

L'ipertensione arteriosa non è adeguatamente trattata e controllata nei pazienti con diabete mellito di tipo 2

R. Boero¹, E. Prodi¹, S. Borsa¹, V. Berti², E. Fiorio², L. Ferraro², C. Massara¹, F. Quarello¹

¹S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Bosco, ²Servizio Farmaceutico Territoriale, ASL 4, Torino

Inadequate treatment and control of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus

Background. Aim of this study is to evaluate the treatment and control of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes.

Methods. We identified 5815 diabetic patients in our health-care district (191,568 inhabitants) through prescriptions for insulin and/or hypoglycaemic drugs in the first 6 months of 2000; 3810 of them (65%) also had prescriptions for antihypertensive drugs. We evaluated a randomly selected sample of 171 patients with type 2 diabetes, 100 of whom were receiving antihypertensive drugs (94 males and 77 females, mean age 66.6 ± 8 years, mean diabetes duration 12 ± 9 years).

Results. Fifty-seven out of 71 patients not treated with antihypertensive drugs (80.3%) had a BP $\geq 130/85$ mmHg; 24.4% of them had a diastolic BP ≥ 85 mmHg and 79% had a systolic BP ≥ 130 mmHg. Thirteen out of 100 treated patients (13%) had a BP $< 130/85$ mmHg. Among the patients treated with antihypertensive drugs 36% received one drug, 36% two drugs and 28% ≥ 3 drugs; mean 1.98 ± 0.9 drugs/patients. Among the patients treated with monotherapy 36.1% received ACE-inhibitors, 36.1% dihydropyridinic calcium-antagonists, 11.1% alpha-blockers, 11%, diuretics, 2.8% non-dihydropyridinic calcium-antagonists, and 2.8% angiotensin II antagonists. Patients treated with two antihypertensive drugs received more frequently an ACE-inhibitor plus a diuretic (31%) or an ACE-inhibitor plus an alpha-blocker (23%) or an ACE-inhibitor plus a dihydropyridinic calcium-antagonists (20%). A diuretic was used in 40% of the patients with two antihypertensive drugs and in 78% of those with ≥ 3 drugs.

Conclusions. Many hypertensive type 2 diabetic patients are left untreated and only a minority of those treated reach optimal blood pressure control. The importance of an elevated systolic pressure is underestimated, and the number of antihypertensive drugs prescribed is suboptimal. (*G Ital Nefrol* 2002; 19: 413-8)

KEY WORDS: Type 2 diabetes, Arterial hypertension, Antihypertensive therapy

PAROLE CHIAVE: Diabete tipo 2, Ipertensione arteriosa, Terapia antiipertensiva

Introduzione

La prevalenza del diabete mellito di tipo 2 è in aumento in tutto il mondo (1). I pazienti con diabete mellito di tipo 2 hanno una prevalenza di ipertensione arteriosa e un rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e renali nettamente superiore alla popolazione generale (2). Lo studio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ha dimostrato che un controllo più rigoroso della pressione arteriosa (con una mediana di 144/82 mmHg vs 154/87 mmHg) riduce in maniera considerevole il rischio di complica-

zioni microangiopatiche, di ictus e di mortalità correlata al diabete (3). Sono state pubblicate numerose linee-guida sul trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con diabete e sui valori pressori ottimali da ottenere (generalmente $< 130/85$ mmHg), comprese quelle sviluppate congiuntamente dalle Società italiane di Nefrologia e di Diabetologia (4-7). Scopo di questo lavoro è valutare il trattamento dell'ipertensione arteriosa e il raggiungimento degli obiettivi di controllo in un campione dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 residenti nel territorio dell'ASL 4 di Torino, comprendente 191.568 abitanti.

Materiali e Metodi

Identificazione dei pazienti diabetici

Sono stati identificati presso il Servizio farmaceutico territoriale i pazienti che nel periodo dal 1/1/2000 al 30/6/2000 hanno spedito presso le farmacie dell'ASL 4 di Torino almeno una ricetta di farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina (codici ATC A10A E A10B). Successivamente sono stati selezionati, nell'ambito di questi pazienti, quelli con prescrizioni per farmaci antiipertensivi (codici ATC CO2, CO3, CO7, CO8, CO9).

