

L'epidemiologia come guida alla programmazione sanitaria e all'assistenza ai diabetici

Graziella Bruno

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

L'epidemiologia del diabete, pur essendo una disciplina relativamente giovane nell'ambito della ricerca diabetologica, ha fornito una notevole mole di informazioni sia sull'etiopatogenesi della malattia sia su aspetti più direttamente legati alla pratica clinica. L'evoluzione futura dell'epidemiologia sarà poi anche quella di fornire agli amministratori della sanità dati utili alla programmazione sanitaria (1); l'esistenza, infatti, di archivi computerizzati aggiornati a fini amministrativi offre notevoli potenzialità di utilizzo per la ricerca sull'epidemiologia del diabete, purché ci si avvalga di una corretta metodologia epidemiologica e statistica. A questo ambito della ricerca è legata la mia attività scientifica, rivolta all'identificazione e al follow-up di coorti di popolazione di diabetici tipo 1 e tipo 2, nell'ambito del gruppo di ricerca coordinato dal prof. Pagano, al quale va il mio più sentito ringraziamento per gli insegnamenti ricevuti in ben 23 anni di lavoro alla scuola diabetologica torinese. In questi anni, ci siamo interessati di aspetti diversi dell'epidemiologia del diabete, sui quali le informazioni in Italia erano molto limitate.

Il diabete tipo 1: malattia dell'infanzia ma anche dell'età adulta

L'interesse dei ricercatori per l'epidemiologia del diabete tipo 1 è diventato più evidente dopo la metà degli anni '80. Ricordiamo che risale solo al decennio precedente l'evidenza dei marcatori di autoimmunità legati alla malattia, con l'individuazione degli ICA (*islet-cell antibodies*); a questa importante acquisizione scientifi-

ca hanno fatto poi seguito gli studi sul rischio di diabete nei familiari di primo grado e la definizione di un modello patogenetico della malattia rimasto attuale per oltre due decenni (2). Parallelamente, gli studi dei genetisti hanno evidenziato l'associazione tra HLA e diabete tipo 1. L'entusiasmo dei ricercatori intorno alla metà degli anni '80 era, quindi, evidente e la soluzione dell'enigma sull'etiopatogenesi della malattia apparentemente vicina. Il settore della ricerca che si è avvicinato più tardivamente al diabete tipo 1 è stato quello dell'epidemiologia, tanto che una risoluzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 1983 aveva riconosciuto come obiettivo prioritario della ricerca diabetologica l'attivazione di registri di popolazione del diabete tipo 1. Lo studio che all'epoca catalizzò l'interesse dei ricercatori internazionali fu quello condotto dal gruppo di ricerca di Pittsburgh che, confrontando i dati di incidenza di bambini Americani e Giapponesi aveva segnalato una differenza di oltre 18 volte tra i primi e i secondi, suggestiva di differenze genetiche o ambientali tra le due popolazioni (3).

Per quanto riguarda l'Italia, il prof. Pagano pubblicò uno studio pilota sulle caratteristiche epidemiologiche, genetiche e immunologiche dei diabetici tipo 1 della regione Piemonte (4). Da quella positiva esperienza con i diabetologi piemontesi emerse l'esigenza di istituire un registro di popolazione basato sulla metodologia dei registri tumori, avvalendosi della preziosa collaborazione della scuola epidemiologica torinese - di livello internazionale nell'ambito dell'epidemiologia dei tumori - guidata dal prof. Benedetto Terracini prima e dal prof. Franco Merletti poi. La peculiarità del registro di Torino, il primo attivato in Italia, è stata quella di

produrre fin dal 1984 dati di incidenza accurati non solo nell'età infantile ma anche nei giovani adulti, dati questi di più difficile rilevazione poiché l'esordio in età post-puberale spesso non necessita di ricovero ospedaliero (5). Da sottolineare come la collaborazione attiva ed entusiasta dei diabetologi della Provincia di Torino - riuniti nel Gruppo Piemontese di Studio dell'Epidemiologia del Diabete - sia stata in tutti questi anni fondamentale per il raggiungimento e il mantenimento nel tempo dell'alto livello di qualità della registrazione dei casi incidenti.

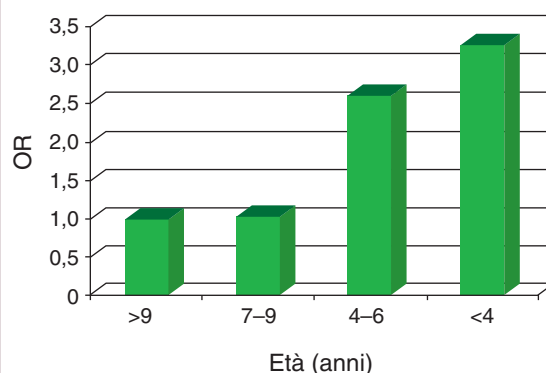
Gli elementi di interesse sull'epidemiologia del diabete tipo 1 erano all'epoca molteplici: dall'ipotesi di un gradiente Nord-Sud nel rischio di malattia, alle differenze di rischio tra i due sessi, all'andamento stagionale, suggestivo dell'ipotesi virale. All'inizio degli anni '90 sono stati avviati progetti internazionali, come il DIAMOND e l'EURODIAB, entrambi volti ad avviare confronti geografici ed ecologici e poi studi caso-controllo sulle casistiche così reclutate (6, 7). Da segnalare l'elevato rischio della Sardegna, che - come il prof. Muntoni e il dott. Songini hanno documentato - pongono questa regione italiana allo stesso livello di rischio dell'area geografica a più elevata incidenza a livello mondiale, la Finlandia. Studi sugli emigranti sardi in Lazio e in Lombardia hanno concordemente posto l'accento sul peso genetico, più che su quello ambientale all'origine di queste differenze (8, 9). Un nostro lavoro sui figli degli emigranti sardi residenti a Torino, ha aggiunto poi un ulteriore tassello, mostrando come il peso dell'eredità genetica fosse maggiore nei bambini diabetici rispetto ai giovani adulti (10). Anche la distribuzione delle molecole HLA-DQ α e β è risultata diversa per età all'esordio, ma gli studi in proposito sono in verità molto limitati (11, 12).

