



---

**Quality Assessment Score and CARdiovascular  
Outcomes in Italian Diabetic Patients**

**Studio della Correlazione fra Aspetti Strutturali/Organizzativi, Misure di  
Processo e Risultati dell'Assistenza Diabetologica**

**Protocollo dello studio**

**7 Aprile 2005**

*a cura di Maria Chiara Rossi, Giorgia De Berardis e Antonio Nicolucci*

## INDICE

Introduzione.....	3
Obiettivi.....	4
Metodo della ricerca: File Dati Clinici e Indicatori AMD 2004.....	4
Disegno dello studio.....	5
Criteri di eleggibilità.....	5
Criteri di esclusione.....	5
Modalità di reclutamento.....	5
Raccolta dei dati.....	6
Valutazione standardizzata delle misure di outcome intermedio.....	6
Durata dello studio e Follow-up.....	6
Aspetti statistici.....	8
Stima delle dimensioni del campione.....	8
Analisi dei dati.....	8
Risultati attesi.....	9
Bibliografia.....	10

## Introduzione

Le complicanze macrovascolari rappresentano la causa più importante di morbilità e mortalità legate al diabete di tipo 2. Diversi studi recentemente condotti in Italia hanno documentato come la percentuale di soggetti con inadeguato controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare sia ancora molto elevata (1,2). In particolare, sia per quanto riguarda il controllo pressorio, sia per il controllo lipidico, è emerso chiaramente come i target terapeutici vengano raggiunti solo in una minoranza di casi, mentre molti soggetti non sono trattati nonostante valori ben oltre la soglia prevista dalle linee guida. Lo studio QuED ha inoltre evidenziato una notevole variabilità clinica sia per quanto riguarda le opinioni e attitudini dei medici, sia in relazione alle strategie diagnostiche e terapeutiche messe in atto (3-7). È quindi ipotizzabile che una quota importante delle complicanze macrovascolari potrebbe essere evitata rendendo la cura erogata più omogenea e più vicina agli standard raccomandati. A questo proposito, sia negli Stati Uniti, sia nel nostro Paese, sono stati sviluppati indicatori di processo e di outcomes intermedi che consentano di definire la qualità dell'assistenza diabetologica (8-10).

Tuttavia, non è ancora chiaro se e in che misura tali indicatori riflettano la cura effettivamente erogata ed i risultati ottenuti sul lungo periodo. In particolare, molti degli indicatori sviluppati prendono in considerazione l'esecuzione o meno nell'arco dell'ultimo anno di una serie di esami laboratoristici o clinici, quali ad esempio il dosaggio dell'HbA1c, del profilo lipidico, della microalbuminuria, l'esame del fondo dell'occhio, ecc. Il monitoraggio di questi parametri è ovviamente di importanza fondamentale, ma di per sé non offre la garanzia che, di fronte ad un valore elevato, il medico metta in atto le adeguate misure correttive. Ad esempio, lo studio QuED ha documentato come, sebbene la misurazione del profilo lipidico almeno una volta l'anno sia di comune riscontro in due terzi dei pazienti, oltre il 50% dei pazienti presentava valori di LDL  $\geq 130$  mg/dl, e solo meno del 20% era in trattamento con statine (1,5). Un discorso analogo può essere fatto per il controllo pressorio. Infatti, sia fra i pazienti considerati ipertesi, sia fra quelli non considerati come tali, una proporzione sostanziale presentava valori  $\geq 140/90$  mmHg (1,6). D'altro canto, l'utilizzo esclusivo come indicatori di qualità di misure di outcomes intermedi, quali i valori di HbA1c, LDL o di pressione arteriosa, potrebbe non essere appropriato per diverse ragioni. Innanzitutto, l'uso di questi indicatori non permetterebbe una corretta valutazione in tutti quei casi in cui il parametro non è stato rilevato. Inoltre, i valori effettivamente raggiunti potrebbero non essere adeguati nonostante il medico abbia messo in atto tutte le strategie terapeutiche necessarie (11), e disparità di risultati fra strutture diverse potrebbero almeno in parte essere legate a differenze di fondo delle popolazioni assistite (case-mix) (12). Pertanto, non è a tutt'oggi chiaro quali caratteristiche strutturali, organizzative e procedurali siano più importanti nel definire la qualità della cura, in quanto direttamente correlate ai risultati clinici ottenuti.

