

Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai servizi di diabetologia italiani

Marina MAGGINI, Stefania SPILA ALEGIANI, Roberto RASCHETTI
e il Gruppo di studio DAI (*)

*Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Riassunto. - Il diabete è una patologia rilevante soprattutto per le numerose complicazioni micro e macrovascolari a cui i pazienti vanno incontro. Lo studio DAI è uno studio multicentrico di coorte che si è posto come obiettivo lo studio delle complicanze macroangiopatiche nei pazienti con diabete di tipo 2 afferenti ai servizi di diabetologia italiani. Lo studio è stato condotto su un campione casuale rappresentativo dei pazienti visitati presso i 201 servizi partecipanti nel periodo settembre 1998-giugno 1999. La coorte in studio è costituita da 19 570 pazienti. La prevalenza complessiva di complicanze macroangiopatiche insorte dopo la diagnosi di diabete è del 15,6% (17,2% negli uomini e 14,0% nelle donne). Negli uomini è più alta la prevalenza di infarto (7,6%) rispetto alle altre complicanze mentre nelle donne è più alta la prevalenza di cardiopatia ischemica (9,3%) e raggiunge, nelle età più avanzate, valori più alti che nelle corrispondenti classi d'età degli uomini.

Parole chiave: diabete mellito di tipo 2, complicanze macroangiopatiche, studio di coorte, prevalenza.

Summary (*Macrovascular complications in patients with type 2 diabetes followed by Italian diabetic care units*). - A large multicenter cohort study, the DAI study, is being performed on patients with type 2 diabetes mellitus who are followed by diabetic care units in Italy, to study the prevalence and incidence of macrovascular complications. The reference population consists of all patients visited at the participating units in the period September 1998-June 1999. Patients were randomly chosen so as to create a sample representative of the diabetic population visited at the units. Overall, 201 Italian diabetic care units participated in the study and 19 570 patients were included in the study. The prevalence of macrovascular complications in Italian type 2 diabetics is 15.6% (17.2% in males and 14.0% in females). Acute myocardial infarction was the most prevalent (7.6%) complication among males, while angina was more frequent (9.3%) among females.

Key words: type 2 diabetes mellitus, macrovascular complications, cohort study, prevalence.

(*) La composizione del Gruppo di studio DAI è riportata prima della Bibliografia.

Introduzione

Il diabete mellito è una patologia cronica a larghissima diffusione in tutto il mondo e destinata ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione. In Italia si stima che la prevalenza del diabete di tipo 2 sia, nel complesso, di circa il 3% con valori più alti all'aumentare dell'età; nelle persone con più di 65 anni la prevalenza del diabete noto di tipo 2 è circa il 12% [1, 2].

Il diabete è una patologia particolarmente rilevante soprattutto per le numerose complicazioni micro e macrovascolari a cui i pazienti vanno incontro [3]. 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 [4]. Le persone affette da diabete di tipo 2 presentano, inoltre, un rischio più elevato di malattie cerebro e cardio-vascolari rispetto alla popolazione non diabetica e, in generale, hanno una aspettativa di vita ridotta, qualunque sia l'età di esordio della malattia. Appare assai probabile che il rischio cardio-

vascolare, nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, sia associato ai livelli di emoglobina glicata, anche se non esistono ancora prove conclusive di tale associazione né della relazione tra controllo glicemico e altri fattori di rischio cardiovascolare [5-7].

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 [8].

Lo studio DAI, nato dalla collaborazione tra Diainf (gruppo di studio Diabete e Informatica), Associazione Medici Diabetologi ed Istituto Superiore di Sanità [9] è uno studio multicentrico di coorte che si è posto come obiettivo principale lo studio delle complicanze macroangiopatiche 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 della variabilità delle abitudini terapeutiche e delle prestazioni offerte dai servizi.

Popolazione e metodi

Nel periodo giugno-luglio 1998 sono state organizzate riunioni in tutta Italia, per la presentazione del progetto a tutti i servizi di diabetologia. I servizi partecipanti allo studio sono quelli che hanno spontaneamente aderito all'iniziativa in seguito a tali riunioni.

La ricerca ha riguardato 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 World Health Organization (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 g). Per ciascun paziente incluso nella coorte sono state raccolte, tramite un questionario standard, tutte le informazioni relative alle variabili prognostiche e agli eventi in studio. Tutta la coorte viene seguita con visite di follow up annuali.

