

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI

Flavia Lombardo (a), Stefania Spila Alegiani (a), Marina Maggini (a),
Roberto Raschetti (a), Angelo Avogaro (b), Ele Ferrannini (c),
Carlo Giorda (d), Edoardo Mannucci (e), Ennio Sarli (f),
Salvatore Turco (g), Mario Velussi (h)
per il gruppo di Studio DAI

*(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) Divisione Malattie del Metabolismo, Policlinico, Padova

(c) Dipartimento Medicina Interna, CNR, Pisa

(d) ASL 8, Unità Operativa Diabetologia, Ospedale Maggiore, Chieri, Torino

(e) Malattie Metaboliche e del Ricambio, Università di Firenze

(f) Associazione Italiana MetaDialnf, Firenze

*(g) Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Ambulatorio Diabetologia,
Università di Napoli*

(h) Casa di Cura "Pineta del Carso", Aurisina, Trieste

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

07/25

Istituto Superiore di Sanità

Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI.

Flavia Lombardo, Stefania Spila Alegiani, Marina Maggini, Roberto Raschetti, Angelo Avogaro, Ele Ferrannini, Carlo Giorda, Edoardo Mannucci, Ennio Sarli, Salvatore Turco, Mario Velussi per il gruppo di Studio DAI
2007, 62 p. Rapporti ISTISAN 07/25

Lo studio DAI è uno studio multicentrico di coorte condotto su pazienti con diabete di tipo 2 afferenti ai centri di diabetologia italiani. L'obiettivo dello studio è stimare la prevalenza e l'incidenza delle complicanze macroangiopatiche (infarto del miocardio, cardiopatia ischemica, tromboembolia cerebrale, bypass aorto-coronarico, angioplastica, amputazione) e stimare i fattori di rischio cardiovascolare. In totale hanno partecipato 14.432 persone (7218 donne e 7214 uomini). All'arruolamento, la prevalenza di complicanze macrovascolari era del 19%. Durante i quattro anni di follow-up, l'incidenza (per 1000 anni-persona) di eventi cardiovascolari è risultata pari a 28,8 negli uomini e 23,3 nelle donne. L'incidenza di ictus è stata del 5,5 e 6,3 per 1000 anni-persona, negli uomini nelle donne rispettivamente. L'analisi multivariata mostra che l'età, il controllo glicemico e la presenza di complicanze microvascolari sono i principali fattori di rischio di macroangiopatia.

Parole chiave: Diabete, Studio di coorte, Complicanze macrovascolari

Istituto Superiore di Sanità

Prevalence and incidence of macrovascular complications in diabetes: DAI study.

Flavia Lombardo, Stefania Spila Alegiani, Marina Maggini, Roberto Raschetti, Angelo Avogaro, Ele Ferrannini, Carlo Giorda, Edoardo Mannucci, Ennio Sarli, Salvatore Turco, Mario Velussi on behalf of the DAI Study Group
2007, 62 p. Rapporti ISTISAN 07/25 (in Italian)

The DAI study is a multicenter cohort study on type 2 diabetic patients followed by the Italian diabetic care units. The study aimed to estimate the prevalence and incidence of macrovascular complications (myocardial infarction, ischemic heart disease, cerebral thromboembolism, coronary artery bypass, angioplasty, amputations), and to evaluate the cardiovascular risk factors. A total of 14,432 patients (7218 women and 7214 men) participated in the study. At the enrolment visit, the prevalence of macrovascular complications was 19%. In the four-year follow-up period, the incidence (per 1000 person-years) of CHD was 28.8 in males and 23.3 in females. The incidence of stroke was 5.5 and 6.3 per 1000 person-years in males and females respectively. The multivariate model showed that age at visit, glycemic control and presence of microvascular complications were the main predictors of macrovascular events.

Keywords: Diabetes, Cohort study, Macrovascular complications

Supporto editoriale e grafico: Paola Ruggeri

Per informazioni su questo documento scrivere a: stefania.spila@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Lombardo F, Spila Alegiani S, Maggini M, Raschetti R, Avogaro A, Ferrannini E, Giorda C, Mannucci E, Sarli E, Turco S, Velussi M per il gruppo di Studio DAI. *Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. (Rapporti ISTISAN 07/25).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2007

INDICE

Introduzione	1
Materiali e metodi	3
Raccolta dei dati.....	3
Definizione degli eventi cardiovascolari.....	4
Analisi statistica.....	4
Risultati	6
Centri partecipanti allo studio.....	6
Popolazione in studio.....	8
Prevalenza delle complicanze macroangiopatiche.....	17
Studio di incidenza delle complicanze macroangiopatiche.....	20
Incidenza degli eventi cardiovascolari.....	20
Descrizione dei fattori di rischio.....	22
Analisi dei fattori di rischio per gli eventi coronarici.....	29
Analisi dei fattori di rischio per l'ictus.....	32
Conclusioni	37
Bibliografia	39
Appendice A	
Curve di rischio.....	41
Appendice B	
Lista dei 201 centri partecipanti allo studio DAI.....	57

INTRODUZIONE

Per il diabete, così come per altre patologie croniche si parla, ormai, di una vera pandemia. Il diabete è, infatti, largamente diffuso in tutto il mondo e la sua incidenza e prevalenza sono destinate ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione e la globalizzazione di abitudini alimentari poco sane.

Il diabete si presenta in due forme principali: il diabete di tipo 1, noto anche come “insulino dipendente”, che è caratteristico delle età più giovani e comporta, per i pazienti, la necessità di un trattamento insulinico e il diabete di tipo 2 che insorge, prevalentemente, dopo i 40 anni e non richiede necessariamente un trattamento con insulina. Quest’ultima forma rappresenta oltre il 90% dei casi di diabete.

Il diabete è una patologia particolarmente rilevante soprattutto per le numerose complicanze micro e macrovascolari cui i pazienti vanno incontro. Le complicanze microangiopatiche comprendono la retinopatia diabetica, che rappresenta la maggiore causa di cecità fra gli adulti e la nefropatia diabetica che può condurre ad insufficienza renale cronica e a dialisi. In Italia, rispetto ad altri paesi europei, sembra più elevata la prevalenza di danni oculari, anche se è possibile che ciò sia dovuto ad una diagnosi più attenta di questa complicanza. Le persone affette da diabete di tipo 2 presentano, inoltre, un rischio più elevato di malattie cerebro e cardiovascolari rispetto alla popolazione non diabetica e, in generale, hanno una aspettativa di vita ridotta, qualunque sia l’età di esordio della malattia.

L’impatto complessivo di una malattia sulla salute si esprime, generalmente, in DALY (disability-adjusted life years), un indicatore che tiene conto sia degli anni di vita perduti per morte prematura sia degli anni vissuti in malattia. L’OMS, nel 2001, stimava che, in tutto il mondo, il diabete fosse responsabile di circa 20 milioni di anni di vita “sana” perduti (1), e questo significa anche un importante impatto economico per tutti i Paesi che si trovano ad affrontare una emergenza di questo tipo.

L’Organizzazione Mondiale della Sanità stima che nel 2005 il 2% del totale delle morti nel mondo fosse da attribuire al diabete (circa 1.125.000) e sottolinea, inoltre, che tale contributo alla mortalità generale è probabilmente sottostimato, dal momento che il decesso è di solito attribuito ad una delle complicanze (cardiopatologia, malattia renale, ecc.) (2). Le malattie cardiovascolari, infatti, nei Paesi sviluppati causano fino al 65% di tutte le morti delle persone con diabete (1).

In Italia, nel 2005, l’ISTAT stima una prevalenza del diabete noto pari a 4,2% (4,4% nelle donne, 4,0% negli uomini). In base a questi dati si può stimare che in Italia ci siano circa 2,5 milioni di persone con diabete. La prevalenza è più bassa al Nord (3,9%) rispetto al Centro (4,1%) e al Sud Italia (4,6%). Indipendentemente dall’area geografica, la prevalenza aumenta con l’età, passando dal 2,5% nella classe d’età 45-54 anni al 16,3% nelle persone con età superiore a 75 anni (3).

Negli ultimi anni si è accumulata una notevole quantità di dati sul ruolo determinante che i fattori di rischio associati al diabete di tipo 2, ovvero dislipidemia, ipertensione e accumulo di grasso viscerale, hanno nella comparsa di macroangiopatie.

Negli ultimi anni anche la qualità organizzativa e l’efficienza dell’assistenza diabetologica sono state correlate con un miglior controllo della malattia, con una migliore prognosi delle complicanze e con una minore mortalità collegata al diabete.

In Italia esiste una rete di Servizi di Diabetologia unica al mondo per capillarità di diffusione e organizzazione e si stima che almeno il 70% dei diabetici sia seguito continuativamente da tali servizi. L’esistenza di una rete di questo tipo è stata l’occasione per la predisposizione di uno

studio collaborativo di respiro nazionale: lo studio DAI, nato dalla collaborazione tra DIAINF (gruppo di studio Diabete e Informatica), AMD (Associazione Medici Diabetologi) e ISS (Istituto Superiore di Sanità).

Lo Studio DAI è uno studio multicentrico di coorte che si è posto come obiettivo principale lo studio delle complicanze macrovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2 afferenti ai servizi di diabetologia italiani. Obiettivi specifici dello studio sono la stima della prevalenza e incidenza dell'infarto, della cardiopatia ischemica, delle tromboembolie cerebrali, delle amputazioni e degli interventi di angioplastica e di bypass aorto-coronarico, e l'analisi dei fattori di rischio delle complicanze macrovascolari.

MATERIALI E METODI

In una prima fase hanno partecipato allo studio 201 servizi di diabetologia sui circa 650 attivi in Italia. Si tratta sia di servizi presenti all'interno di ospedali e cliniche universitarie sia di servizi di diabetologia territoriali. Successivamente, 157 centri per un totale di 14.432 pazienti hanno accettato di seguire i pazienti con follow-up annuali fino al 31/12/2003 per lo studio di incidenza. Tutti i dati, sia di prevalenza che di incidenza, riportati nella presente pubblicazione si riferiscono a questa popolazione.

Raccolta dei dati

Lo studio è stato condotto su un campione casuale rappresentativo di tutti i pazienti visitati presso i servizi partecipanti nel periodo settembre–dicembre 1998, o nel periodo marzo–giugno 1999, con diabete diagnosticato oltre il 39° anno di età secondo i criteri della Organizzazione Mondiale della Sanità (ovvero: glicemia a digiuno superiore a 140 mg/dL in almeno due occasioni, e/o glicemia superiore a 200 mg/dL 120 minuti dopo un carico orale di glucosio di 75 gr). La valutazione clinica del medico curante è stata utilizzata per la diagnosi di diabete di tipo 2; i pazienti con età alla diagnosi del diabete minore di 40 anni sono stati esclusi per ridurre il rischio di inclusione nello studio di pazienti con diabete di tipo 1. I pazienti sono stati scelti con una procedura casuale per creare un campione rappresentativo della popolazione diabetica seguita dai servizi di diabetologia. Per ogni giorno del periodo di arruolamento è stato incluso nella coorte, un paziente ogni quattro, con il seguente meccanismo: il lunedì veniva arruolato il 1°, 5°, 9°, 13°, 17°, ecc; il martedì il 2°, 6°, 10°, 14°, 18°, ecc; il mercoledì il 3°, 7°, 11°, 15°, 19°, ecc. Per ciascun paziente incluso nella coorte, durante la visita di arruolamento sono state raccolte tramite un questionario standard tutte le informazioni relative alle variabili prognostiche e agli eventi in studio. Tutta la coorte è stata successivamente seguita con visite di follow-up annuali, per un massimo di quattro follow-up (4).

Per stimolare una partecipazione ampia, si è deciso di procedere ad una rilevazione di dati normalmente utilizzati dai diabetologi, nel corso dell'attività quotidiana, per la valutazione clinica del paziente.

Sono state considerate le seguenti variabili prognostiche: età, sesso, abitudini di vita (fumo e alcool), familiarità per malattie cardiovascolari; dati antropometrici (peso, altezza, circonferenza della vita e dei fianchi); terapie farmacologiche (farmaci antidiabetici, antipertensivi, ipolipemizzanti, antiaggreganti); esami di laboratorio (glicemia, emoglobina glicata, colesterolo totale, HDL, trigliceridi); presenza di complicanze (microalbuminuria, proteinuria, retinopatia, cecità, ulcere del piede). La glicemia, l'HbA1c e il quadro lipidico sono stati misurati a digiuno. La glicemia è stata misurata con metodo riflettometrico. La misurazione dell'HbA1c non è stata centralizzata, ma è stata misurata dal laboratorio di riferimento di ciascun servizio di diabetologia. Per definire la microalbuminuria è stata considerata l'escrezione di albumina (UAE) nelle urine in campioni estemporanei di urina determinata con metodo quantitativo. La microalbuminuria è stata definita come $UAE > 30$ mg/l in almeno tre misurazioni successive, in assenza di altri fattori che possano spiegare la proteinuria (infezioni urinarie, glomerulonefrite, calcoli renali, tumore della prostata, ecc.), inoltre doveva essere riportata la presenza di macroalbuminuria ($UAE > 300$ mg/l). La retinopatia è stata valutata sia con un esame completo dell'occhio dilatato e con l'acquisizione di immagini di alta qualità, sia con la fluoroangiografia; esami oftalmoscopici senza l'esame della pupilla dilatata non sono stati accettati. La diagnosi di

ulcera degli arti inferiori doveva menzionare anche il sito dell'ulcera, con l'obiettivo di avere un'indicazione approssimata della patogenesi delle lesioni, dato che le ulcere dorsali hanno più frequentemente una patogenesi di tipo vascolare, mentre quelle plantari più frequentemente di tipo neuropatico. La pressione sistolica e diastolica è stata misurata con uno sfigmomanometro dopo che il paziente è stato seduto per almeno 5 minuti. La familiarità per malattie cardiovascolari è stata definita nell'avere un parente di primo grado (genitore, fratello, figlio) con cardiopatia ischemica prima dei 55 anni di età. Il consumo di alcool è stato calcolato in ml equivalenti di vino (superalcolici ml x 4; liquori ml x 2; birra ml x 0,5), e successivamente convertito in milligrammi.

Definizione degli eventi cardiovascolari

Gli eventi considerati nello studio sono stati l'infarto del miocardio, la cardiopatia ischemica, le tromboembolie cerebrali, le amputazioni periferiche, gli interventi di angioplastica e di bypass aorto-coronarico. La diagnosi di ciascun evento doveva essere documentata da un ricovero ospedaliero o da uno specialista (documentazione fornita direttamente dai pazienti). Tutta la documentazione relativa agli esiti in studio è stata rivista da una commissione *ad hoc* per la conferma delle diagnosi e l'attribuzione dell'evento. La diagnosi di infarto del miocardio doveva essere confermata da un referto di ECG; l'assenza di infarto del miocardio doveva essere certificata da un ECG effettuato nei dodici mesi precedenti l'inizio dello studio. La refertazione degli ECG è stata centralizzata ed effettuata secondo il metodo Minnesota. Sono stati considerati eventi di ictus solo gli episodi di tromboembolie e/o emorragie cerebrali con danni neurologici permanenti; gli attacchi ischemici transitori non sono stati inclusi nello studio per la difficoltà della diagnosi.

Analisi statistica

La popolazione in studio è stata suddivisa in due coorti sulla base della presenza all'arruolamento di eventi macroangiopatici: 11.644 pazienti privi di eventi macroangiopatici e 2.788 pazienti con eventi macroangiopatici all'arruolamento.

Tutti i pazienti sono stati seguiti dalla visita di arruolamento al primo dei seguenti eventi: evento macroangiopatico (infarto del miocardio, cardiopatia ischemica, ictus, bypass, angioplastica, amputazione), decesso, fine dello studio (31/12/2003). I pazienti per i quali non era disponibile l'informazione dello stato in vita ad un follow-up sono stati considerati persi, e considerati in studio fino all'ultimo follow-up con informazioni disponibili. Lo studio di incidenza presentato in questo rapporto si riferisce alla sola coorte priva di eventi macroangiopatici all'arruolamento.

Le caratteristiche della coorte sono presentate come media \pm deviazione standard (ds) nel caso di variabili continue; come mediana e range interquartile (25°-75° centile) nel caso di una forte asimmetria nella distribuzione della variabile continua e come percentuali (%) nel caso di variabili categoriche. Le percentuali calcolate per area geografica sono state standardizzate per età considerando come popolazione di riferimento l'intera coorte DAI.

Per rappresentare le variabili continue, in associazione con una variabile di tipo categorico, è stato utilizzato il diagramma di tipo "box-plot" (Figura 1) che sintetizza la distribuzione della variabile continua attraverso la mediana (linea interna al rettangolo, "box"), il range interquartile (linee estreme del box) e il range assoluto (valore minimo e massimo).

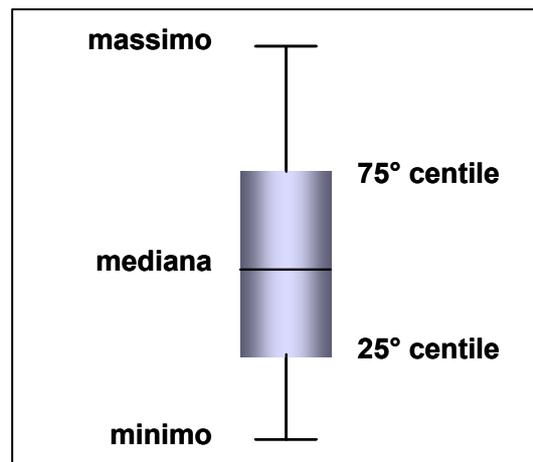


Figura 1. Rappresentazione del grafico “box-plot”

Sono state classificate alcune caratteristiche raccolte alla visita di arruolamento con le seguenti modalità:

HbA1c	inferiore o superiore al valore massimo del range di normalità del servizio diabetologico;
Obesità	BMI ≥ 30 kg/m ² negli uomini e ≥ 28 kg/m ² nelle donne;
Iperensione	pressione sistolica ≥ 140 mmHg e/o pressione diastolica ≥ 90 mmHg e/o terapia con farmaci antipertensivi;
Ipercolesterolemia	colesterolo totale ≥ 200 mg/dL e/o trattamento con farmaci ipolipemizzanti;
Consumo di alcool	non uso; bevitore moderato (1-225 gr/settimana) o forte bevitore (≥ 226 gr/settimana).

L'uso dei farmaci nella popolazione in studio è espresso come prevalenza d'uso, definita come proporzione di pazienti che utilizzano un determinato farmaco o una determinata classe di farmaci sul totale dei pazienti.

La prevalenza di macroangiopatie all'arruolamento è stata calcolata come proporzione tra pazienti con un evento sul totale della popolazione inclusa nello studio.

La densità di incidenza di eventi coronarici (CHD: infarto del miocardio, eventi di rivascularizzazione e cardiopatia ischemica) e di ictus è stata calcolata come rapporto tra i nuovi casi che si sono sviluppati durante i 4 anni di follow-up e il tempo persona a rischio. L'incidenza di CHD e di ictus è stata standardizzata per età (popolazione di riferimento: Italia 1998). Sono state utilizzate le curve di Kaplan-Meier per rappresentare l'incidenza cumulativa nei 4 anni in funzione di diversi fattori di rischio.

Per studiare l'associazione tra gli eventi di CHD e di ictus e i diversi fattori di rischio tenendo conto dei possibili confondenti, è stato utilizzato un modello multivariato di Cox. Sono state incluse nel modello finale le variabili significative al 10% nei modelli univariati (aggiustati per età). Poiché il sesso interagisce con alcuni fattori di rischio, quali l'emoglobina glicosilata e la terapia ipolipemizzante, l'analisi multivariata è stata condotta separatamente per gli uomini e le donne. Sono state considerate le seguenti interazioni: colesterolo e terapia ipolipemizzante; pressione sanguigna e terapia antipertensiva.

Le analisi sono state condotte utilizzando il programma STATA versione 8.0.

RISULTATI

La coorte analizzata è composta da 14.432 persone con diabete di tipo 2 afferenti a 157 centri di diabetologia. Nella Figura 2 è riportata la distribuzione per area geografica dei centri e delle persone che hanno partecipato allo studio. Il rapporto uomini/donne (U/D) è risultato inferiore a uno nelle regioni del Sud e superiore a uno in quelle del Nord. Questa differenza potrebbe essere dovuta semplicemente ad un differente accesso ai servizi ma, più probabilmente, riflette una reale differenza di incidenza del diabete con valori più elevati nelle donne del Sud d'Italia.

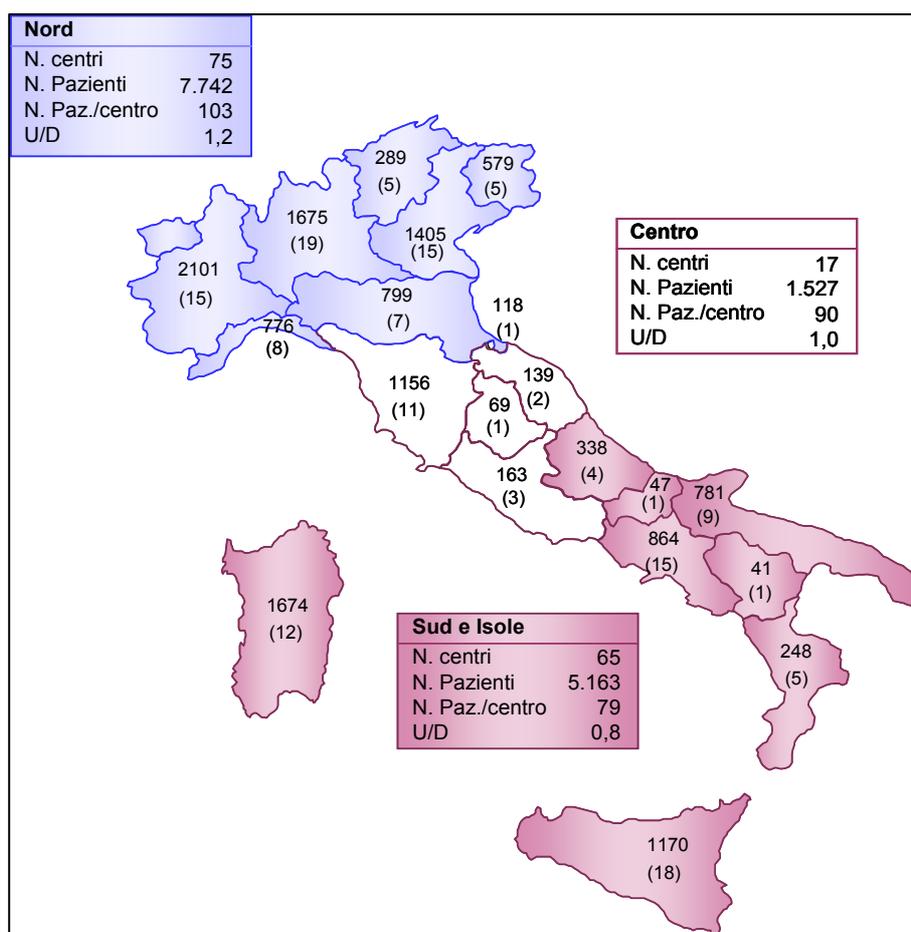


Figura 2. Distribuzione della popolazione e dei centri partecipanti (in parentesi) per regione

Centri partecipanti allo studio

I 157 centri di diabetologia che hanno partecipato allo studio, risultano abbastanza disomogenei per quanto riguarda le dimensioni: il 31% ha in carico meno di 1.000 pazienti, il 27% tra 1.000 e 2.000, circa un quarto tra 2.000 e 4.000 e l'11% è rappresentato da centri di

grandi dimensioni con più di 5.000 pazienti. Nella Figura 3 è riportata la distribuzione dei centri di diabetologia per numero di persone in carico e area geografica.

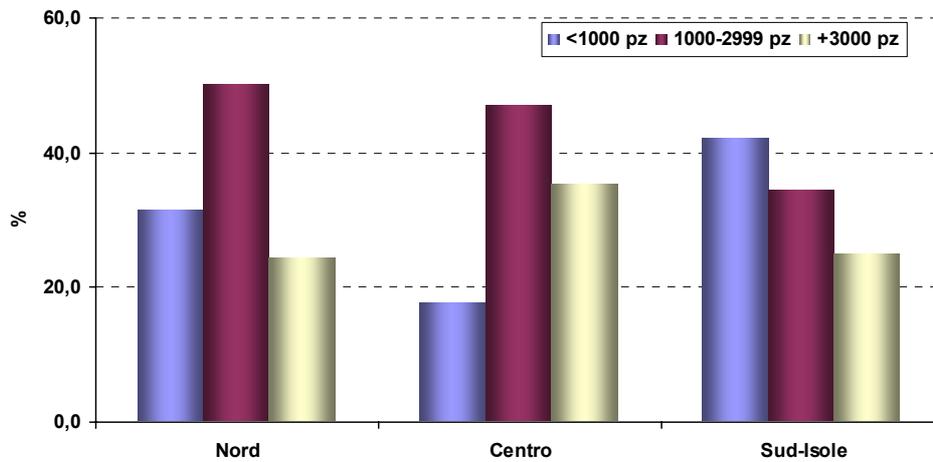


Figura 3. Distribuzione dei centri per numero di persone in carico e area geografica

Per quanto riguarda le risorse professionali disponibili, il 9% dei centri non dispone di infermieri professionali e il 48% di dietisti. Il tempo dedicato alle visite è risultato molto variabile: nel 45% dei centri, in un anno i medici dedicano mediamente alla visita di ciascun paziente meno di 60 minuti e, soltanto nel 7% dei casi, il tempo è superiore alle 3 ore. La situazione è simile nel caso degli infermieri, mentre è risultata minore l'assistenza da parte dei dietisti che, soltanto nel 14% dei servizi, dedicano in media più di un'ora all'anno alla cura di ciascun paziente diabetico. Vi è una relazione inversa tra il tempo dedicato alle visite e il numero di pazienti in carico al servizio (Figura 4): più numerosi sono i pazienti e minore è il tempo che gli operatori hanno a disposizione per assisterli (5).

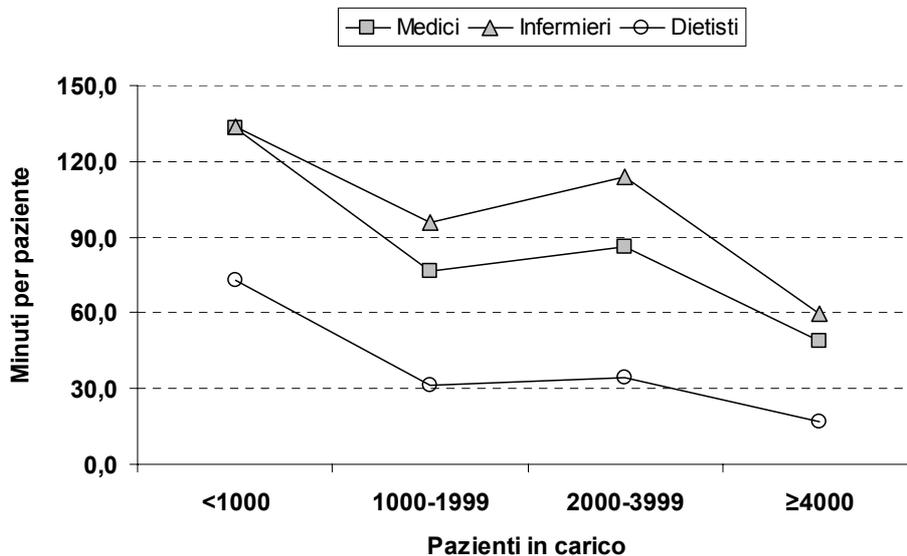


Figura 4. Tempo disponibile (minuti per paziente all'anno) per persona, da parte di medici, infermieri e dietisti rispetto al numero di persone in carico ai centri diabetologici

Popolazione in studio

Nel complesso, la popolazione analizzata è costituita da persone anziane, con una storia di diabete importante, con un controllo metabolico non ottimale (soprattutto nelle donne) e con la presenza contemporanea di più fattori di rischio cardiovascolari: ipertensione, obesità, iperlipidemia, familiarità per malattie cardiovascolari, abitudine al fumo e consumo di alcool. Nella Tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche della popolazione in studio, rilevate al momento dell'arruolamento.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione in studio

Caratteristiche	Uomini (n. 7214)	Donne (n. 7218)
Media ± ds		
Età all'arruolamento (anni)	65 ± 9	67 ± 9
Body Mass Index (kg/m ²)	28 ± 4	29 ± 5
Circonferenza vita (cm)	100 ± 11	96 ± 13
Colesterolo totale (mg/dL)	208 ± 46	221 ± 43
HDL (mg/dL)	47 ± 13	52 ± 14
LDL (mg/dL)	131 ± 36	139 ± 37
Mediana [25°-75° centile]		
Durata del diabete (anni)	7 [3-13]	8 [4-15]
Pressione sistolica (mm Hg)	140 [130-160]	150 [135-160]
Pressione diastolica (mm Hg)	80 [80-90]	80 [80-90]
Glicemia (mg/dL)	154 [129-187]	159 [130-196]
Trigliceridi (mg/dL)	130 [94-184]	136 [100-185]
Percentuale (%)		
Emoglobina glicata (>limite superiore)	73,1	78,7
HbA1c (%)		
≤6,0	26,0	19,0
6,1-7,0	25,8	25,1
7,1-9,0	35,8	39,9
>9,0	12,4	16,0
Iperensione	81,8	87,5
Ipercolesterolemia	59,8	71,5
Abitudine all'alcool	57,4	20,6
Abitudine al fumo		
fumatore attuale	19,7	7,1
ex-fumatore	34,5	5,5
Familiarità per malattie cardiovascolari	28,9	32,4
Complicanze		
macroangiopatiche	11,9	8,9
microvascolari	27,3	28,1
macroangiopatiche e microvascolari	10,3	7,5

Nella Figura 5 è riportata la distribuzione della popolazione in studio per classi di età e sesso. Il 76% dei pazienti ha un'età superiore a 60 anni, con una predominanza di donne nelle fasce di età più anziane.