Sono stati così identificati 5815 pazienti diabetici (M/F = 0.85, età 67 ± 12 a.), dei quali 3810 (65%, M/F = 0.73, età 69 ± 10 a.) trattati anche con antiipertensivi e 2005 (35%, M/F = 1.15, età 63 ± 14 a.) senza concomitante trattamento antiipertensivo. Da ciascun gruppo di pazienti diabetici è stato estratto in maniera randomizzata un campione di 200 soggetti che sono stati convocati telefonicamente o mediante l'invio di una lettera. Di questi 400 pazienti, 7 sono risultati deceduti, 3 non rintracciabili, 7 non deambulanti; 207 pazienti hanno rifiutato di partecipare allo studio. Successivamente sono stati esclusi i pazienti con diabete di tipo 1 (3 casi) e quelli con trapianto renale (2 casi); complessivamente sono stati studiati 171 pazienti, dei quali 100 trattati con antiipertensivi.

Modalità di studio

Ai pazienti veniva richiesto di presentarsi presso l'ambulatorio di Nefrologia del nostro Ospedale. Dopo aver ottenuto il consenso dei pazienti veniva effettuata la seguente indagine anamnestica: titolo di studio, fumo di sigaretta, tipo e durata del diabete, terapia del diabete, pregressi eventi cardiaci ischemici, cerebrovascolari e vascolari periferici, terapia farmacologica, aderenza alla terapia (riportata dai pazienti e classificata come ottima, media, scarsa), esecuzione di visita oculistica e presenza di retinopatia diabetica, pressione arteriosa (ultimi valori disponibili).

Dopo la raccolta anamnestica venivano misurati peso, altezza e pressione arteriosa.

Misurazione della pressione arteriosa

La pressione arteriosa è stata misurata in posizione seduta, dopo almeno 5' di riposo, con uno strumento oscillometrico validato (Omron HEM 705 CP), con bracciale posizionato sul braccio non dominante. Sono state effettuate tre misurazioni consecutive, delle quali è stata calcolata la media. In seguito venivano misurati i valori pressori dopo 2' di ortostatismo. Sono stati considerati ipertesi i pazienti con PA in posizione seduta $\geq 130/85$ mmHg.

Esami emato-urinari

Veniva effettuato un prelievo venoso per la determinazione di Hb glicata, e raccolto un campione di urine sul quale venivano determinate le concentrazioni di albumina e creatinina ed effettuato un esame fisico-chimico.

La concentrazione urinaria di albumina è stata determinata con tecnica immuno-turbidimetrica (Tina-quant Roche/Hitachi). È stato calcolato il rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) espresso in mg/mmol; sono stati considerati normoalbuminurici i pazienti con $ACR < 2$ mg/mmol; microalbuminurici i pazienti con $ACR \geq 2 \leq 36$ mg/mmol; macroalbuminurici i pazienti con $ACR > 36$ mg/mmol. Sono stati esclusi dall'analisi tre casi nei quali la ricerca dei nitriti urinari era positiva.

Elaborazione dei dati

Le elaborazioni statistiche sono state effettuate con il software SPSS versione 10.0. I risultati sono presentati come medie e deviazioni standard oppure come mediana ed estremi per le variabili non distribuite normalmente. Le differenze tra i diversi gruppi sono state analizzate con i test chi-quadrato, Student t, Mann Whitney, ANOVA, regressione lineare semplice. È stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$.

Risultati

La Tabella I riporta le caratteristiche anagrafiche e alcuni dati clinici dei pazienti studiati. Trentanove dei 171

TABELLA I - CARATTERISTICHE ANAGRAFICHE E CLINICHE DEI PAZIENTI STUDIATI

	Trattati con antiipertensivi	Non trattati con antiipertensivi	p
Maschi/Femmine	52/48	42/29	n.s.
Età media (anni)	67 ± 8	65 ± 9	n.s.
BMI (Kg/m^2)	29.7 ± 5	27.8 ± 4	0.01
Durata diabete (anni)	10 (1-45)	8 (1-50)	0.04
IO/IO+Ins/Ins	67/16/15	51/8/12	n.s.
Fumatori attuali	19 (20.7%)	18 (27.3%)	n.s.
Pregressi eventi cardiaci	27 (27.6%)	6 (8.4%)	0.006
Pregressi eventi cerebrovascolari	11 (11.2%)	4 (5.6%)	n.s.
Pregressi eventi vascolari periferici	18 (18.4%)	14 (19.7%)	n.s.
Controllo oculistico	93 (93%)	56 (78.8%)	0.021
Retinopatia diabetica	15 (18.5%)	10 (24.4%)	n.s.
Aderenza alla terapia (ottima/media/scarsa)	78/16/2	55/4/11	0.001
Hb glicata (%)	7.5 (4.6-12.5)	8.1 (5-14.6)	0.047

Le % si riferiscono ai pazienti per i quali era disponibile il dato IO: Ipoglicemizzanti orali. Ins: Insulina. BMI: Indice di Massa Corporea

pazienti studiati (23%) non afferivano ai diabetologi della nostra ASL.