L'eterogeneità della malattia per età di esordio rappresenta tuttora, a nostro parere, un elemento di grande interesse della malattia, potenzialmente foriero di informazioni in grado di chiarirne alcuni aspetti etiopatogenetici. Anzitutto, la maggior parte delle casistiche ha mostrato come dopo i 15 anni di età i maschi abbiano un maggior rischio di malattia rispetto alle femmine e questa differenza è tuttora inspiegata (13, 14). Altro elemento legato all'età di esordio è il morbo celiaco; in collaborazione con il prof. Cerutti, coordinatore di un progetto della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), abbiamo avuto modo di analizzare un'ampia coorte di prevalenza di oltre 4000 bambini diabetici italiani, evi-

denziando come il rischio dell'associazione di entrambe le patologie sia pari al 7%, e ben 3 volte superiore nei bambini con esordio del diabete nell'età <4 anni rispetto all'età >9 anni, indipendentemente da altre variabili confondenti (Figura 1) (15).

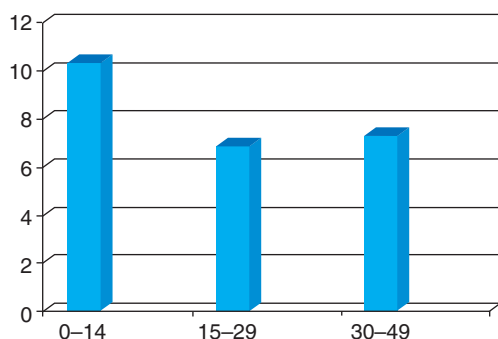
Il rischio, inoltre, è tutt'altro che irrilevante dopo i 15 anni di età. La maggior parte dei registri a livello mondiale ha limitato l'inserimento dei casi a quelli con esordio in età pediatrica. Alcune segnalazioni, come quella danese, suggerivano invece un rischio presente in tutte le classi di età con un secondo picco, dopo quello dell'età puberale, nell'età senile (16). Le caratteristiche cliniche dei pazienti all'esordio della malattia sono diverse nei bambini rispetto ai giovani adulti, con una secrezione pancreatica residua meglio conservata in questi ultimi, tale da consentire un esordio meno acuto della malattia, come da noi recentemente documentato (17). Questo potrebbe inoltre associarsi a un minor rischio di complicanze, come alcuni studi hanno segnalato (18). L'estensione del nostro registro all'età <49 anni ha mostrato come l'incidenza del diabete tipo 1 (definita da terapia insulinica o positività di ICA/GADA - *glutamic acid decarboxylase antibodies*) sia tutt'altro che irrilevante in questa fascia di età (Figura 2) (19). Gli adulti con diabete autoimmune sono spesso clinicamente classificati come diabetici tipo 2 e trattati con ipoglicemizzanti orali. In realtà, la presenza di marcatori di autoimmunità β -insulare consente di classificarli come diabetici tipo 1 o LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*), da avviare, quindi, a terapia insulinica il più precocemente possi-

Figura 1 Odds ratios (OR) di malattia celiaca in bambini diabetici, in rapporto all'età di esordio del diabete



Mod. da: Cerutti et al. (15)

Figura 2 **Incidenza di diabete tipo 1/100.000 persone-anno nella Provincia di Torino**



Mod. da: Bruno et al. (19)

bile al fine di preservarne la secrezione insulinica residua (20). L'ipotesi di studio è che l'incidenza di diabete tipo 1 nelle aree mediterranee possa essere più alta di quanto previsto, ma ad esordio in età adulta e con una più lenta progressione verso l'insulino-dipendenza. Dati recenti del Giappone, una delle aree geografiche mondiali a più basso rischio, sono consistenti con questa ipotesi: infatti, l'incidenza di diabete negli adulti è risultata più elevata che nei bambini (21). Già dal 1995 con i diabetologi della Provincia di Torino ci siamo interessati al problema e abbiamo documentato come ben il 50% dei casi incidenti nell'età 30-54 anni e con *body mass index* (BMI) $<25 \text{ mg/kg}^2$ avesse marcatori di autoimmunità β -insulare benché solo il 52% di essi fosse insulino-trattato (22); ricordo che la nuova classificazione dell'*American Diabetes Association* (ADA) conteneva allora un elemento fortemente innovativo per la diagnosi di diabete tipo 1, svincolandola dal criterio del trattamento insulinico - opinabile in quanto soggettivo - e legandolo invece alla evidenza di autoimmunità β -insulare (23). Dall'insieme dei dati disponibili appare ora evidente, invece, come tra le due principali entità nosologiche del diabete (tipo 1 e tipo 2) ci sia un certo grado di sovrapposizione, con evidenza di insulino-resistenza in alcuni casi di diabete tipo 1 e di autoimmunità β -insulare in altri fenotipicamente classificabili come tipo 2. In questo ambito, ulteriori informazioni patogenetiche potrebbero essere fornite dagli studi sugli anticorpi anti-CD38, descritti nei diabetici tipo 1 di maggior durata di malattia così come nel diabete tipo 2, a suggerire che l'autoimmunità possa rappresentare sia la causa sia la conseguenza di una disfunzione β -cellulare (24, 25).

