters F, Sijbrands EJG, et al. Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Oct 6;8(1):e001365.
134. Peters SAE, Woodward M. Sex Differences in the Burden and Complications of Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018 Jun 18;18(6):33.
135. de Ritter R, de Jong M, Vos RC, van der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M, et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ*. 2020 Dec 3;11(1):1.
136. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG, Reusch JEB. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*. 2019;62(10):1761–72.
137. Hyun KK, Redfern J, Patel A, Peiris D, Brieger D, Sullivan D, et al. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. *Heart*. 2017 Apr;103(7):492–8.
138. Eapen ZJ, Liang L, Shubrook JH, Bauman MA, Bufalino VJ, Bhatt DL, et al. Current quality of cardiovascular prevention for Million Hearts: an analysis of 147,038 outpatients from The Guideline Advantage. *Am Heart J*. 2014 Sep;168(3):398–404.
139. Paul S, Thomas G, Majeed A, Khunti K, Klein K. Women develop type 2 diabetes at a higher body mass index than men. *Diabetologia*. 2012 May 21;55(5):1556–7.
140. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*. 2011 Dec 30;54(12):3003–6.
141. Ministerio de Sanidad. Análisis con perspectiva de género de los registros sobre la enfermedad cardiovascular contenidos en la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria. Madrid; 2022.
142. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003 Sep;362(9387):847–52.

143. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med*. 2009;6 Suppl 1:60–75.
144. Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK. Relationship of Fat Distribution to Glucose Tolerance: Results of Computed Tomography in Male Participants of the Normative Aging Study. *Diabetes*. 1986 Apr 1;35(4):411–5.
145. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Yudkin JS, Stehouwer CDA, Bouter LM, et al. Larger Thigh and Hip Circumferences Are Associated with Better Glucose Tolerance: The Hoorn Study. *Obes Res*. 2003 Jan 6;11(1):104–11.
146. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, Steffen LM, Pankow JS, Hong CP, et al. Changes in Insulin Resistance and Cardiovascular Risk During Adolescence. *Circulation*. 2008 May 6;117(18):2361–8.
147. Woodward M, Peters SAE, Huxley RR. Diabetes and the female disadvantage. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015 Nov;11(6):833–9.
148. Bertram MY, Vos T. Quantifying the duration of pre-diabetes. *Aust N Z J Public Health*. 2010 Jun;34(3):311–4.
149. Harman SM. Estrogen replacement in menopausal women: recent and current prospective studies, the WHI and the KEEPS. *Gend Med*. 2006 Dec;3(4):254–69.
150. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F, Sereno J, Coelho Á, Pinto R, et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Dec 9;12(1):61.
151. Ma M, Jiang T, Wen Z, Zhang D, Xiu L. Gender Differences in Relation to Body Composition, Insulin Resistance, and Islet Beta Cell Function in Newly Diagnosed Diabetic or Pre-Diabetic Patients. *Diabetes, Metab Syndr Obes*. 2023 Mar;Volume 16:723–32.
152. Ramezankhani A, Azizi F, Hadaegh F. Sex Differences in Rates of Change and Burden of Metabolic Risk Factors Among Adults Who

- Did and Did Not Go On to Develop Diabetes: Two Decades of Follow-up From the Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Care*. 2020 Dec 1;43(12):3061–9.
153. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K, et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest*. 1996 Sep 1;98(5):1195–209.
154. Kautzky-Willer A, Handisurya A. Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter! *Eur J Clin Invest*. 2009 Aug;39(8):631–48.
155. Funck KL, Bjerg L, Isaksen AA, Sandbæk A, Grove EL. Gender disparities in time-to-initiation of cardioprotective glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a Danish nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 10;21(1):279.
156. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J, et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021 Nov;398(10313):1803–10.
157. Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, Lucisano G, Manicardi V, Mulas MF, et al. Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes: A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. *Diabetes Care*. 2013 Oct 1;36(10):3162–8.
158. Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Vinagre I, Patitucci F, Hermosilla E, Casellas A, et al. Differences in the cardiometabolic control in type 2 diabetes according to gender and the presence of cardiovascular disease: Results from the econtrol study. *Int J Endocrinol*. 2014;2014.
159. de Jong M, Vos RC, de Ritter R, van der Kallen CJ, Sep SJ,