Pressione arteriosa

Cinquantasette dei 71 pazienti non trattati con antiipertensivi (80.3%) sono risultati ipertesi; la percentuale rimane stabile (81.2%) se si considera l'ultima misurazione disponibile nella documentazione del paziente. La Tabella II riporta i valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca; le Tabelle III-IV riportano la distribuzione dei pazienti in classi di pressione sistolica e diastolica. La pressione sistolica in posizione seduta è risultata significativamente direttamente correlata con il logaritmo del rapporto ACR ($\ln ACR$) sia nella casistica globale ($r=0.29$; $p=0.001$) sia nei pazienti non trattati con farmaci antiipertensivi ($r=0.37$; $p=0.002$).

Terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa

Cento dei 157 pazienti ipertesi (63.7%) ricevevano una terapia antiipertensiva al momento dello studio, e 13 (13%) avevano una PA <130/85 mmHg.

Trentotto pazienti erano trattati con un solo farmaco, 35 con 2 farmaci, 19 con tre, 5 con 4 e 1 con 5. Il valore medio era di 1.98 ± 0.9 farmaci/paziente. Il numero di farmaci antiipertensivi prescritto, corretto per i valori di pressione arteriosa sistolica, è risultato correlato al grado di

TABELLA II - PRESSIONE ARTERIOSA E FREQUENZA CARDIACA

	Trattati con antiipertensivi	Non trattati con antiipertensivi	p
PAS riportata (mmHg)	146 ± 17	138 ± 16	0.003
PAS misurata seduto (mmHg)	149 ± 20	145 ± 23	n.s.
PAS misurata ortostatismo (mmHg)	150 ± 23	145 ± 21	n.s.
PAD riportata (mmHg)	82 ± 9	80 ± 9	n.s.
PAD misurata seduto (mmHg)	79 ± 12	78 ± 11	n.s.
PAD misurata ortostatismo (mmHg)	85 ± 13	84 ± 11	n.s.
P differenziale misurata seduto (mmHg)	70 ± 18	66 ± 19	n.s.
FC seduto (b/min)	76 ± 12	76 ± 11	n.s.
FC ortostatismo (b/min)	80 ± 13	80 ± 11	n.s.

PAS: Pressione Arteriosa Sistolica. PAD: Pressione arteriosa diastolica

TABELLA III - DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI IN CLASSI DI PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA RIPORTATA DAL PAZIENTE E MISURATA NELLO STUDIO IN POSIZIONE SEDUTA

	Pressione riportata				Pressione misurata			
	Pazienti non trattati		Pazienti trattati		Pazienti non trattati		Pazienti trattati	
	N. casi	%	N. casi	%	N. casi	%	N. casi	%
<130	13	20.3	4	4.4	15	21.1	15	15
130-139	18	28.1	19	21.2	17	23.9	14	14
140-159	28	43.7	47	52.2	23	32.5	42	42
160-179	3	4.7	11	12.2	11	5.5	21	21
≥180	2	3.1	9	10	5	7	8	8
Totale	64	100	90	100	71	100	100	100

TABELLA IV - DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI IN CLASSI DI PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA RIPORTATA DAL PAZIENTE E MISURATA NELLO STUDIO IN POSIZIONE SEDUTA