Nell'insieme, molti sono stati i fattori ambientali dei quali si è ipotizzato un ruolo patogenetico, decisamente troppi perché si arrivasse all'individuazione dei determinanti veri della malattia. Per chi le ha vissute direttamente, due sono state le fasi di maggior entusiasmo della ricerca sull'epidemiologia del diabete tipo 1: la prima, fu la segnalazione di un picco di incidenza in Polonia che seguiva di breve tempo un'epidemia di enterovirus (26). La seconda, fu l'articolo che segnalava come il 100% dei diabetici tipo 1 avesse autoanticorpi contro l'albumina serica bovina, risultati non confermati tuttavia da un lavoro immediatamente successivo (27, 28). L'andamento temporale della malattia è tuttavia in aumento in tutte le aree mondiali esaminate, di circa il 3% per anno. Le analisi più sofisticate sul trend temporale sono quelle età-periodo-coorte, che consentono di valutare il peso di ognuna di queste componenti sull'andamento generale e, quindi, di formulare ipotesi sui possibili determinanti ignoti della malattia. Il nostro gruppo di ricerca è stato tra i primi ad applicare questa tecnica fino ad allora usata prevalentemente nell'ambito dell'epidemiologia oncologica; tuttavia la relativa esiguità della casistica non ci aveva consentito di trarre conclusioni univoche (29). Successivamente, il metodo è stato ripreso dal registro Svedese che, estendendosi sull'intero ambito nazionale, ha potuto contare su oltre 11.000 casi incidenti nell'età 0-34 anni; l'analisi ha mostrato come l'incremento del rischio fosse secondario all'anticipazione diagnostica di casi che sarebbero esorditi invece in età più avanzata (30). In Italia, i dati di incidenza del RIDI (Registro Italiano Diabete mellito Insulino-dipendente) costituiscono una buona base per questa analisi che speriamo di condurre in porto in breve tempo (31).

I dati epidemiologici emersi da diversi studi, tuttavia, contrastano con l'ipotesi di un unico determinante della malattia, così che l'etiopatogenesi del diabete tipo 1 rimane ancora un'incognita, mentre le speranze di arrivare in tempi brevi all'identificazione di un determinante unico della malattia, attivo in tutte le aree geografiche, si è ormai affievolita (32). L'incremento temporale è evidente, infatti, in tutte le aree geografiche esaminate e tale andamento - a parte alcune iniziali segnalazioni - non è di tipo epidemico. È verosimile, quindi, che i determinanti abbiano una distribuzione ubiquitaria, siano cioè molto comuni in aree geografiche diverse e, quindi, di più difficile individuazione. I fattori di rischio emersi nell'analisi caso-controllo sono molteplici, dal maggior peso alla nascita alla

durata dell'allattamento. Sulla base di questi dati già da oltre 10 anni è stata ipotizzata un'origine multifattoriale della malattia. Negli ultimi anni, l'ipotesi si è ulteriormente iscritta all'interno di un possibile modello di sovraccarico delle cellule β -insulari (Figura 3) (32). Sulla base di questo modello, l'eccessivo introito calorico sin dalla fase prepuberale sarebbe responsabile dell'iperinsulinismo, elemento che, unito agli altri possibili insulti sulla cellula β indotti dall'autoimmunità, sarebbe in grado di giustificare l'anticipazione dell'età di esordio e l'incremento temporale della malattia. Se questo fosse vero, un approccio preventivo rivolto all'intera popolazione al fine di evitare l'eccesso ponderale nei bambini sarebbe efficace, in grado di prevenire non solo il diabete tipo 2 ma anche quello tipo 1. Anche sulla base di questa ipotesi, è importante che il Servizio Sanitario Nazionale si faccia carico di programmi di prevenzione dell'obesità, soprattutto nei bambini.

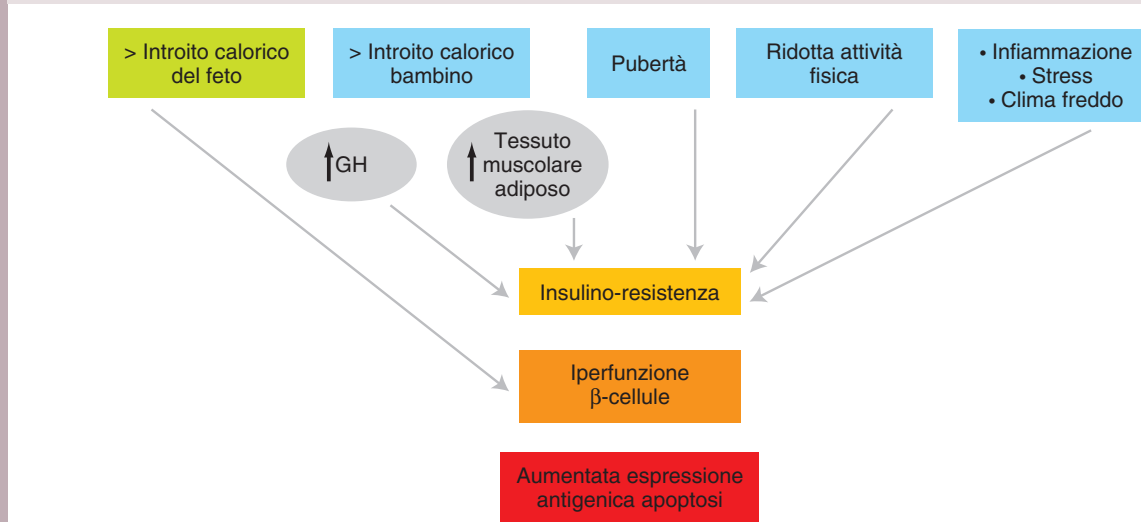
I diabetici tipo 1 in Italia attualmente sono circa 100.000, mentre quelli tipo 2 circa 3 milioni; hanno esigenze particolari, legate all'età di esordio della malattia, ma anche alla necessità di intraprendere sin dalla diagnosi la terapia insulinica intensiva, in grado di prevenire non solo le complicanze microangiopatiche ma anche quelle macroangiopatiche, come i dati del DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) hanno recentemente mostrato (33). Il perno del trattamento è costituito dall'autocontrollo, che implica la presenza di ambulatori dedicati, in grado di garantire

un sostegno costante al giovane diabetico tramite l'ausilio di figure professionali diverse (diabetologi, psicologi, dietisti, infermieri). Le esigenze del diabete tipo 1 sono infatti peculiari, difficilmente assimilabili a quelle del diabete tipo 2. Dati recenti del nostro registro mostrano come la mortalità a breve termine nel diabete tipo 1 sia 3 volte superiore a quella dei non diabetici della stessa età, per cause acute e prevenibili come il coma o per decessi improvvisi da causa ignota, i cosiddetti "eventi sentinella". Un possibile meccanismo patogenetico responsabile dell'eccesso di mortalità del diabete tipo 1 potrebbe essere il QT lungo, la cui incidenza - come mostrano i recenti dati dello studio EURO-DIAB della dott.ssa Sara Giunti - è maggiore nei diabetici in scarso compenso glicemico e inadeguato controllo pressorio, minore invece in presenza di regolare attività fisica (comunicazione personale). Solo una lungimirante attività di programmazione dell'assistenza ai diabetici potrà veramente garantire sopravvivenza e qualità della vita sovrapponibili a quelli della popolazione generale.