Sono state rilevate le seguenti variabili prognostiche: età, sesso, abitudini di vita (fumo e alcol); dati antropometrici (peso, altezza, circonferenza della vita e dei fianchi); terapie farmacologiche (farmaci antidiabetici, antiipertensivi, ipolipemizzanti, antiaggreganti); esami di laboratorio (glicemia, emoglobina glicata, colesterolo totale, HDL, trigliceridi); presenza di complicanze (microalbuminuria, proteinuria, retinopatia, cecità, ulcere del piede).

Sono stati indagati i seguenti esiti: infarto, cardiopatia ischemica, tromboembolie cerebrali, amputazioni, interventi di angioplastica e di bypass aorto-coronarico. Ciascun evento doveva essere documentato da un ricovero ospedaliero o da uno specialista. La refertazione degli ECG è stata centralizzata ed effettuata secondo il metodo Minnesota.

Tutte le informazioni relative allo studio sono state raccolte in un unico data base.

Per caratterizzare le strutture diabetologiche partecipanti, sono state richieste a ciascun centro informazioni di base sul numero di pazienti in carico, le ore di apertura, il tipo di personale impiegato e il tempo dedicato alle visite.

Maggiori dettagli sul protocollo dello studio si possono trovare nell'articolo "The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population" [9].

Risultati

Complessivamente hanno partecipato allo studio 201 servizi di diabetologia sui circa 700 attivi in Italia. Si tratta sia di servizi presenti all'interno di ospedali e cliniche universitarie sia di servizi di diabetologia territoriali. Il 53% dei servizi ha contribuito alla coorte DAI con un numero di pazienti variabile tra 50 e 200 e il 13% con un numero superiore a 200.

I servizi partecipanti sono risultati abbastanza disomogenei per quanto riguarda le dimensioni: circa il 30% ha in carico meno di 1000 pazienti, il 26% tra 1000 e 2000, circa un terzo tra 2000 e 5000 e soltanto il 13% è rappresentato da servizi di grandi dimensioni con più di 5000 pazienti ogni anno. Per quanto riguarda le risorse professionali disponibili, il 9% dei servizi non dispone di infermieri professionali e il 47%

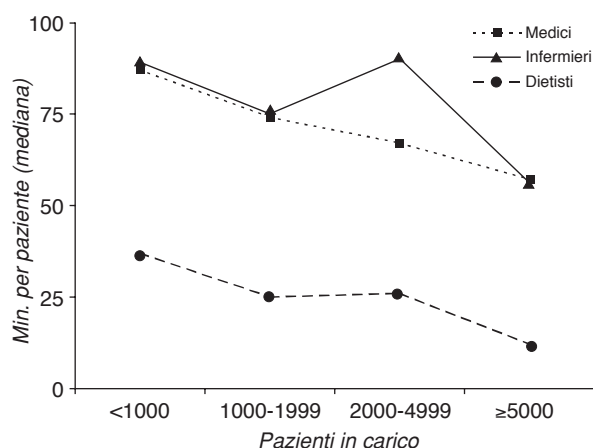


Fig. 1. - Tempo disponibile, per paziente, da parte dei medici, infermieri e dietisti rispetto al numero di pazienti in carico ai servizi diabetologici.

Tabella 1. - Caratteristiche dei pazienti diabetici inseriti nella coorte DAI

Caratteristiche	Uomini (n. = 9752 ^(a))	Donne (n. = 9716 ^(a))
Media ± DS		
Età alla visita (anni)	65 ± 09	67 ± 09
Durata del diabete (anni)	9 ± 07	10 ± 08
Body mass index (kg/m ²)	28 ± 04	29 ± 05
Circonferenza vita (cm)	100 ± 11	97 ± 13
Pressione sistolica (mm Hg)	145 ± 19	148 ± 19
Pressione diastolica (mm Hg)	82 ± 10	83 ± 10
Colesterolo totale (mg/dl)	208 ± 45	220 ± 43
HDL (mg/dl)	47 ± 13	52 ± 14
Mediana		
Glicemia (mg/dl)	154	159
Trigliceridi (mg/dl)	131	136
Percentuale		
Iipertensione ^(b)	80,6	86,8
Emoglobina glicata ^(c)	71,5	76,5
Abitudine all'alcol	55,7	20,1
Abitudine al fumo	18,6	6,4
Familiarità per malattie cardiovascolari	26,1	29,2
Terapia ipolipemizzante	13,3	17,9
Complicazioni microvascolari ^(d)	37,1	34,9
Terapia per il controllo glicemico		
Dieta	18,5	14,0
Ipoglicemizzanti orali	65,7	64,3
Ipoglicemizzanti orali + insulina	6,4	10,4
Insulina	9,4	11,3

