

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**La qualità delle cure è un predittore di variabilità
dei principali fattori di rischio per complicanze nel
diabete di tipo 2: risultati di uno studio longitudinale
retrospettivo in Italia**

Relatore:
Professor Roberto Pontremoli

Candidato:
Michele Stecchi

Anno accademico 2020-202

Indice

Introduzione	5
1. <i>Disegno e metodi di ricerca</i>	8
2. <i>Metodi statistici</i>	9
3. <i>Risultati</i>	10
Conclusioni	13
Bibliografia	17
Ringraziamenti	Errore. Il segnalibro non è definito.

Introduzione

La AMD (Associazione Medici Diabetologi), costituita nel 1974, rappresenta la più grande associazione scientifica della diabetologia italiana. Si tratta di un ampio network di servizi di diabetologia dotati di una cartella clinica informatizzata usata per la normale gestione dei pazienti, che permette l'estrazione di un set standardizzato di informazioni cliniche (sito AMD).

Questo *database* rappresenta una risorsa fondamentale per gli Annali AMD. Questi ultimi costituiscono una pubblicazione periodica, volta al miglioramento della qualità dell'assistenza alle persone con diabete. (1,2)

Dal 2006, anno di inizio del progetto, metà delle cliniche diabetologiche in Italia ha partecipato all'iniziativa annali AMD, occupandosi di oltre un sesto di tutti i pazienti diagnosticati. È possibile osservare un progressivo miglioramento sia dei risultati intermedi, sia un uso più intenso ed appropriato dei trattamenti farmacologici (3).

Tra gli indicatori inclusi negli Annali AMD, viene calcolato un punteggio di sintesi della qualità delle cure (*Q score*). Il *Q score* è stato sviluppato e successivamente validato in due studi precedenti (4, 5) e integrato nell'iniziativa Annali AMD dall'edizione 2009 (3). Il punteggio si basa su una combinazione di indicatori clinici e laboratoristici, relativi a HbA1c, pressione sanguigna, colesterolo LDL e microalbuminuria. Il punteggio varia tra 0 e 40, con un punteggio più alto che indica una migliore qualità delle cure (fig. 1). È stato precedentemente dimostrato (4,5), come il *Q score* sia strettamente legato agli esiti a lungo termine. Infatti, il rischio di sviluppare un nuovo evento cardiovascolare era superiore dell'80% nei pazienti con un punteggio < 15 e del 20% in quelli con un punteggio tra 15 e 25, rispetto a quelli con un punteggio > 25.

Numerosi lavori correlano la possibilità che la variabilità di glicemia (sia valutando HbA1c che considerando glicemia a digiuno e post-prandiale), pressione sanguigna, lipidi, acido urico e peso corporeo possano essere fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze in soggetti affetti o meno da diabete mellito.

Il meccanismo fisiopatologico alla base di queste scoperte è principalmente speculativo. La principale ipotesi correla la variazione nel tempo dei parametri sopracitati come causa

favorente stress ossidativo, sia aumentando effettivamente i radicali liberi (6, 12, 13) che diminuendo i meccanismi di difesa verso di essi.

Nonostante non siano conosciute a fondo le cause della variabilità dei parametri considerati nel singolo paziente, si pone al centro dell'indagine trattamento su di esso, considerandone la qualità e l'efficacia.

In particolare, lo scopo della presente analisi è valutare se vi sia una correlazione tra qualità delle cure al basale, rappresentate dal *Q score*, e variabilità dei parametri considerati nei pazienti con diabete.

Indicatore della qualità di cura	score
Misurazione di HbA _{1c} <1/anno	5
HbA _{1c} ≥ 8.0%	0
HbA _{1c} < 8.0%	10
Misurazione pressione arteriosa < 1/anno	5
Valori pressione arteriosa ≥ 140/90 mmHg indipendentemente dal trattamento	0
Valori pressione arteriosa < 140/90 mmHg	10
Misurazione del profilo lipidico <1/anno	5
Colesterolo LDL ≥ 3.37 mmol/L (130 mg/dL) indipendentemente dal trattamento	0
Colesterolo LDL < 3.37 mmol/L (130 mg/dL)	10
Misurazione microalbuminuria (MA) <1/anno	5
Non trattato con ACE inibitori nonostante la presenza di MA	0
Trattato con ACE inibitori in presenza o in assenza di MA	10
Range dello score	0-40

- ✓ Il *Q score* si basa su una combinazione di misurazioni e indicatori di *outcome* relativi a HbA_{1c}, pressione arteriosa, colesterolo LDL e microalbuminuria.
- ✓ Il *Q score* è compreso tra 0 e 40; più il punteggio è alto, migliore è la qualità di cura fornita.
- ✓ Due studi precedenti (Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008; 18:57-65; Diabetes Care 2011; 34:347-352) documentano che il rischio di sviluppare un nuovo evento cardiovascolare è maggiore dell'80% nei pazienti con un *Q score* minore di 15 e del 20% maggiore in coloro che hanno un punteggio compreso tra 15 e 25; in rapporto a coloro che possiedono un *Q score* maggiore di 25.
- ✓ Il *Q score* è parte integrante degli indicatori usati dagli AMD Annals.

fig. 1.