Nel nostro Paese l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha messo a punto un sistema di Indicatori per promuovere l'incremento della Qualità dell'Assistenza, attraverso l'individuazione e la diffusione di "Modelli Assistenziali di Riferimento" che, nel rispetto delle variegata realtà regionali presenti su tutto il territorio nazionale, siano in grado di dare un'indicazione dei "livelli minimi di qualità" auspicabili.

L'utilizzazione del sistema degli Indicatori, e del File Dati ad esso correlato, è destinato a promuovere una maggiore standardizzazione delle procedure assistenziali e a rappresentare uno strumento imprescindibile di progressivo e crescente sviluppo di una modalità sistematica di revisione e (auto)valutazione della pratica clinica e di applicazione dei livelli essenziali di assistenza. La rete dei Centri affiliati AMD che utilizzano questo sistema può rappresentare inoltre una fonte importante di dati clinici ed epidemiologici; lo studio Quasar rappresenta proprio il primo esempio di ricerca epidemiologica che fa riferimento a questo sistema per la raccolta dei dati.

Si propone quindi l'attivazione di uno studio osservazionale longitudinale, condotto presso i Servizi di Diabetologia, che consenta di esplorare in modo approfondito i rapporti che esistono fra misure di struttura, processo ed outcomes (intermedi e a lungo termine), tenendo in dovuta considerazione le caratteristiche degli assistiti.

## **Obiettivi**

Lo studio, di tipo osservazionale, si propone i seguenti obiettivi:

1. Tracciare un quadro delle caratteristiche strutturali ed organizzative dei servizi di diabetologia;
2. Descrivere il livello di variabilità nell'uso di procedure per lo screening delle complicanze macrovascolari;
3. Valutare quali indicatori, di struttura e di processo, siano in grado di predire i più importanti outcomes intermedi, comprendenti il controllo metabolico, i livelli pressori e lipidici, l'escrezione proteica urinaria;
4. Sviluppare uno score di qualità dell'assistenza in grado di predire lo sviluppo a lungo termine delle più importanti complicanze macrovascolari.

## **Metodo della ricerca: File Dati Clinici e Indicatori AMD 2004**

La più recente versione degli indicatori AMD è stata pubblicata sul sito [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it). La loro diffusione va di pari passo con quella del File Dati Clinici 2004, che rappresenta un sistema di raccolta dei dati clinici più completa e standardizzata possibile.

Il File Dati Clinici è un sistema computerizzato di raccolta dei dati clinici dei pazienti, sempre più utilizzato e diffuso nei Servizi di Diabetologia italiani, che permette di garantire uniformità e completezza dei dati clinici su diabete, fattori di rischio, complicanze, terapie; il sistema permette, infatti, di ottenere i dati clinici in formato omogeneo (XML) da cartelle informatizzate diverse predisposte a questo scopo. Il file degli Indicatori si aggiorna automaticamente con la progressiva compilazione dei File Dati Clinici, attraverso il conteggio dei pazienti "attivi" (ovvero con almeno un valore, cioè con un qualsiasi campo del File Dati registrato nel periodo selezionato).

Esso, più specificatamente, permette di aggiornare automaticamente, e conseguentemente di misurare, 3 tipologie di "indicatori di qualità":

- Indicatori di struttura: carico di lavoro;
- Indicatori di processo: le procedure diagnostiche, preventive e terapeutiche messe in atto (frequenza dei prelievi per la misurazione dell'emoglobina glicata, della microalbuminuria, ecc...; esame del fundus oculi...);
- Indicatori di esito o outcomes: parametri che permettono di valutare i cambiamenti, favorevoli o avversi, nello stato di salute dei pazienti, a breve termine (es. cambiamento nei livelli di emoglobina glicata, pressione arteriosa o colesterolemia...) o a lungo termine (insorgenza di retinopatia, nefropatia, eventi cardiovascolari...).

Lo studio QUASAR utilizzerà gli stessi indicatori per la definizione della qualità dell'assistenza ed attingerà direttamente dal file dati AMD per ottenere le informazioni necessarie.

Di conseguenza, la disponibilità da parte dei centri di un archivio computerizzato (e costantemente aggiornato) che permetta l'estrazione del file dati AMD rappresenterà un requisito indispensabile per la partecipazione allo studio.

## **Disegno dello studio**

Lo studio, di tipo osservazionale prospettico, prevede l'identificazione di pazienti con diabete di tipo 2 che afferiscano abitualmente presso le strutture diabetologiche.

### *Criteria di eleggibilità*

Potranno essere arruolati nello studio tutti i pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2, di entrambi i sessi e di età  $\geq 18$  anni, a prescindere dalla durata della malattia e dal tipo di trattamento che diano sufficienti garanzie di continuare a farsi seguire presso la struttura. Potranno essere arruolati sia pazienti che non presentino complicanze macrovascolari, sia pazienti che abbiano già avuto un evento maggiore.