(a) per due pazienti non era indicato il sesso; (b) definita come pressione sistolica ≥ 140 o pressione diastolica ≥ 90 o in terapia antiipertensiva; (c) percentuale dei pazienti con valori superiori al limite massimo del range di normalità; (d) retinopatia, cecità, ulcere del piede, microalbuminuria, proteinuria.

non ha dietisti. Il tempo dedicato alle visite è risultato molto variabile: nel 43% dei servizi i medici in media, in un anno, dedicano alla visita di ciascun paziente meno di 60 minuti e soltanto nell'8% 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 tempo dedicato alle visite e numero di pazienti in carico al servizio: più numerosi sono i pazienti e minore è il tempo che i medici hanno a disposizione per assisterli (Fig. 1).

Nel periodo settembre-dicembre 1998 e marzo-giugno 1999 sono stati visitati, ed inclusi nello studio DAI, 24 094 pazienti; le procedure di verifica della correttezza dei dati hanno portato ad includere nell'analisi statistica 19 570 pazienti. I pazienti esclusi sono risultati distribuiti in maniera uniforme nei vari servizi e le loro altre caratteristiche erano sovrapponibili a quelle del resto della coorte.

Le principali caratteristiche dei pazienti inclusi nell'analisi sono presentate nella Tab. 1. La popolazione studiata è costituita, naturalmente, da persone anziane e circa il 70% dei pazienti ha un'età superiore a 60 anni. L'età mediana a cui è stata diagnosticata la malattia è 55 anni sia nelle donne sia negli uomini, con un minimo di 40 e un massimo di 98 anni. Nel 34% dei casi la prima diagnosi di diabete è stata effettuata presso un servizio di diabetologia mentre circa il 30% dei pazienti si è rivolto al servizio entro cinque anni dalla diagnosi. In media, la diagnosi di diabete è stata fatta 9 anni prima dell'accesso al centro diabetologico negli uomini e 10 nelle donne, con un range da meno di un anno a 42 anni.

Il rapporto uomini/donne complessivo è uguale a 1 ma tende ad essere inferiore a 1 nelle regioni del Sud e superiore a 1 in quelle del Nord e del Centro: Campania M/F=0,7; Sicilia M/F=0,7; Friuli M/F=1,2; Lazio M/F=1,3. Questa differenza potrebbe essere dovuta semplicemente a un differente accesso ai servizi ma, più probabilmente, riflette una reale diffe-

renza di incidenza del diabete con valori più elevati nelle donne del Sud dell'Italia.

I valori del BMI (Body Mass Index) indicano una popolazione di pazienti sovrappeso; i pazienti decisamente obesi ($BMI > 30$) rappresentano circa il 30% dell'intera coorte (36% nelle donne e 23% negli uomini). Per quanto riguarda l'adiposità viscerale, fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo rispetto al peso [10, 11], il 77% delle donne ha una circonferenza della vita superiore a 88 cm ed il 42% degli uomini è oltre la soglia di 102 cm, valori proposti dall'OMS come livelli di intervento per l'obesità [12].

Negli uomini è più diffusa l'abitudine sia all'alcol sia al fumo. Per quanto riguarda l'alcol è presente anche un andamento geografico con una maggiore prevalenza al nord sia negli uomini che nelle donne. Queste differenze geografiche sono molto meno evidenti, invece, per il tabagismo (Fig. 2).

In generale, si può dire che nelle donne il controllo metabolico è peggiore rispetto agli uomini, hanno un peggiore profilo lipidico e una più alta frequenza di ipertensione. Nel 67% dei casi l'ipertensione è trattata farmacologicamente con una grande variabilità fra sessi (è trattato il 62% degli uomini e il 72% delle donne) e fra i servizi.