1. Disegno e metodi di ricerca

Si tratta di uno studio retrospettivo longitudinale osservazionale. I dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche elettroniche di tutti i pazienti che hanno frequentato 300 cliniche diabetologiche tra il 2005 e il 2011 (3) che vanno a costituire il database comune degli annali AMD. Questo database contiene informazioni su oltre 1.000.000 di pazienti con diabete di tipo 2 con almeno una visita durante gli anni presso i centri partecipanti.

Il primo passaggio è stata l'assegnazione di un *Q score* a ogni soggetto; i dati relativi al 1° anno di osservazione per ogni paziente sono stati considerati per il calcolo.

Il secondo passaggio è stato individuare un valore basale per i diversi parametri considerati; è stato scelto l'ultimo valore registrato durante il primo anno di osservazione di ogni paziente. Le variabili descrittive basali includevano età, sesso, durata del diabete, fumo, peso, BMI, HbA1c, pressione sanguigna, acido urico nel siero, profilo lipidico, velocità di filtrazione glomerulare stimata (*eGFR*; formula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI]), albuminuria, schema di trattamento del diabete, trattamento antipertensivo, trattamento di riduzione dei lipidi e aspirina.

Il terzo passaggio è stato individuare i pazienti con almeno cinque misurazioni successive all'identificazione dei valori basali, di uno o più dei parametri considerati. Non considerare un numero inferiore a cinque misurazioni è necessario per una robusta stima della variabilità.

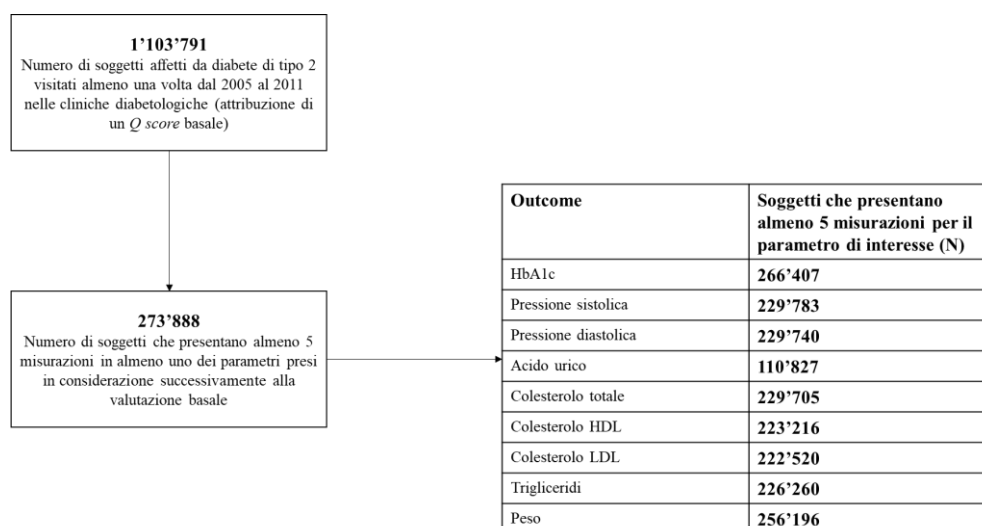


fig. 2.

La raccolta e l'elaborazione dei dati non ha richiesto la partecipazione di nessun paziente. Si tratta di un resoconto accurato e trasparente dello studio riportato; nessun aspetto importante dello studio è stato omesso.

1. Metodi statistici

I pazienti sono stati raggruppati secondo i valori del *Q score* (< 15, 15-25, e > 25). I dati descrittivi sono riassunti come media associata a deviazione standard per le variabili continue e percentuali per le variabili categoriche e confrontati tra i tre gruppi attraverso il test *Kruskal-Wallis one-way ANOVA*.

La variabilità di HbA1c, pressione sanguigna sistolica e diastolica, acido urico, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi è stata espressa come deviazione standard delle misure durante il follow-up. La variabilità nei tre gruppi è stata confrontata attraverso il test *ANOVA* a una via di *Kruskal-Wallis*.

Sono state eseguite analisi di regressione lineare multipla per valutare il ruolo del *Q score* nel predire la variabilità dei diversi parametri. Ogni misura di variabilità è stata testata come variabile dipendente in un modello di regressione separato aggiustato per età, sesso e durata del diabete. I risultati dei modelli di regressione lineare sono espressi come parametri β insieme al loro valore P associato. Per valutare su quali misure di variabilità il *Q score* si associasse ad un effetto maggiore, sono stati calcolati anche i coefficienti β standardizzati.