### *Criteria di esclusione*

Non potranno essere arruolati pazienti con diabete di tipo 1, diabete in gravidanza o diabete secondario ad altre cause; inoltre saranno esclusi dall'arruolamento i pazienti con patologie concomitanti gravi che riducono in maniera significativa le aspettative di vita.

### *Modalità di reclutamento*

Di tutti i pazienti eleggibili, registrati nell'archivio computerizzato del centro e i cui dati siano stati raccolti utilizzando il File Dati AMD 2004, ne saranno reclutati 100 tra quelli che afferiranno al servizio di diabetologia durante l'arco di 6 mesi, utilizzando delle apposite liste di campionamento randomizzato.

### *Raccolta dei dati*

La disponibilità presso il centro di un archivio computerizzato (e costantemente aggiornato) rappresenterà un requisito preferenziale per l'identificazione dei centri partecipanti. Infatti, la maggior parte delle informazioni verranno desunte direttamente dall'archivio, utilizzando un apposito programma che permetterà l'estrazione delle informazioni contemplate nel File Dati AMD 2004, in forma anonima e nel totale rispetto della privacy (ogni paziente verrà contraddistinto soltanto da un numero di codice casuale, senza alcuna possibilità di risalire alla sua identità). Al momento dell'arruolamento, verrà inoltre richiesta la compilazione di una scheda molto succinta, contenente dati riguardanti l'eventuale presenza di complicanze maggiori, oltre che alcune misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita) e i valori pressori, da rilevare al momento della visita.

### *Misure di struttura e di processo*

Ogni servizio di diabetologia partecipante dovrà, prima dell'inizio del reclutamento, fornire alcune informazioni riassuntive sulle caratteristiche strutturali ed organizzative del centro. Le misure di processo selezionate saranno le stesse già identificate da AMD e riportate nel set dati e nella lista degli indicatori sviluppati nel 2002 ed aggiornati nel 2004.

### *Valutazione standardizzata delle misure di outcome intermedio*

Per una corretta valutazione del rapporto esistente fra struttura – processo – outcome, le misure di outcome intermedio saranno valutate in modo standardizzato e, nel caso dei parametri biochimici, essi verranno misurati in un unico laboratorio centralizzato. A tal fine, per ogni individuo arruolato andranno raccolti un campione di urine spot del mattino ed uno di plasma/siero, per la misurazione centralizzata dei seguenti parametri: HbA1c, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, rapporto microalbumina/creatinina nelle urine. Inoltre, i valori pressori verranno rilevati in base alle linee guida ISH/WHO.

Una volta raccolti, i campioni biologici andranno inviati al laboratorio centralizzato entro 24 ore e successivamente conservati a  $-70^{\circ}\text{C}$  fino all'esecuzione delle misurazioni.

### *Durata dello studio e Follow-up*

Dopo la raccolta iniziale delle informazioni, per tutti i pazienti reclutati sarà necessario, una volta all'anno per la durata di 5 anni, riportare su apposito modulo soltanto l'eventuale insorgenza dei seguenti eventi:

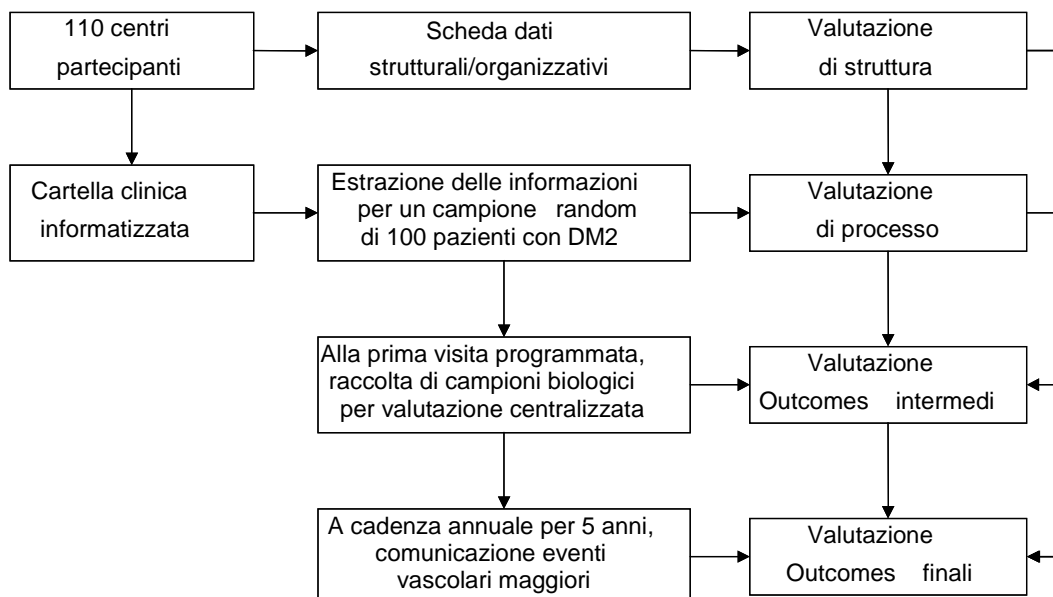
- Angina
- Infarto del miocardio
- Procedura di riperfusione/rivascolarizzazione
- TIA