Dal metodo della cattura-ricattura al monitoraggio della prevalenza e della qualità della cura del diabete tipo 2

I dati internazionali indicano come il diabete tipo 2 stia assumendo a livello mondiale un andamento tipica-

Figura 3 **Ipotesi di sovraccarico delle cellule β nell'etiopatogenesi del diabete tipo 1**



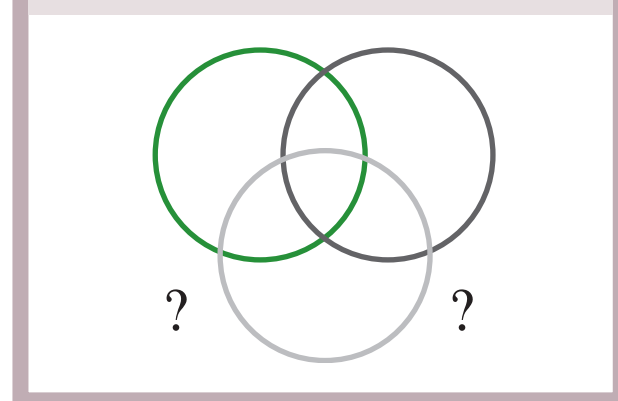
Mod. da: Dahlquist (32)

mente epidemico, caratterizzato cioè dall'incremento rapido nel numero di casi affetti, anche se questo fenomeno non è secondario all'azione di agenti infettivi - come il termine lascerebbe supporre - bensì alle modificate abitudini di vita e all'allungamento della vita media. Il fenomeno riguarda anche l'Italia e i risvolti pratici che ne derivano sono di particolare rilievo nell'ambito della programmazione sanitaria. L'elevato impatto del diabete sulle risorse sanitarie, infatti, fa sì che gli studi epidemiologici volti a monitorare l'andamento della malattia e degli indicatori della qualità della cura rivestano un grande interesse sia per i clinici sia per gli amministratori della sanità. Se è vero, infatti, che la distribuzione ubiquitaria dell'assistenza diabetologica diffusa a tutto il territorio nazionale ha garantito finora un buon livello di qualità delle prestazioni erogate - come dimostrato i più bassi livelli di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) medi e i minori tassi di mortalità rispetto a popolazioni Nord-europee (34-36) - è peraltro convinzione comune che l'incremento del numero dei soggetti affetti da diabete renderà difficile in futuro garantire elevati standard se non sarà parallelamente modificato l'attuale modello di assistenza, basato sulla presa in carico da parte dei servizi di diabetologia. In alternativa, la gestione integrata con il medico di medicina generale potrebbe costituire una valida soluzione, anche se è necessario prevedere la parallela attivazione di strumenti in grado di monitorare la qualità dell'assistenza erogata sia dai medici di medicina generale sia dai servizi di diabetologia (37). Per realizzare questo ambizioso obiettivo è necessario che le Regioni si dotino sia di sistemi informatizzati sia di competenze epidemiologiche e statistiche in grado di garantire una corretta metodologia di utilizzo delle informazioni. Questa esigenza è stata recepita dal Ministero della Salute che nel Piano Prevenzione attiva 2004-2006 ha individuato come obiettivo prioritario *"l'attivazione di un sistema di monitoraggio della malattia su base informatizzata"*, non ancora realizzato, tuttavia, nella maggior parte delle Regioni italiane. A livello internazionale, ad esempio, è stato recentemente istituito nella città di New York un sistema informatizzato in grado di registrare tutte le misurazioni dell' HbA_{1c} effettuate, nonché le caratteristiche individuali del paziente e del medico prescrittore; l'obiettivo dichiarato del progetto, promosso dal Dipartimento di Salute Pubblica, è quello di effettuare un programma di sorveglianza della prevalenza del diabete e della qualità della cura erogata (38).

Per quanto riguarda l'Italia, i dati del Casale Monferrato Study indicano come nel 2000 la prevalenza di diabete sia aumentata del 44% rispetto a una analogica rilevazione effettuata nel 1988 (39). L'incremento - che ha interessato tutte le classi di età - è tuttavia particolarmente evidente nell'età senile. Attualmente, oltre il 50% dei casi di diabete tipo 2 ha oltre 65 anni di età e questo ha importanti implicazioni pratiche, in quanto la carenza di trial estesi all'età senile limita le evidenze scientifiche su cui si basano linee guida e raccomandazioni terapeutiche.

Il Casale Monferrato Study, che già nella prima survey del 1988 si basava sull'utilizzo di fonti multiple di rilevamento dei casi, ha rappresentato per noi l'opportunità di esaminare potenzialità e limiti dell'utilizzo delle banche dati a fini epidemiologici (40, 41). Fino ad allora, infatti, si tendeva alla ricerca di una singola fonte esaustiva, oppure si utilizzava il semplice *linkage* tra le diverse fonti; entrambe le modalità, tuttavia, non consentono di stimare il numero di casi persi alla rilevazione e quindi di aggiustare i dati di incidenza o di prevalenza per la completezza stimata (42, 43). Il nostro gruppo di lavoro, in collaborazione con Ronald LaPorte dell'Università di Pittsburgh, Annibale Biggeri dell'Università di Firenze e Franco Merletti dell'Università di Torino, ha dimostrato come l'utilizzo di almeno 3 fonti e l'applicazione di modelli log-lineari di analisi consentisse di produrre stime aggiustate per i casi persi alla rilevazione, più accurate rispetto a quelle ottenute con il semplice *linkage* delle fonti (Figura 4) (41). Le osservazioni maturate in quel lavo-

Figura 4 Esempio di *linkage* tra fonti informative diverse per l'applicazione dei metodi di cattura-ricattura, per ottenere la stima dei casi persi alla rilevazione



I punti interrogativi indicano i casi persi alla rilevazione.

ro sono state poi riprese in numerosi studi epidemiologici internazionali sul verificarsi di patologie quali neoplasie, malattie infettive, tossicodipendenza ecc., nonché dall'*International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting*, ai quali si deve la formalizzazione della metodologia della cattura-ricattura negli studi epidemiologici (44, 45).