La maggior parte (65%) dei pazienti in studio è trattata con soli ipoglicemizzanti orali (Tab. 1), l'11% assume insulina e l'8% sia insulina sia ipoglicemizzanti orali, il rimanente 16% non fa uso di farmaci ed è trattato soltanto con la dieta. L'uso delle diverse terapie

è associato alla durata della malattia: nei pazienti in cui il controllo metabolico viene attuato soltanto con la dieta la durata mediana della malattia è di 4 anni, nei pazienti che usano ipoglicemizzanti orali è di 8 anni mentre l'insulina è utilizzata in pazienti con una durata mediana più lunga (circa 13 anni). In generale, le sulfaniluree sono le sostanze più utilizzate sia nelle terapie con soli ipoglicemizzanti orali sia nella combinazione con insulina. Fra i pazienti trattati con soli ipoglicemizzanti orali la terapia più prescritta è l'associazione di sulfaniluree e biguanidi (52%), seguita dalle sulfaniluree in monoterapia (33%) e dalla metformina (12%). La prevalenza d'uso della metformina aumenta nei pazienti obesi, con un buon controllo metabolico e nelle classi d'età più giovani. Non sembra ancora, tuttavia, che venga considerata la terapia di prima scelta nei pazienti sovrappeso, come raccomandato dalle linee guida italiane [13]. L'uso delle varie sostanze è molto variabile nei servizi diabetologici e sembra riflettere un atteggiamento culturale dei medici prescrittori piuttosto che una reale variabilità nelle condizioni cliniche dei pazienti. In circa l'11% dei centri, ad esempio, non c'è alcun paziente trattato in monoterapia con metformina, nonostante la presenza di pazienti sovrappeso con un buon equilibrio metabolico (Fig. 3).

Circa un terzo dei pazienti è affetto da almeno una complicanza microvascolare; le più frequenti sono le nefrologiche (22,0%) che comprendono microalbuminuria e proteinuria, e le oftalmiche (20,5%). Fra queste ultime, la prevalenza complessiva di retinopatia è del 20% mentre la cecità ha una prevalenza dello 0,5%. Pur non essendo fra gli esiti in studio (l'evento era riferito dai pazienti e non accertato strumentalmente) i valori relativi alla retinopatia diabetica sono simili a quelli rilevati in altri studi italiani [3, 4].

La prevalenza totale di complicanze macroangiopatiche è risultata del 18,7% alla prima visita. Per 718 pazienti l'evento era stato diagnosticato precedentemente alla diagnosi di diabete e non sono stati inclusi nelle analisi presentate di seguito. La prevalenza di complicanze macroangiopatiche insorte dopo la diagnosi di diabete è del 15,6% (17,2% negli uomini e 14,0% nelle donne). La prevalenza mostra una grande variabilità fra i diversi servizi diabetologici e, anche considerando soltanto i servizi con più di 50 pazienti in studio, si passa da un minimo del 5% ad un valore massimo del 45%; questa variabilità non sembra essere legata all'area geografica di appartenenza del servizio.

Considerando i pazienti con una sola complicanza: il 52,8% ha una diagnosi di cardiopatia ischemica, il 26,3% di infarto, il 14,4% di tromboembolia cerebrale, il 3,5% di amputazioni; il 3% dei pazienti è stato sottoposto ad interventi di angioplastica coronarica o bypass aorto-coronarico. La proporzione di pazienti affetti da più complicanze macroangiopatiche

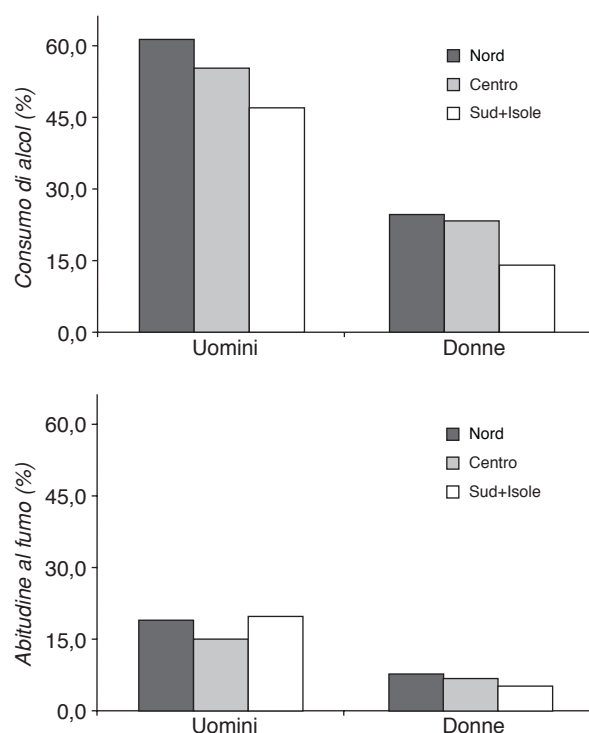


Fig. 2. - Consumo di alcol e abitudine al fumo per sesso e zona geografica.