Nella popolazione in studio, l'indice di massa corporea (BMI) è 28 per gli uomini e 29 per le donne; circa la metà (46%) dei partecipanti è obesa, con una prevalenza nelle donne doppia (60%) rispetto a quella negli uomini (32%). Se poi si considera la proporzione di persone in sovrappeso o francamente obesa (BMI ≥25), tale percentuale raggiunge l'82% negli uomini e l'83% nelle donne. In Figura 6 è rappresentata la prevalenza dell'obesità per area geografica. Tali dati sono in linea con i risultati di precedenti studi italiani geograficamente circoscritti,

mentre nelle indagini nord-americane condotte sui pazienti diabetici di tipo 2 la prevalenza dell'obesità è spesso assai maggiore.

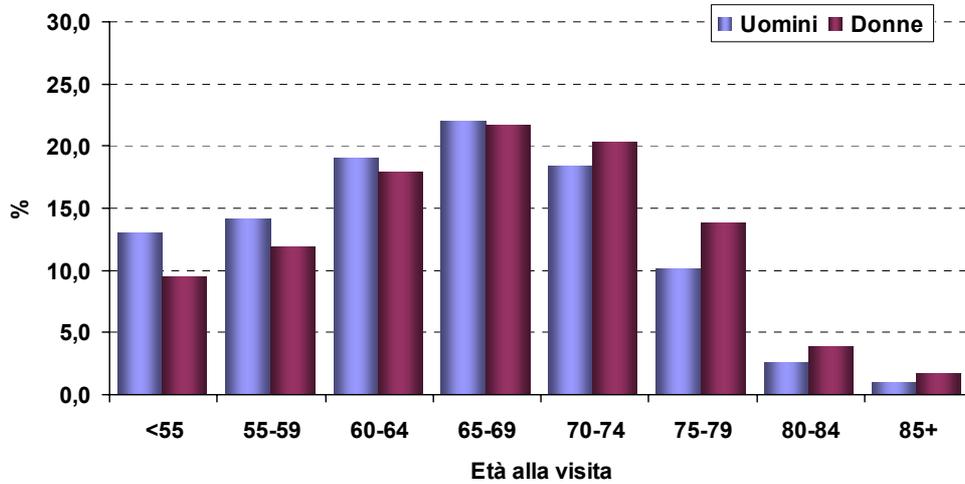


Figura 5. Distribuzione della popolazione per classi di età e sesso

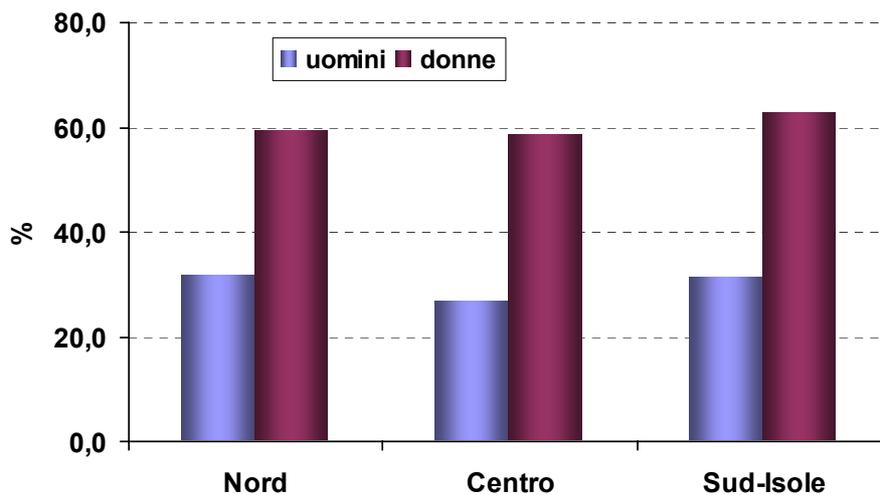


Figura 6. Percentuale di obesi per area geografica

L'elevata prevalenza di obesità tra i pazienti diabetici di tipo 2 è attesa, in quanto l'eccesso ponderale è un potente fattore di rischio per lo sviluppo di questa forma di diabete mellito. Analoghe considerazioni si possono formulare riguardo alla circonferenza della vita. Le differenze tra i sessi sono particolarmente rilevanti quando si considerino le proporzioni di coloro che superano le soglie convenzionalmente stabilite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità: 102 cm per gli uomini e 88 cm per le donne. Nella popolazione DAI il 38% degli uomini e il 73% delle donne superano tali limiti, con proporzioni simili per tutte le aree geografiche (Figura 7).

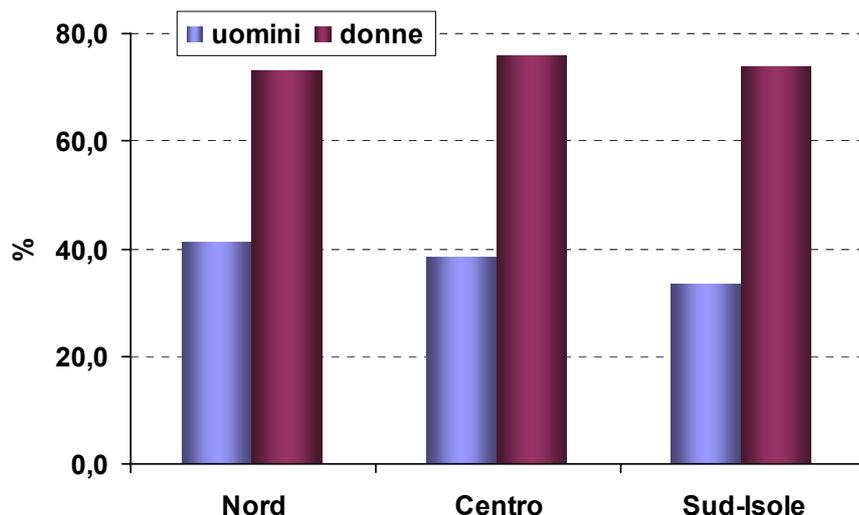


Figura 7. Proporzioni di persone con circonferenza vita >102 cm (uomini) e 88 cm (donne) per area geografica

La prevalenza di obesità è lievemente maggiore nel Sud e nelle Isole, soprattutto nel sesso femminile, a ciò non corrisponde una maggior proporzione di soggetti con elevata circonferenza della vita. Al contrario, la prevalenza di elevata circonferenza della vita è lievemente inferiore nel Sud e nelle Isole, almeno nel sesso maschile. Ciò significa che, nelle regioni meridionali, probabilmente per ragioni genetiche, la distribuzione del grasso corporeo tende ad essere più periferica, con maggior accumulo di adipe sottocutanea gluteo-femorale e minor adiposità addominale.

Il 67% della popolazione in studio è trattata con ipoglicemizzanti orali, il 10% con insulina e l'8% con una terapia combinata di insulina e ipoglicemizzanti orali, mentre il 15% è controllato con la sola dieta. La distribuzione della terapia è simile nei due sessi, per quanto la prevalenza di trattati con insulina (con o senza ipoglicemizzanti orali) sia minore negli uomini (16%) rispetto alle donne (21%); in entrambi i sessi, all'aumentare dell'età cresce la prevalenza di trattati con insulina (Figura 8).

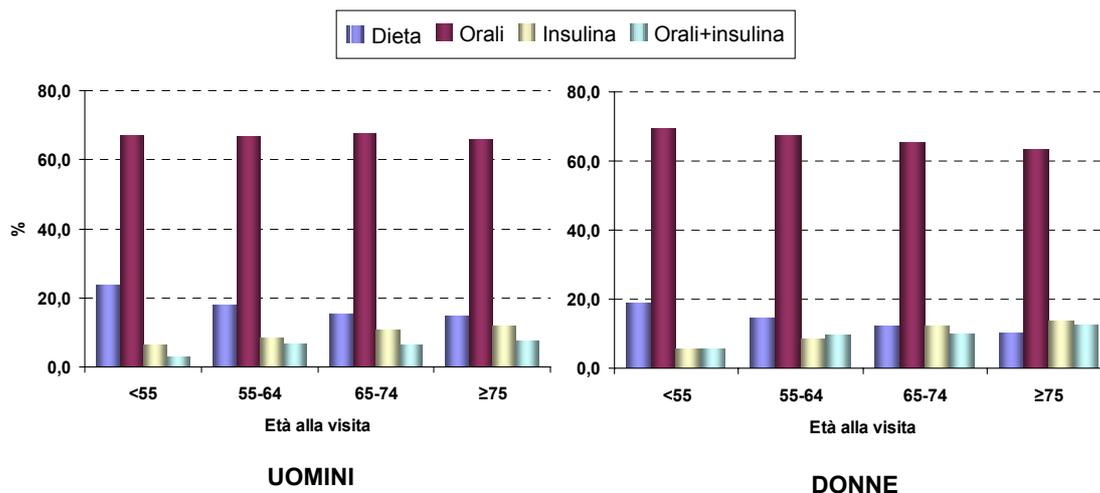


Figura 8. Distribuzione della terapia ipoglicemizzante per classi di età e sesso

Nella Figura 9 è riportata la relazione tra la terapia ipoglicemizzante e la durata del diabete mediante il grafico di tipo “box-plot”. Per ogni tipo di terapia è rappresentata la mediana (linea orizzontale all’interno del rettangolo), l’intervallo interquartile (ampiezza del rettangolo) e i valori minimi e massimi (linee verticali) della durata del diabete. Le terapie farmacologiche per il controllo glicemico sono caratterizzate da una diversa durata della malattia, lasciando presupporre che un diabete neo-diagnosticato sia inizialmente controllato con la sola dieta, per poi essere trattato farmacologicamente con ipoglicemizzanti orali ed infine con insulina.

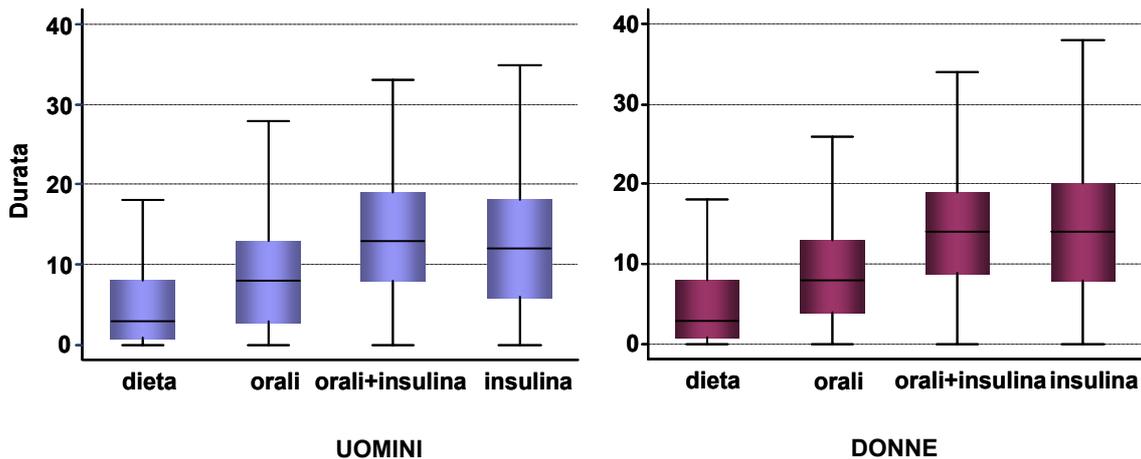


Figura 9. Distribuzione della durata del diabete per terapia ipoglicemizzante e sesso

La terapia con soli ipoglicemizzanti orali prevale al Centro (70%) rispetto al Nord (67%) e al Sud (65%), mentre la terapia insulinica sembra essere maggiormente utilizzata al Sud (13%) rispetto al resto dell’Italia (8% al Nord e 11% al Centro) (Figura 10).

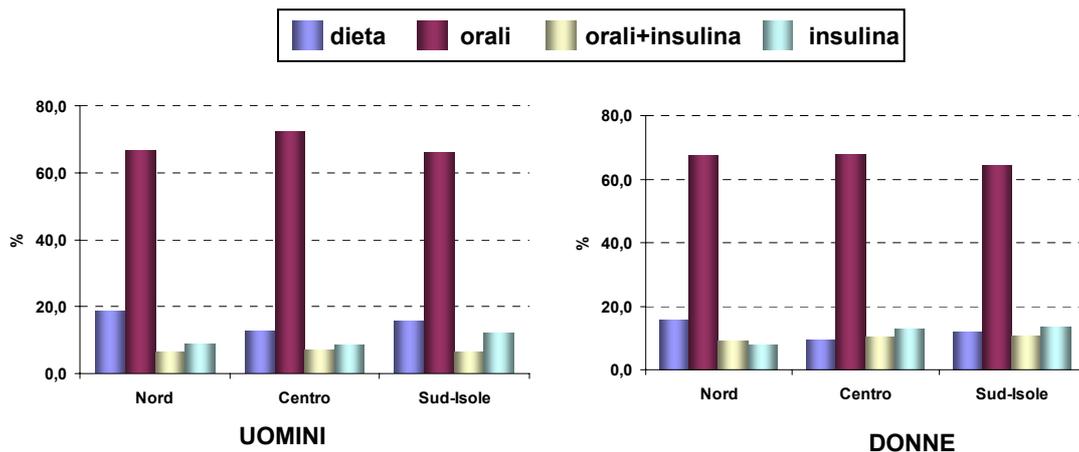


Figura 10. Prevalenza d’uso (%) della terapia ipoglicemizzante per area geografica e sesso

Il 76% dei pazienti mostra livelli di HbA1c superiori al valore massimo del range di normalità del servizio diabetologico, con valori leggermente più elevati al Centro (84%) rispetto al Nord (79%) e al Sud e Isole (69%); indipendentemente dall'area geografica, le donne mostrano una maggiore proporzione di valori HbA1c fuori del range (79%) rispetto agli uomini (73%) (Figura 11).

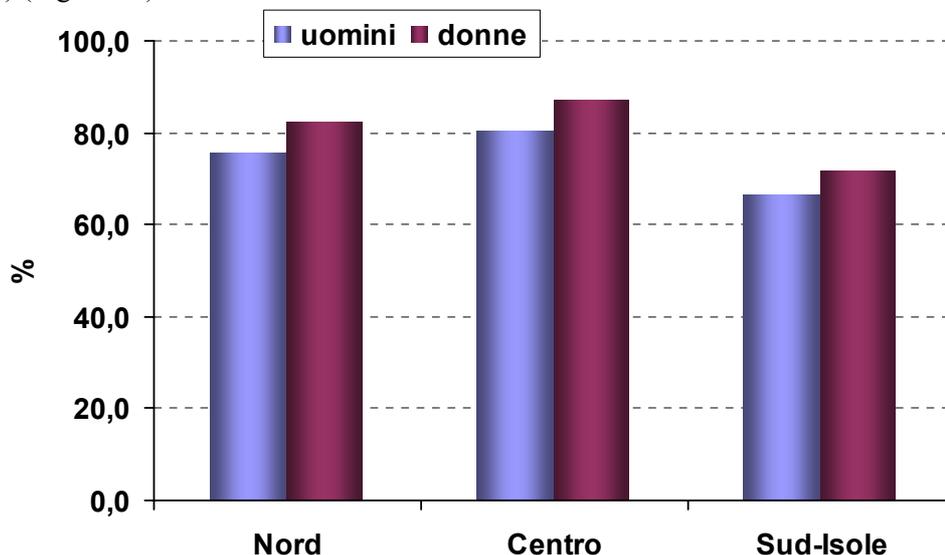


Figura 11. Proporzione di persone con valore di emoglobina glicata superiore al range di normalità per area geografica

La prevalenza di ipercolesterolemia, definita come colesterolo totale ≥ 200 mg/dL e/o trattamento con farmaci ipolipemizzanti, è elevata sia negli uomini (60%) che nelle donne (72%), con valori leggermente più bassi al Sud rispetto al resto dell'Italia (Figura 12). Un dato importante è che la percentuale di pazienti ipercolesterolemici trattati farmacologicamente è molto bassa in entrambi i sessi (22% negli uomini e 26% nelle donne) e in tutte le aree geografiche. La percentuale di trattamento più alta (30%) si osserva fra le donne afferenti ai centri diabetologici del Sud e delle Isole.

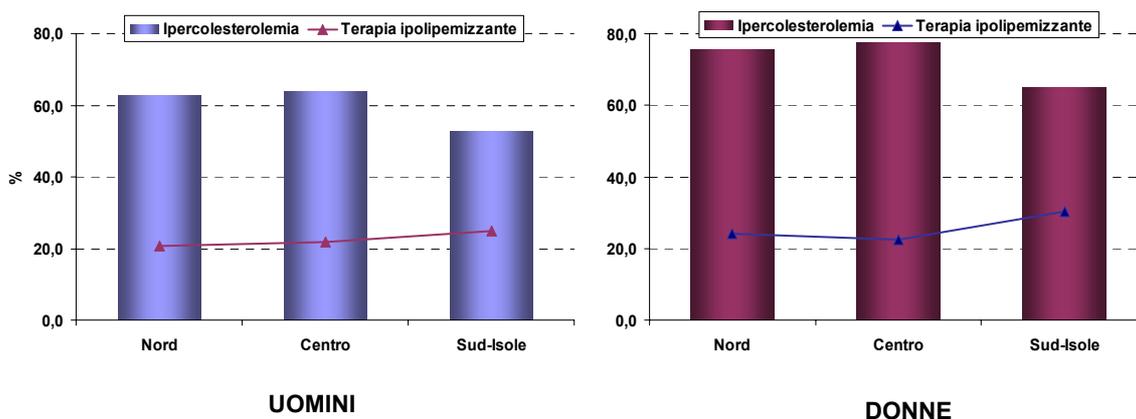


Figura 12. Prevalenza di ipercolesterolemia (%) per area geografica e percentuale di ipercolesterolemici trattati con farmaci ipolipemizzanti

Il trattamento farmacologico per il controllo dell'ipercolesterolemia è quasi interamente rappresentato dalle statine (67%) e dai fibrati (26%) (Figura 13).

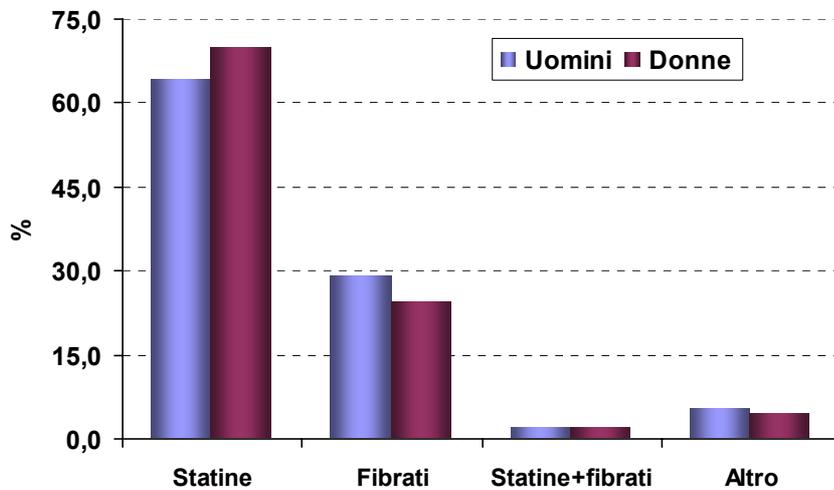


Figura 13. Distribuzione della terapia ipolipemizzante per sesso

L'ipertensione è una condizione molto diffusa nella popolazione in studio: 82% degli uomini e 88% delle donne; tra questi la proporzione di trattati è del 62% negli uomini e 72% nelle donne. I pazienti ipertesi dei servizi diabetologici del centro Italia risultano meno trattati (57%) rispetto al resto del paese (mediamente il 68%) (Figura 14).

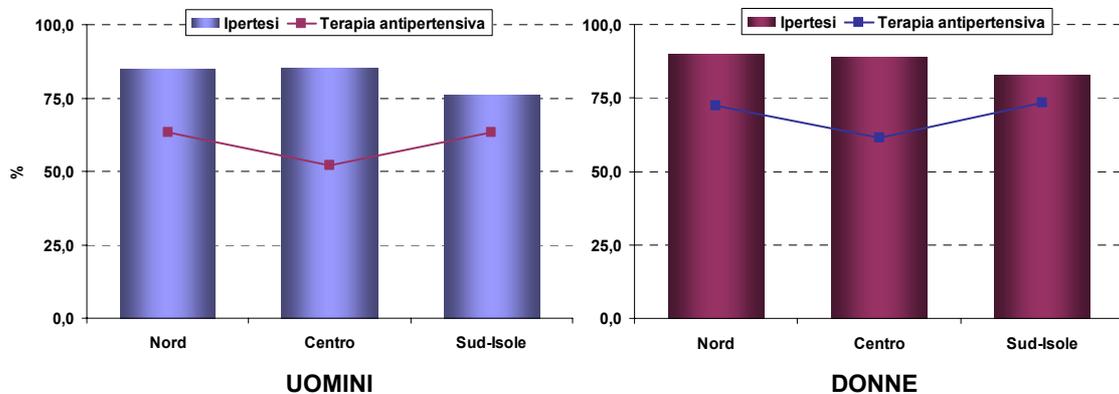


Figura 14. Prevalenza di ipertensione per area geografica e percentuale di ipertesi trattati con farmaci antipertensivi

Il 36% dei pazienti ipertesi è in trattamento con un solo farmaco, il 23% con due, il 7% con tre e meno del 2% dei pazienti viene trattato con più di tre farmaci.

Tra i pazienti in monoterapia, le categorie di farmaci più utilizzate sono gli ACE-inibitori (19%) e i calcioantagonisti (10%) (Figura 15).

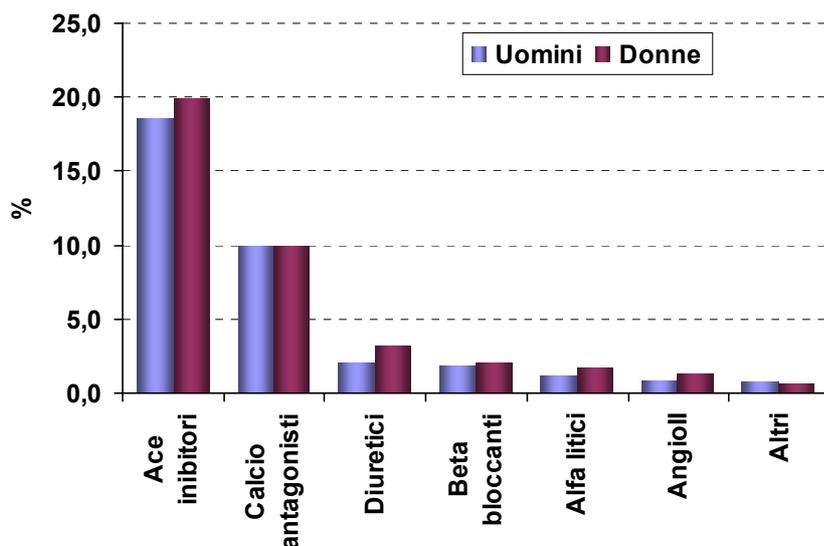


Figura 15. Proporzioni di ipertesi trattati con farmaci antipertensivi in monoterapia per principio attivo e sesso

Nonostante le raccomandazioni presenti in tutte le linee guida per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, l'abitudine al fumo è ancora ampiamente diffusa in questa coorte di pazienti diabetici: 20% negli uomini e 7% nelle donne. Le differenze tra i sessi nella proporzione dei fumatori sono assai pronunciate, come era lecito attendersi in una popolazione relativamente anziana come quella studiata. Tra gli uomini, il numero dei fumatori è simile nelle varie aree geografiche, mentre gli ex-fumatori sono più numerosi al Nord (38%) e al Centro (36%) rispetto al Sud (27%). Tra le donne, l'abitudine al fumo è meno diffusa al Sud (5%) rispetto alle altre aree geografiche (8% al Nord e 9% al Centro); contrariamente a quanto accade nel sesso maschile, le ex fumatrici (5%) sono meno numerose delle fumatrici, suggerendo la possibilità che le campagne informative e gli interventi educativi per la cessazione del fumo possano risultare meno efficaci tra le donne che tra gli uomini (Figura 16).

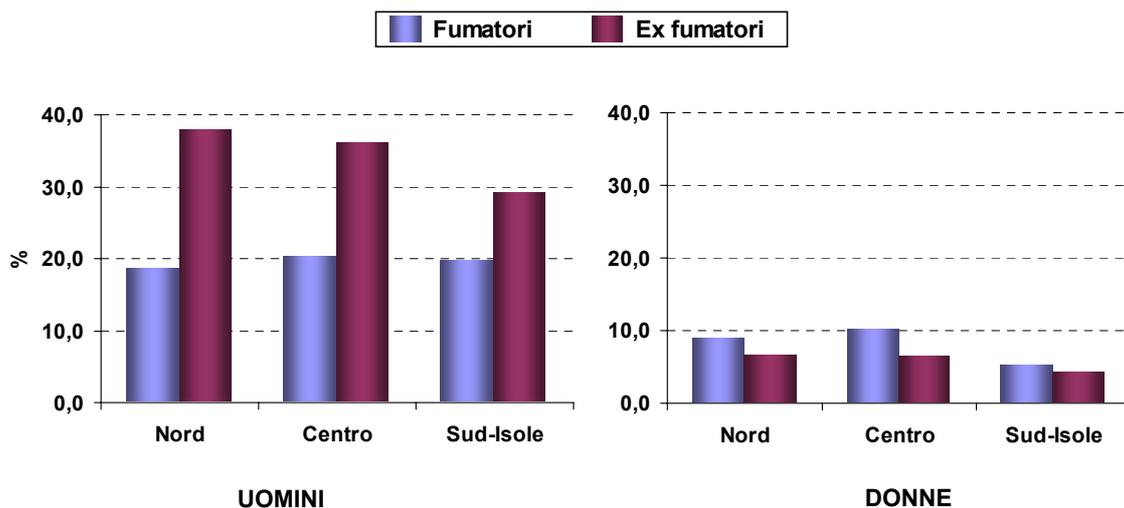


Figura 16. Percentuale di fumatori ed ex fumatori per area geografica

Per quanto riguarda il consumo di alcool emerge, come per il fumo, una marcata differenza tra sessi (57% negli uomini e 21% nelle donne) più pronunciata per i forti bevitori (>225 gr/settimana). Tra gli uomini, il consumo moderato di alcool (1-225 gr/settimana) sembra ugualmente frequente in tutte le aree geografiche (mediamente il 26%), mentre il consumo forte di alcool è più comune al Nord (38%). Tra le donne, solo una minoranza (15%) consuma quantità moderate di alcool e il consumo forte sembra relativamente raro (5%). È bene ricordare che in questo studio il consumo di alcool è riferito dal paziente ed è quindi possibile che molti di coloro che consumano quantità eccessive di alcool abbiano nascosto tale comportamento che è associato, soprattutto nel sesso femminile, ad una notevole sanzione sociale. La quantità di alcool riferita può corrispondere, almeno in alcuni casi, a quella massima percepita come socialmente accettabile. L'abuso di alcolici è quindi, verosimilmente, sottostimato (Figura 17).