Quali sono le potenzialità di questo metodo? Il dott. Roberto Gnani, dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale del Piemonte, ha messo in atto una valutazione delle potenzialità delle diverse fonti disponibili a livello regionale (46). Sulla base di quell'esperienza è stato attivato un modello di sorveglianza della malattia nella città di Torino che si basa sul *linkage* tra ricoveri ospedalieri, prescrizioni farmaceutiche, liste di esenzione per patologie e anagrafe dei residenti. Questa modalità ha consentito l'identificazione di una coorte di oltre 20.000 diabetici, dei quali è stato valutato il consumo di farmaci, risultato essere due volte circa superiore a quello della popolazione non diabetica. Questa coorte costituirà la base per futuri studi sulla qualità della cura e sull'epidemiologia delle complicanze oltre che un modello di sorveglianza esportabile ad altre Regioni italiane.

Mortalità cardiovascolare e fattori di rischio nel diabete tipo 2

Il diabete tipo 2 rappresenta circa il 90% della popolazione diabetica, e ogni intervento efficace in questo ambito della popolazione influisce fortemente sui costi sanitari. I diabetici tipo 2 sono, infatti, caratterizzati da un rischio cardiovascolare almeno due volte superiore alla popolazione non diabetica; da qui, l'elevato interesse all'individuazione dei sottogruppi a più alto rischio, da trattare più energicamente rispetto a quelli, invece, a rischio minore. In questa ottica, è possibile che i diabetici con insulino-resistenza siano anche quelli nei quali il rischio è più elevato (47); a tutt'oggi, tuttavia, non sono disponibili esami strumentali in grado di definirne la diagnosi, mentre disponiamo di criteri clinici che ne definiscono il fenotipo, ad esempio, la sindrome metabolica. L'imprecisione inerente la diagnosi di insulino-resistenza fa sì che gli studi epidemiologici siano potenzialmente affetti da distorsione da misclassificazione, soprattutto nel diabete (48). Attualmente, quindi la definizione di sindrome metabolica applicata al diabete non sembra fornire informa-

zioni aggiuntive sul rischio individuale rispetto all'individuazione delle singole componenti (49).

Questo ultimo decennio ha visto la ricerca epidemiologica in prima fila nel fornire ai diabetologi le evidenze scientifiche di necessario supporto alla pratica clinica; se in precedenza il ruolo dell'iperglicemia sul rischio cardiovascolare era dubbio, una corretta lettura dei dati dell'UKPDS, svincolata da considerazioni mistiche sul valore puntuale di $p = 0,05$, ci consente di asserire che un buon controllo glicemico si associ a una riduzione degli eventi cardiovascolari. Non sussistendo nell'analisi epidemiologica alcun valore soglia di HbA_{1c} , l'obiettivo terapeutico deve tendere a valori il più possibile vicini alla normalità, pur valutando il rapporto rischi/benefici in rapporto all'età e alla comorbidità di ogni singolo paziente (50). La malattia aterosclerotica è di origine multifattoriale, quindi non è affatto sorprendente il risultato dello studio Steno-2 il quale ha mostrato come un approccio terapeutico aggressivo rivolto non solo all'iperglicemia ma all'intero ventaglio di fattori di rischio noti, sia il metodo più efficace di prevenzione cardiovascolare (51). Ciò che in questa fase è particolarmente rilevante, tuttavia, è garantire da un lato la compliance dei pazienti alla politerapia – tanto maggiore quanto più il paziente è reso partecipe delle finalità del trattamento, in una sorta di “contratto” condiviso con il medico – dall'altro l'impegno dei medici al raggiungimento degli obiettivi previsti dalle linee guida. Lo studio QUES ha infatti indicato come tra i medici italiani sia presente una netta correlazione tra livello di HbA_{1c} considerato quale obiettivo terapeutico e il livello raggiunto dai propri assistiti, a sottolineare quanto importante sia la consapevolezza del medico sul ruolo del buon compenso glicemico per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico (52).

Ben due studi italiani hanno mostrato come la mortalità sia più elevata nei pazienti seguiti esclusivamente dai medici di medicina generale rispetto a quelli seguiti dal servizio di diabetologia, indipendentemente da altri confondenti (53, 54). Inoltre, dati del Piemonte indicano come esista una correlazione tra numero di ore di attività diabetologica specialistica erogate in ogni singola ASL e numero e durata dei ricoveri ospedalieri per diabete (55). Solo l'attivazione di un sistema di monitoraggio della qualità della cura erogata potrà costituire garanzia che le acquisizioni della ricerca vengano trasferite alla pratica clinica, in modo che i diabetici possano continuare a usufruire delle migliori terapie disponibili sulla base delle evidenze scientifi-

che. Il Casale Monferrato Study ha dimostrato un notevole miglioramento della qualità della cura dal 1988-1991 al 2000, con la riduzione del livello medio dei fattori di rischio (39). Tuttavia, gli obiettivi fissati dalle linee guida non sono ancora raggiunti dalla totalità dei pazienti, come già evidenziato dal data-base dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) (56).

Colesterolo-LDL, colesterolo non-HDL o apolipoproteina B come obiettivo terapeutico nel diabete tipo 2?