	Pressione riportata				Pressione misurata			
	Pazienti non trattati		Pazienti trattati		Pazienti non trattati		Pazienti trattati	
	N. casi	%	N. casi	%	N. casi	%	N. casi	%
<85	48	75	59	65.5	53	74.6	68	68
85-89	5	7.9	8	8.9	10	14.2	9	9
90-99	9	14.1	17	18.9	4	5.6	20	20
100-109	1	1.5	5	5.6	4	5.6	3	3
≥110	1	1.5	1	1.1	0	0	0	0
Totale	64	100	90	100	71	100	100	100

istruzione, essendo 1 ± 0 nei pazienti analfabeti, 1.8 ± 0.8 nei pazienti con licenza elementare e 2.3 ± 1 in quelli con licenza media, superiore o laurea (ANOVA $F=5.01$, $p=0.009$). Nei pazienti trattati con monoterapia, i farmaci più impiegati erano gli ace-inibitori (ACE-I, $n=13$; 36.1%) e i calcio-antagonisti diidropiridinici ($n=13$; 36.1%), seguiti da alfa-bloccanti ($n=4$; 11.1%), diuretici ($n=4$; 11.1%), calcio-antagonisti non diidropiridinici ($n=1$; 2.8%) e antagonisti dei recettori AT1 (AT1 antagonisti, $n=1$; 2.8%). Nei pazienti con biterapia l'associazione più frequentemente utilizzata era quella tra ACE-I e diuretici ($n=11$; 31%), seguita da quella tra ACE-I e alfa-bloccanti ($n=8$; 23%) e tra ACE-I e calcio-antagonisti diidropiridinici ($n=7$; 20%). I pazienti trattati con 3 o più farmaci presentavano un'ampia varietà di combinazioni. Un diuretico era utilizzato nel 40% dei pazienti in duplice terapia e nel 78% di quelli che ricevevano 3 o più farmaci antiipertensivi. Globalmente gli ACE-I erano impiegati nel 62% dei pazienti trattati con antiipertensivi, i diuretici nel 39%, i calcio-antagonisti diidropiridinici nel 38%, gli alfa-bloccanti nel 20%, i beta-bloccanti nel 17%, gli AT1 antagonisti nell'8%, la clonidina nell'8% e i calcio-antagonisti non diidropiridinici nel 5%.

La prevalenza di pazienti con aderenza alla terapia media o scarsa era simile nei pazienti trattati controllati e non controllati (23% vs 18%, $p=n.s.$)

Escrezione urinaria di albumina

L'escrezione urinaria di albumina è stata valutata in 96 dei 100 pazienti trattati con antiipertensivi e in 66 dei 71 pazienti non trattati. Sono risultati rispettivamente microalbuminurici 19 (19.9%) e macroalbuminurici 12 (12.5%) dei pazienti trattati e 25 (37.8%) e 2 (3%) dei pazienti non trattati con antiipertensivi.

Discussione

I nostri dati evidenziano un insufficiente trattamento e uno scarso controllo dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con diabete di tipo 2. Nella popolazione da noi studiata, solo il 64% dei pazienti ipertesi erano trattati e di questi soltanto il 13% erano perfettamente controllati. Questi risultati sono in linea con precedenti segnalazioni (8-13).

Nei pazienti che non ricevevano una terapia antiipertensiva il controllo metabolico del diabete era significativamente peggiore e il numero di pazienti che si erano sottoposti a una visita oculistica era significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati; la prevalenza di pazienti con "compliance" farmacologica globale non ottimale era significativamente superiore nei pazienti non trattati; anche la prevalenza di fumatori e di soggetti con retinopatia diabetica era superiore in questi ultimi, anche se non in maniera statisticamente significativa. Inoltre, i pazienti

trattati con farmaci antiipertensivi avevano una frequenza significativamente più elevata di pregressi eventi cardiaci e cerebrovascolari, suggerendo che almeno in una parte di essi la terapia antiipertensiva sia stata intrapresa solo in seguito al manifestarsi di una complicazione.

Lo scarso trattamento e l'insufficiente controllo dell'ipertensione arteriosa dipendono almeno in parte da una sottovalutazione dell'ipertensione sistolica: infatti, mentre "soltanto" il 25.4% dei pazienti che non ricevono un trattamento farmacologico antiipertensivo avevano valori di pressione diastolica ≥ 85 mmHg, ben il 79% dei pazienti non trattati avevano valori sistolici ≥ 130 mmHg, soprattutto nelle classi tra 130 e 159 mmHg. A questo proposito è importante ricordare che lo studio UKPDS (14) ha dimostrato l'esistenza di una netta correlazione tra l'insorgenza di tutte le complicazioni maggiori del diabete e i valori di pressione arteriosa sistolica con un andamento continuo, senza evidenza di una soglia.