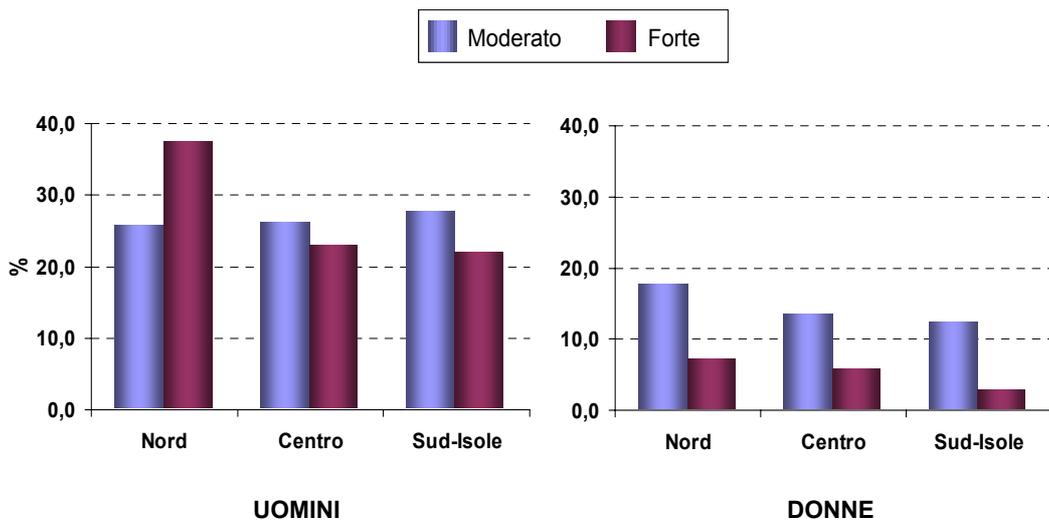


Figura 17. Consumatori di alcool (%) per area geografica

Il 37% dei pazienti è affetto da almeno una complicanza microvascolare all'arruolamento, dei quali il 29% da una sola complicanza, il 7% da due complicanze e meno dell'1% da tre. Le complicanze microvascolari più frequenti sono quelle renali fra gli uomini (25% rispetto al 19% nelle donne) e quelle oculari nelle donne (20% negli uomini e 23% nelle donne) (Figura 18).

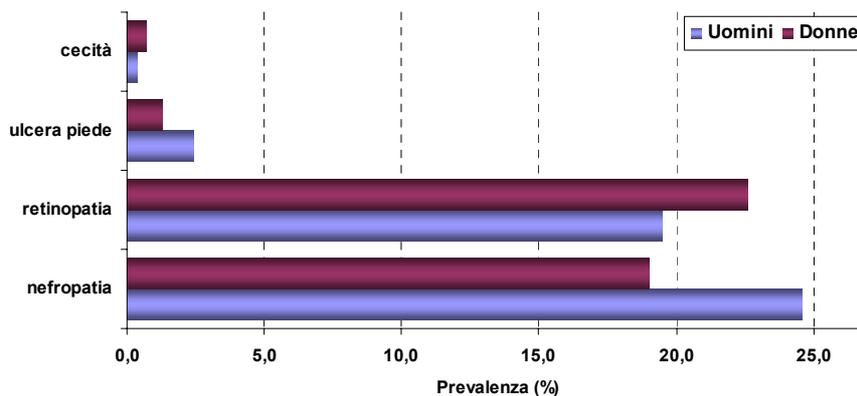


Figura 18. Prevalenza delle complicanze microvascolari per sesso

Le complicanze microvascolari in generale mostrano una prevalenza maggiore al Sud (42%) rispetto al Nord (34%) e al Centro (33%) (Figura 19).

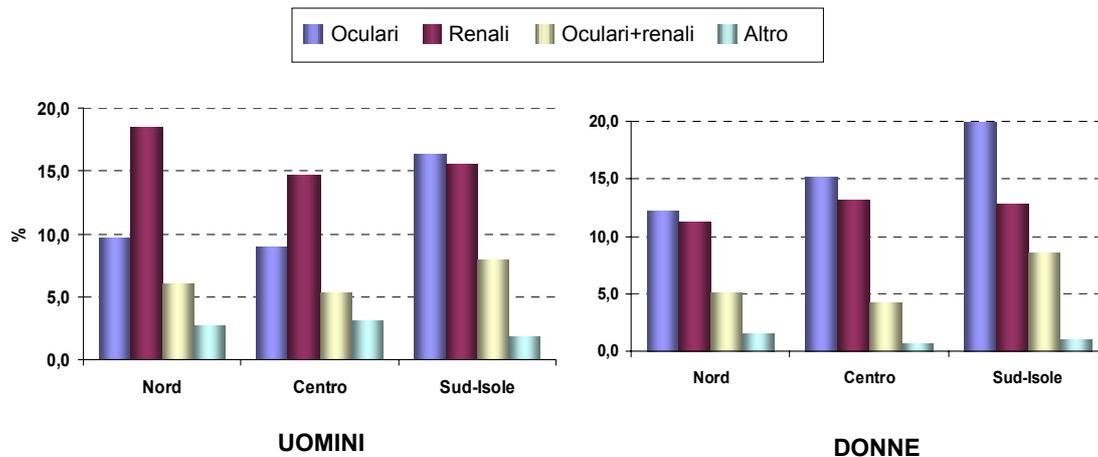


Figura 19. Percentuale degli individui con complicazioni microvascolari per area geografica

Analizzando in particolare le complicanze nefrologiche, si può osservare come gli uomini con microalbuminuria (15%) sono ugualmente rappresentati nelle tre aree geografiche, mentre quelli con proteinuria sono maggiormente prevalenti al Nord (10%) e al Sud (9%) rispetto al Centro (6%). Nelle donne invece la microalbuminuria mostra una prevalenza maggiore al Centro (14%) e al Sud (15%), mentre la proteinuria ha un andamento simile a quello osservato negli uomini (Figura 20).

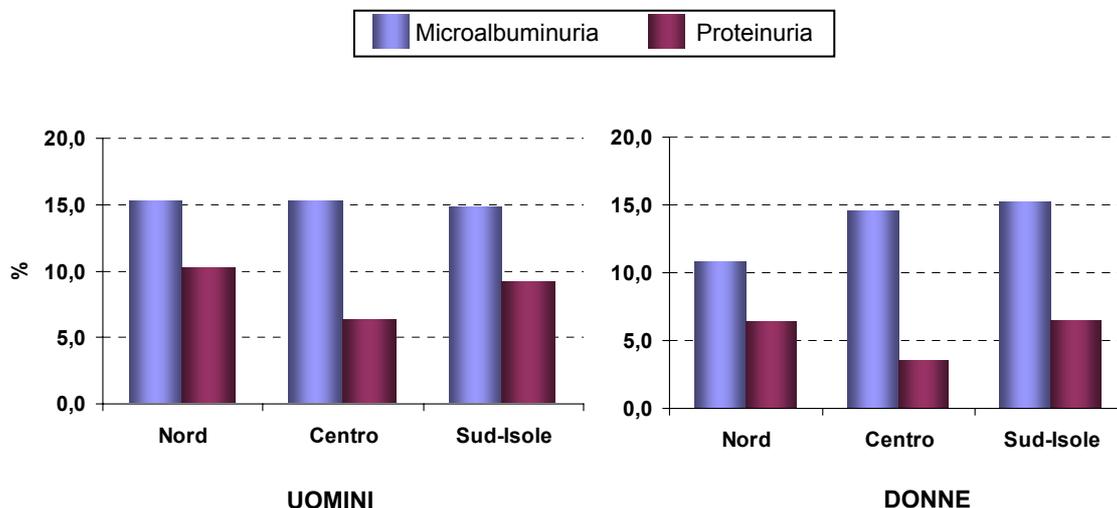


Figura 20. Percentuale degli individui con microalbuminuria e proteinuria per area geografica

Prevalenza delle complicanze macroangiopatiche

Alla prima visita, 2.788 persone (19,3%) presentavano una o più complicanze macroangiopatiche (22,2% negli uomini e 16,4% nelle donne). Nella Figura 21 è riportata in dettaglio la prevalenza delle diverse complicanze macroangiopatiche per sesso. La prevalenza di cardiopatia ischemica è 8,3% negli uomini e 10,3% nelle donne, di infarto del miocardio da solo o con interventi di rivascularizzazione è 10,8% negli uomini e 3,9% nelle donne, di ictus è 3,4 negli uomini e 2,6% nelle donne (6,7).

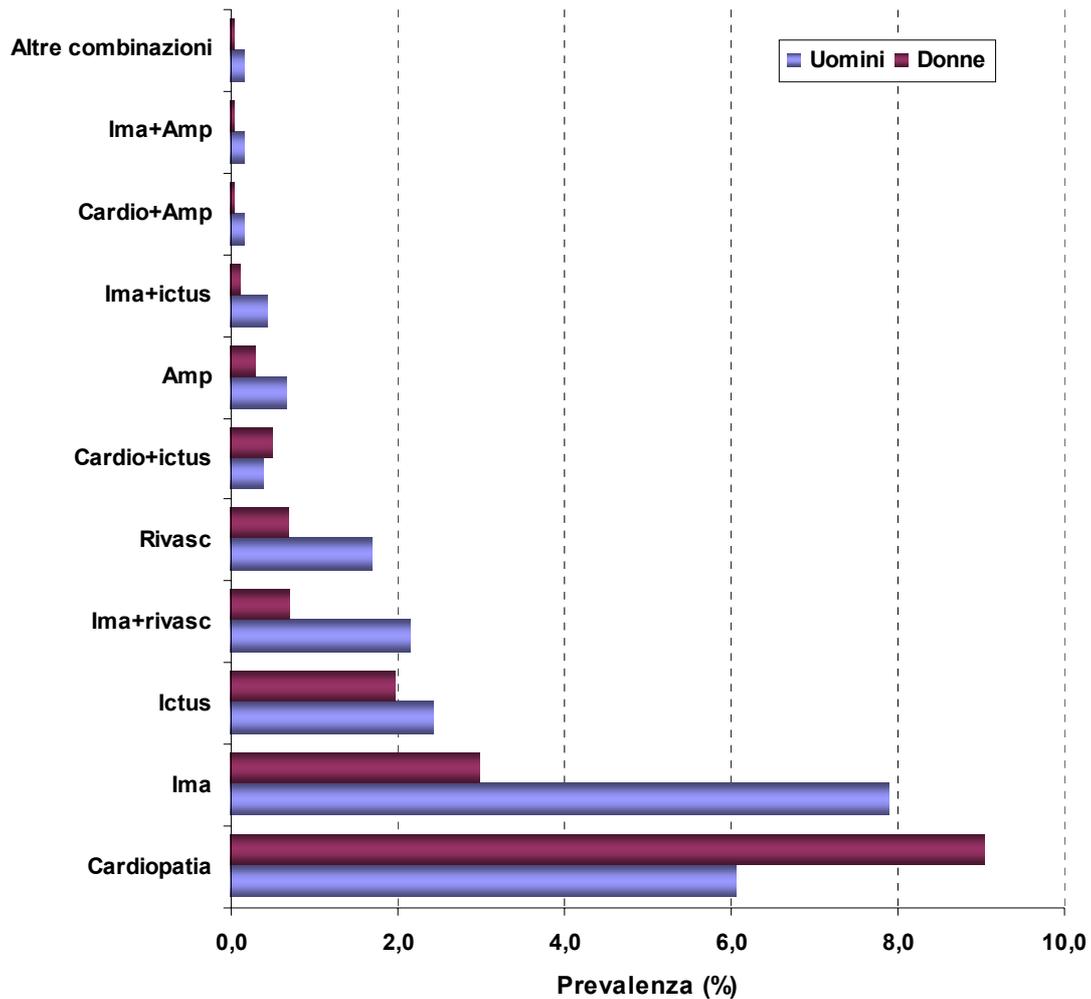


Figura 21. Prevalenza delle complicanze macroangiopatiche per sesso

La prevalenza delle complicanze macroangiopatiche aumenta all'aumentare dell'età raggiungendo il 29,8% nella classe 80-84 anni negli uomini e il 28,2% nella classe sopra gli 85 anni nelle donne (Figura 22). Analizzando l'andamento della prevalenza per età dei singoli eventi si osserva che sia negli uomini che nelle donne la cardiopatia, rispetto alle altre

complicanze, è fortemente associata all'età. La prevalenza di infarto del miocardio è più elevata negli uomini rispetto alle donne in tutte le classi di età. La diminuzione della prevalenza di infarto del miocardio e cardiopatia negli uomini con età superiore a 75 anni è probabilmente dovuta ad un aumento, per questa classe di età, della mortalità causa-specifica. La prevalenza di ictus risulta essere più alta negli uomini rispetto alle donne in particolare nelle fasce di età più giovani (inferiore a 65 anni) e in quelle più anziane (maggiori di 85 anni).

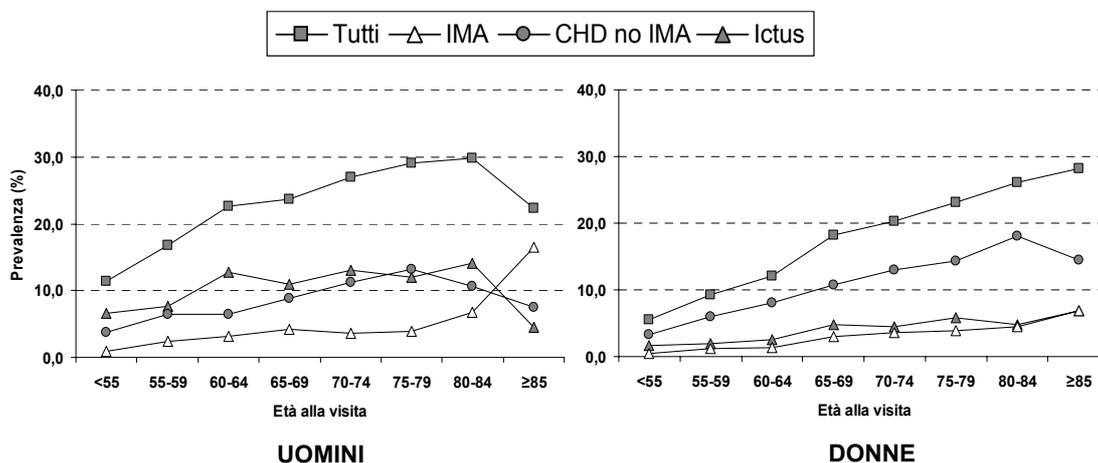


Figura 22. Prevalenza delle complicanze macroangiopatiche per classi di età e sesso

Negli uomini la prevalenza delle complicanze macroangiopatiche è lievemente minore al Sud (20,8%) rispetto al Centro (23,1%) e al Nord (22,8%). Anche CHD e ictus hanno una minore prevalenza al Sud rispetto al Centro-Nord che mostrano dati sovrapponibili. Al contrario, gli eventi coronarici escluso IMA (CHD no IMA) mostrano una prevalenza maggiore al Sud, intermedia al Nord e minore al Centro. Nelle donne la prevalenza delle complicanze macroangiopatiche è inferiore al Centro (12,9%) rispetto al Sud (16,7%) e al Nord (17,0%) e lo stesso per la prevalenza di IMA e CHD no IMA. La prevalenza dell'ictus è sovrapponibile in tutti e tre i gruppi (Figura 23).

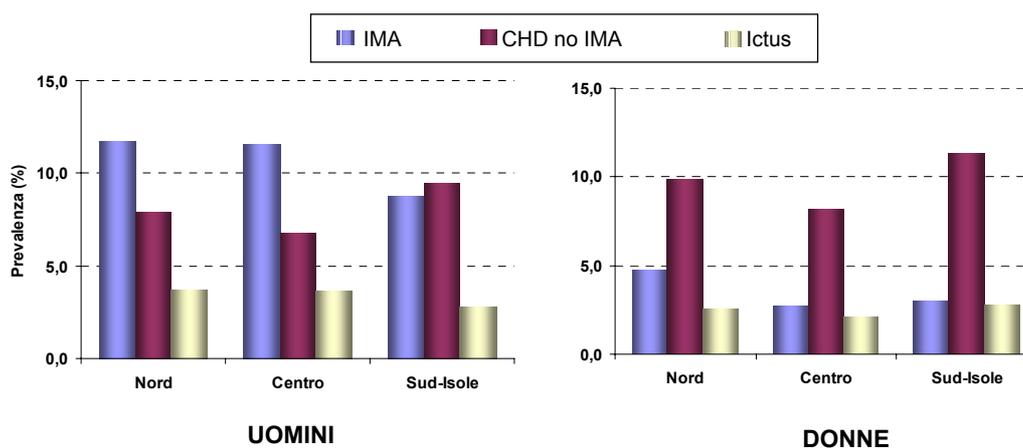


Figura 23. Prevalenza delle complicanze macroangiopatiche per area geografica e sesso

Negli uomini la proporzione di pazienti affetti da più complicanze macroangiopatiche (eventi multipli) è simile a quella dei pazienti affetti da una sola complicanza (eventi singoli), in ogni fascia di età; mentre nelle donne la prevalenza di eventi singoli è circa doppia di quella di eventi multipli in tutte le fasce di età (Figura 24).

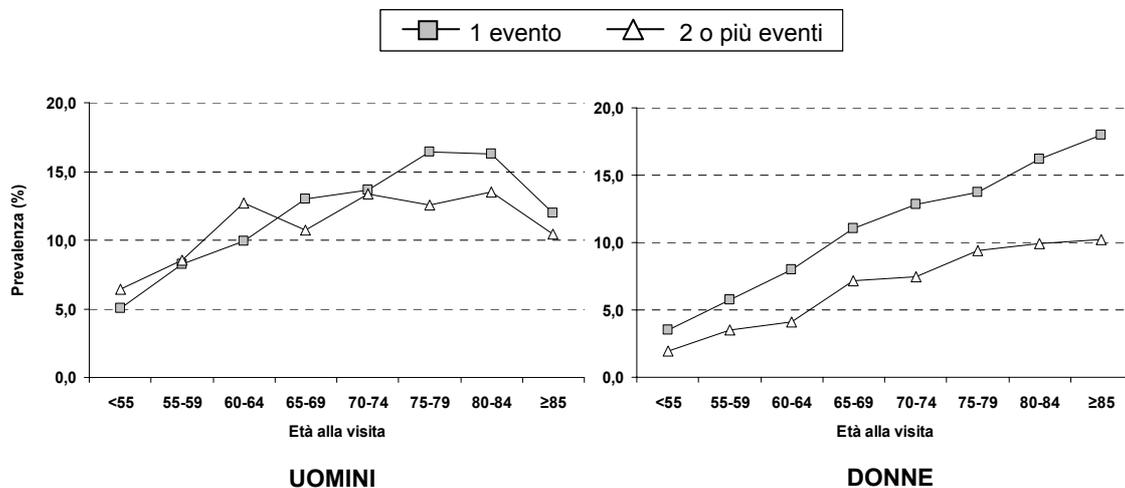


Figura 24. Prevalenza di eventi singoli o multipli delle complicanze macroangiopatiche per classi di età e sesso

La relazione tra prevalenza di macroangiopatie ed alcuni fattori di rischio è riportata nelle Figure 25 e 26. Sia negli uomini che nelle donne la prevalenza di complicanze macrovascolari è maggiore nei soggetti con ipertensione e familiarità per malattie cardiovascolari; mentre c'è una maggiore prevalenza di macroangiopatia nei non fumatori, probabilmente dovuta al fatto che la diagnosi del diabete ha portato ad un cambiamento di stile di vita. Questa inversione nei valori delle prevalenze non si osserva per l'ipertensione che risulta un fattore di rischio più difficile da modificare.

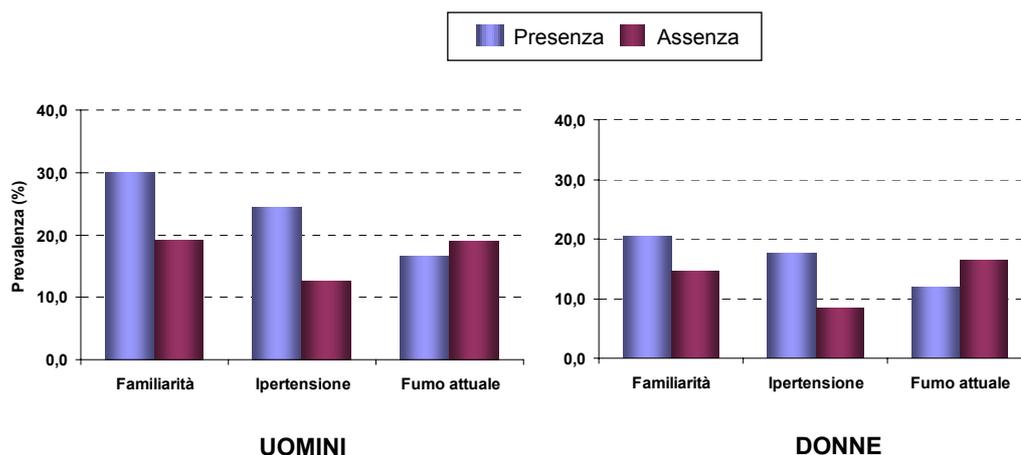


Figura 25. Prevalenza di complicanze macroangiopatiche in relazione alla presenza/assenza di ipertensione, familiarità per malattie cardiovascolari e abitudine al fumo per sesso

Nella Figura 26 è riportato l'andamento della prevalenza per quartile di BMI, colesterolo HDL e trigliceridemia. Come atteso, i valori più alti di prevalenza sono associati a valori più alti di trigliceridemia e più bassi di HDL, sia negli uomini che nelle donne. Per quanto riguarda la relazione con il BMI, negli uomini sembra abbastanza costante in tutte le classi, mentre nelle donne c'è un leggero aumento della prevalenza nei quartili inferiori di BMI il che riflette, probabilmente, un migliore controllo del peso nelle pazienti con diagnosi di macroangiopatia.

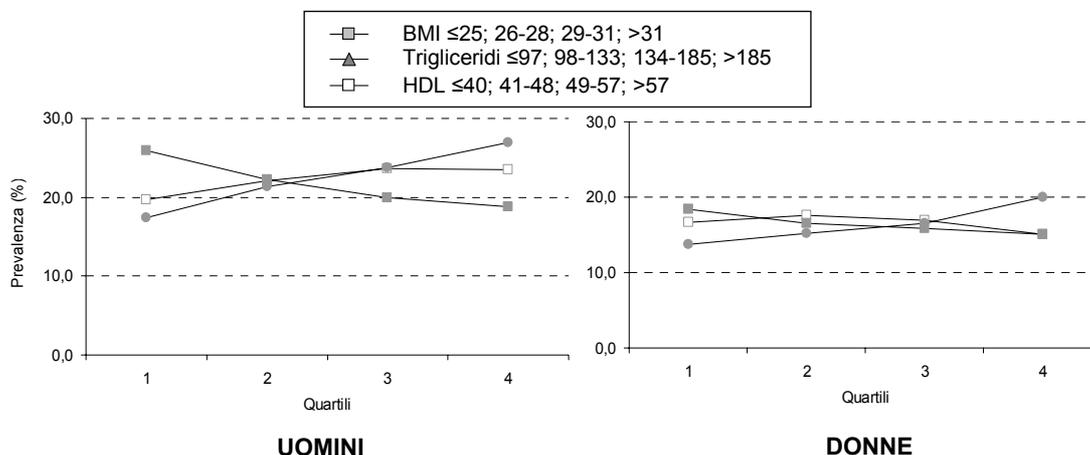


Figura 26. Prevalenza di complicanze macroangiopatiche in relazione al BMI, alla trigliceridemia e al HDL per sesso

Studio di incidenza delle complicanze macroangiopatiche

Incidenza degli eventi cardiovascolari

Lo studio di incidenza è stato condotto su un totale di 11.644 pazienti (5.612 uomini e 6.032 donne) che, al momento dell'arruolamento, risultavano privi di un qualunque tipo di evento macroangiopatico in studio.

Ogni paziente incluso è stato seguito per almeno un anno e il 56% della coorte è stato seguito per tutto il periodo di follow-up. Il tempo di osservazione totale è stato di 29.069 anni, corrispondente ad una media di 2,5 anni per persona.

Nei quattro anni di osservazione, si sono verificati in totale 1.095 eventi, 571 fra gli uomini e 524 fra le donne. Gli eventi più frequenti sono stati le cardiopatie ischemiche, seguite da episodi di IMA e di ictus. Nonostante il periodo di follow-up relativamente breve, 101 persone hanno sperimentato un secondo evento durante il periodo in studio, e di queste, 11 hanno sperimentato un ulteriore evento. In totale si sono verificati 111 decessi per gli eventi in studio.

Durante i quattro anni di osservazione, si sono verificati in totale 881 eventi di CHD, con un corrispondente tasso di incidenza standardizzato per età di 28,8 x1000 anni-persona (IC 95% 25,4-32,3) negli uomini e di 23,3 (IC 95% 20,2-26,4) nelle donne. Tuttavia in questo studio si è riscontrato un tasso di incidenza di CHD più basso che in precedenti studi (8,9). Gli episodi di IMA, i CHD maggiori (IMA, interventi di rivascularizzazione e cardiopatia ischemica fatale) e gli eventi fatali sono significativamente più frequenti negli uomini (Tabella 2).

Tabella 2. Tasso di incidenza degli eventi cardiovascolari (I x 1000: incidenza per 1000 anni persona) standardizzato per età

Eventi	Uomini (13.837 anni-persona)			Donne (15.232 anni persona)			p
	n	I x 1000	IC 95%	n	I x 1000	IC 95%	
Cardiopatía ischemica	241	15,7	13,1-18,2	318	17,6	14,9-20,3	0,06
IMA	164	10,3	8,3-12,3	88	4,7	3,3-6,1	<0,001
Ictus	96	5,5	4,2-6,8	92	6,3	4,5-8,2	0,12
Amputazioni	36	2,3	1,4-3,1	12	0,5	0,2-0,8	<0,001
Eventi Fatali	66	4,4	3,2-5,5	45	2,5	1,6-3,4	<0,01
Rivascolarizzazioni	51	3,5	2,4-4,7	38	1,8	1,1-2,5	0,05
Coronarici maggiori	208	13,1	10,9-15,4	114	5,8	4,3-7,2	<0,001
Tutti gli eventi	571	35,7	32,0-39,4	524	29,8	26,2-33,4	<0,001

L'incidenza di ictus evidenzia come gli eventi cerebrovascolari nel diabete siano, seppur di poco, maggiormente a carico del sesso femminile. Dal confronto con dati riportati dalle Linee Guida Spread 2005 (10), risulta in questa coorte di diabetici una frequenza da 2 a 3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

L'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari aumenta con l'età, ed è massima tra 70 e 80 anni. In particolare, per gli eventi coronarici si accentua il divario fra i sessi nella fascia di popolazione ultrasettantenne (Figura 27).