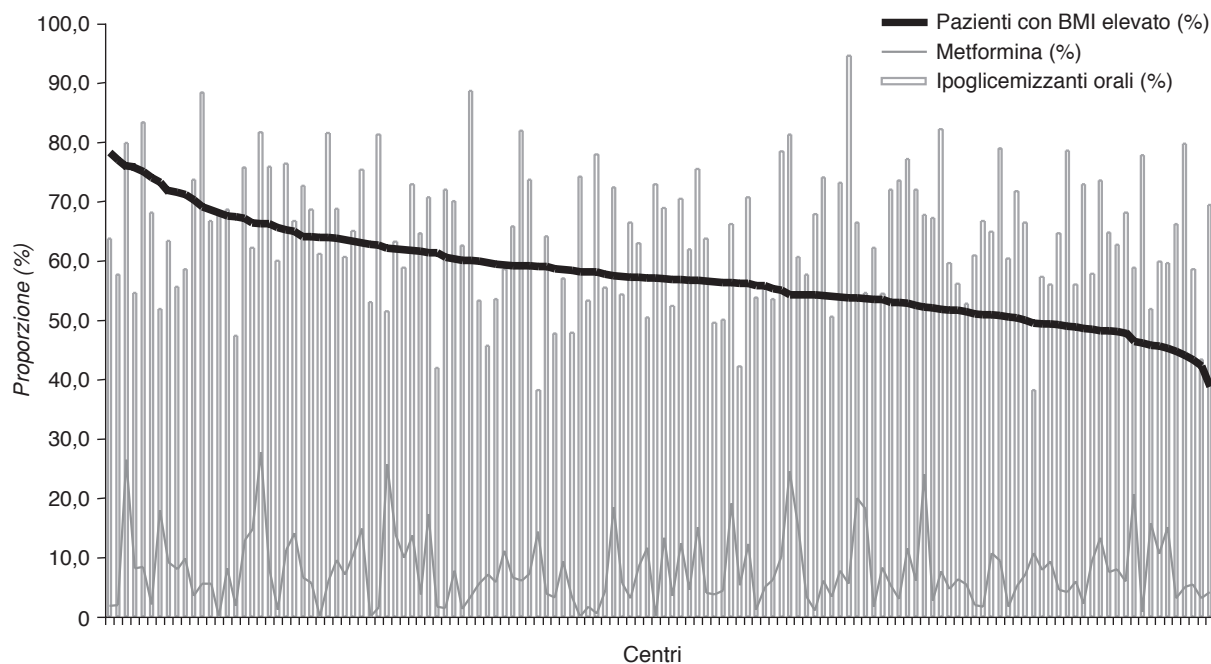


Fig. 3. - Proporzioni, per centro, dei pazienti con BMI elevato (donne >25 kg/m²; uomini >30 kg/m²), che utilizzano farmaci ipoglicemizzanti orali e metformina. L'analisi è limitata ai centri con numero di pazienti ≥50.

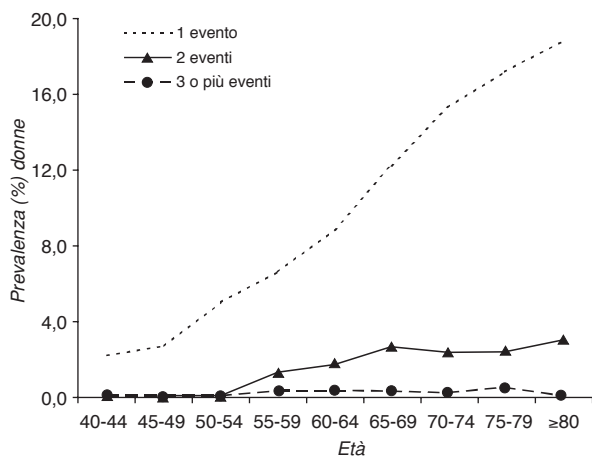
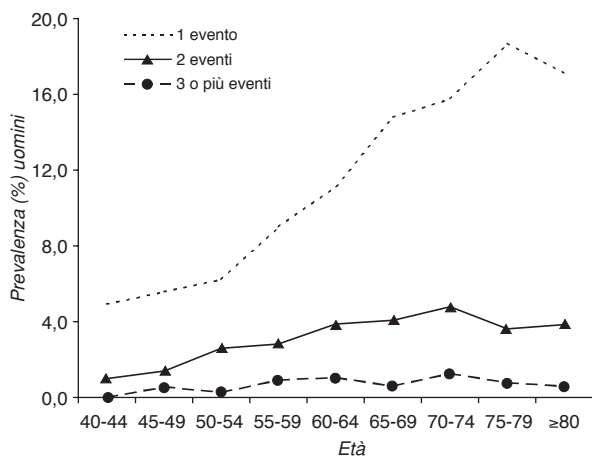


Fig. 4. - Prevalenza di eventi singoli o multipli delle complicanze macroangiopatiche, per sesso e classe di età.