È stato fondamentale tener conto della possibilità che una maggiore variabilità fosse associata ad un valore baseline maggiore del parametro di interesse. Sono stati eseguiti ulteriori modelli di regressione, includendo il valore di base del parametro di interesse nel modello.

Infine, per tenere conto della natura gerarchica dei dati (pazienti raggruppati in centri), è stato applicato anche un modello multilivello ed è stata calcolata la correlazione *intracluster*. Un valore $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi statistiche sono state eseguite con il *software SAS*, versione 9.4 (*SAS Institute Inc., Cary, NC*).

2. Risultati

Complessivamente, 273.888 pazienti con diabete di tipo 2 assistiti da 300 cliniche diabetologiche sono stati inclusi nella coorte (fig. 2). La tabella 1 riporta le caratteristiche considerate come baseline, suddivise secondo le tre classi di *Q score*. Un valore di *Q score* inferiore risulta associato a un'età leggermente più avanzata, a una maggiore prevalenza del sesso femminile, a una maggiore durata del diabete e a un controllo più scarso di tutti i parametri studiati; l'unica eccezione costituita da eGFR.

Caratteristiche	<i>Q score</i>			<i>P value</i>
	<15	15-25	>25	
N (%)	32'868(12.0)	211'506(77.2)	29'514(10.8)	<0,0001
Età (Anni)	67,3± 10,1	67,0± 10,4	66.6±10,4	<0,0001
Sesso maschile (%)	50,4	54,6	57,4	<0,0001
Durata di malattia (Anni)	11,9± 9,1	10,2± 8,9	9,3± 8,4	<0,0001
Fumatore (%)	5,8	5,7	4,9	<0,0001
Peso (Kg)	80,8± 16,2	79,5± 15,6	78,0± 14,8	<0,0001
BMI (kg/m ²)	30,2± 5,3	29,6± 5,1	28,9± 4,9	<0,0001
Hba _{1c} (%)	8,0± 1,5	7,3± 1,3	6,9± 1,0	<0,0001
Hba _{1c} (mmol/mol)	64± 15,3	56± 14,2	52± 10,9	<0,0001
Pressione sistolica (mmHg)	143,8± 19,1	139,9± 18,7	133,7± 17,0	<0,0001
Pressione diastolica (mmHg)	80,5± 9,8	79,5± 9,6	77,5± 8,9	<0,0001
Acido urico (mg/dL)	5,3± 1,1	5,4± 1,0	5,4± 1,0	<0,0001
Colesterolo totale (mg/dL)	193,2± 40,3	184,9± 38,1	177,2± 34,0	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dL)	50,4± 13,4	50,2± 13,6	50,4± 13,8	0,006
Colesterolo LDL (mg/ dL)	115,4± 34,9	107,7± 32,8	101,1± 28,9	<0,0001
Trigliceridi (mg/dL)	144,8± 94,7	140,9± 91,6	132,3± 76,6	<0,0001
eGFR(mL/min *1,73 m ²)	75,9± 20,4	75,6± 20,5	76,0± 20,0	0,002
Albuminuria (%)	38,3	34,3	29,2	<0,0001
Trattamento anti ipertensivo (%)	47,3	43,1	41,6	<0,0001
Ace inibitori o sartani (%)	41,1	36,5	34,5	<0,0001
Trattamento per dislipidemia (%)	32,1	29,3	31,7	<0,0001
Aspirina (%)	22,2	20,7	21,7	<0,0001
Schema di trattamento (%)				
Terapia dietetica	2,6	8,4	10,5	<0,0001
Terapia orale	53,5	62,4	70,1	
Terapia orale + insulina	24,8	14,4	8,4	
Insulina	19,0	14,8	11,0	

I dati sono espressi come percentuali (%) o come media più o meno deviazione standard

Il *follow up* dei pazienti è durato in media di $2,5 \pm 0,9$ anni. La tabella 2 riporta i valori medi e le variazioni dei diversi parametri di interesse, suddivisi nei gruppi definiti dal *Q score*. Sia il valore medio che la variabilità di tutti i parametri studiati sono aumentati sistematicamente con la diminuzione dei valori del *Q score*.