- Ictus
- Vasculopatia periferica severa (claudicatio, dolore a riposo non controllabile)
- Ulcera, gangrena, amputazione
- Intervento di rivascolarizzazione periferica
- Decesso e causa del decesso

Poiché la raccolta delle informazioni riguardanti gli eventi rappresenta uno degli aspetti fondamentali dello studio, i centri partecipanti dovranno compiere ogni sforzo per ottenere queste informazioni per tutti i pazienti arruolati. Infatti, molto spesso sono proprio i pazienti persi al follow-up ad avere avuto un evento maggiore. Sarà quindi necessario mantenere un registro dei pazienti arruolati che contenga anche il codice fiscale del paziente e i suoi recapiti telefonici, oltre ai recapiti di un familiare stretto e del suo medico curante, da contattare nel caso in cui non si abbiano più notizie del paziente stesso. Gli eventi saranno comunicati utilizzando il codice paziente come unico identificativo, rispettandone l'anonimato.

E' molto importante che gli eventi registrati vengano opportunamente certificati, inviando al Centro di Coordinamento la relativa documentazione clinica (scheda di dimissione ospedaliera, referti specialistici, esami diagnostici). Tale documentazione dovrà ovviamente essere resa anonima, occultando le generalità e indicando il solo Codice Quasar per identificare il paziente.

### Disegno dello studio



## Aspetti statistici

### *Stima delle dimensioni del campione*

Come premessa fondamentale, è necessario sottolineare che lo studio ha una natura multilivello. Infatti, è ragionevole assumere che i pazienti reclutati non possano essere considerati come osservazioni indipendenti, in quanto la qualità della cura erogata a soggetti reclutati in uno stesso centro tenderà ad essere correlata (12). Per tale ragione, la stima delle dimensioni del campione dovrà tenere conto della natura gerarchica dei dati e dovrà pertanto arrivare a stimare il numero di centri, ed il numero di pazienti per centro, necessari per poter rispondere al quesito principale dello studio con una potenza statistica adeguata (13).

Dai dati dello studio QuED è possibile stimare un'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (eventi cardiaci, cerebrovascolari, vascolari periferici e mortalità per cause cardiovascolari) del 3.0% all'anno. Nell'arco di 5 anni è quindi ipotizzabile un tasso cumulativo di eventi pari al 15%. Assumendo che essere seguiti dai centri con adeguata qualità della cura si associ ad una riduzione di tale incidenza di almeno il 30% (dal 15% al 10%) e ipotizzando che almeno il 50% dei pazienti sia seguito da strutture con qualità della cura adeguata, tenendo inoltre conto della natura multilivello dello studio (a tale proposito, si assume che la correlazione intraclasse fra le osservazioni di uno stesso centro sia di 0.05), sarà necessario coinvolgere 107 centri, ognuno dei quali dovrà reclutare 100 pazienti (potenza statistica del 90%), per un totale di 10700 pazienti.

### *Analisi dei dati*

L'analisi dei dati prevede diverse fasi. Nella prima, si procederà a descrivere la variabilità negli aspetti strutturali ed organizzativi e a valutare se e in che misura tale variabilità influenza le misure di processo considerate. Tale analisi sarà eseguita utilizzando tecniche di regressione logistica multilivello, che includono le caratteristiche dei pazienti come variabili di primo livello (patient case-mix) e quelle strutturali e organizzative come variabili di secondo livello (12,14). In queste analisi le variabili dipendenti saranno costituite da ogni singola misura di processo.