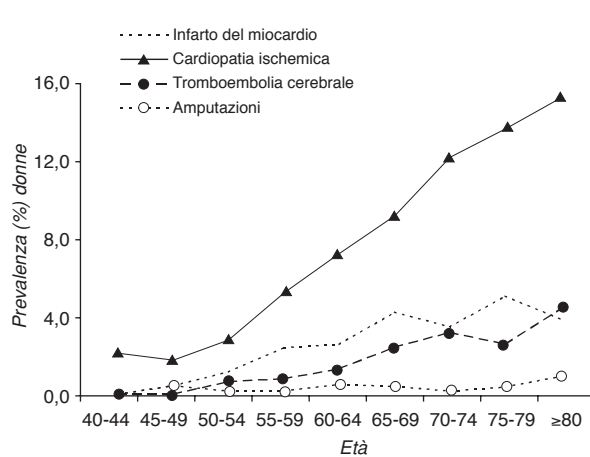
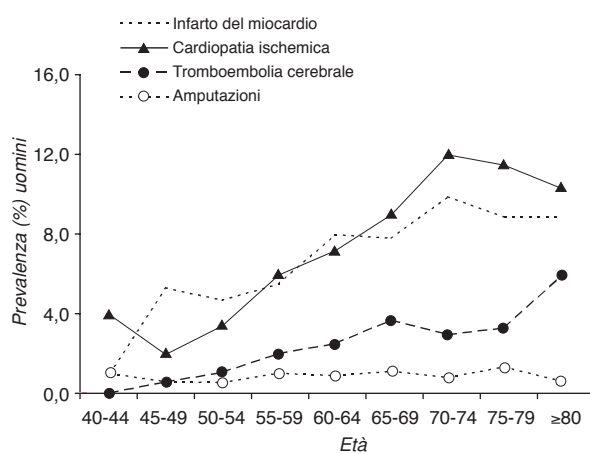


Fig. 5. - Prevalenza delle diverse complicanze macroangiopatiche, per sesso e classe di età.

contemporaneamente aumenta con l'età in entrambi i sessi (Fig. 4). Soltanto nello 0,5% dei pazienti sono presenti 3 o più eventi.

Nella Fig. 5 è riportato l'andamento della prevalenza per età dei singoli eventi, indipendentemente dalla presenza contemporanea di altre complicanze. Tutti gli eventi, ad eccezione delle amputazioni, sono fortemente associati all'età. Nelle donne è nettamente più alta la prevalenza di cardiopatia ischemica (9,3%) rispetto alle altre complicanze e raggiunge, nelle età più avanzate valori più alti (15,3%) che nelle corrispondenti classi d'età degli uomini (10,3%). La prevalenza di infarto del miocardio è più elevata negli uomini (7,6%) in tutte le classi d'età. La diminuzione nella prevalenza di infarto e cardiopatie negli uomini con età superiore a 70 anni è probabilmente dovuta ad un aumento, per questa classe d'età, della mortalità causa specifica.

La relazione tra prevalenza di macroangiopatie ed alcuni fattori di rischio è rappresentata nelle Fig. 6, 7. Nella Fig. 6 è riportato l'andamento della prevalenza per quartile di BMI, colesterolo HDL e trigliceridemia. Come atteso, valori più alti di prevalenza sono