Il diabete mellito tipo 2 è una condizione di rischio equivalente, cioè di rischio cardiovascolare comparabile a quella del cardiopatico noto; questa condizione è stata riconosciuta dalle carte del rischio e dovrebbe ormai essere entrato nella pratica comune l'utilizzo delle statine nei diabetici, non sussistendo più il vincolo legislativo che ne limitava l'uso nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale ai soli diabetici a più alto rischio. Rispetto alla popolazione generale, i diabetici sono caratterizzati dalla presenza di molecole *low density lipoproteins* (LDL) piccole e dense, più aterogene rispetto alle normali particelle lipoproteiche in quanto maggiormente dotate della capacità di attraversare la parete vascolare. Ne consegue che l'informazione sul rischio cardiovascolare fornita dal colesterolo-LDL (che esprime il contenuto delle particelle lipoproteiche) è inferiore rispetto a quella fornita dall'apolipoproteina B (apoB) (che esprime il numero di particelle lipoproteiche LDL) (57). Il Casale Monferrato Study ha recentemente fornito l'evidenza che apoB, e più ancora il rapporto apoB/apoA₁, sono migliori predittori di mortalità cardiovascolare, indipendentemente dal valore di colesterolo non-HDL (*high density lipoproteins*) e dai fattori di rischio tradizionali (ipertensione, fumo, *coronary heart disease* CHD), ma anche da escrezione urinaria di albumina (AER), fibrinogeno e compenso glicemico medio (58). Il rischio aterogeno, infatti, è legato al numero di particelle LDL in grado di attraversare la parete vascolare, non dalla quantità totale di colesterolo presente nelle particelle e questo è tanto più vero nel diabetico. L'informazione fornita dal dosaggio dell'apoB è quindi complementare rispetto a quella del consueto quadro lipidico: anche in presenza di valori di colesterolo totale nel range di normalità, valori elevati di apoB indicano che il numero di molecole LDL piccole e dense, dotate di particolare aterogenicità, è eleva-

to. Alcuni trial hanno già utilizzato quale marcatore dell'efficacia del trattamento la riduzione dei valori di apoB e una recente rassegna indica la necessità di una rivisitazione delle raccomandazioni dell'ATP III, con l'indicazione all'utilizzo del rapporto apoB/apoA₁ come predittore del rischio e come obiettivo terapeutico (59). È auspicabile, quindi, che, essendo ormai disponibili dosaggi standardizzati a livello internazionale, si prenda l'abitudine di includere il dosaggio dell'apoB nel quadro lipidico dei diabetici.

Nefropatia diabetica, insufficienza renale cronica e dialisi nel diabete tipo 2

Il diabete 1 e il diabete 2 condividono alcuni aspetti in comune (l'iperglicemia, il rischio di complicanze microangiopatiche associato al ridotto compenso glicemico), mentre si differenziano su altri. Uno di questi è l'evoluzione dei pazienti con microalbuminuria: se nei diabetici tipo 1 la presenza di questa complicanza si associa ad un elevato rischio di insufficienza renale terminale e di dialisi, nel diabete tipo 2 microalbuminuria e soprattutto macroalbuminuria rappresentano soprattutto un importante fattore di rischio cardiovascolare, predittivo di aumentata morbilità e mortalità. Tra i fattori che concorrono a questo importante aspetto vi è anzitutto l'età dei pazienti, in quanto la premorienza impedisce la completa evoluzione del danno renale. Il nostro gruppo di ricerca ha contribuito con il Casale Monferrato Study a delineare alcuni aspetti epidemiologici della nefropatia diabetica nella popolazione italiana. Ne è emerso come la prevalenza di micro e macroalbuminuria, che nel 1991 erano molto elevate (32 e 18%), si siano ridotte nel 2000 (26 e 5%), indipendentemente dalle variazioni dell'HbA_{1c} e della pressione arteriosa, verosimilmente in relazione quindi all'aumentato utilizzo degli ACE-inibitori registrato in questo periodo (39, 60, 61). Questo dato è molto importante perché come abbiamo avuto modo di documentare, ogni anno 4 pazienti con microalbuminuria su 100 evolvono verso la macroalbuminuria e di questi, 3 su 100 ogni anno verso l'insufficienza renale cronica (62, 63). Ciò che è soprattutto importante segnalare è l'evidenza di come la nefropatia diabetica rappresenti nel diabete tipo 2 il più importante fattore di rischio cardiovascolare, e di come questo rischio sia più elevato rispetto a quello di insufficienza renale terminale. Solo infatti 6 diabetici macroalbuminurici su 1000 rischiano

ogni anno di dover ricorrere alla dialisi mentre ben 70 su 1000 muoiono di malattie cardiovascolari, rispetto a 22 su 1000 tra i diabetici normoalbuminurici. Questi dati rendono ragione dell'importanza della prevenzione della micro e della macroalbuminuria tramite controllo glicemico, pressorio e precoce trattamento con ACE-inibitori o ARB (*angiotensin-receptor blockers*).

I servizi di dialisi hanno registrato negli ultimi anni un notevole aumento nel numero di diabetici trattati, che attualmente rappresentano il 50% circa dei pazienti dializzati. L'incremento numerico è da riferirsi tuttavia non tanto all'elevato rischio individuale dei pazienti, che come abbiamo visto è relativamente modesto, quanto all'aumentata prevalenza del diabete, secondaria a sua volta all'aumentata incidenza della malattia (allungamento della vita media della popolazione generale, modificate abitudini di vita) e alla miglior sopravvivenza dei diabetici stessi. Un'attenta attività di prevenzione della microalbuminuria ed una stretta collaborazione con i nefrologi nei casi di nefropatia conclamata sono essenziali per ridurre il rischio individuale di dialisi. Tuttavia, è solo l'attivazione di un programma di prevenzione primaria del diabete esteso alla popolazione generale lo strumento in grado di ridurre l'impatto di questa complicanza sui servizi di dialisi.