Come seconda fase, si valuterà se le misure di struttura e di processo sono correlate alle misure di esito intermedio, rappresentate dai valori di HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico e microalbuminuria. Anche in questo caso si utilizzeranno analisi multilivello, utilizzando le variabili di outcome intermedio come variabili dipendenti continue (regressione multipla) o categoriche (regressione logistica). Anche in questo caso si utilizzeranno le variabili indipendenti di primo e di secondo livello già utilizzate nelle analisi precedenti.

L'analisi finale sarà indirizzata alla costruzione di uno score di qualità dell'assistenza che sia in grado di predire lo sviluppo delle complicanze vascolari maggiori. A tale scopo, il campione in studio verrà diviso in due sottogruppi selezionati in modo random. Sul primo sottogruppo (learning sample), applicando le tecniche di analisi multilivello, si testerà l'effetto delle misure di processo e di outcome intermedio nel predire lo sviluppo di eventi vascolari. Alle variabili singolarmente associate all'outcome verrà quindi attribuito un peso, in base al loro valore predittivo. I pesi di ogni singola variabile verranno quindi

sommati per costruire lo score. La capacità predittiva dello score così costruito verrà quindi testata sul secondo sottogruppo (test sample) ai fini della validazione dello score stesso.

## **Risultati attesi**

Questo studio si pone l'importante obiettivo di valutare quali aspetti dell'assistenza diabetologica siano più importanti per garantire risultati adeguati in termini di sviluppo delle complicanze vascolari maggiori. Alla fine dello studio sarà possibile costruire uno score di qualità che, tenendo conto delle misure di processo e di outcome intermedio più rilevanti, consenta di predire il rischio di eventi maggiori e che permetta quindi di quantificare in modo molto preciso la quota di tali eventi che può essere evitata attraverso il miglioramento della qualità dell'assistenza.

## Bibliografia

1. C. Giorda, A. Nicolucci. Diabete mellito di tipo 2. Complicanze e rischio cardiovascolare in Italia. Centro Scientifico Editore, Torino; 2003.
2. Nicolucci A. Diabete "minaccia" severa per reni, occhi, piedi e cuore. In: Rapporto Sociale Diabete 2003, Associazione Medici Diabetologi 2003: 28-63.
3. The QuED Study Group - Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (Writing Committee and Co-ordinating Centre: Belfiglio M, Cavaliere D, De Berardis G, Carinci F, Di Nardo B, Franciosi M, Pellegrini F, Tognoni G, Nicolucci A). Attitudes of Italian physicians towards intensive metabolic control in Type 2 diabetes. *Diabetes, Nutrition & Metabolism* 2000; 13: 149-158.
4. Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan H, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. The QuED Study Group - Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glucose levels and metabolic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (3): 423-429.
5. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Sacco M, Valentini M, Nicolucci A. On behalf of the QuED Study Group. Correlates of long-term cholesterol levels in type 2 diabetic patients. 38th Annual Meeting of EASD, Budapest, Hungary, 1-5 September 2002: A310.
6. The QuED Study Group - Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (Writing Committee and Co-ordinating Centre: Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Corrado D, D'Ettorre A, Nicolucci A). Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163: 473-480.
7. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MCE, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A, on behalf of the QuED Study Group. Quality of care and Outcomes in type 2 diabetic patients. A comparison between general practice and diabetes clinics. *Diabetes Care* 2004; 27 (2): 398-406.
8. Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, Pogach LM, Clauser SB, Parrott MA. The Diabetes Quality Improvement Project: moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic. *Diabetes Care* 2001; 24:1815-20
9. Jencks SF, Cuerdon T, Burwen DR, et al. Quality of medical care delivered to Medicare beneficiaries: a profile at state and national levels. *JAMA* 2000;284:1670-1676.
10. Lista Indicatori AMD 2002. [http://www.aemmedi.it/Commento\\_file\\_AMD\\_dati\\_2002.doc](http://www.aemmedi.it/Commento_file_AMD_dati_2002.doc)

11. Kerr EA, Smith DM, Hogan MM, Hofer TP, Krein SL, Bermann M, Hayward RA. Building a better quality measure: are some patients with 'poor quality' actually getting good care? *Med Care*. 2003;41:1173-82.
12. Greenfield S, Kaplan SH, Kahn R, Ninomiya J, Griffith JL. Profiling care provided by different groups of physicians: effects of patient case-mix (bias) and physician-level clustering on quality assessment results. *Ann Intern Med*. 2002;136:111-21
13. Kerry SM, Bland JM. Sample size in cluster randomisation. *BMJ* 1998; 316:549.
14. Snijders TAB, Bosker RJ. Multilevel analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modeling. London, GB: SAGE Publications; 1999.