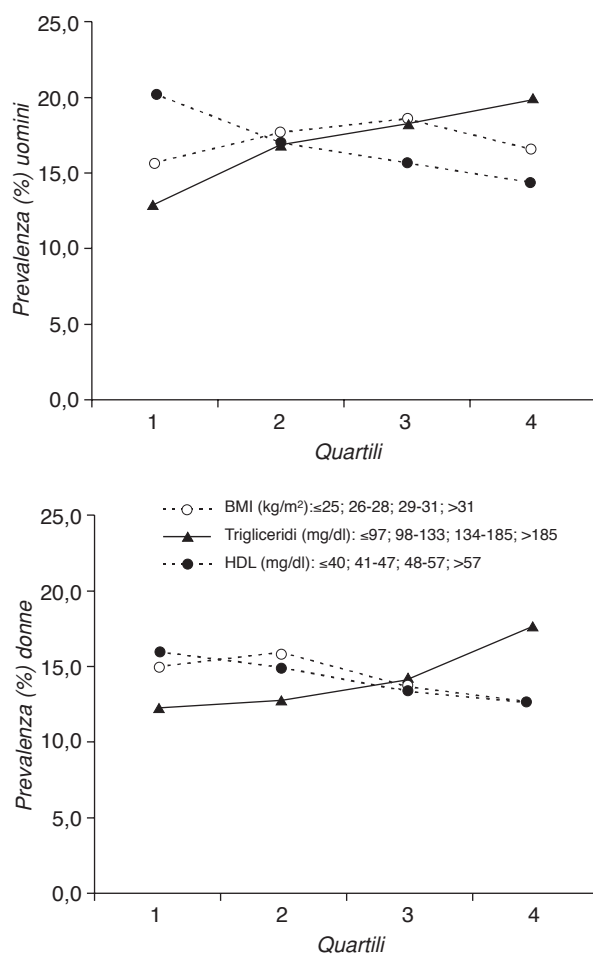


Fig. 6. - Prevalenza di complicanze macroangiopatiche in relazione a sesso, BMI, trigliceridemia, HDL e quartili.

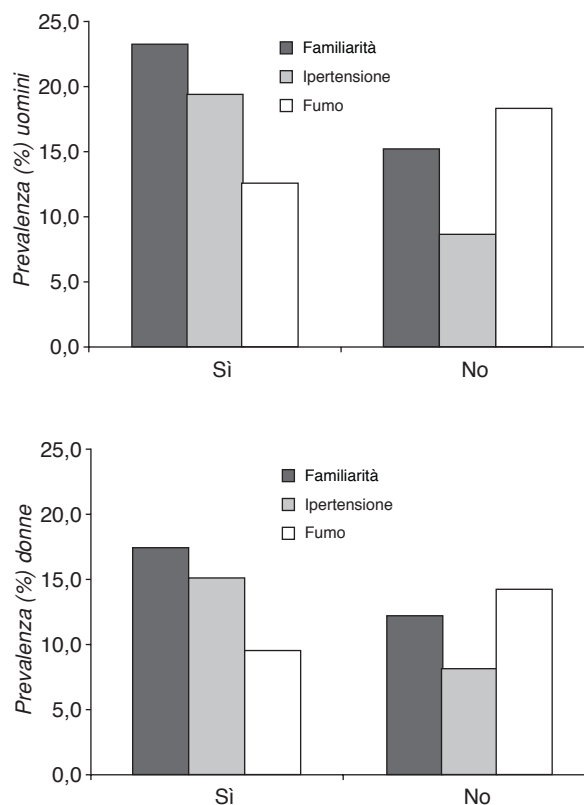


Fig. 7. - Prevalenza di complicanze macroangiopatiche in relazione a sesso, ipertensione, familiarità per malattie cardiovascolari e abitudine al fumo.

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 tutti le classi, mentre nelle donne c'è un leggero aumento del rischio nei quartili inferiori di BMI il che riflette, probabilmente, un migliore controllo del peso nelle pazienti con diagnosi di macroangiopatia. Anche la maggiore prevalenza di macroangiopatie nei non fumatori (12% vs 16%) è, probabilmente, dovuta al fatto che la loro diagnosi ha portato ad un cambiamento di stile di vita. Questa inversione nei valori delle prevalenze attese non si osserva per l'ipertensione che si conferma un fattore di rischio più difficile da modificare (Fig. 7).

Per controllare l'eventuale presenza di confondimento, l'associazione tra la prevalenza di complicanze macroangiopatiche, i fattori di rischio cardiovascolari e le caratteristiche dei servizi diabetologici è stata studiata attraverso una analisi logistica multivariata. Sono state considerate le seguenti variabili esplicative: sesso, età alla visita, circonferenza vita, BMI, HbA1c, HDL, trigliceridi, ipertensione, familiarità per malattie cardiovascolari, complicanze microvascolari, abitudine al fumo, consumo di alcol, zona geografica e caratteristiche del servizio diabetologico.

Tutte le variabili sono risultate associate alla prevalenza di macroangiopatie ad eccezione della circonferenza vita e della zona geografica di appartenenza del servizio. In generale l'analisi multivariata ha confermato i risultati già ottenuti con le analisi univariate.