Conclusioni

Il diabete mellito interessa attualmente il 7-8% della popolazione nazionale, di cui il 5% noto e il 2-3% non noto. Tuttavia, i dati della città di Torino indicano che il rischio è più alto nelle classi sociali più basse e nel sesso femminile, a dimostrazione di comportamenti meno salubri da parte della porzione meno protetta della popolazione italiana. L'incremento numerico dei casi di diabete tipo 2 e forse anche tipo 1 potrebbe essere prevenuto attraverso programmi di prevenzione del sovrappeso e dell'obesità estesi alla popolazione generale. Parallelamente, l'attivazione da parte delle Regioni italiane di sistemi informatizzati (scheda di dimissione ospedaliera (SDO), prescrizioni farmaceutiche, ecc.) nonché il potenziamento degli Osservatori Epidemiologici Regionali, con competenze statistiche ed epidemiologiche, potrà consentire il monitoraggio della prevalenza della malattia e degli indicatori della qualità della cura erogata nelle diverse aree italiane, soprattutto al Sud, dove i dati epidemiologici sono estremamente carenti. La Società Italiana di

Diabetologia (SID) segue da anni con attenzione la ricerca epidemiologica, come documentano sia l'attuale riconoscimento al gruppo di ricerca di Torino sia lo spazio riservato in passato sull'organo ufficiale della SID, *Il Diabete*, all'epidemiologia del diabete in Italia, argomento sul quali sono attivi in Italia diversi gruppi di ricerca di rilievo internazionale (64).

Bibliografia

1. Bruno G. Fonti di rilevamento dati e validità degli studi epidemiologici. *Il Diabete* 15: 133-135, 2003.
2. Atkinson MA. ADA Outstanding Scientific Achievement Lecture 2004. Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: why can't we prevent or reverse this disease? *Diabetes* 54: 1253-1263, 2005.
3. Tajima N, LaPorte RE, Hibi I, Kitagawa T, Fujita H, Drash AL. A comparison of the epidemiology of youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus between Japan and the United States (Allegheny County, Pennsylvania). *Diabetes Care* 8 Suppl 1: 17-23, 1985.
4. Pagano G, Cavallo-Perin P, Cavalot F, Dall'Omo AM, Masciola P, Suriani R, Amoroso A, Curtoni SE, Borelli I, Lenti G. Genetic, immunologic, and environmental heterogeneity of IDDM. Incidence and 12-mo follow-up of an Italian population. *Diabetes* 36: 859-863, 1987.
5. Bruno G, Merletti F, Pisu E, Pastore G, Marengo C, Pagano G. Incidence of IDDM during 1984-86 in the population aged less than 30 years resident in the city of Torino, Italy. *Diabetes Care* 13: 1051-1056, 1990.
6. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J for the Diabetes Mondiale (Diamond) Project Group. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 23: 1516-1526, 2000.
7. Green A; EURODIAB (EUROpe and DIABetes). The EURODIAB studies on childhood diabetes 1988-1999. Europe and Diabetes. *Diabetologia* 44 Suppl 3: B1-2, 2001.
8. Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, Marietti G, Bizzarri C, Crino A, Ciampalini P, Multari G, Suppa MA, Matteoli MC, Lucentini L, Sebastiani LM, Visalli N, Pozzilli P, Boscherini B, Muntoni S. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among Sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy. *Lancet* 349: 160-162, 1997.
9. Calori G, Gallus G, Boggetti E, Chiumello G. Insulin-dependent diabetes mellitus in Sardinian-heritage children living in Lombardy. *Lancet* 351: 263-264, 1998.
10. Bruno G, Pagano G, Faggiano F, De Salvia A, Merletti F. Effect of Sardinian heritage on risk and age at onset of type 1 diabetes: a demographical case-control study of Sardinian migrants. *Int J Epidemiol* 29: 532-535, 2000.
11. Bruno G, Arcari R, Pagano A, Cerutti F, Berrino M, Pagano G. Genetic heterogeneity by age at onset of type 1 diabetes: higher prevalence of patients with 0 susceptible heterodimers in adults than in children in the registry of Turin, Italy. *Diabetologia*, 43: 260-261, 2000.