- Woodward M, et al. Sex differences in cardiovascular risk management for people with diabetes in primary care: a cross-sectional study. *BJGP Open*. 2019 May 28;bjpgopen19X101645.
160. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, et al. Gender Disparities in Evidence-Based Statin Therapy in Patients With Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2015 Jan;115(1):21–6.
 161. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019 Aug;12(8).
 162. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2013 May;165(5):665-678.e1.
 163. Group TLAR. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):145–54.
 164. Harreiter J, Kautzky-Willer A. Sex and Gender Differences in Prevention of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:220.
 165. Sasso FC, Pafundi PC, Simeon V, De Nicola L, Chiodini P, Galiero R, et al. Efficacy and durability of multifactorial intervention on mortality and MACEs: a randomized clinical trial in type-2 diabetic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 16;20(1):145.
 166. Gard MG, Kring AM. Sex differences in the time course of emotion. *Emotion*. 2007 May;7(2):429–37.
 167. Fernández C, Pascual JC, Soler J, Elices M, Portella MJ, Fernández-Abascal E. Physiological Responses Induced by Emotion-Eliciting Films. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2012 Jun 4;37(2):73–9.
 168. Fugate JMB, Gouzoules H, Barrett LF. Separating production from perception: Perceiver-based explanations for sex differences in

- emotion. *Behav Brain Sci.* 2009 Oct 14;32(5):394–5.
169. Kret ME, De Gelder B. A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia.* 2012 Jun;50(7):1211–21.
 170. Spence J, Helmreich RL. Masculinity & femininity: their psychological dimensions, correlates, & antecedents. Austin: University of Texas Press; 1978. 297 p.
 171. Bandura A. Auto-Eficacia: Cómo afrontamos los cambios de la sociedad actual. Desclée De Brouwer; 1999.
 172. Pilisuk M, Montgomery MB, Parks SH, Acredolo C. Locus of control, life stress, and social networks: Gender differences in the health status of the elderly. *Sex Roles.* 1993 Feb;28(3–4):147–66.
 173. McNAUGHTON ME, PATTERSON TL, SMITH TL, GRANT I. The Relationship Among Stress, Depression, Locus of Control, Irrational Beliefs, Social Support, and Health in Alzheimer's Disease Caregivers. *J Nerv Ment Dis.* 1995 Feb;183(2):78–85.
 174. Büyükkaya Besen D, Günüşen N, Arda Sürücü H, Koşar C. Predictor effect of Locus Of Control (LOC) on self-care activities and metabolic control in individuals with type 2 diabetes. *PeerJ.* 2016 Nov 23;4:e2722.
 175. Mathew R, Gucciardi E, De Melo M, Barata P. Self-management experiences among men and women with type 2 diabetes mellitus: a qualitative analysis. *BMC Fam Pract.* 2012 Dec 19;13(1):122.
 176. Andrade S, Antonio T, Cerezo AM. Creencias en salud de la persona que vive con diabetes. *Desarrollo Científ Enferm.* 2012;20(8):255–60.
 177. Campo Guinea N, Portillo MC. El automanejo de los pacientes con diabetes tipo 2: una revisión narrativa. *Anales Sist Sanit Navar.* 2013 Dec;36(3):489–504.
 178. Cortez DN, Macedo MML, Souza DAS, dos Santos JC, Afonso GS, Reis IA, et al. Evaluating the effectiveness of an empowerment program for self-care in type 2 diabetes: a cluster randomized trial. *BMC Public Health.* 2017 Dec 6;17(1):41.

179. Williams DR. The health of men: structured inequalities and opportunities. *Am J Public Health*. 2003 May;93(5):724–31.
180. Lagarde M. Mujeres cuidadoras: entre la obligación y la satisfacción. In: Congreso Internacional Sare 2003: Cuidar cuesta: costes y beneficios del cuidado. Emakunde; 2003.
181. Krmpotic CS, De Ieso LC. Los cuidados familiares: aspectos de la reproducción social a la luz de la desigualdad de género. *Rev Katálisis*. 2010 Jun;13(1):95–101.
182. Folkman S, Lazarus RS. The relationship between coping and emotion: Implications for theory and research. *Soc Sci Med*. 1988 Jan;26(3):309–17.
183. Dominguez Mon A. Cuidados de sí y relaciones de género: trabajo en red en un grupo de personas que viven con diabetes (PVD) en un centro de atención primaria de la salud (CAP) en José León Suárez, argentina. *Rev Ciencias Sociais*. 2015;42:133–54.
184. Ansari RM, Dixon JB, Browning CJ. Socio-Ecological Approach to Self-Management of Type 2 Diabetes: Physical Activity and Dietary Intervention. In: *Type 2 Diabetes*. InTech; 2013.
185. González Mestre A. La autonomía del paciente con enfermedades crónicas: De paciente pasivo a paciente activo. *Enfermería Clínica*. 2014 Jan;24(1):67–73.
186. Ryan P, Sawin KJ. The Individual and Family Self-Management Theory: Background and perspectives on context, process, and outcomes. *Nurs Outlook*. 2009 Jul;57(4):217-225.e6.
187. Jovell AJ, Navarro Rubio MD, Fernández Maldonado L, Blancafort S. Nuevo rol del paciente en el sistema sanitario. *Atención Primaria*. 2006 Sep;38(4):234–7.