Il numero medio di farmaci antiipertensivi impiegati è risultato di circa 2 per paziente, mentre una meta-analisi di alcuni studi che hanno avuto come obiettivo un controllo intensivo dell'ipertensione, la maggior parte dei quali comprende pazienti affetti da diabete mellito, ha evidenziato una necessità media di 3.2 farmaci per paziente (6). Il numero dei farmaci prescritti è correlato alla scolarità, suggerendo che le barriere culturali rappresentano ancora un significativo ostacolo al raggiungimento degli obiettivi di prevenzione e terapia.

L'elevata percentuale di impiego degli ACE-I testimonia la diffusa consapevolezza circa la loro efficacia ed il loro effetto protettivo sulla morbilità renale e cardiovascolare nei pazienti diabetici, confermando indagini effettuate intervistando direttamente i medici negli Stati Uniti (15) e anche i diabetologi nella nostra regione (G. Grassi, comunicazione personale).

Solo il 39% dei pazienti assumeva diuretici e nel 60% dei casi erano effettuate associazioni di due farmaci antiipertensivi che non comprendevano un diuretico (nel 22% dei casi con impiego di tre o più farmaci antiipertensivi non era usato un diuretico). Non è quindi trascurabile l'ipotesi che una parte del cattivo controllo dei valori pressori possa essere attribuita allo scarso utilizzo dei diuretici nell'ambito delle associazioni tra farmaci antiipertensivi. È noto che i diuretici potenziano l'efficacia antiipertensiva degli altri farmaci, in particolare degli ACE-I e degli AT1 antagonisti. Questa associazione è stata raccomandata come trattamento iniziale nei pazienti con diabete e valori pressori sisto-diastolici $> 10/5$ mmHg rispetto a quelli ottimali in un documento di consenso della National Kidney Foundation (6). L'impiego di un diuretico dovrebbe rappresentare comunque il secondo gradino terapeutico nei pazienti diabetici anche secondo le raccomandazioni recentemente pubblicate da Kaplan (16), mentre le Linee Guida SIN/SID (7) contemplano l'uso di un diuretico soltanto come terzo farmaco dopo ACE-I (o AT1 antagonisti)

e calcio-antagonisti. A nostro parere, l'utilizzo delle associazioni precostituite tra ACE-I o AT1 antagonisti e diuretici potrebbe consentire un significativo risparmio e contribuire ad una migliore "compliance".

I beta-bloccanti erano utilizzati nel 17% dei casi e soprattutto (11/17, 65%) in pazienti con cardiopatia ischemica. È stato suggerito che l'impiego dei beta-bloccanti in associazione agli ACE-I sarebbe particolarmente utile nei pazienti con frequenza cardiaca >84 battiti/min (17); nella presente casistica 20/83 (24%) pazienti che ricevevano antiipertensivi e non erano trattati con beta-bloccanti presentavano questa caratteristica. È quindi auspicabile un maggiore impiego nei pazienti diabetici dei beta-bloccanti.

In conclusione, il nostro studio documenta che l'ipertensione arteriosa non è adeguatamente trattata e controllata nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 afferenti alla nostra ASL. Per ridurre il rischio cardiovascolare e renale di questi pazienti è necessario iniziare più precocemente la terapia antiipertensiva, prestare più attenzione ai valori della pressione arteriosa sistolica e probabilmente utilizzare un numero maggiore di farmaci. Non deve tuttavia essere trascurato il ruolo delle misure non farmacologiche, in particolare del calo ponderale e della riduzione dell'apporto alimentare di sodio (18).

Riassunto

Premesse. Scopo del lavoro è valutare il trattamento dell'ipertensione arteriosa e il raggiungimento degli obiettivi di controllo in un campione dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 residenti nel territorio dell'A.S.L. 4 di Torino, comprendente 191.568 abitanti.

Metodi. Sono stati identificati presso il Servizio farmaceutico territoriale i pazienti che nel periodo dal 1/1/2000 al 30/6/2000 hanno spedito presso le farmacie dell'ASL 4 di Torino almeno una ricetta di farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina. Successivamente sono stati selezionati, nell'ambito di questi pazienti, quelli con prescrizioni per farmaci antiipertensivi.

Sono stati così identificati 5815 pazienti diabetici (prevalenza 3%), dei quali 3810 (65%) trattati anche con antiipertensivi. È stato studiato un campione di 171 pazienti con diabete tipo 2, dei quali 100 trattati con antiipertensivi, 94 M e 77 F, con età media 66.6 ± 8 anni e durata del diabete 12 ± 9 anni.