12. Stenstrom G, Berger B, Borg H, Fernlund P, Dorman JS, Sundkvist G. HLA-DQ genotypes in classic type 1 diabetes and in latent autoimmune diabetes of the adult. *Am J Epidemiol* 156: 787-796, 2002.
13. Bruno G, Merletti F, Vuolo A, Pisu E, Giorio M, Pagano G. Sex differences in the incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) in the age group 15-29: higher risk in males in the Province of Turin (Italy). *Diabetes Care* 16: 133-136, 1993.
14. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 44: 3-15, 2001.
15. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C, Diabetes Study Group of SIEDP. Younger age at onset and gender predict celiac disease in children and adolescent with type 1 diabetes: an Italian multicentre study. *Diabetes Care* 27: 1294-1298, 2004.
16. Melton LJ, Palombo PJ, Chu CP. Incidence of diabetes mellitus by clinical type. *Diabetes Care*, 6: 75-86, 2006.
17. Molbak AG, Christau B, Marner B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med* 11: 650-655, 1994.
18. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 26:832-6, 2003.
19. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, Novelli G, Trovati M, Cerutti F, Pagano G, and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: population-based registry in the Province of Turin, Italy. *Diabetes Care* 28: 2613-9, 2005.
20. Stenstrom G, Gottsater A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Definition, Prevalence, β -Cell Function, and Treatment. *Diabetes* 54 Suppl 2: S68-72, 2005.
21. Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 49: 828-836, 2006.
22. Bruno G, De Salvia A, Arcari R, Borra M, Grosso N, Carta Q, Trovati M, Veglio M, Pagano G and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Clinical, immunological and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly-diagnosed patients aged 30-54 yrs. *Diabetes Care* 22: 50-55, 1999.
23. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197, 1997.
24. Mallone R, Ortolan E, Pinach S, Volante M, Zanone MM, Bruno G, Baj G, Lohmann T, Cavallo-Perin P, Malavasi F. Anti-CD38 autoantibodies: Characterisation in new-onset Type I diabetes and latent autoimmune diabetes of the adult (LADA) and comparison with other islet autoantibodies. *Diabetologia* 45: 1667-1677, 2002.
25. Mallone R, Perin PC. Anti-CD38 autoantibodies in type? diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 22: 284-294, 2006.
26. Rewers M, LaPorte RE, Walczak M, Dmochowski K, Bogaczynska E. Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus in Midwestern Poland. *Diabetes* 36: 106-113, 1987.
27. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 327: 302-307, 1992.
28. Atkinson MA, Bowman MA, Kao K-J, Campbell L, Dush PJ, Shah SC, Simell O, Maclaren NK. Lack of Immune Responsiveness to Bovine Serum Albumin in Insulin-Dependent Diabetes. *N Engl J Med* 329: 1853-1858, 1993.
29. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Cerutti F, Grosso N, De Salvia A, Vitali E, Pagano G and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Increasing trend of type 1 diabetes in children and young adults. Analysis of age, period and birth cohort effect during 1984-96. *Diabetologia* 44: 22-25, 2000.
30. Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, Arnqvist H, Bjork E, Blohme G, Bolinder J, Eriksson JW, Sundkvist G, Ostman J; Swedish Childhood Diabetes Study Group. The incidence of Type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia* 45: 1734, 2002.
31. Carle F, Gesuita R, Bruno G, Coppa GV, Falorni A, Lorini R, Martinucci ME, Pozzilli P, Prisco F, Songini M, Tenconi MT, Cherubini V, and RIDI Study Group. Diabetes incidence in age-group 0-14 yrs in Italy: a 10 years prospective study. *Diabetes Care* 27: 2790-2796, 2004.
32. Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia* 49: 20-24, 2006.
33. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653, 2005.
34. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Barger G, Gallone G, Pagano G. Impact of glycemic control, hypertension and insulin-treatment on general and cause-specific mortality. An Italian population-based cohort of type 2 diabetes. *Diabetologia* 42: 297-301, 1999.
35. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 756-761, 1999.
36. Bruno G, Cavallo-Perin P, Barger G, Borra M, D'Errico N, Pagano G. Glycaemic and cardiovascular risk factors in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes: a population-based study. *Diabetic Med* 15: 304-307, 1998.
37. Manicardi V, Giorda C. Modelli di assistenza diabetologica. *Il diabete (suppl)*: 369-378, 2004.
38. Steinbrook R. HbA1c Facing the Diabetes Epidemic - Mandatory Reporting of Glycosylated Hemoglobin Values in New York City. *N Engl J Med* 354: 545-548, 2006.
39. Bruno G, Merletti F, Barbero G, Melis D, Masi I, Ianni A, Novelli G, Pagano G, Cavallo-Perin P. Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: The Casale Monferrato surveys, 1988 and 2000. 2006, doi10.1016/j.numecd.
40. Bruno G, Barger G, Pisu E, Vuolo A, Pagano G. A population-based prevalence survey of known diabetes based upon multiple independent data sources of ascertainment. *Diabetologia* 35: 851- 856, 1992.
41. Bruno G, LaPorte R, Merletti F, Biggeri A, McCarty D, Pagano G. National diabetes programmes: application of capture-recapture to "count" diabetes? *Diabetes Care* 17: 548-556, 1994.

42. LaPorte RE, McCarty D, Bruno G, Tajima N, Baba S. Capture-recapture methods to count diabetes in the 21st century. *Diabetes Care* 16: 528-534, 1993.
43. LaPorte RE, McCarty DJ, Songer TJ, Bruno G, Tajima N. Disease monitoring. *Lancet* 341:1416, 1993.
44. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. Capture-recapture and multiple-record systems estimation I: History and theoretical development. *Am J Epidemiol* 142: 1047-1058, 1995.
45. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. Capture-recapture and multiple-record systems estimation II: Applications in human diseases. *Am J Epidemiol* 142: 1059-1968, 1995.
46. Gnani R, Karaghiosoff L, Dalmasso M, Bruno G. Validazione dell'archivio regionale di esenzione per diabete della Regione Piemonte: vantaggi e limiti per un uso epidemiologico. *Epidemiologia e Prevenzione*.
47. Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Ciociaro D, Favilla S, Sacca L, Ferrannini E. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 55: 1133-1140, 2006.
48. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 28: 2289-2304, 2005.
49. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo Perin P. Metabolic syndrome as predictor of all-causes and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 27: 2689-2694, 2004.
50. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *Br Med J* 322: 15-18, 2001.
51. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-93, 2003.
52. Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, et al. The Relationship Between Physicians' Self-Reported Target Fasting Blood Glucose Levels and Metabolic Control in Type 2 Diabetes: The QuED Study Group - Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 423-429.
53. 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* 19: 211-213, 1996.
54. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo-Perin P. Fibrinogen and albumin excretion rate are major independent predictors of 11-yr cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 48: 427-434, 2005.
55. Giorda C, Petrelli A, Gnani R; Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med* 23: 377-383, 2006.
56. Vespasiani G, Nicolucci A, Giorda C. Epidemiologia del diabete. In: Avanzamenti in prevenzione, diagnosi e terapia del diabete. *Annali della Sanità Pubblica*, Anno 2005.
57. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 361: 777-780, 2003.
58. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Prina Cerai S, Bargero G, Pagano G, Cavallo-Perin P. Effect of age on the association of non-high-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with Type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetologia*, in press.
59. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, de Graaf J, Durrington PN, Faergeman O, Frohlich J, Furberg CD, Gagne C, Haffner SM, Humphries SE, Jungner I, Krauss RM, Kwiterovich P, Marcovina S, Packard CJ, Pearson TA, Reddy KS, Rosenson R, Sarrafzadegan N, Sniderman AD, Stalenhoef AF, Stein E, Talmud PJ, Tonkin AM, Walldius G, Williams KM. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 259: 247-258, 2006.
60. Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargero G, Borra M, Calvi V, D'Errico N, Deambrogio P, Pagano G. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes Care* 19: 43-47, 1996.
61. Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargero G, Borra M, D'Errico N, Pagano G. The associations of fibrinogen with glycemic control and albumin excretion rate in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Ann Intern Med* 125: 653-657, 1996.
62. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo Perin P. Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 26: 2150-2155, 2003.
63. Bruno G, Biggeri A, Merletti F, Bargero G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo Perin P. Low incidence of end-stage renal disease and chronic renal failure in Type 2 diabetes: a 10-years prospective study. *Diabetes Care* 26:2353-2358, 2003.
64. Gruppo di Studio Epidemiologia Società Italiana di Diabetologia: Il Diabete Mellito in Italia. *Il Diabete* 16: 273-402, 2004.