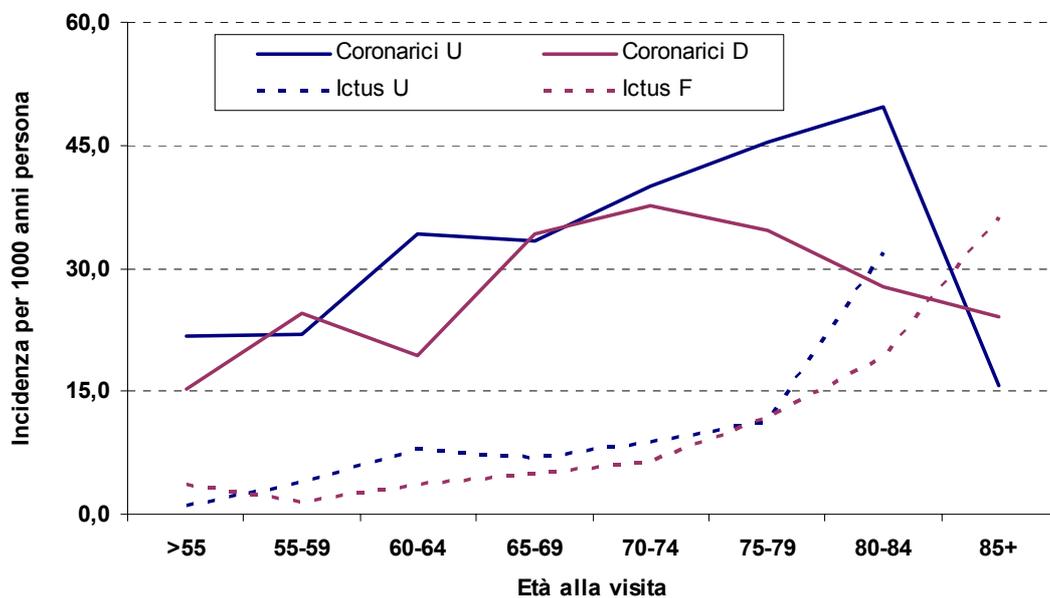


Figura 27. Tasso di incidenza (per 1000 anni-persona) di eventi cardiovascolari per classi di età e sesso

Descrizione dei fattori di rischio

In questa sezione è riportata la descrizione della coorte (11.644 persone) priva di eventi macroangiopatici all'arruolamento e dei principali fattori di rischio delle complicanze macroangiopatiche.

Nella Tabella 3 sono sintetizzate le caratteristiche all'arruolamento della popolazione in studio.

Tabella 3. Caratteristiche della popolazione senza eventi macroangiopatici all'arruolamento

Caratteristiche	Uomini (n. 5612)	Donne (n. 6032)
Media ± ds		
Età all'arruolamento (anni)	64 ± 9	66 ± 9
Body mass index (kg/m ²)	28 ± 4	29 ± 5
Circonferenza vita (cm)	100 ± 11	96 ± 13
Colesterolo totale (mg/dL)	207 ± 47	220 ± 43
HDL (mg/dL)	48 ± 13	52 ± 14
LDL (mg/dL)	131 ± 35	139 ± 37
Mediana [25°-75° centile]		
Durata del diabete (anni)	7 [3-13]	8 [3-14]
Pressione sistolica (mm Hg)	140 [130-160]	150 [135-160]
Pressione diastolica (mm Hg)	80 [80-90]	80 [80-90]
Glicemia (mg/dL)	153 [129-186]	158 [130-194]
Trigliceridi (mg/dL)	127 [91-181]	134 [99-183]
Percentuale (%)		
Emoglobina glicata (>limite superiore)	72,2	77,9
HbA1c (%)		
≤6,0	27,5	20,0
6,1-7,0	26,2	25,4
7,1-9,0	34,5	39,3
>9,0	11,8	15,3
Iperensione	79,6	86,3
Ipercolesterolemia	58,1	71,4
Terapia ipoglicemizzante		
Dieta	18,6	14,0
Orali	67,4	67,1
Insulina	8,3	9,7
Orali+Insulina	5,7	9,1
Abitudine all'alcool	58,3	20,9
Abitudine al fumo		
fumatore attuale	21,1	7,5
ex-fumatore	31,2	5,1
Familiarità per malattie cardiovascolari	26,0	30,8
Complicanze microvascolari	35,1	33,6

Il 52% dei pazienti sono donne, più della metà ha un'età superiore a 65 anni e questa proporzione raggiunge quasi il 60% nelle donne (Tabella 4).

Tabella 4. Distribuzione della popolazione senza eventi macroangiopatici all'arruolamento per età e sesso

Età all'arruolamento	Uomini	Donne	Totale (%)
<55	830	641	1471 (12,6)
55-64	1910	1903	3813 (32,7)
65-74	2176	2444	4620 (39,7)
≥75	696	1044	1740 (14,9)
Totale	5612	6032	11644

Come era da attendersi, l'età dei pazienti e la durata del diabete sono fortemente correlate, infatti al crescere dell'età aumenta la durata del diabete. La durata del diabete nei pazienti con età superiore a 75 anni è tre volte quella dei pazienti con età inferiore a 55 anni (Figura 28).

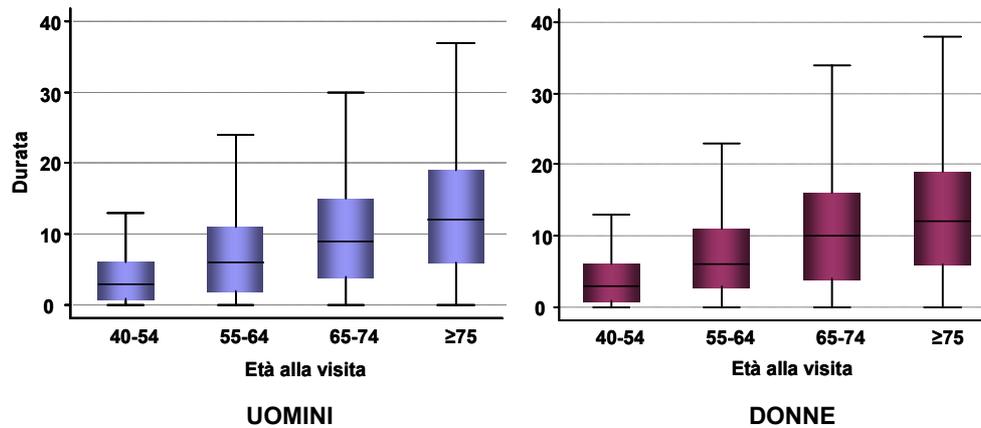


Figura 28. Distribuzione della durata del diabete per classi di età e sesso

La popolazione presenta elevati valori di adiposità viscerale, infatti oltre la metà ha una circonferenza vita superiore al limite (102 cm per gli uomini e 88 cm per le donne). Il BMI e la circonferenza vita mostrano una correlazione positiva sia negli uomini che nelle donne (Figura 29), infatti i pazienti con valori di circonferenza vita superiore al limite di normalità hanno valori mediани di BMI superiore a 30, e una frequenza di obesità del 64% negli uomini e 76% nelle donne (11).

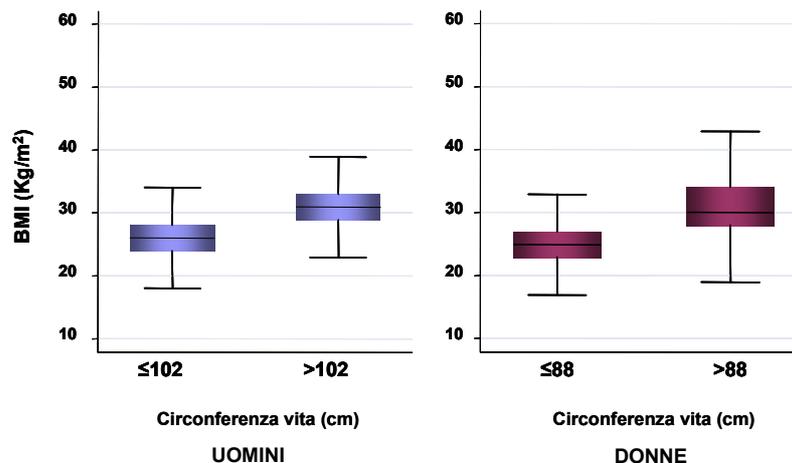


Figura 29. Distribuzione del BMI per circonferenza vita e sesso

La relazione tra età, obesità e adiposità viscerale mostra invece una relazione differente per genere; infatti, sia la proporzione di donne obese che la proporzione di donne che superano il limite di 88 cm di circonferenza vita diminuisce con l'età, mentre nei maschi questo si osserva solo per gli obesi (Figura 30).

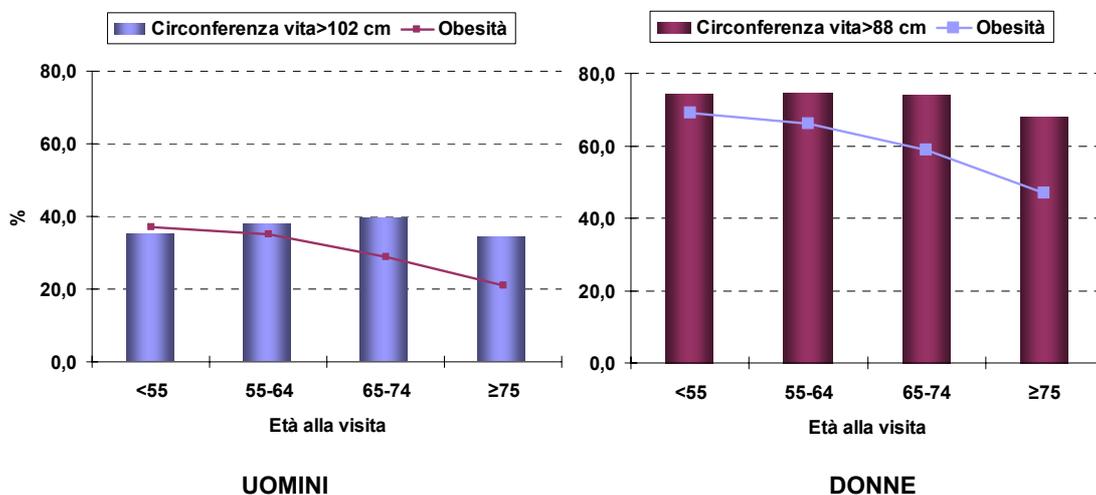


Figura 30. Proporzione degli individui obesi e con circonferenza vita elevata per classi di età e sesso

Il fattore di rischio cardiovascolare più diffuso è l'ipertensione (83%), seguito da ipercolesterolemia (65%) e obesità (46%). Il 95% della coorte (92% degli uomini e 98% delle donne) presenta almeno uno di questi fattori di rischio, mentre il 16% degli uomini e il 39% delle donne li presenta tutti e tre (Figura 31).

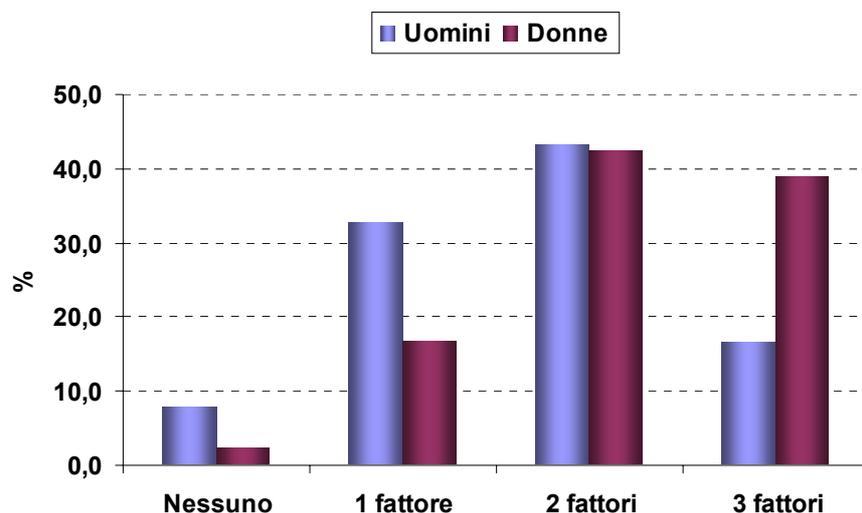


Figura 31. Distribuzione del numero di fattori di rischio (obesità, ipertensione e ipercolesterolemia) per classi di età e sesso

Al crescere dell'età aumenta la proporzione di ipertesi in entrambi i sessi (Figura 32). Il 37% di ipertesi (44% fra gli uomini, 31% fra le donne) non viene trattato con farmaci. È interessante notare come all'aumentare dell'età cresca però la quota di pazienti ipertesi trattati, anche se questa quota negli uomini ultrasettantacinquenni raggiunge appena il 50%, e nelle donne supera di poco il 70%.

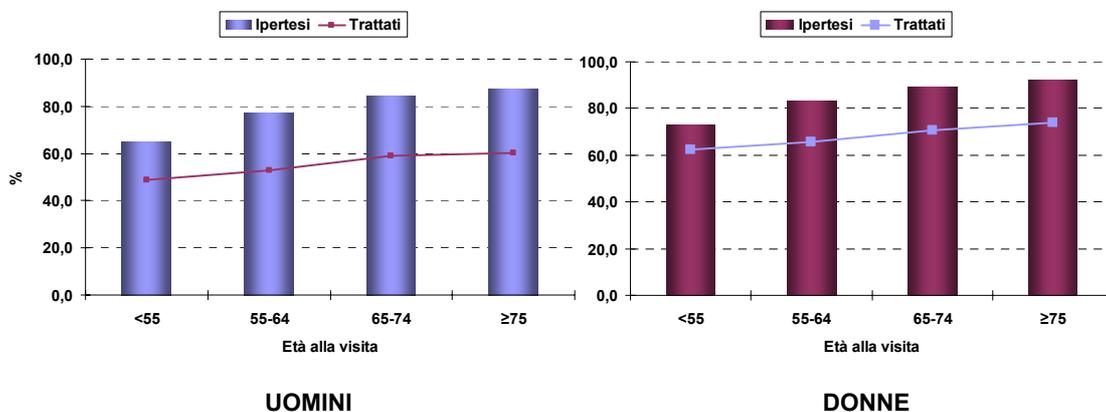


Figura 32. Proporzioni degli individui con ipertensione e in trattamento con farmaci antipertensivi per classi di età e sesso

Complessivamente le donne, rispetto agli uomini, hanno condizioni di salute peggiori e un peggior profilo lipidico. Il 75% degli uomini e l'87% delle donne hanno problemi di assetto lipidico, ovvero possiedono valori dei trigliceridi e/o del colesterolo HDL e/o colesterolo totale fuori controllo.

L'assetto lipidico sembra migliorare con l'avanzare dell'età, soprattutto per i livelli di trigliceridi e di colesterolo HDL in entrambi i sessi, e di colesterolo totale negli uomini (Figura 33).

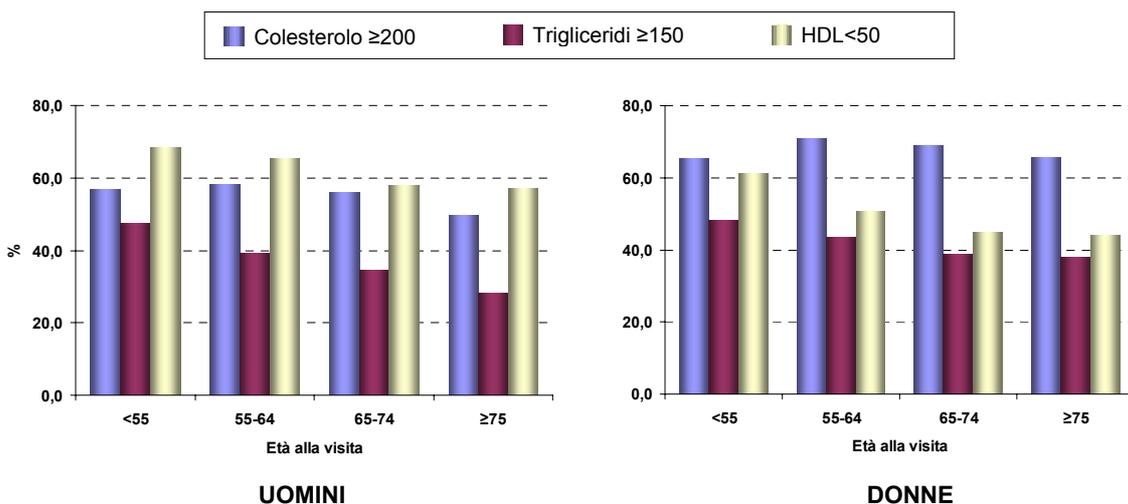


Figura 33. Assetto lipidico (colesterolo, trigliceridi e HDL) per classi di età e sesso

Il livello di trigliceridi e di colesterolo totale sono correlati tra loro, in entrambi i sessi. Nei pazienti con il livello di trigliceridi ≥ 150 mg/dL il colesterolo totale è in media più elevato di circa 20 mg/dL rispetto alla popolazione con valori di trigliceridi inferiori (Figura 34).

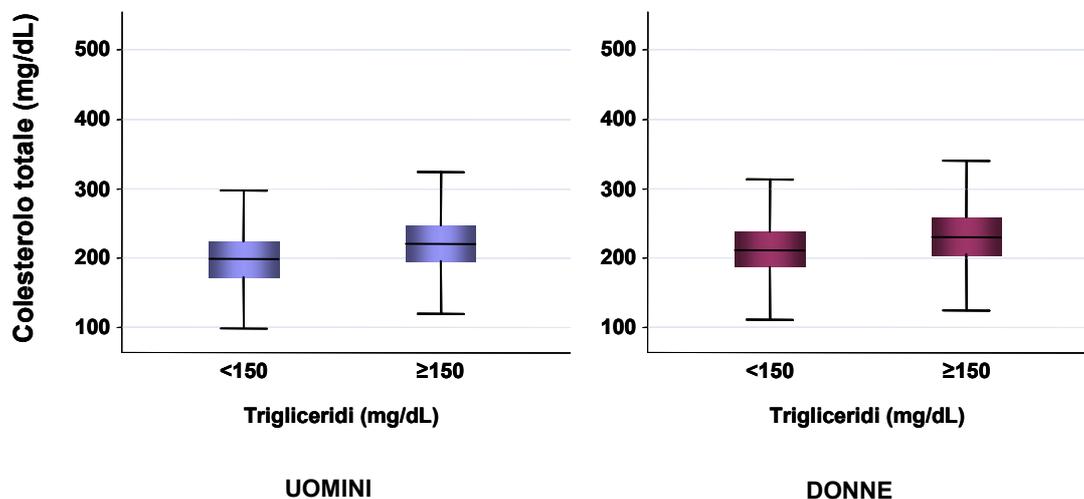


Figura 34. Distribuzione del colesterolo totale per livello di trigliceridi e sesso

La proporzione di pazienti con ipercolesterolemia è stabile nelle donne e diminuisce lentamente negli uomini all'avanzare dell'età. È interessante notare, che nella popolazione di pazienti diabetici con elevati livelli di colesterolo rimane molto bassa la proporzione di soggetti trattati con ipolipemizzanti, infatti il 79% dei pazienti con un livello di colesterolo ≥ 200 mg/dL non assume farmaci per il controllo lipidico (l'83% negli uomini e il 76% nelle donne). Il trattamento ipolipemizzante diminuisce all'aumentare dell'età negli uomini, mentre nelle donne si rileva un lieve aumento nelle classi centrali di età (Figura 35).

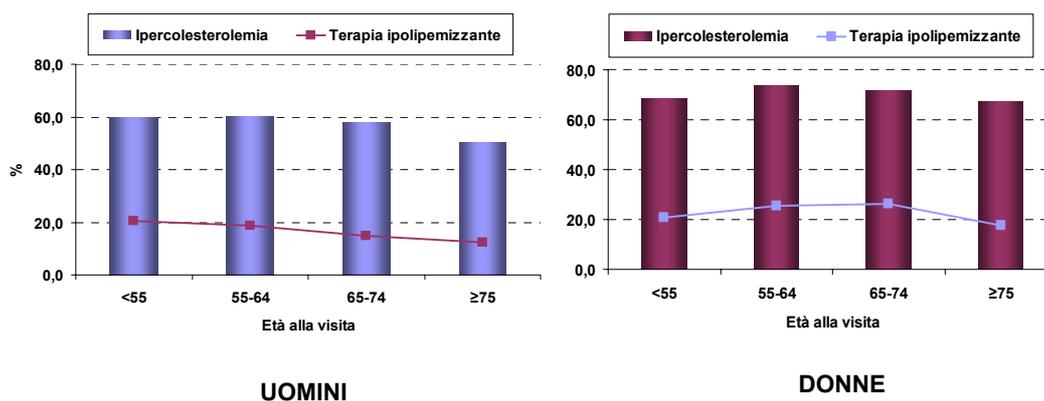


Figura 35. Proporzioni degli individui con ipercolesterolemia e in trattamento con farmaci ipolipemizzanti per classi di età e sesso

Come atteso, il consumo di alcool e l'abitudine al fumo sono maggiormente diffusi fra gli uomini. Negli uomini la proporzione di fumatori è praticamente stabile (poco superiore al 50%) fino a 74 anni per poi mostrare un lieve decremento, mentre il consumo di alcool cresce lentamente con l'età. Nelle donne, il consumo di alcool ha un andamento simile a quello osservato negli uomini, mentre è più netto il decremento della proporzione di fumatrici all'aumentare dell'età: dal 23% nelle donne con età inferiore a 55 anni al 7% in quelle con età superiore a 75 anni (Figura 36).

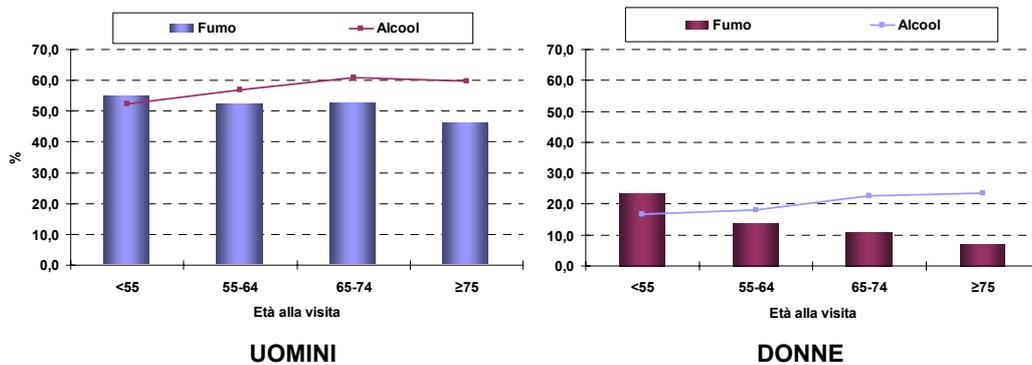


Figura 36. Proporzione di fumatori e consumatori di alcool per classi di età e sesso

Il 75% della coorte ha un livello di emoglobina glicata superiore al valore massimo del range di normalità del centro. Il 16% dei pazienti non fa uso di farmaci per il controllo glicemico ed il 44% di essi riesce a tenere sotto controllo il livello di emoglobina glicata con la sola dieta; la maggioranza dei pazienti viene trattata con soli ipoglicemizzanti orali, mentre il 16% viene trattato con insulina (con o senza ipoglicemizzanti orali). Il trattamento insulinico è somministrato alle persone con un più alto livello di glicemia e di emoglobina glicosilata (Figura 37), ed è associato ad una durata più lunga della patologia, in media 13 anni, rispetto alle persone non trattate con ipoglicemizzanti, in cui la durata media è di 3 anni. Naturalmente questa relazione è solo un indicatore di gravità della malattia, più il paziente è scompensato più le cure per il controllo glicemico sono specifiche e complesse.

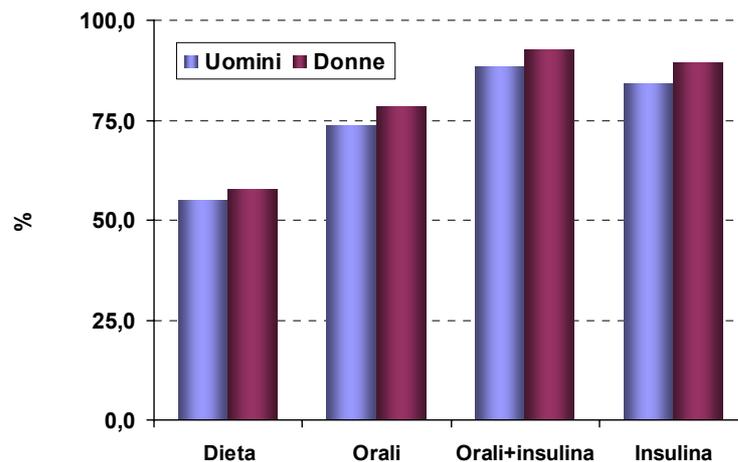


Figura 37. Proporzione degli individui con valori di HbA1c superiori al massimo del range di normalità per tipo di terapia ipoglicemizzante e sesso

Il livello di glicemia non sembra mostrare un andamento correlato all'età, mentre la percentuale di pazienti con valori di emoglobina glicata superiori al range di normalità del centro di appartenenza aumenta al crescere dell'età, soprattutto nelle donne (Tabella 5).

Tabella 5. Glicemia mediana e percentuale di HbA1c superiore al massimo del range di normalità per classi di età

Età all'arruolamento	Uomini		Donne	
	Glicemia (mediana)	% HbA1c	Glicemia (mediana)	% HbA1c
<55	150	71,0	154	72,3
55-64	157	70,8	159	77,5
65-74	153	73,4	160	79,2
≥75	149	73,0	154	79,0

In entrambi i sessi, all'aumentare dell'età diminuisce la proporzione di pazienti che controlla il diabete con la sola dieta e aumenta il ricorso all'insulina, da sola o in associazione con ipoglicemizzanti orali (Figura 38).

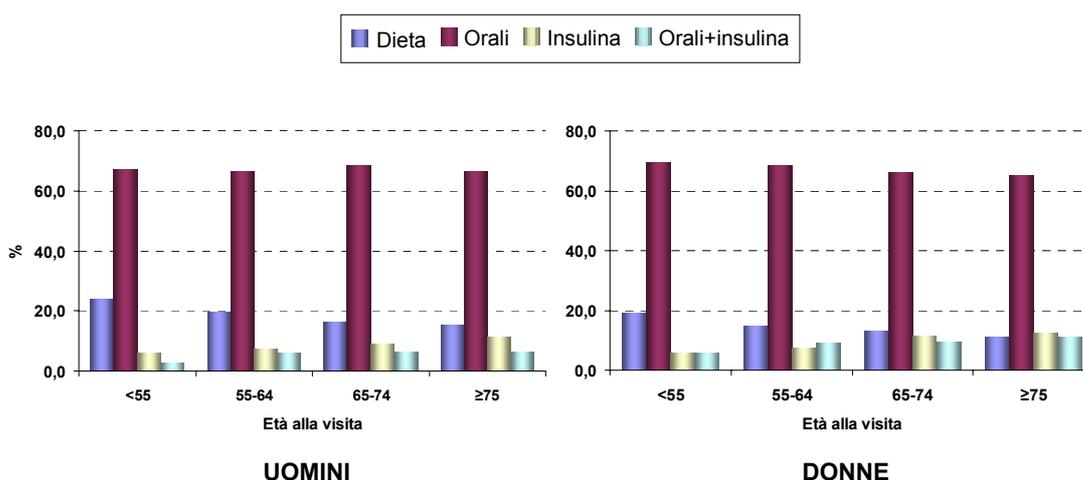


Figura 38. Tipo di terapia ipoglicemizzante per classi di età e sesso

Oltre un terzo dei pazienti ha almeno una complicanza microvascolare all'arruolamento.

La prevalenza delle complicanze microvascolari aumenta con l'età, passando dal 28% nelle persone con età inferiore ai 55 anni al 40% nella fascia di età sopra i 75 anni (Figura 39). Negli uomini la complicanza più frequente è la nefropatia (16%), mentre più diffuse per le donne sono le complicanze oculari (15% retinopatia, 0,6% cecità). A questo dato si somma circa il 6%, sia negli uomini che nelle donne, che presenta entrambe le complicanze.