Per quanto riguarda le caratteristiche dei servizi diabetologici, il tempo dedicato alla visita, da medici e infermieri, è risultato inversamente associato alla prevalenza di macroangiopatie. All'aumentare delle dimensioni dei servizi (numero di pazienti in carico) la prevalenza aumenta. Una possibile spiegazione di questo fenomeno è che i pazienti con complicanze si rivolgano di preferenza ai servizi di grandi dimensioni che, di solito, sono localizzati all'interno di grandi strutture ospedaliere e, come si è visto, il tempo disponibile per l'assistenza ai singoli pazienti nei grandi centri è minore.

Conclusioni

La prevalenza di macroangiopatie mostra una grande variabilità fra i diversi servizi diabetologici che può dipendere da una reale variabilità nei fattori di rischio dei pazienti afferenti ma anche dalle caratteristiche dell'assistenza. La procedura casuale di selezione dei pazienti può aver facilitato l'inclusione di pazienti con una più alta frequenza di visite che potrebbe, a sua volta, essere dovuta ad una patologia più grave. Questa eventualità può aver portato ad una sovrastima della prevalenza di complicanze ma non ad una distorsione nel confronto fra i servizi.

La partecipazione allo studio è stata molto estesa ed ha coinvolto circa un terzo dei servizi di diabetologia presenti in Italia.

Lo studio, multicentrico di grandi dimensioni, ha fornito la possibilità di sviluppare una rete collaborativa di eccezionale valore informativo che, al di là del suo obiettivo principale di studiare l'associazione tra diabete, fattori di rischio cardiovascolari e macroangiopatie, permetterà di osservare la reale integrazione tra le conoscenze derivanti dalla ricerca e la pratica corrente.

Ringraziamenti

Lo studio è stato parzialmente finanziato attraverso la convenzione ISS-Ministero della Salute "Programma speciale di ricerche in farmacoepidemiologia".

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 12 maggio 2003.

Componenti del Gruppo di studio DAI

Comitato scientifico: A. Avogaro, C. Giorda, M. Maggini, E. Mannucci, R. Raschetti, S. Turco, M. Velussi.

Gestione dei dati: R. Da Cas, E. Sarli.

Registrazione dei dati: C. Crescioli, A. De Bellis, F. Iacovino, L. Ianni, A. Mencucci, A. Pezzatini, E. Pierazzuoli, L. Pala, I. Sposato.

Analisi dei dati: A. Avogaro, C. Giorda, M. Maggini, E. Mannucci, R. Raschetti, S. Turco, M. Velussi, S. Spila Alegiani.

Centri clinici: La lista di tutti i medici partecipanti allo studio è riportata nella pubblicazione: "The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population" *Ann Ist Super Sanità* 2001;37:289-96. (www.iss.it).

BIBLIOGRAFIA

1. Alberti K, Zimmet P, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
2. Garancini MP, Sergi A, Lazzari P, Gallus G. Epidemiology of known diabetes in Lombardy, North Italy. *Acta Diabetol* 1995; 32:268-72.
3. Garancini MP, Lucioni C, Serra G. Il costo sociale del diabete di tipo 2. Una rassegna della letteratura, finalizzata alla realizzazione di uno studio italiano. *Il Diabete* 1999;11:233-48.
4. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G. Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. *Pharmacoeconomics It Res Articles* 2000;2:1-21.
5. Moss SEM, Klein R, Klein BEK, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1994;154:2473-9.
6. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-48.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J* 1998; 317:703-18.
8. Verlato G, Muggeo M, Bonora E, Corbellini M, Bressan F, De Marco R. Attending the diabetes center is associated with increased 5-year survival probability of diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996;19:211-3.
9. The DAI study group. The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population. *Ann Ist Super Sanità* 2001;37: 289-96. (www.iss.it).
10. Bengtsson C, Bjorkelund C, Lapidus L, Lissner L. Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow-up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1993;307:1385-8.
11. Prineas RJ, Folsom AR, Kaye SA. Central adiposity and increased risk of coronary artery disease mortality in older women. *Ann Epidemiol* 1993;3:35-41.
12. World Health Organization. *Obesity. Preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO; 1997.
13. *Progetto per l'organizzazione dell'assistenza al diabete nell'adulto*. AMD, SID, SIMG, SIMI, SIF, SIGG (Ed.). Milano: Pubblicazioni Health; 1998.