Risultati. Cinquantasette dei 71 pazienti non trattati con antiipertensivi (80.3%) sono risultati ipertesi (PA $\geq 130/85$ mmHg); il 25.4% con PAD ≥ 85 mmHg, il 79% con PAS ≥ 130 mmHg. Tredici pazienti trattati con antiipertensivi (13%) avevano una PA $< 130/85$ mmHg. Il 36% dei pazienti trattati ricevevano un solo farmaco antiipertensivo, il 36% due farmaci, e il 28% tre o più. Il valore medio era di 1.98 ± 0.9 farmaci/paziente. Nei pazienti trattati con monoterapia, i farmaci più impiegati erano gli ace-inibitori

(36.1%) e i calcio-antagonisti diidropiridinici (36.1%), seguiti da alfa-bloccanti (11.1%), diuretici (11.1%), calcio-antagonisti non diidropiridinici (2.8%) e antagonisti dei recettori AT1 (2.8%). Nei pazienti con biterapia l'associazione più frequentemente utilizzata era quella tra ACE-inibitori e diuretici (31%), seguita da quella tra ACE-inibitori e alfa-bloccanti (23%) e tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti diidropiridinici (20%). Un diuretico era utilizzato nel 40% dei pazienti in duplice terapia e nel 78% di quelli che ricevevano 3 o più farmaci antiipertensivi.

Conclusioni. L'ipertensione arteriosa non è adeguatamente trattata e controllata nei pazienti con diabete mellito di tipo 2; l'importanza dell'elevazione della pressione sistolica è sottostimata, ed il numero di farmaci antiipertensivi prescritti insufficiente.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano: il personale infermieristico (A. Abis, C. Balducci, D. Bianchin, C. Branca, M.G. Bregolin, C. Mastella) e amministrativo (I. Candelma) dell'U.O. di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale S.G. Bosco di Torino per la preziosa collaborazione; il Prof. P. Cavallo-Perin dell'Istituto di Medicina Interna dell'Università di Torino per il suo supporto. Questo lavoro è parte di una tesi di Laurea in Medicina e Chirurgia (E.P.) discussa all'Università di Torino nell'AA 2000-1, ritenuta degna di stampa.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Roberto Boero

U.O. Nefrologia e Dialisi

Ospedale San Giovanni Bosco

Piazza Donatore di Sangue, 3

10154 Torino

e-mail: robertoboero@tin.it

Bibliografia

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
3. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-13.
4. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
5. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
6. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
7. Cavallo-Perin P, Di Paolo S, Locatelli F, et al. Linee Guida della nefropatia diabetica. *G Ital Nefrol* 2000; 17: 47-58.
8. Marrero DG. Current effectiveness of diabetes health care in the US: how far from the ideal? *Diabetes Rev* 1994; 2: 292-309.
9. Hiss RG, Handerson RM, Hess GE, Stepien CJ, Davis WK. Community diabetes Care: A 10 year perspective. *Diabetes Care* 1994; 17: 1124-34.
10. Gohdes D, Rit H, Najarian S, Acton K, Shields R. Improving diabetes care in the Primary health setting: the Indian health service experience. *Ann Int Med* 1996; 124: 149-52.
11. McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 368-75.
12. Pommer W, Bressel F, Chen F, Molzahn M. There is room for improvement of preterminal care in diabetic patients with end-stage renal failure: the epidemiological evidence in Germany. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1318-20.
13. Kell SH, Drass J, Bausell RB, Thomas KA, Osborn MA, Gohdes D. Measures of disease control in Medicare beneficiaries with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47 (4): 417-22.
14. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 32: 412-9.
15. Wong T, Foote EF, Lefavour GS, Cody RP, Brown CJ, Sherman RA. Physician knowledge and practice patterns relating to diabetic nephropathy. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1999; 39 (6): 785-90.
16. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1079-83.
17. Belz GG, Breithaupt K, Erb K, Kleinbloesem CH, Wolf GK. Influence of the angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril, the beta-blocker propranolol and their combination on haemodynamics in hypertension. *J Hypertens* 1989; 7 (10): 817-24.
18. Dodson PM, Beevers M, Hallworth R, Webberley MJ, Fletcher RF, Taylor KG. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. *BMJ* 1989; 298: 227-30.

Giunto in Redazione il 15.1.2002

Accettato il 18.5.2002