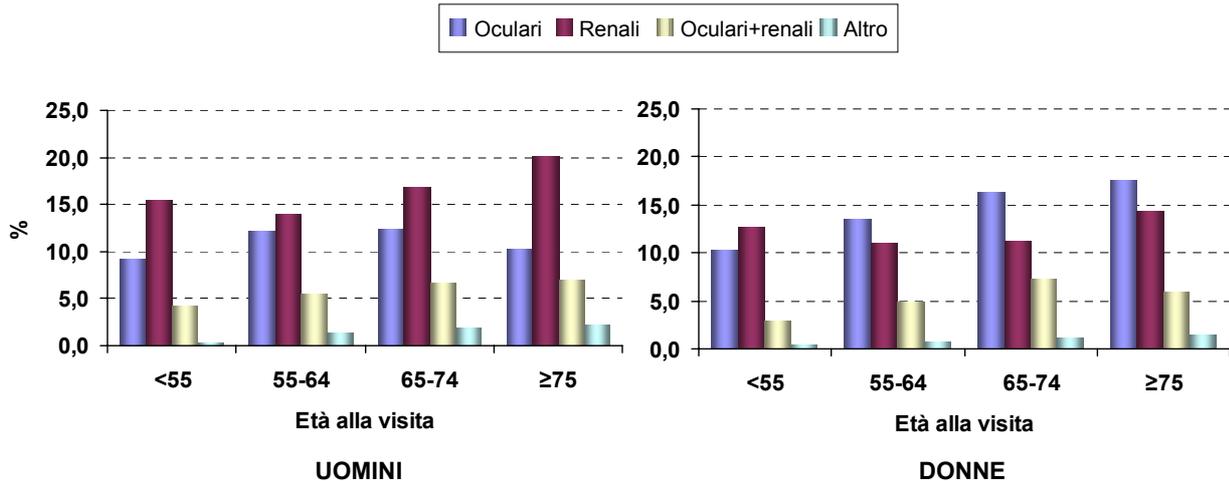


Figura 39. Proporzione di individui con complicanze microvascolari per classi di età e sesso

Analisi dei fattori di rischio per gli eventi coronarici

L'analisi dei fattori di rischio è stata condotta attraverso l'analisi di sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Meier e attraverso il modello di Cox per la stima degli Hazard Ratio (HR), come riportato nei metodi ed in Appendice A (12). L'incidenza di eventi coronarici (CHD) nei 48 mesi di studio è fortemente influenzata dall'età dei pazienti (Figura 40).

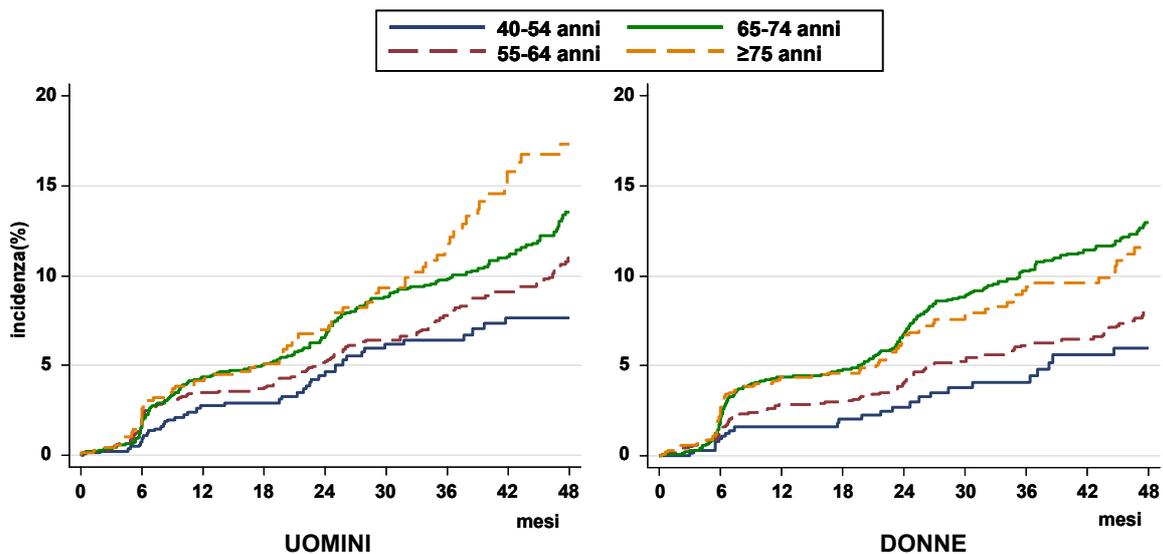


Figura 40. Incidenza di eventi CHD stimata con Kaplan-Meier per classi di età e sesso

Nella Tabella 6 sono riportati i risultati del modello univariato di Cox, aggiustato per età, che ha permesso di valutare l'effetto dei singoli fattori di rischio sull'incidenza di CHD. Per ogni fattore di rischio è riportato l'hazard ratio (HR), l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) e la sua significatività statistica. Da questa analisi e dalle curve di rischio stimate con il metodo Kaplan-Meier, emergono come fattori associati al rischio di CHD in entrambi i sessi: la durata del

diabete, il controllo glicemico, con un aumento del rischio per i pazienti che assumono insulina e il livello dei trigliceridi (Figure A1-A4). La presenza di complicanze microvascolari aumenta il rischio di coronaropatia nel paziente diabetico a riprova che probabilmente le due entità, macro- e microangiopatia, sono un fenotipo diverso di un disturbo vascolare generalizzato. L'impatto delle complicanze microvascolari è evidente fin dal primo anno di follow-up (Figura A5). Negli uomini si evidenzia una differenziazione per area geografica, infatti si osserva una maggiore incidenza di CHD tra i pazienti arruolati dai servizi diabetologici del nord (Figura A6). Altri fattori associati all'incidenza di CHD negli uomini, sono l'adiposità viscerale (Figura A7), l'ipertensione (Figura A8) e il livello di colesterolo totale (Figura A9). Nelle donne, oltre al livello di trigliceridi, anche il colesterolo HDL (Figura A10) e la terapia ipolipemizzante mostrano una associazione significativa con l'incidenza di CHD. Il BMI, l'abitudine al fumo, il consumo di alcool e la familiarità per malattie cardiovascolari non risultano associati all'incidenza di CHD (Figure A11-A14).

L'analisi delle interazioni fra il colesterolo e la terapia ipolipemizzante, e fra la pressione sanguigna e la terapia antipertensiva non indica un diverso effetto dei livelli di colesterolo e di pressione arteriosa in funzione del trattamento (Tabella 6).

Tabella 6. Hazard Ratio (HR) aggiustato per età e intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) dei predittori di CHD

	Uomini			Donne		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Età alla visita (10 anni) ^	1,29	1,16-1,44	***	1,29	1,16-1,44	***
Durata del diabete (3 anni) ^	1,07	1,03-1,11	***	1,06	1,02-1,10	***
Body Mass Index (5 Kg/m ²) ^	1,03	0,92-1,15		1,00	0,91-1,10	
Circonferenza vita (5 cm) ^	1,05	1,00-1,09	**	1,02	0,98-1,06	
Trigliceridi (mg/dL)						
<150	1			1		
≥150	1,32	1,09-1,59	***	1,29	1,07-1,56	***
Hdl (5 mg/dL)^	0,98	0,95-1,02		0,95	0,92-0,99	**
Colesterolo totale (40 mg/dL)^	1,05	1,00-1,11	*	1,02	0,94-1,11	
Terapia ipolipemizzante						
No	1			1		
Si	1,07	0,79-1,44		1,27	1,01-1,60	**
Colesterolo x terapia ipolipemizzante	0,89	0,68-1,15		0,93	0,75-1,15	
HbA1c (20%) ^	1,16	1,08-1,24	***	1,05	0,98-1,13	
Terapia ipoglicemizzante						
Dieta	1			1		
Orale	1,22	0,93-1,60		1,06	0,78-1,44	
Insulina+orale	1,69	1,22-2,35	***	1,66	1,18-2,32	***
Pressione arteriosa (mmHg)						
Normale	1			1		
Alta (≥90/140)	1,24	1,00-1,56	*	1,10	0,87-1,39	
Terapia antipertensiva						
No	1			1		
Si	1,42	1,18-1,72	***	1,18	0,97-1,44	
Pressione arteriosa x terapia antipertensiva	0,71	0,45-1,11		0,71	0,45-1,15	
Alcool (gr/sett)						
0	1			1		
1-225	0,91	0,72-1,15		0,86	0,66-1,13	
>225	1,03	0,83-1,27		0,71	0,43-1,15	
Fumo						
No	1			1		
Si	1,09	0,85-1,40		1,12	0,78-1,60	
Ex	1,17	0,95-1,45		0,74	0,46-1,21	
Familiarità cardiovascolare						
No	1			1		
Si	0,89	0,72-1,11		1,04	0,85-1,28	
Complicazioni microvascolari						
No	1			1		
Oculari	1,08	0,79-1,46		1,51	1,18-1,93	***
Renali	1,44	1,14-1,82	***	1,04	0,76-1,42	
Altre	1,51	1,09-2,08	***	2,25	1,67-3,02	***
Area Geografica						
Nord	1			1		
Centro	0,97	0,72-1,31		0,49	0,79-1,48	
Sud+Isole	0,71	0,57-0,88	***	0,66	0,88-1,31	

* p<0,10; ** p<0,05; *** p<0,01; ^ Gli HR delle variabili continue sono espressi per gli incrementi indicati in parentesi

L'analisi attraverso il modello multivariato di Cox, in cui sono state incluse le variabili risultate significative al 10% nell'analisi aggiustata solo per età, è riportata in Figura 41 e 42. Questa analisi conferma in parte i risultati delle analisi aggiustate per età, permettendo però di valutare ogni singolo fattore di rischio tenendo conto anche della presenza degli altri. L'età è un forte predittore del rischio di CHD con un incremento del rischio del 14% negli uomini e del 23% nelle donne per ogni decade di età. La durata della patologia comporta un aumento del rischio del 6% negli uomini, e del 4% nelle donne, per ogni incremento di tre anni. Il livello di emoglobina glicata rimane come fattore di rischio solo per gli uomini: per ogni incremento del 20% sopra il massimo del range (che corrisponde a circa un aumento dell'1% di HbA1c) si osserva un aumento di rischio del 14%. Il livello di trigliceridi superiore a 150 mg/dL (HR=1,33) e il livello di HDL (HR=0,96 per ogni incremento di 5 mg/dL) permangono come predittori per il genere femminile. Inoltre, nelle donne la presenza di complicanze microvascolari è associata ad un aumento del rischio del 37%. Permane in entrambi i sessi un eccesso di rischio, seppure non significativo, associato al trattamento con insulina, mentre negli uomini è presente un eccesso di rischio del 32% legato all'assunzione di farmaci antipertensivi. Ancora negli uomini, si ha una diversità del rischio per area geografica con una riduzione di rischio per i residenti al Sud (HR=0,71).

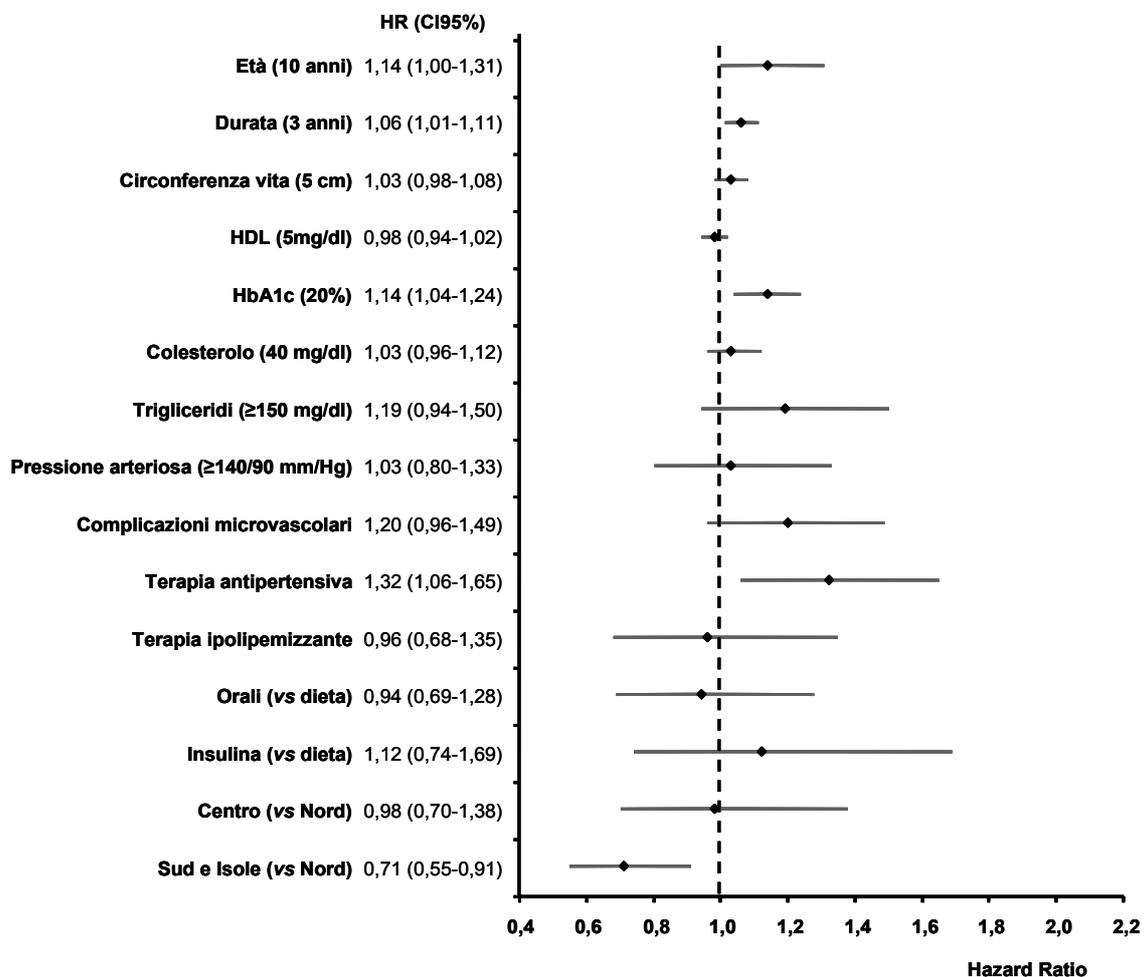


Figura 41. Predittori indipendenti dell'incidenza di CHD negli uomini. Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) calcolati per gli incrementi indicati in parentesi

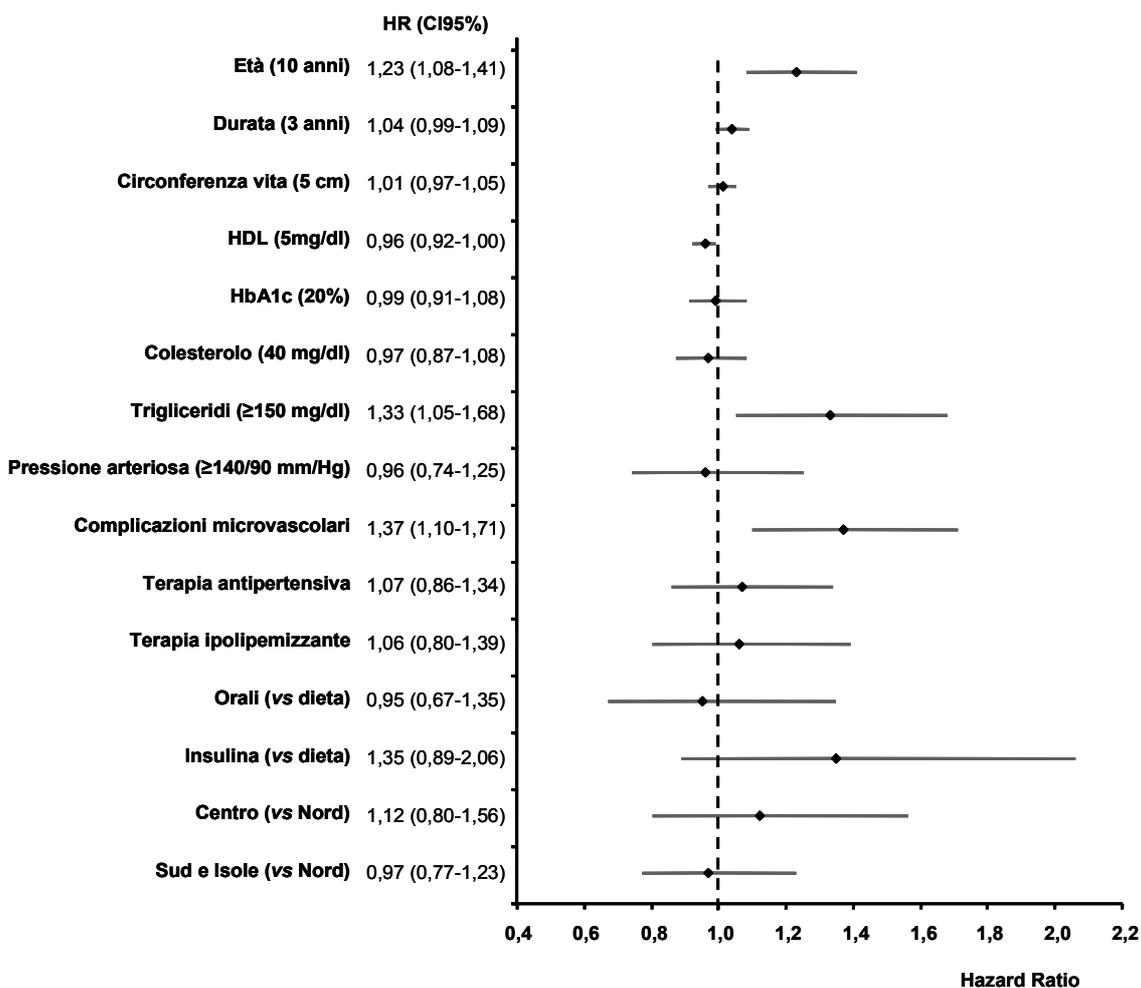


Figura 42. Predittori indipendenti dell'incidenza di CHD nelle donne. Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) calcolati per gli incrementi indicati in parentesi

Analisi dei fattori di rischio per l'ictus

Dopo l'ipertensione, il diabete è il maggior fattore di rischio per ictus nella popolazione generale. Da questi dati di incidenza è possibile avere una fotografia dettagliata dello sviluppo di ictus in una coorte di diabetici, informazione scarsamente reperibile nella letteratura. I dati della coorte DAI hanno il pregio di descrivere il fenomeno in una popolazione reale e non selezionata per età, quale si rinviene nei pochi lavori pubblicati su questo argomento.

L'incidenza di ictus, come per gli eventi coronarici, è fortemente influenzata dall'età dei pazienti (Figura 43). Dall'analisi dell'incidenza per decenni di età emerge nettamente come si tratti di un fenomeno fortemente correlato con l'età avanzata (13).

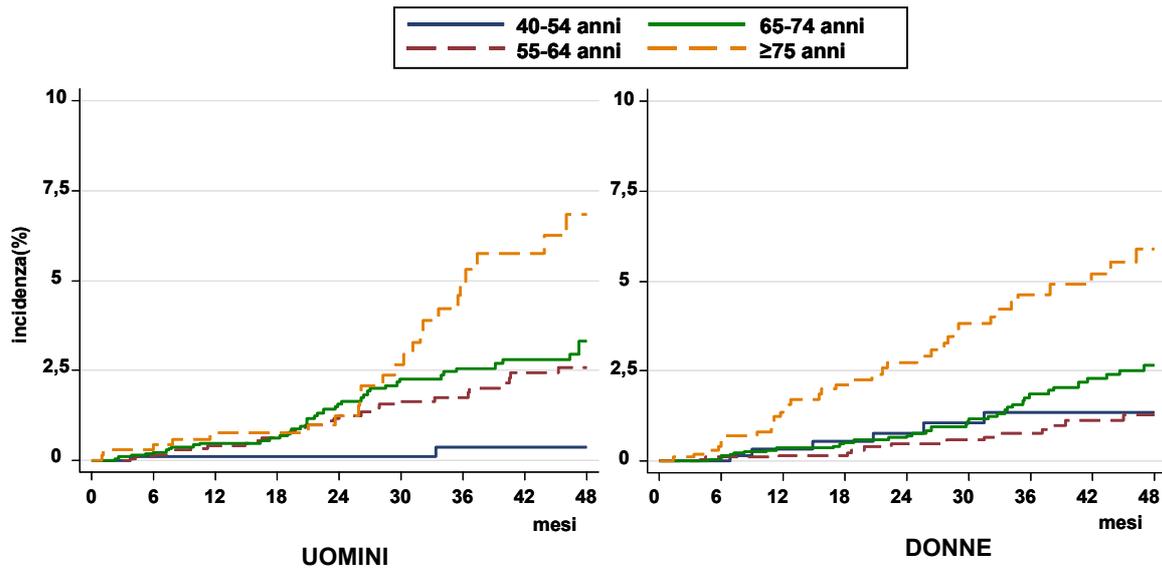


Figura 43. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per classi di età e sesso

Dall'analisi univariata di Cox, aggiustata per età (Tabella 7), e dalle curve di rischio stimata con il metodo Kaplan-Meier, emerge che l'età è un fattore di rischio per l'ictus in entrambi i sessi. Il compenso glicemico all'inizio dello studio, definito dal livello di HbA1c e dal trattamento ipoglicemizzante, si rivela all'analisi univariata correlato con lo sviluppo di ictus (Figure A15-A16).

Come per gli eventi coronarici, anche per quanto riguarda l'incidenza di ictus, emerge bene in questa analisi univariata il ruolo predittore delle complicanze microangiopatiche (Figura A17). Negli uomini emergono altri fattori di rischio per l'incidenza di ictus, quali la durata del diabete (Figura A18) l'area geografica, con un maggior rischio nei pazienti afferenti ai servizi diabetologici del Nord (Figura A19), la circonferenza vita (Figura 20), l'abitudine al fumo (Figura A21) e l'ipertensione arteriosa (Figura A22).

Dall'analisi univariata non sembrano avere effetti sullo sviluppo dell'ictus il BMI (Figura A23), il consumo di alcool (Figura A24), il controllo lipidico (Figure A25-A26-A27) e la familiarità per malattie cardiovascolari (Figura A28).

Nessuna interazione è risultata fra il colesterolo e la terapia ipolipemizzante, così come fra la pressione sanguigna e la terapia antipertensiva (Tabella 7).

Il modello multivariato (Figure 44 e 45) conferma il ruolo importante dell'età analogamente a quanto rilevabile nella popolazione generale e, per quanto ci è noto, questa è la prima dimostrazione pubblicata in letteratura su una popolazione di diabetici. Negli uomini emergono come netti predittori il compenso metabolico (HR=1,22) e il fumo di sigarette (HR=2,29).

Nelle donne spicca soprattutto il ruolo prognostico delle complicanze microvascolari (HR=1,65). Non compare nel modello l'ipertensione, dato che può sorprendere in quanto si tratta del maggior fattore di rischio nella popolazione generale. Una possibile spiegazione di questo fenomeno sta nell'elevata prevalenza di ipertesi che può aver oscurato il ruolo dell'elevata pressione arteriosa. La circonferenza addominale negli uomini sfiora la significatività lasciando ipotizzare che un'osservazione più prolungata potrebbe farla emergere come fattore di rischio. Notevole è la protezione dall'ictus di cui godono gli uomini residenti al Sud (-38%). Il dato trova analogia nel modello multivariato della malattia coronarica e può

essere definito la prima segnalazione di un possibile ruolo protettivo della dieta mediterranea nel diabete che non emerge in donne post menopausali. Ma si tratta di considerazioni per ora speculative in quanto non vi sono elementi per fare ipotesi sufficientemente fondate.

Tabella 7. Hazard Ratio (HR) aggiustato per età e intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) dei predittori di ictus

	Uomini			Donne		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Età alla visita (10 anni) ^	1,85	1,47-2,34	***	2,24	1,73-2,90	***
Durata del diabete (3 anni) ^	1,09	1,01-1,18	**	1,04	0,96-1,12	
Body Mass Index (5 Kg/m ²)^	1,12	0,89-1,41		1,11	0,91-1,36	
Circonferenza vita (5 cm) ^	1,10	1,00-1,20	**	1,04	0,96-1,13	
Trigliceridi (mg/dL)						
<150	1			1		
≥150	1,07	0,70-1,64		1,21	0,80-1,83	
Hdl (5 mg/dL)^	1,01	0,94-1,10		0,95	0,88-1,03	
Colesterolo totale (40 mg/dL)^	0,99	0,82-1,18		1,05	0,87-1,26	
Terapia ipolipemizzante						
No	1			1		
Si	1,61	0,91-2,85		0,88	0,50-1,56	
Colesterolo x terapia ipolipemizzante	1,13	0,68-1,89		1,12	0,68-1,83	
HbA1c (20%)^	1,27	1,11-1,46	***	1,07	0,92-1,26	
Terapia ipoglicemizzante						
Dieta	1			1		
Orale	1,76	0,88-3,54		2,28	0,92-5,68	*
Orale+insulina	3,03	1,39-6,60	**	2,85	1,08-7,51	**
Pressione arteriosa (mmHg)						
Normale	1			1		
Alta (≥90/140)	1,26	0,77-2,08		1,13	0,67-1,92	
Terapia antipertensiva						
No	1			1		
Si	1,48	0,98-2,23	*	0,91	0,60-1,39	
Pressione arteriosa x terapia antipertensiva	1,74	0,60-5,05		1,15	0,39-3,38	
Alcool (gr/sett)						
0	1			1		
1-225	0,88	0,53-1,47		0,92	0,53-1,60	
>225	1,12	0,70-1,79		0,38	0,09-1,53	
Fumo						
No	1			1		
Si	2,26	1,37-3,73	***	1,21	0,52-2,79	
Ex	1,37	0,85-2,21		0,64	0,20-2,04	
Familiarità cardiovascolare						
No	1			1		
Si	1,08	0,68-1,71		1,02	0,65-1,59	
Complicazioni microvascolari						
No	1			1		
Oculari	1,15	0,60-2,21		1,66	0,98-2,80	*
Renali	1,76	1,08-2,85	**	1,33	0,72-2,46	
Altre	1,51	0,74-3,07		2,17	1,13-4,19	**
Area Geografica						
Nord	1			1		
Centro	0,47	0,21-1,10	*	1,01	0,49-2,07	
Sud+Isole	0,63	0,40-1,00	*	1,28	0,83-1,96	

* p<0,10

** p<0,05

*** p<0,01

^ Gli HR delle variabili continue sono espressi per gli incrementi indicati in parentesi

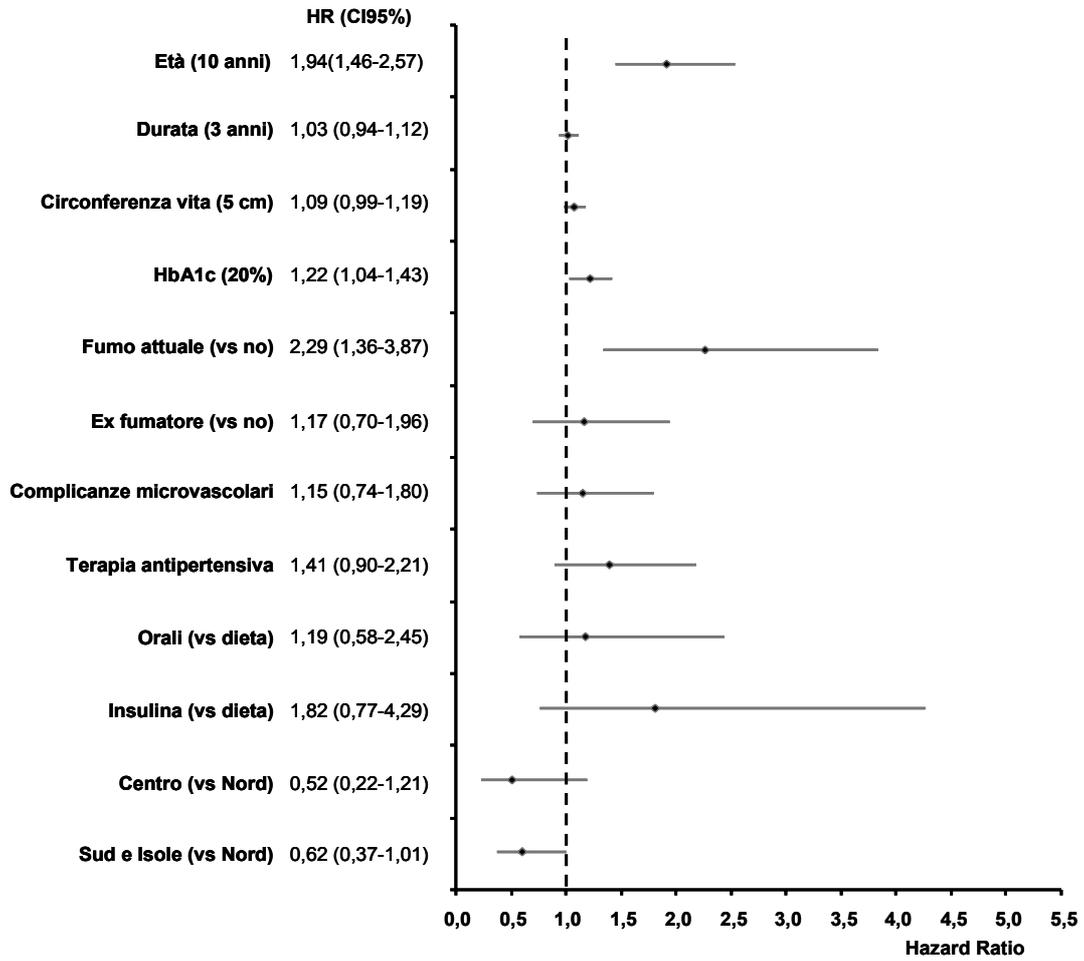


Figura 44. Predittori indipendenti dell'incidenza di ictus negli uomini. Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) calcolati per gli incrementi indicati in parentesi

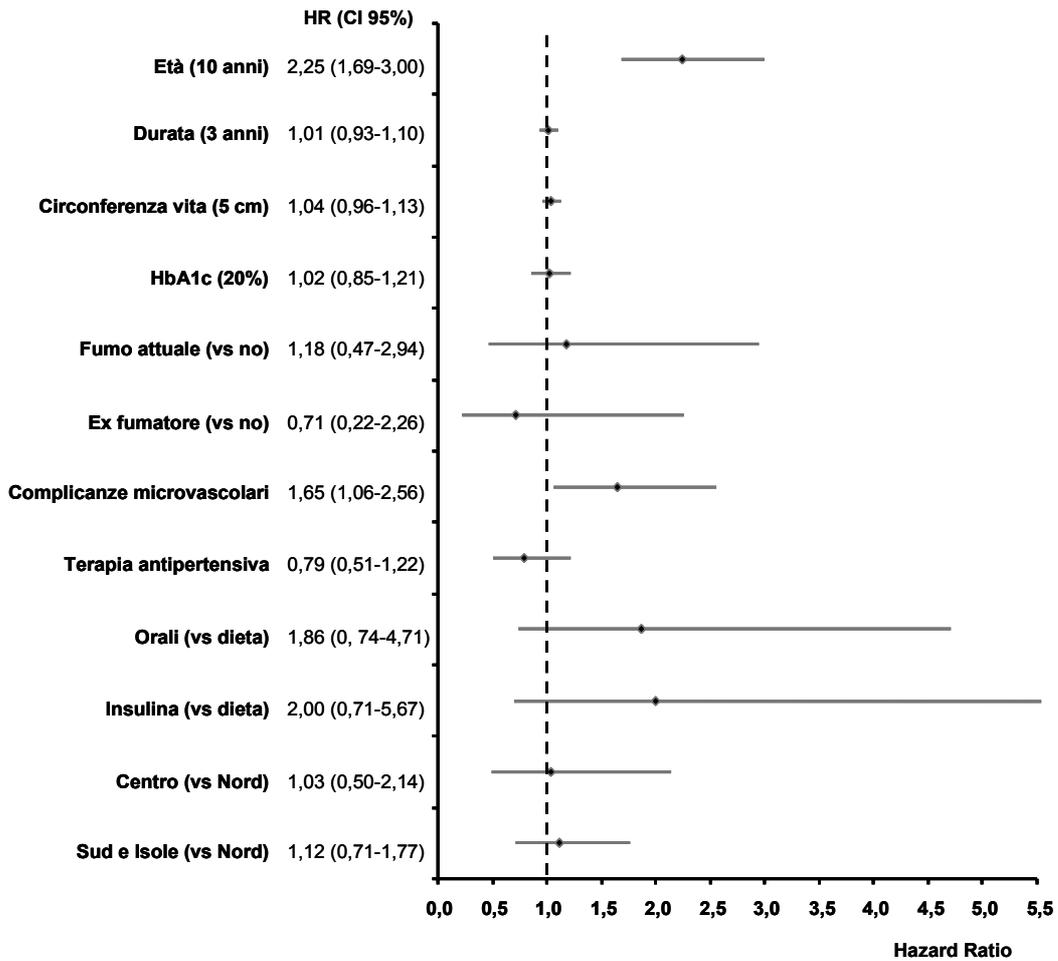


Figura 45. Predittori indipendenti dell'incidenza di ictus nelle donne. Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) calcolati per gli incrementi indicati in parentesi

CONCLUSIONI

Lo studio DAI nasce dall'esigenza di stimare l'incidenza e i fattori di rischio per le complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2.

La partecipazione allo studio DAI è stata molto estesa ed ha coinvolto circa un terzo dei servizi di diabetologia presenti in Italia. Lo studio, al di là del suo obiettivo principale di studiare l'associazione tra diabete, fattori di rischio cardiovascolare e macroangiopatie, ha fornito la possibilità di sviluppare una rete collaborativa di eccezionale valore informativo.

L'età media della coorte è di oltre 65 anni, confermando che la maggior parte dei pazienti diabetici sono anziani. L'alta prevalenza dell'ipertensione, dell'obesità e dell'ipercolesterolemia conferma la ben nota associazione del diabete di tipo 2 con fattori di rischio cardiovascolari, legati all'insulino-resistenza (14).

I principali risultati dello studio di incidenza degli eventi coronarici (12) mostrano che:

- a) l'incidenza di CHD in questa coorte di pazienti diabetici è più bassa di quella riportata in altri studi. Questo può essere spiegato da diversi fattori, infatti studi di grandi dimensioni, come questo, tendono a mostrare livelli più bassi di incidenza (8); le stime di incidenza riportate da studi condotti nel sud dell'Europa sono più basse di quelli del nord Europa (9); infine la nostra popolazione di pazienti diabetici mostra un decremento delle malattie coronariche simile a quello mostrato dallo studio Framingham (15);
- b) l'incidenza degli eventi coronarici maggiori è doppia negli uomini rispetto alle donne ma con un rapporto tra generi diverso da quello osservato nella popolazione generale. Dai dati italiani dello studio Cuore (16) risulta che, nella popolazione generale di età 35-74 anni, il rapporto tra le incidenze di CHD maggiori nelle donne rispetto agli uomini è 0,3 (comunicazione personale di S. Giampaoli, Istituto Superiore di Sanità). Nel nostro studio, nella stessa fascia di età, questo rapporto è 0,5. Quindi, gli eventi coronarici maggiori, in termini assoluti, sono meno frequenti nelle donne diabetiche rispetto agli uomini, ma con un rapporto donne/uomini più grande di circa il 50% rispetto a quello osservato nella popolazione generale. Le differenze di incidenza osservate per sesso sono in linea con i risultati che emergono da due recenti metanalisi di studi prospettici che mostrano come l'impatto del diabete sugli eventi CHD (fatali e non) sia più forte nelle donne che negli uomini (17, 18);
- c) le complicazioni microvascolari sono un importante fattore di rischio per gli eventi macroangiopatici, soprattutto nelle donne. Un eccesso di rischio di CHD in relazione alla presenza di complicanze microangiopatiche è stato riportato sia da studi di tipo trasversale che da studi di incidenza di piccole dimensioni (19-23);
- d) i fattori di rischio che emergono dall'analisi multivariata sono diversi per le donne e per gli uomini, con il controllo glicemico e l'ipertensione predominanti tra gli uomini e la dislipidemia diabetica (cioè elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL) e le complicanze microvascolari predominanti nelle donne. Diversi studi hanno messo in evidenza il ruolo predittivo del controllo glicemico, dell'ipertensione e della dislipidemia sull'insorgenza di CHD (24-26), ma pochi sono i dati che hanno mostrato un ruolo diverso di questi fattori per sesso. Per quanto riguarda l'ipertensione, la forte associazione osservata negli uomini e non nelle donne può essere spiegata dal fatto che le pazienti ipertese dello studio DAI sono maggiormente trattate con farmaci antipertensivi rispetto agli uomini (69% vs 56%). Al contrario il forte rischio emerso nelle donne in funzione dei livelli di trigliceridi può essere dovuto ai più alti livelli di trigliceridi all'arruolamento osservati nelle donne, nonostante la proporzione di trattamento con farmaci

ipolipemizzanti sia risultata bassa in entrambi i sessi. Gli uomini, ma non le donne, seguiti dai centri di diabetologia del Sud hanno un rischio minore di CHD rispetto a quelli seguiti nel Centro-Nord. Questo effetto protettivo potrebbe essere una prima indicazione del risultato del cambiamento degli stili di vita che si sta osservando nei pazienti diabetici. Inoltre, la dieta mediterranea, che è più rilevante al Sud, è risultata associata ad una riduzione del rischio cardiovascolare (27,28), mentre la menopausa sembra interferire con la riduzione di rischio dovuta alla dieta (29).

I tassi di incidenza di ictus che si sono osservati in questo studio (13) confermano l'importanza di questo evento nei pazienti diabetici, infatti l'incidenza di ictus in questa coorte è di 2-3 volte superiore a quella osservata in popolazioni non diabetiche (10).

Negli uomini il controllo glicemico all'arruolamento è risultato un importante fattore di rischio. In altri studi (30,31) questa associazione è stata riportata per incrementi dei livelli di HbA1c superiori al 10%, nel nostro studio invece incrementi molto più ridotti (intorno all'1%) sono risultati significativi.

In analogia con dati dello studio americano ARIC (32), si conferma come il metabolismo glucidico abbia un ruolo di primo piano nella genesi delle complicanze cerebrovascolari, e più in generale macroangiopatiche, del diabete.

Come per la cardiopatia coronarica, anche per quanto riguarda l'ictus, i dati dello studio DAI contribuiscono a mettere in dubbio la rigida suddivisione tra complicanze micro e macrovascolari del diabete. Infatti, emerge bene in questa analisi il ruolo predittore delle complicanze microangiopatiche nello sviluppo di ictus soprattutto nel sesso femminile. Questo risultato è in linea con altre casistiche ed è spiegabile con un comune terreno di danno endoteliale alla base della compromissione sia dei piccoli che dei grandi vasi. La ricaduta pratica di questa informazione è la necessità di intensificare il trattamento di tutti i fattori di rischio nel paziente con microalbuminuria e/o iniziale lesione retinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Venkat Narayan KM, Zhang P, Kanaya AM, Williams DE, Engelgau MM, Imperatore G, Ramachandran A. *Diabetes: The pandemic and potential solutions*. In: Disease Control Priority Project in Developing Countries (2nd Ed). Oxford University Press, April 2006: p. 591-603. Disponibile all'indirizzo: <http://www.dcp2.org/pubs/DCP/30/>; ultima consultazione 29/8/07.
2. World Health Organization. *Preventing chronic disease a vital investment*. WHO Global Report. Geneva: World Health Organization, 2005. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/; ultima consultazione 29/8/07.
3. Istituto Nazionale di Statistica. *Annuario Statistico Italiano 2005*. Roma: ISTAT; 2005.
4. The DAI study group. *The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2001. *Annali Istituto Superiore di Sanità* 37(2):289-96.
5. Maggini M, Spila Alegiani S, Raschetti R e il Gruppo di studio DAI. *Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai servizi di diabetologia italiani*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. *Annali Istituto Superiore di Sanità* 39(2):165-71.
6. Giorda C, Maggini M, Spila Alegiani S, Turco S., Raschetti R. for the DAI Study Group. Secondary prevention for coronary artery disease in high risk diabetic patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2003;13(4):238-43.
7. The DAI Study Group. The prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients in Italy: the DAI study. *Diabetic Medicine* 2004;21(7):738-45.
8. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004(6);141:421-31.
9. Janssen F, Kunst AE for The Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity research group. Cohort patterns in mortality trends among the elderly in seven European countries, 1950-99. *Int J Epidemiol* 2005;34(5):1149-59.
10. The Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion (SPREAD) Collaboration. The Italian Guidelines for stroke prevention. *Neurol Sci* 2000;21(1):5-12.
11. Mannucci E, Spila Alegiani S, Monami M, Sarli E, Avogaro A and the DAI study Group. Indexes of abdominal adiposity in patients with Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2004;27:535-40.
12. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, Mannucci E, Raschetti R, Lombardo F, Spila Alegiani S, Turco S, Velussi M, Ferrannini E and the DAI study Group. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment and geographic location. *Diabetes Care* 2007;30(5):1241-47.
13. Giorda C, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, Spila Alegiani S, Raschetti R, Velussi M, Ferrannini E and the DAI study Group. Incidence and risk factors for stroke in Type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke* 2007;38(4):1154-60.
14. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-68.
15. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292(20):2495-99.
16. Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, Trojani M, Panico S, Vannuzzo D, Pilotto L, Cesana G, Ferrario M, Chiodini P, Sega R, Stamler J. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:562-70.

17. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000;23:962–68.
18. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
19. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033-9.
20. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, Fitzgerald AP, Sandhu B, Jackson PG. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes* 1998;47:1786–92.
21. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Ferris FL 3rd, Wilson PW. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics: the Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *Am J Epidemiol* 1988;128:402–9.
22. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Retinopathy predicts coronary heart disease events in MIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:1445-8.
23. Peppia M, Uribarri J, Vlassara H. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. *Curr Diab Rep* 2004;4:31-6.
24. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937–42.
25. Wang S-L, Head J, Stevens L, Fuller JH, WHO Multinational Study Group. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care* 1996;19: 305–12.
26. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, Robbins DC, Howard BV. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:16 –23.
27. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulou D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599–608.
28. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, PREDIMED Study Investigators: Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1–11.
29. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetelaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-66.
30. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:951-7.
31. Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996; 27:63– 8.
32. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neuro*. 2005;4:821–6.

APPENDICE A
Curve di rischio

In questa appendice sono riportate le curve di rischio di CHD e di ictus, stimate con il metodo di Kaplan Meier, per i diversi fattori di rischio separatamente per sesso. Le curve di Kaplan-Meier, che confrontano le frequenze degli eventi osservati fra diversi gruppi in funzione del tempo di osservazione, permettono di evidenziare i potenziali fattori di rischio per l'incidenza di evento cerebrovascolare; più le curve sono distanti fra loro, più è probabile che l'incidenza di evento sia condizionata dal fattore di rischio.

Curve di rischio per CHD

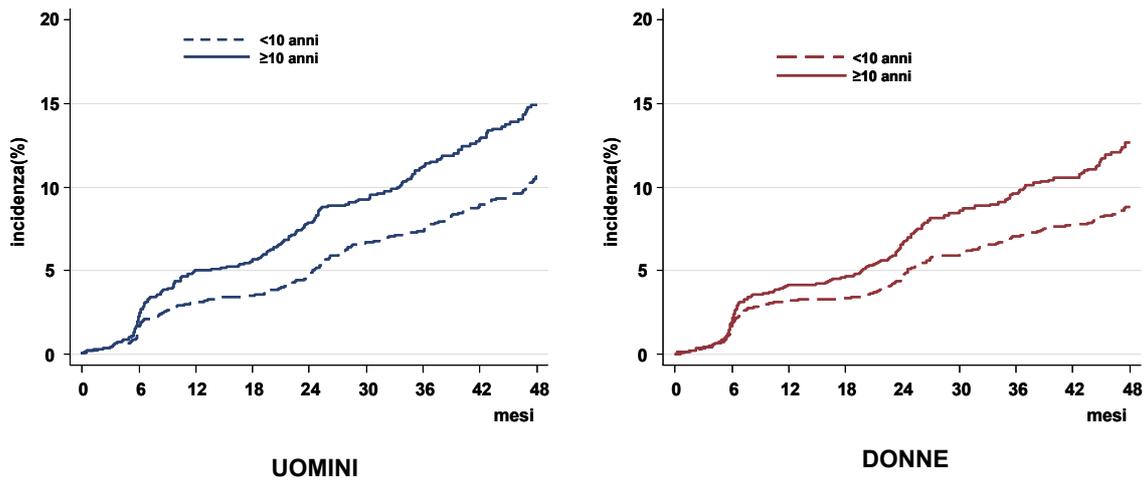


Figura A1. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per durata del diabete e sesso

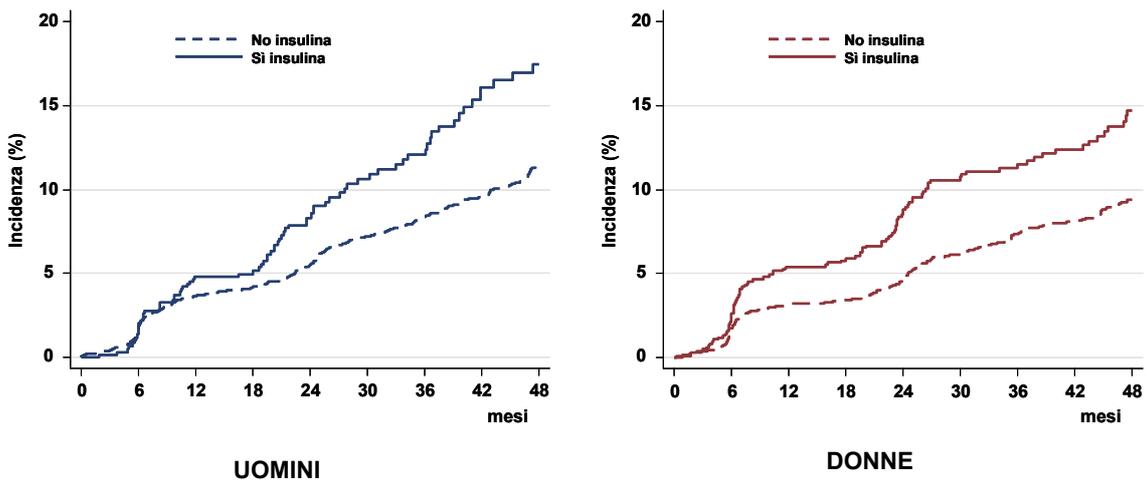


Figura A2. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e terapia insulinica

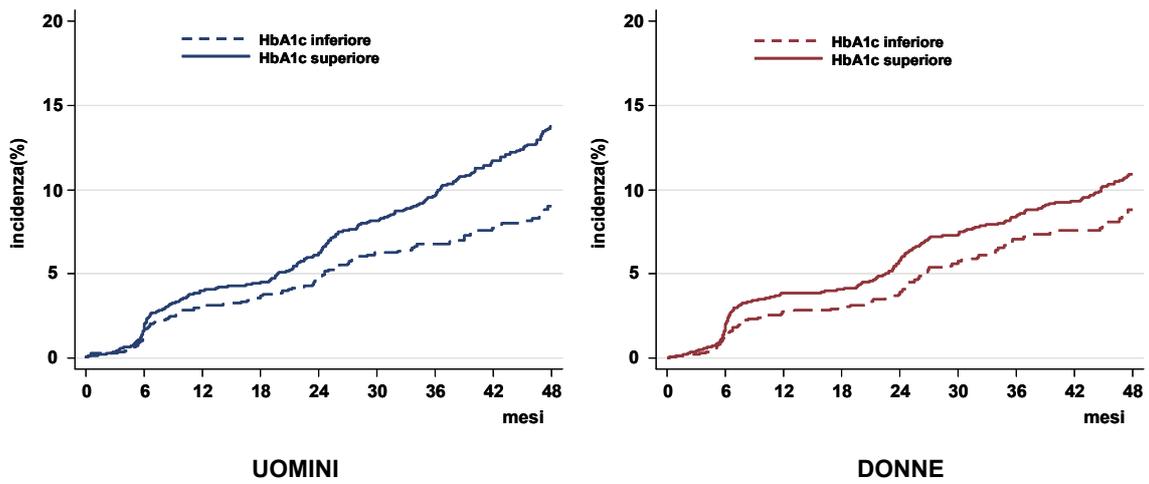


Figura A3. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e per livello di emoglobina glicata inferiore o superiore al massimo del range

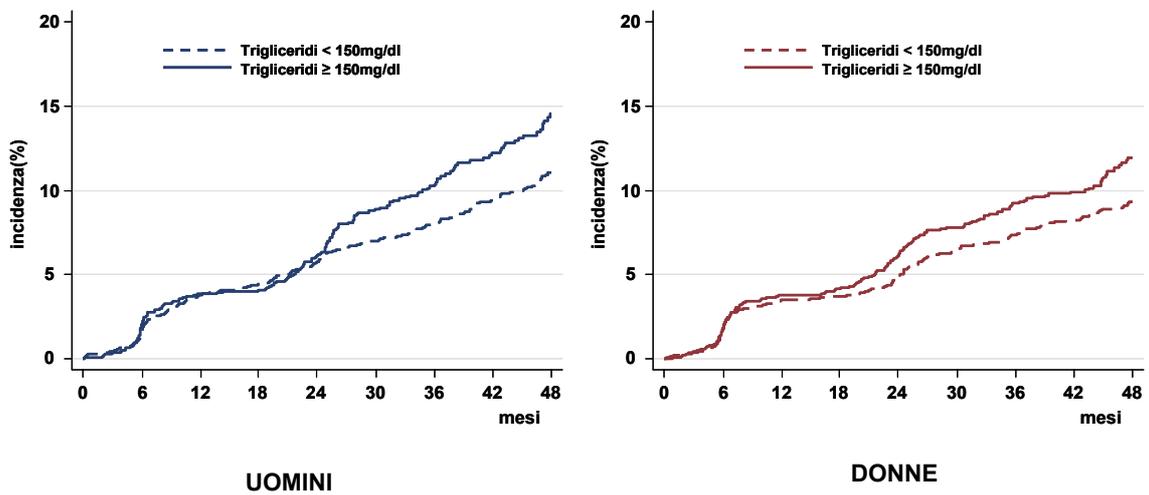


Figura A4. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e livelli di trigliceridi

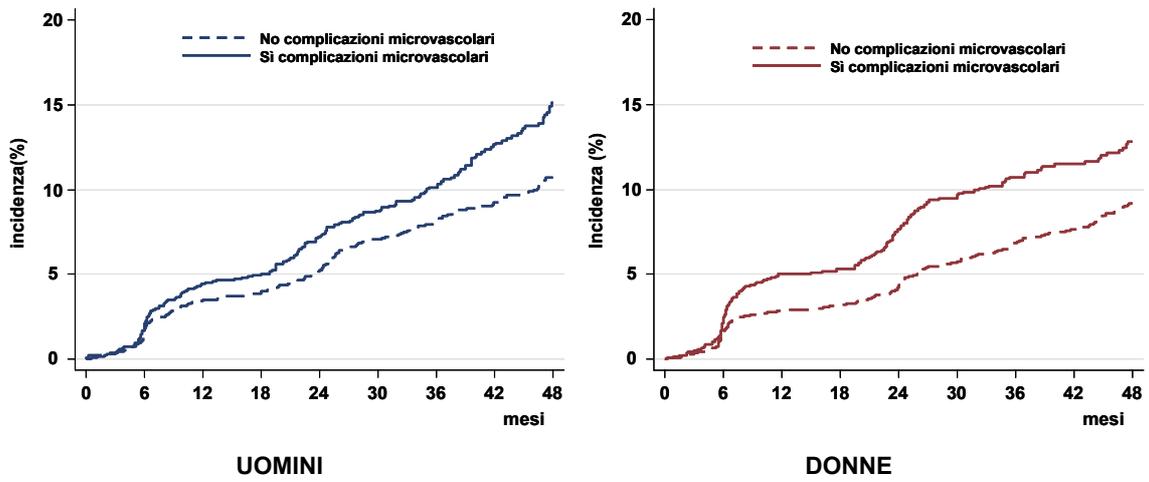


Figura A5. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e complicanze microvascolari

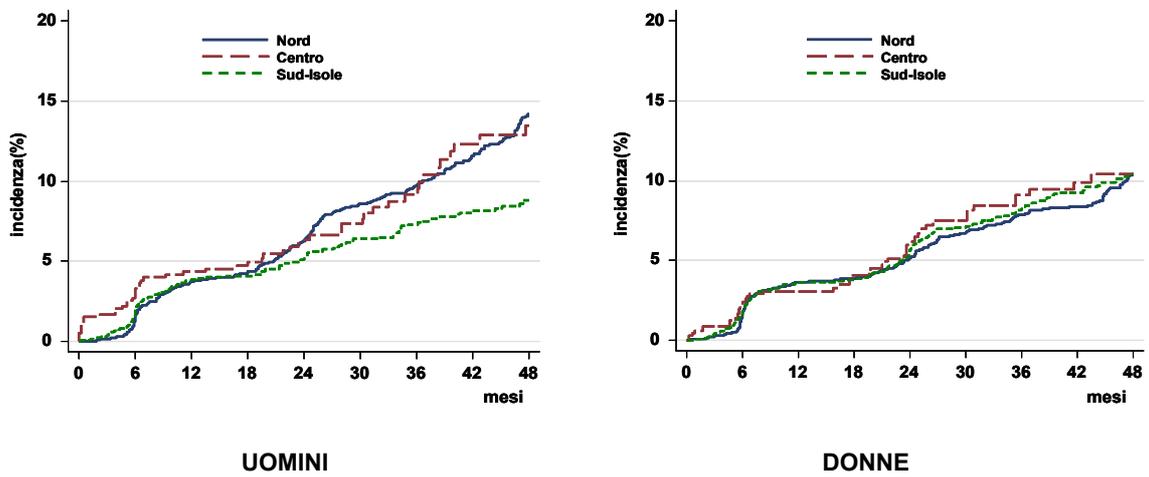


Figura A6. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per area geografica e sesso

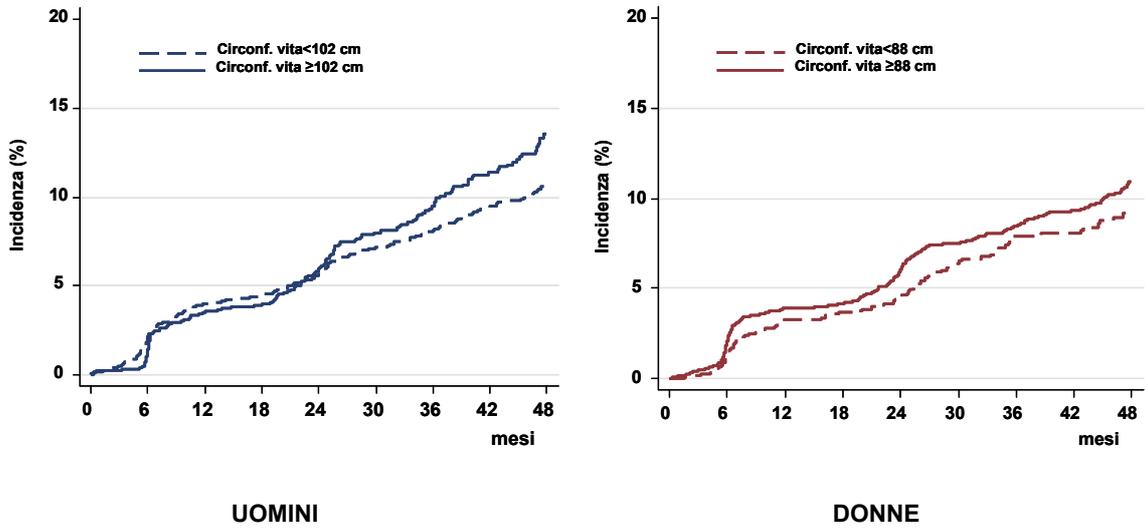


Figura A7. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e circonferenza vita

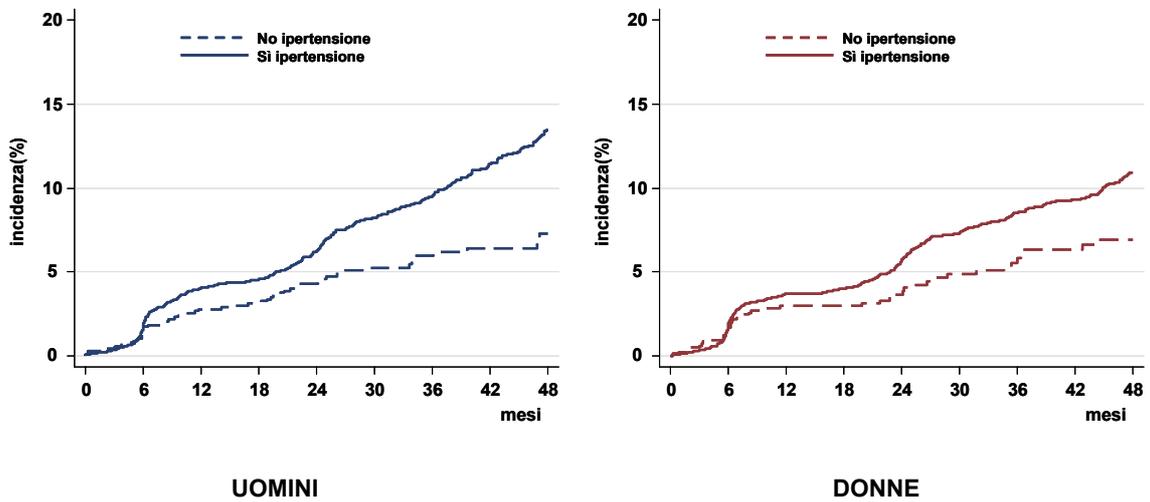


Figura A8. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e ipertensione arteriosa

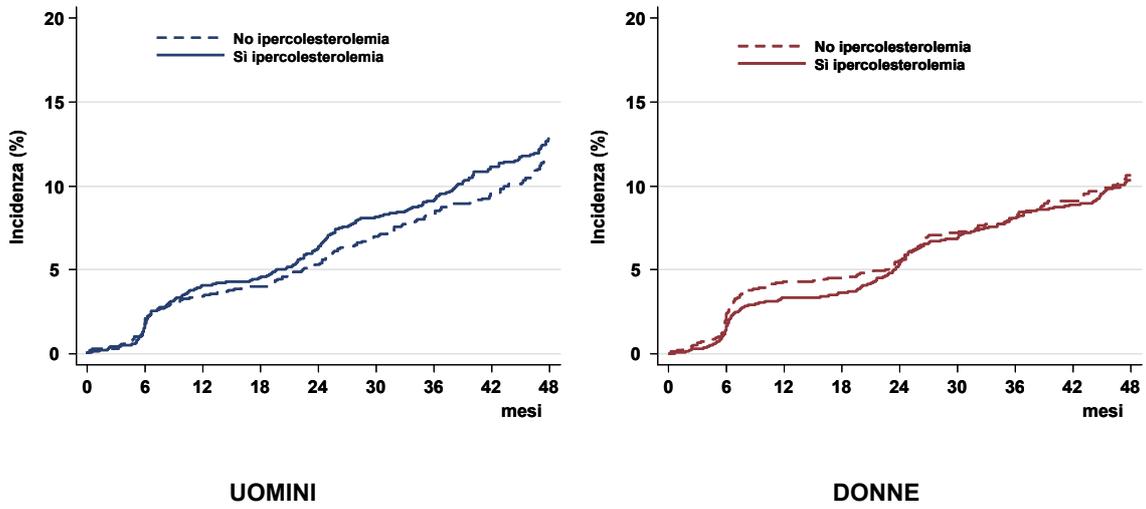


Figura A9. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e ipercolesterolemia

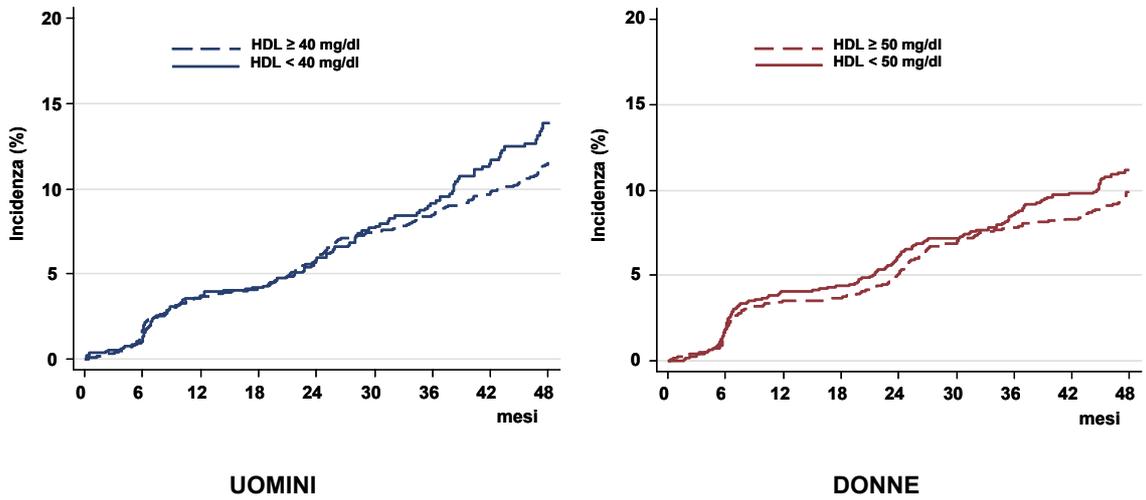


Figura A10. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e HDL

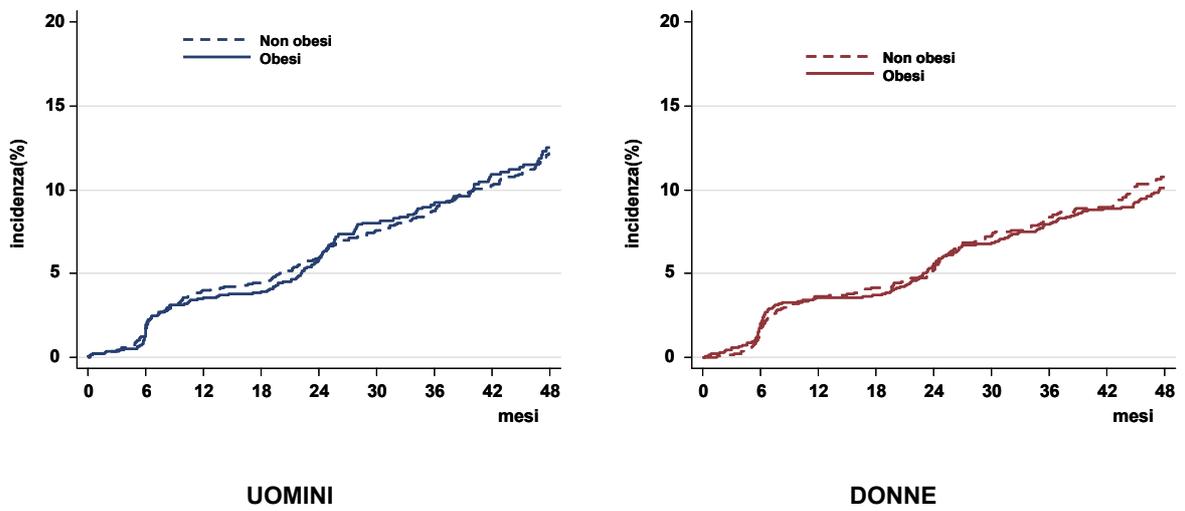


Figura A11. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e obesità

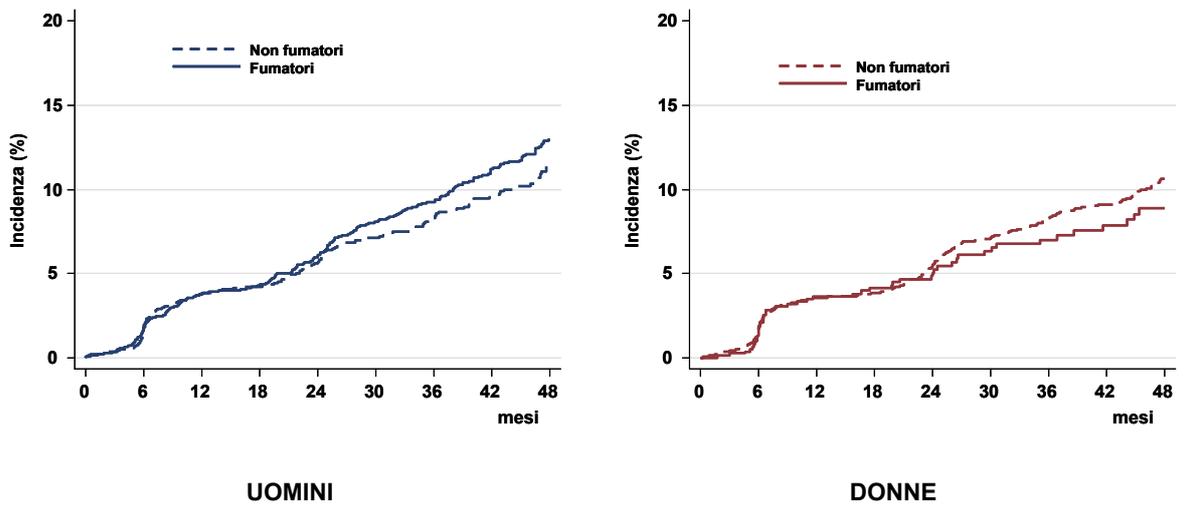


Figura A12. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e abitudine al fumo

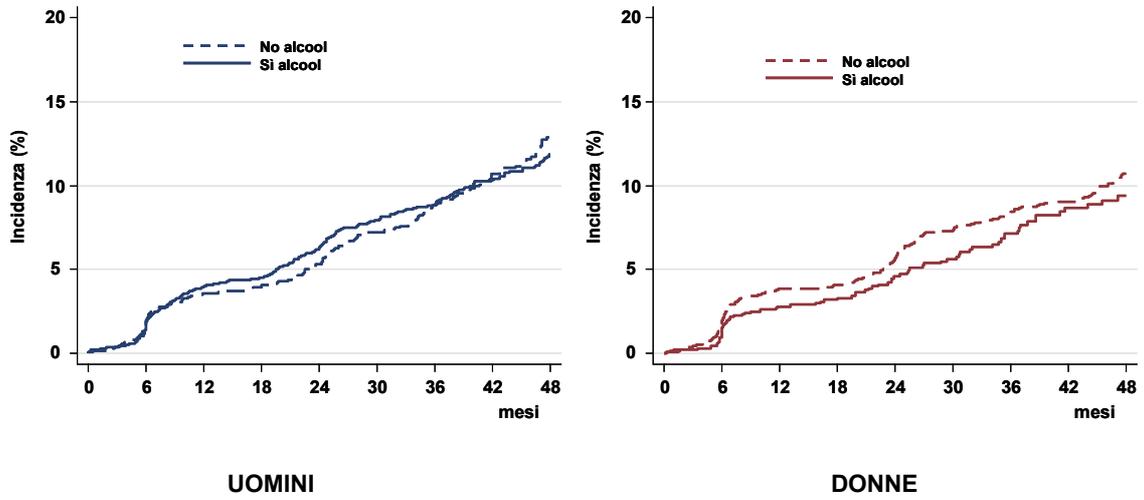


Figura A13. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier sesso e consumo di alcool

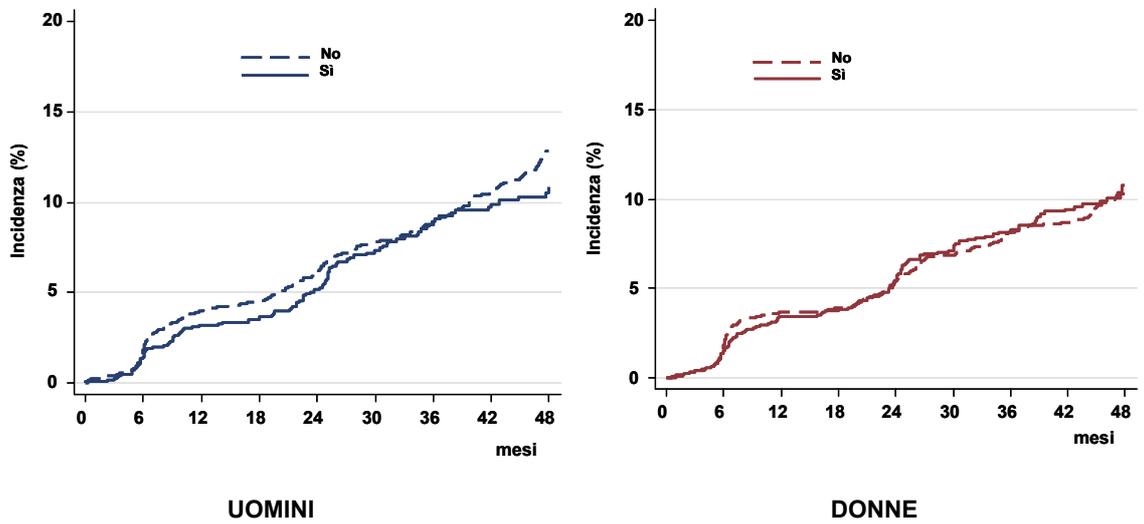


Figura A14. Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier sesso e familiarità per malattie cardiovascolari

Curve di rischio di ictus

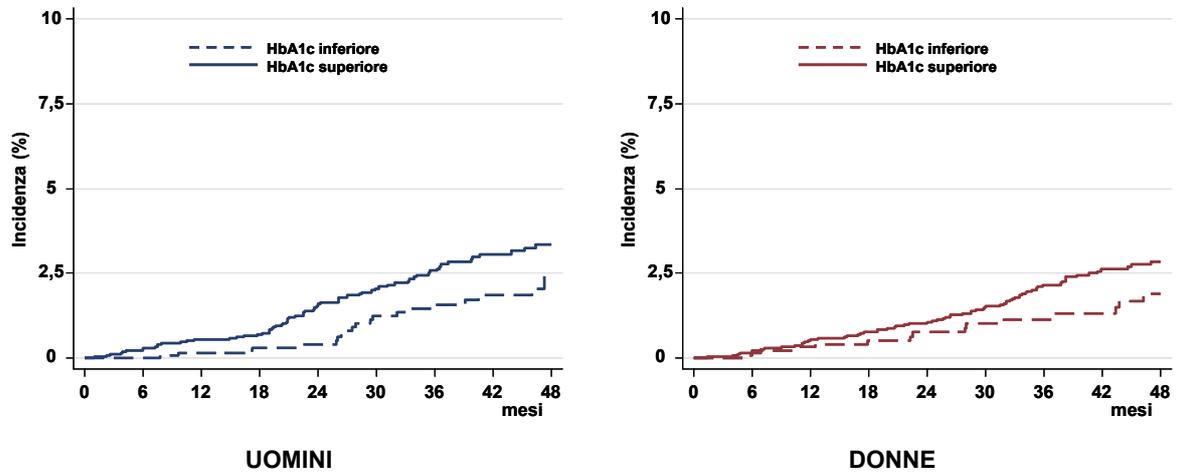


Figura A15. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e livello di emoglobina glicata inferiore o superiore al massimo del range

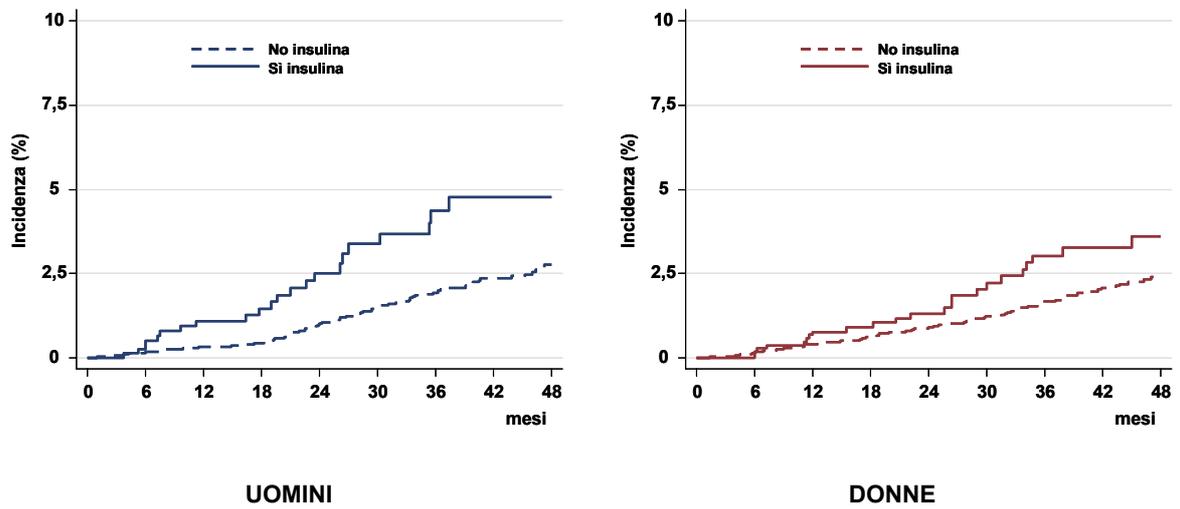


Figura A16. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e terapia insulinica

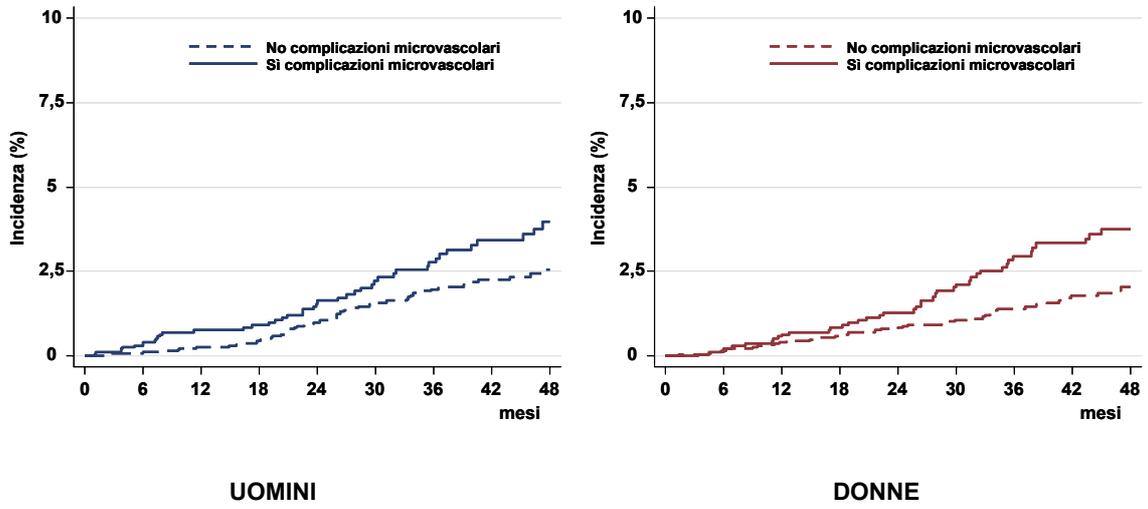


Figura A17. Incidenza di ictus per presenza/assenza di complicanze microvascolari

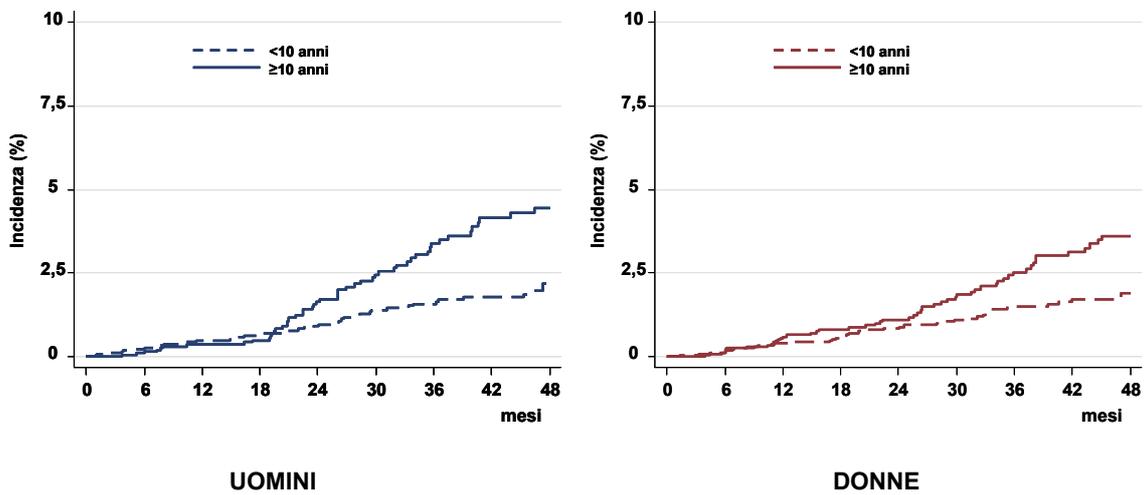


Figura A18. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e durata del diabete

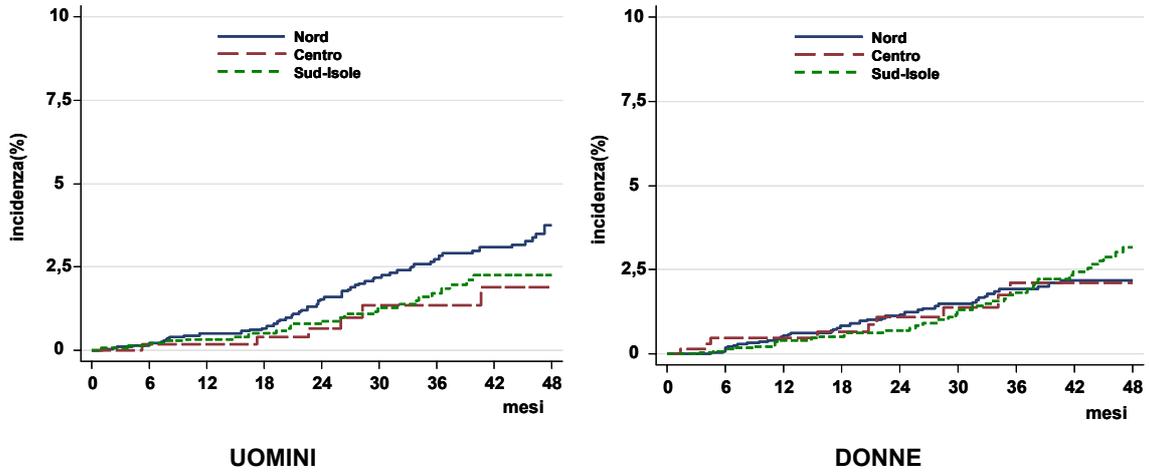


Figura A19. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per area geografica e sesso

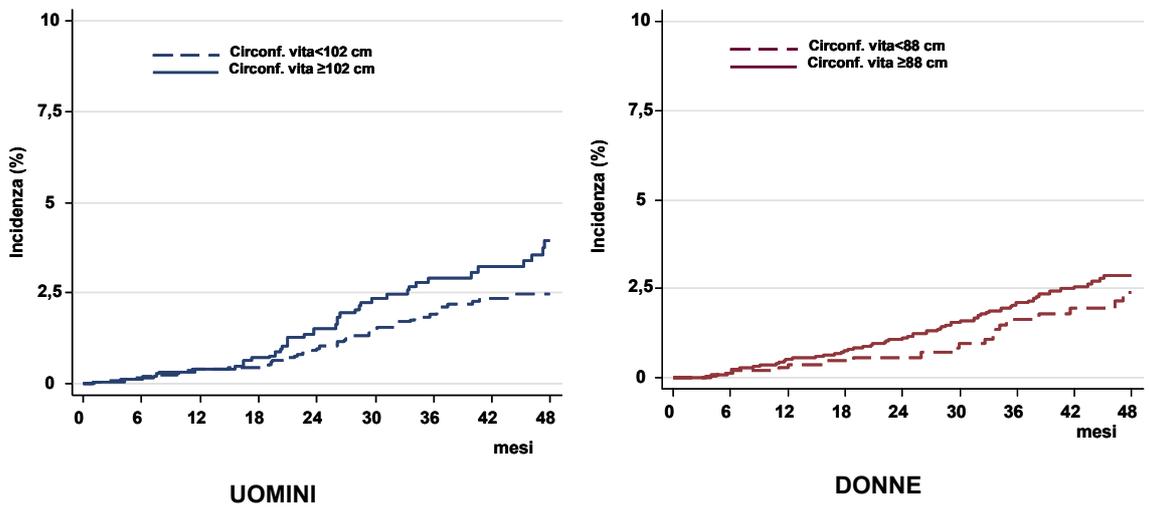


Figura A20. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e circonferenza vita

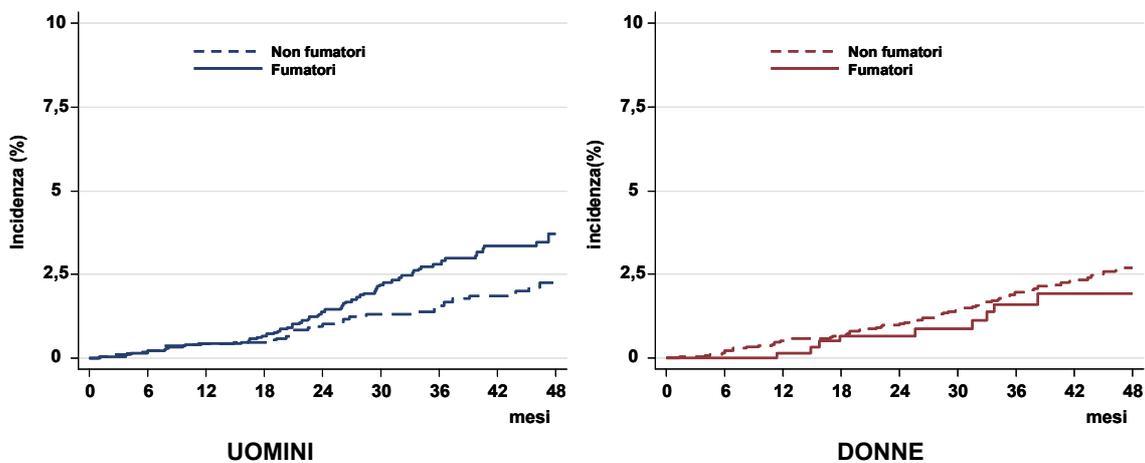


Figura A21. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e abitudine al fumo

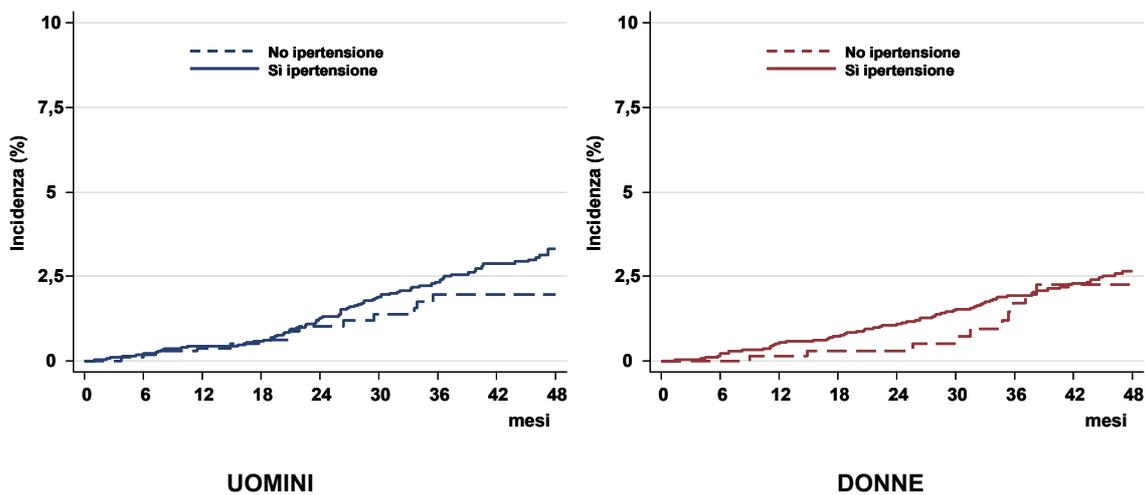


Figura A22. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e ipertensione arteriosa

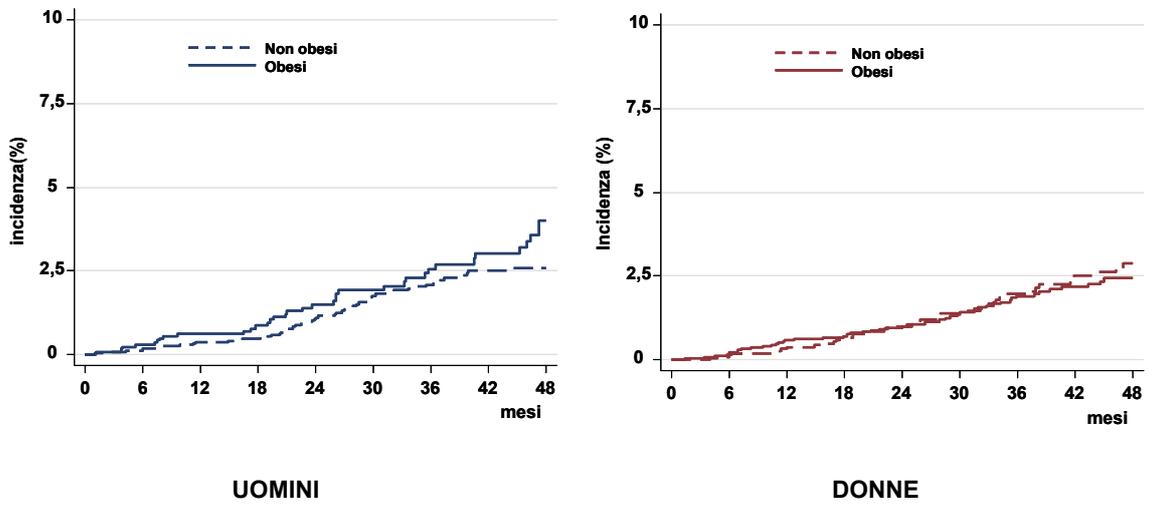


Figura A23. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e obesità

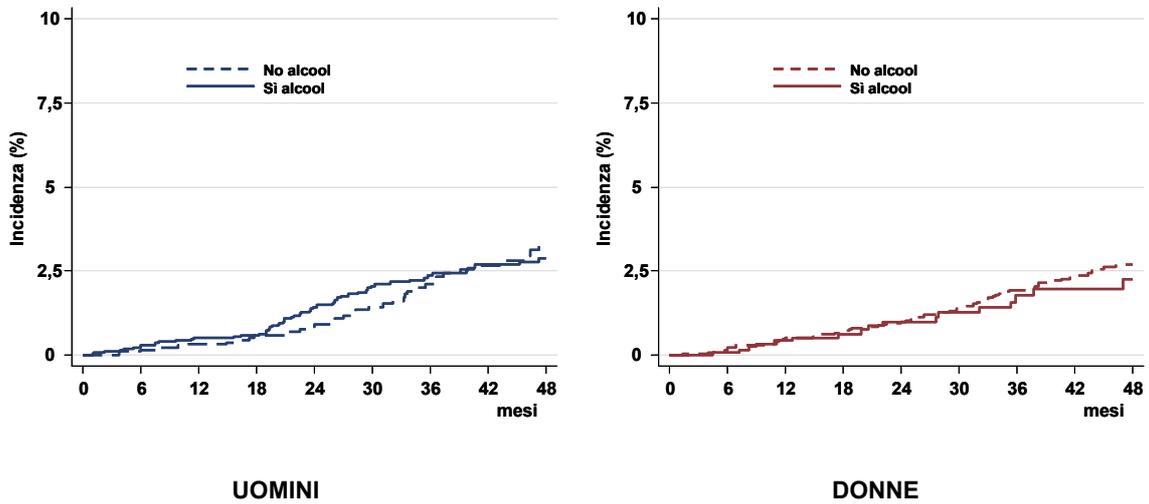


Figura A24. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e consumo di alcool

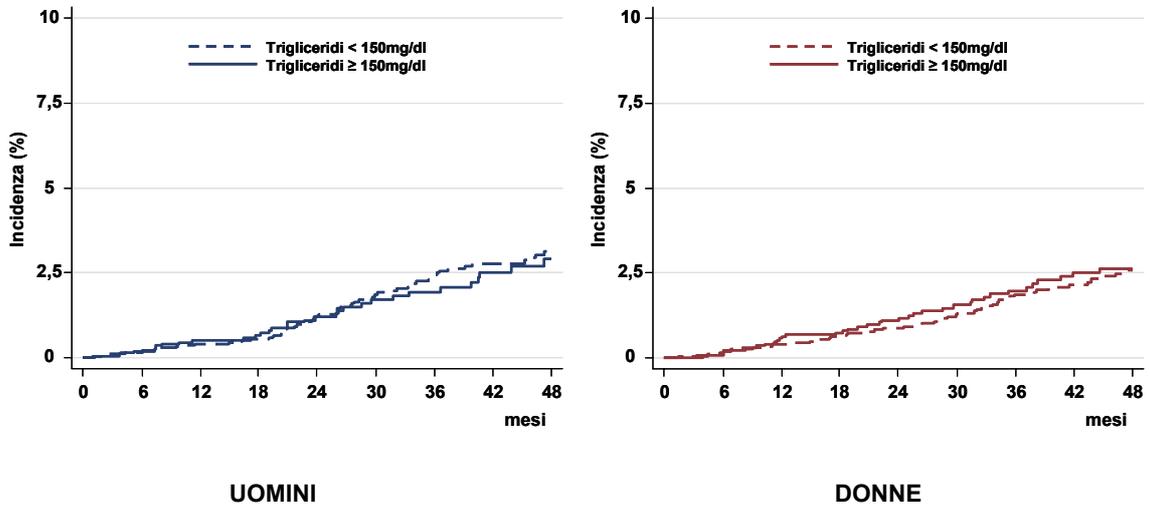


Figura A25. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e livelli di trigliceridi

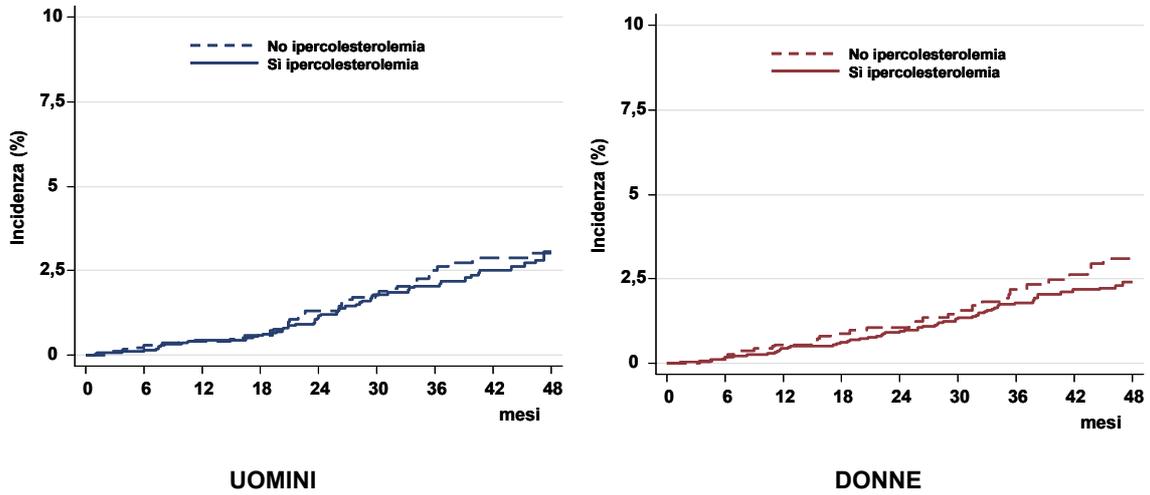


Figura A26. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e ipercolesterolemia

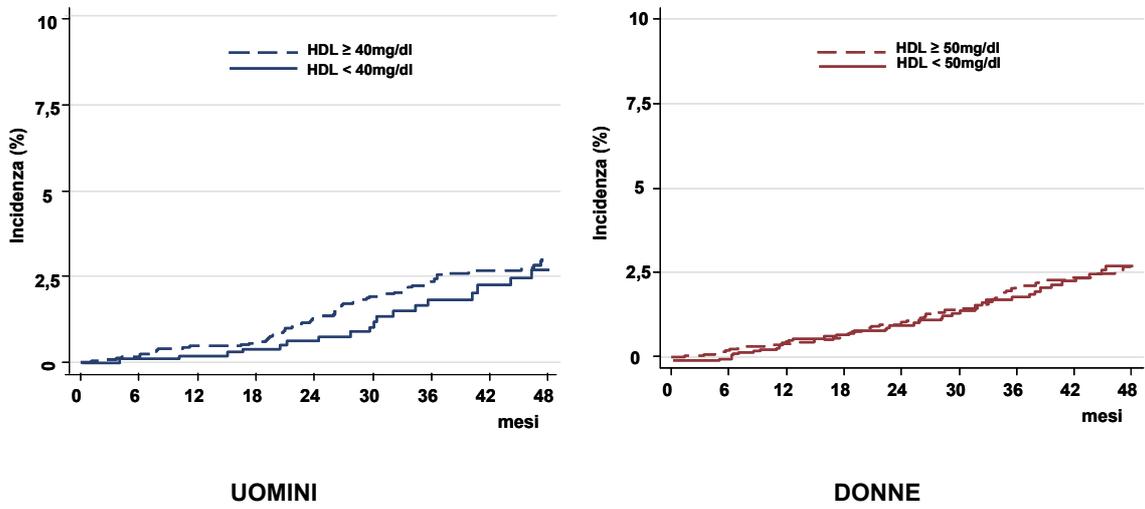


Figura A27. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e HDL

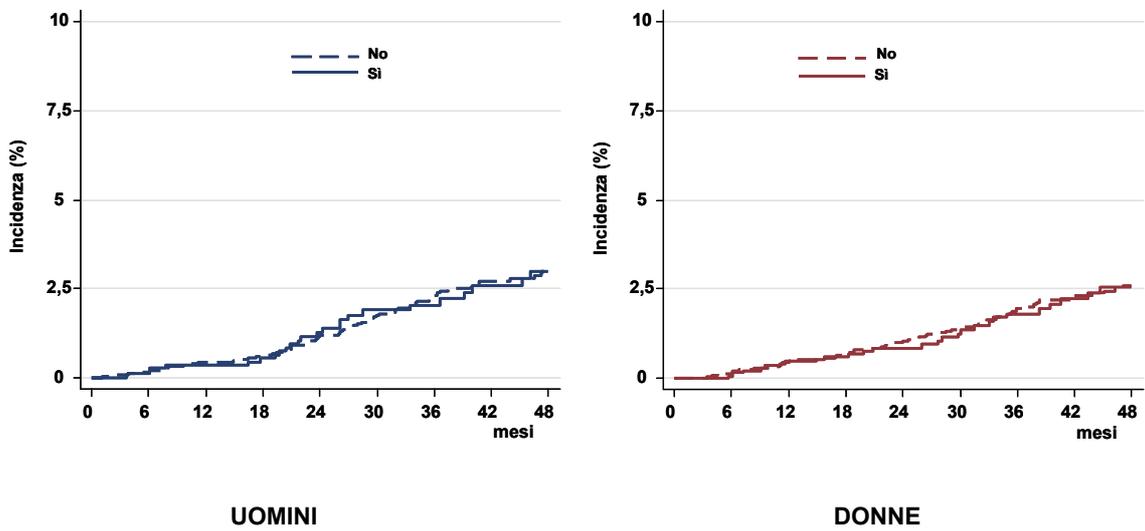


Figura A28. Incidenza di ictus stimata con Kaplan-Meier per sesso e familiarità per malattie cardiovascolari

APPENDICE B

Lista dei 201 centri partecipanti allo studio DAI

Per ogni regione sono riportati i centri che hanno partecipato allo studio di prevalenza e di incidenza (gruppo 1) e quelli che hanno partecipato solo allo studio di prevalenza (gruppo 2).

Abruzzo

1. J. Grosso, *Ospedale Civile, Castel Sangro (AQ)*; F. Capani, A. Ciccarone, *Ospedale Civile, Pescara*; M. Pupillo, F. De Luca, *Ospedale Civile Renzetti, Lanciano (CH)*; P. Alfidi, V. Paciotti, *Ospedale di Avezzano (AQ)*
2. E. Lattanzi, *Ospedale Civile Mazzini, Teramo*

Basilicata

1. A. Venezia, R. Morea, *Ospedale Civile, Matera*

Calabria

1. S. Mazzuca, *Ospedale Civile A. Pugliese, Divisione Medicina, Catanzaro*; L. Anastasio, T. Vetrò, *Ospedale Civile, Soriano Calabro (VV)*; A. Caparelli, *Ospedale di Castrovillari (CS)*; F. Iannuzzi, *Ospedale Civile San Marco Argentano, Cosenza*; G. Angozzi, G. Pipicelli, *Usl 7 Servizio di Diabetologia Territoriale, Soverato (CZ)*
2. D. Tirinato, *Ospedale Civile, Soverato (CZ)*; L. Puccio, *Ospedale Civile, Servizio di Diabetologia, Catanzaro*; M.A. Ferraro, *ASL 11 Reggio Calabria, Gallico (RC)*

Campania

1. S. Frullone, S. Mazzocca, *Ospedale G. di Guglielmo, Bisaccia (AV)*; A. Pontieri, Lutri, *Ospedale Civile Ave Gratia Plena, Piedimonte Matese (CE)*; P. Federico, G. Ragozzino, *Angiologia Medica, II Università, Napoli*; R. Torella, S. Masi, *Divisione Medicina Generale, Università Federico II, Napoli*; A. Santorelli, S. Sgambato, *Servizio di Diabetologia e Geriatria, II Università, Napoli*; S. Turco, A.A. Turco, *Ambulatorio di Diabetologia, Università Federico II, Napoli*; G. Di Giovanni, *Asl Napoli 1, Napoli*; S. Gentile, *II Policlinico, Università Federico II, Napoli*; L. Pappalardo, *Centro Antidiabetico, Portici (NA)*; G. De Simone, *Asl Napoli 5, Portici (NA)*; A. Marro, *Azienda Ospedale Avellino Monteforte Irpino (AV)*; L. Lucibelli, *Ospedale Civile, Torre Annunziata (NA)*; M. Marrone, G. Caiazzo, *Asl Presidio Ospedale, Vico Equense (NA)*; Corigliano, Fiordelisi, *Centro Antidiabetico Irpino Torrette Mercogliano (AV)*; G. Cresta, *Centro Polispecialistico CAD A.I.D., Irpino Torrette Mercogliano (AV)*; E. Petraroli, *CAD privato, Napoli*
2. P. Calatola, *Ospedale di Curteri, Curteri (SA)*; A. Perrelli, *Centro antidiabetico Oplonti, Torre Annunziata (NA)*; R. Carleo, Gatti, *Presidio Ospedale San Gennaro, Napoli*; V. Malinconico, *Presidio Ospedaliero di Battipaglia (SA)*; I. Gaeta, *Centro Antidiabetico di Stabia, Castellammare di Stabia (NA)*

Emilia Romagna

1. P. Pareschi, D. Manservigi, *Ospedale Sant'Anna, Ferrara*; D. Gaiti, V. Manicardi, *Ospedale San Sebastiano, Correggio (RE)*; E. Bosi, M.G. Magotti, *Ospedale Civile, Guastalla (RE)*; C. Trojani, *Ospedale Infermi, Rimini (RN)*; P. Marrino, *Ambulatori Usl 9, Reggio Emilia*; F. Ruggiero, *Ospedale Nefetti, Santa Sofia (FO)*; G. Castelvetti, G. Brusa, C. D'Antonio, S. Parini, *Ospedale SS Salvatore, San Giovanni in Persiceto (BO)*
2. E. Rastelli, *Ospedale G. Ceccarini, Riccione (RN)*; D. Giorgi Pierfranceschi, U. De Joannon, *Ospedale di Piacenza*; E. Caronna, *Ospedale Maggiore, Parma*

Friuli Venezia Giulia

1. M.N. De Savorniani, *Ospedale Cattinara, Trieste*; A.M. Cernigoi, M. Velussi, *Ospedale San Polo, Monfalcone (GO)*; A. De Monte, *Istituto Clinica Medica Universitaria, Trieste*; M. Sancandi, M. Maschio, *Ospedale Civile, Palmanova (UD)*; M.C. Ariatta, *Ospedale San Antonio, San Daniele del Friuli (UD)*
2. M. A. Pellegrini, *Ospedale Civile Santa Maria dei Battuti, Cividale del Friuli (UD)*; V. Donadon, G. Zanette, *Ospedale Civile, Pordenone*

Lazio

1. A. Urbani, D. Cappelloni, *Ospedale Civile San Filippo Neri, Roma*; P. Tatti, *Ospedale Provinciale San Giuseppe, Marino (RM)*; E. Santilli, G. Versace, *Ausl Roma H, Frascati (RM)*
2. F. Chiaramonti, A. Serra, *Ospedale Civile Santo Spirito, Roma*; F. La Saracina, *Ospedale Fatebenefratelli Villa San Pietro, Roma*

Liguria

1. G. Ghisoni, *Ospedale Genova Nervi (GE)*; A. Cattaneo, P. Ubaldi, *Azienda Ospedale Villa Scassi, Genova (GE)*; A. Corsi, *Ospedale La Colletta, Arenzano (GE)*; L. Corsi, F. Menozzi, P. Ponzani, E. Torre, *Ospedale Civile, Chiavari (GE)*; C. Ruffino, *Ospedale San Corona, Pietra Ligure (SV)*; C. Gajdzik, M.S. Prabacca, *Ospedale Galliera Genova (GE)*; M. Alacevich, Bevevino, *Ospedale Andrea Gallino Pontedecimo (GE)*; M. Farias, *Ospedale Civile Saint Charles, Bordighera (IM)*

Lombardia

1. G. Orsenigo, A. Bianchi, *Ospedale Valduce, Como*; A. Mastropasqua, *Azienda Ospedaliera G. Salvini, Garbagnate Milanese (MI)*; G. Marelli, *Presidio Ospedale, Desio (MI)*; A. Bianchi, *Ospedale Civile, Rho (MI)*; C. Cazzalini, *Ospedale Maggiore, Crema (CR)*; R. Strazzeri, *Ospedale Vallecamonica, Esine (BS)*; A. Veronelli, C. Rognoni, *Azienda Ospedale S. Paolo, Milano*; C. Caravaggi, P. Cavaiani, De Giglio, *Ospedale Civile Cantù, Abbiategrosso (MI)*; F. Tardani, *Ospedale San Martino Mede, Lomellina (PV)*; M. Decembrino, *Ospedale Santa Maria delle Stelle, Melzo (MI)*; P. De Cata, E. Ferrari, *Irccs Fondazione Maugeri, Località Cravino (PV)*; P. Lazzari, *Istituti Ospitalieri Cremona, Sesto Cremonese (CR)*; A. Zocca, *Medicina Generale, Presidio Ospedaliero Macedonio Melloni, Milano*; S. Negri, *Ospedale San Giuseppe, Milano*; S. Genovese, A. Ciucci, *Humanitas, Rozzano (MI)*; M. Iorini, P. Zucchi, *Ospedale Civile, Asola (MN)*; A. Casartelli, G. Carrano, *Ospedale Zonale, Menaggio (CO)*; G. Testori, P. Rampini, *Ospedale Fatebenefratelli, Milano*; G. Perdomini, *Asl 39 Ambulatorio Diabetologia, Milano*
2. C. Viola, *Ospedale G. Fornaroli, Magenta (MI)*; P.G. Donchi, P. Galenda, *Ospedale E. Morelli, Sondalo (SO)*; C. Fossati, M. Favales, *Ospedale Niguarda, Milano*

Marche

1. F. Gregorio, *Ospedale E. Profili, Fabriano (AN)*; M.G. Cartechini, P. Compagnucci, *Ospedale Civile, Camerino (MC)*
2. F. Romagnoli, *INRCA, Ancona*; D. Zappasodi, *Ospedale Civile G. Mazzoni, Ascoli Piceno*; S. Manfrini, *Ospedale di Senigallia (AN)*

Molise

1. M. Tagliaferri, C. Vitale, *Ospedale G. Vietri, Larino (CB)*
2. A. Cantelmo, *Ospedale S.S. Rosario, Venafro (IS)*

Piemonte

1. L. Gentile, E. Repetti, *Ospedale Civile, Asti*; G. Saglietti, *Ospedale Omegna (VB)*; C. Dossena, *Ospedali Riuniti, Tortona (AL)*; M. Lepri, *Ospedale Civile San Biagio, Domodossola (VB)*; A. Schellino, *Ospedale Riuniti, Verbania Pallanza (VB)*; P. Monti, *Ospedale San Salvatore, Santhia (VC)*; C. Giorda, *Ospedale Maggiore, Chieri (TO)*; G. Bargerò, A. Caramellino, G. Ghezzi, A. Rosso, *Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato (AL)*; M. Monge, *Azienda Ospedale San Giovanni Battista, Torino*; S. Martelli, E. Megale, *Ospedale Luigi Einaudi, Torino*; G. Magro, *Ospedale Santa Croce, Cuneo*; E. Ansaldo, M. Battezzati, F. Malvicino, P. Maresca, *Azienda Ospedale SS Antonio e Biagio, Alessandria*; F. Travaglino, G. Morrone, *Ospedale Infermi, Biella*; P. Bertello, L. Gurioli, P. Magnani, *Ospedale Civile, Cuorgné (TO)*; A. Chiambretti, S. Appendino, *Ospedale Civile, Chivasso (TO)*
2. G. Allochis, *Ospedale Maggiore della Carità, Novara*; R. De Luca, *ASL 5, Collegno (TO)*; M. Liguori, A. Palermo, *Ospedale Santo Spirito, Nizza Monferrato (AT)*; R. Autino, P. Modina, *Ospedale Civile, Ivrea (TO)*

Puglia

1. A. Muscogiuri, G. Valente, *Ospedale Dario Camberlingo, Francavilla Fontana (BR)*; A. Damato, Stefanini, *Matera, Ospedale Policlinico, Bari*; A. Kowoll, *Ospedale Civile S.G. Copertino, Copertino (LE)*; G. Campobasso, *Studio Privato, Bari*; V. Lattanzi, *Presidio Ospedale, Bitonto (BA)*; N. Antonacci, *Ospedale Generale Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA)*; C. Vincenti, *Ospedale Civile Veris delli Ponti, Scorrano (LE)*; M. Rosco, *Casa Cura San Giovanni, Bari*; G. Arpaia, *Ospedale Civile Umberto I°, San Marco in Lamis (FG)*
2. L. Gentile, *Ospedale Monte dei Poveri, Rutigliano (BA)*; C. Lepore, *Ospedale Civile Lastaria, Lucera (FG)*; A. F. Braione, *Ospedale S.S. Annunziata, Taranto*

Repubblica di San Marino

1. N. Simetovic, G. Giulianelli, *Ospedale di San Marino, Repubblica di San Marino*

Sardegna

1. E. Loy, M. Tuveri, R. Cirillo, *Policlinico Universitario, Cagliari*; G. Pisano, *Ospedale Civile, Isili (NU)*; A. Melis, *Poliambulatorio Sernobì, Cagliari*; S. Cabras, Zaccheddu, *Casa Cura Madonna del Rimedio, Oristano*; V. Sica, *Poliambulatorio Diabetologia, San Gavino Monreale (CA)*; A. Corda, G. Pisano, *Ospedale Civile S.Barbara, Iglesias (CA)*; E. Secchi, Angotzi, *Ospedale Civile A. Segni, Ozieri (SS)*; A. Massidda, *Ospedale Civile, Lanusei (NU)*; L. Carboni, Mereu, Pispisa, *Ospedale Civile SS. Trinità, Cagliari*; F. Cabasino, *Presidio Ospedale S. Giovanni Dio, Cagliari*; A. Gigante, *Ospedale Civile S. Camillo, Sorgono (NU)*; G.M. Arca, M. Maioli, *Clinica Medica Universitaria, Sassari*
2. S. Lostia, R. Floris, *Ospedale G. Brotzu, Cagliari*; F. Mastinu, M. Cossu, *Ospedale San Martino, Oristano*

Sicilia

1. V. Provenzano, *Ospedale Civile, Partinico (PA)*; P. Pata, *Ospedale Civile Piemonte, Messina*; O. Vasta, *Ospedale Civile SS. Salvatore, Paternò (CT)*; I. Lorenti, *Ospedale Civile, Lentini (SR)*; M. Vaccaro, *Poliambulatorio Biondo, Palermo*; A. Lo Presti, *Ospedale Civile San Biagio, Marsala (TP)*; D. Sinagra, *Ospedale Policlinico Universitario, Palermo*; F. Lanfranchi, D'Andrea, D'Amico, *Ospedale Civile, Milazzo (ME)*; D. Arcoria, Rapisarda, *Studio Specialistico Diabetologia, Paternò (CT)*; A. Costa, M.A. Fulantelli, *Poliambulatorio Asl 6, Palermo*; G. Reina, *Presidio Ospedale, Adrano (CT)*; E. Lisi, *Azienda Sanitaria 3 Distretto Gravina, Tremestieri Etneo (CT)*; G.C. Allegra, G. Ridola, *Medicina Interna, Azienda Usl 6, Palermo*; G. Sanfilippo, R.

Scandurra, *Poliambulatorio Usl 3 Catania, Giarre (CT)*; F. D'Agati, *Poliambulatorio Asl 6, Palermo*; G. Mattina, *Poliambulatorio Asl 6, Cefalù (PA)*; G. Leonardi, *Ospedale Civile, Giarre (CT)*; G. Arlotta, A. Di Benedetto, *Ospedale Policlinico, Gazzi (ME)*

2. C. Sipione, M. Lunetta, *Ospedale Cannizzaro, Catania*; M. Di Mauro, *Ospedale Garibaldi, Catania*; S. Spagni, *Ospedale di Cosimo (RG)*; C. Romano, *Studio Privato, Catania*; D. Oliva, *D'Angelo, USL 9, Trapani*; P. Mazzola, *Studio Privato, Palermo*; A. Costa, *ASL 6, Ambulatorio di diabetologia, Palermo*; F. Iannello, *ASL 6, Servizio di diabetologia, Palermo*; G. Lo Piparo, *ASL 6, Bagheria (PA)*

Toscana

1. A. Arcangeli, L. Ianni, *Ospedale Civile, Prato*; R.M. Meniconi, *Azienda Usl 12 Versilia, Camaiore (LU)*; C.M. Baggione, L. Giachetti, *Nuovo Ospedale San Giovanni Dio, Firenze*; O. Giampietro, E. Boldrini, *Ospedale Santa Chiara, Pisa*; F. Galeone, *Ospedale Cosimo e Damiano, Pescia (PT)*; A. Bianchini, P. Tolaini, *Ospedale Civile S. Croce, Castelnuovo di Garfagnana (LU)*; P. De Carlo, *Villa Basilewsky, Firenze*; R. Anichini, L. Alviggi, A. De Bellis, *Ospedale Riuniti, Pistoia*; C.M. Rotella, A. Mencucci, *Università degli Studi, Firenze*; C. Gasparri, *Ospedale, Sansepolcro (AR)*; M.A. Dolci, Bongiorno, *Ospedale S. Giacomo e Cristoforo, Massa*
2. A. Marsili, *Villa Monna Tessa, Firenze*; M. Barletti, Panciatici, *Ospedale S. Giuseppe, Empoli (FI)*

Trentino Alto Adige

1. P. Faes, *Ospedale Civile, Rovereto (TN)*; P. Ziller, *Ospedale Civile, Cles (TN)*; M. Marchesi, T. Monauni, *Ospedale Civile San Maurizio, Bolzano*; C. Dal Rì, B. Fattori, *Ospedale Civile San Giovanni, Mezzolombardo (TN)*; G. Rama, *Ospedale Civile, Cavalese (TN)*

Umbria

1. G. Cicioni, *Asl 4 Umbria, Terni*

Veneto

1. D. Fedele, R. Toniato, *Ospedale Geriatrico, Padova*; R. Mingardi, *Ospedale Civile San Bortolo, Vicenza*; A. Volpi, *Ospedale Civile, Montebelluna (TV)*; M. Poli, *Ospedale Civile San Biagio, Bovolone (VR)*; C. Fongher, M. Sambataro, *Casa Cura Madonna della Salute, Contarina (RO)*; R. Gelisio, *Ospedale Vecchio, Portogruaro (VE)*; M. Pais, *Ospedale San Giovanni e Paolo, Venezia*; A. Boscolo Bariga, G. Ballarin, *Ospedale Civile, Chioggia (VE)*; A. Morea, F. Bonfanti, *Ospedale Civile, Isola della Scala (VR)*; G. Trevisan, *Ospedale Civile, Jesolo (VE)*; A. Avogaro, *Policlinico Universitario, Padova*; L. Chinello Lovero, *Ospedale Civile, Dolo (VE)*; G. Vita, A. Catania, *Ospedale Orlandi, Bussolengo (VR)*; F. Marini, *Ospedale Civile, Legnago (VR)*; L. Dalla Paola, C. Stocchiero, *Casa Cura Villa Berica, Vicenza*
2. F. Cataldi, *Ospedale di Schio (VI)*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Litografia Chicca di Fausto Chicca
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, settembre 2007 (n. 3) 8° Suppl.