Caratteristiche	<i>Q score</i>			<i>P value*</i>
	<15	15-25	>25	
Hba _{1c} (%)	8,0±0,7	7,4±0,6	7,1±0,5	<0,0001
Hba _{1c} (mmol/mol)	64±7,7	57±6,6	54±5,5	<0,0001
Pressione sistolica (mmHg)	141,6±12,9	138,4±12,2	133,9±11,4	<0,0001
Pressione diastolica (mmHg)	78,8±6,7	78,2±6,4	76,8±6,3	<0,0001
Acido urico (mg/dL)	5,5±0,7	5,5±0,7	5,4±0,6	<0,0001
Colesterolo totale (mg/dL)	184,3±21,6	178,9±19,9	173,7±18,5	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dL)	49,8±5,1	49,8±5,1	50,1±5,1	0,003
Colesterolo LDL (mg/dL)	107,0±18,5	102,4±17,1	98,0±15,9	<0,0001
Trigliceridi (mg/dL)	140,2±34,9	137,7±34,6	131,5±32,9	<0,0001
Peso (Kg)	80,7±2,3	79,3±2,2	77,6±2,1	<0,0001

All'analisi di regressione lineare multivariata, il *Q score* era un predittore indipendente della variabilità di tutti i parametri considerati (tabella 3). Infatti, rispetto a un *Q score* >25, un punteggio <15 era associato a una variazione significativamente maggiore di HbA1c, pressione sanguigna, acido urico, colesterolo totale e colesterolo LDL e a una minore variazione del colesterolo HDL. Inoltre, rispetto a un *Q score* >25, avere un *Q score* tra 15 e 25 era anche associato a una variazione significativamente maggiore di HbA1c, pressione sanguigna sistolica, acido urico, colesterolo totale e colesterolo LDL.

L'analisi dei coefficienti β standardizzati mostra che il *Q score* ha un impatto maggiore sulla variabilità di HbA1c, pressione sanguigna sistolica, colesterolo totale e colesterolo LDL (tab. 3). Inoltre, includendo come covariate i valori basali dei parametri di interesse nei modelli multivariati, i coefficienti β standardizzati sono diminuiti, ma l'associazione tra una peggiore qualità delle cure e una maggiore variabilità è rimasta statisticamente significativa per tutti i parametri considerati, con la sola eccezione dei trigliceridi (Tab. 3).

Infine, prendendo in considerazione la possibilità che appartenere a specifici centri potesse influenzare significativamente gli esiti indipendentemente dal *Q score*, è stato costruito un terzo modello che tenesse conto del *clustering*. Questo non ha fatto emergere sostanziali differenze, suggerendo un modesto effetto sulla variabilità dei parametri considerati legata al centro (tab. 3).

Tab. 3 – Associazioni tra *Q score* basale e variabilità dei parametri clinici durante il *follow up*

Caratteristiche	<i>Q score</i> <15			<i>Q score</i> 15-25		
	β^*	β standardizzato*	P value	β^*	β standardizzato*	P value
Model A						
Hba _{1c}	0,16	0,34	<0,0001	0,07	0,16	<0,0001
Pressione sistolica	13,72	0,21	<0,0001	0,71	0,11	<0,0001
Pressione diastolica	0,38	0,10	<0,0001	0,13	0,03	<0,0001
Acido urico	0,04	0,6	<0,0001	0,02	0,03	0,001
Colesterolo totale	30,37	0,21	<0,0001	13,89	0,10	<0,0001
Colesterolo HDL	-0,15	0,20	<0,0001	11,40	0,09	<0,0001
Colesterolo LDL	25,50	0,20	<0,0001	11,40	0,09	<0,0001
Trigliceridi	29,12	0,07	<0,0001	20,57	0,05	<0,0001
Peso	0,18	0,09	<0,0001	0,08	0,04	<0,0001
Model B						
Hba _{1c}	0,05	0,10	<0,0001	0,02	0,05	<0,0001
Pressione sistolica	0,81	0,13	<0,0001	0,38	0,06	<0,0001
Pressione diastolica	0,32	0,09	<0,0001	0,10	0,03	<0,0001
Acido urico	0,04	0,07	<0,0001	0,02	0,03	0,004
Colesterolo totale	1,58	0,11	<0,0001	0,04	0,62	<0,0001
Colesterolo HDL	-0,12	-0,03	0,0001	-0,02	-0,01	0,39
Colesterolo LDL	1,31	0,10	<0,0001	0,49	0,04	<0,0001
Trigliceridi	-0,45	-0,01	0,18	-0,25	-0,01	0,34
Peso	0,06	0,03	0,0002	0,01	0,01	0,35
Model C						
Hba _{1c} (ICC: 0,05)	0,06	0,12	<0,0001	0,02	0,05	<0,0001
Pressione sistolica (ICC: 0,10)	0,80	0,13	<0,0001	0,40	0,06	<0,0001
Pressione diastolica (ICC: 0,11)	0,24	0,07	<0,0001	0,09	0,02	0,0001
Acido urico (ICC: 0,02)	0,05	0,09	<0,0001	0,02	0,04	<0,0001
Colesterolo totale (ICC: 0,01)	1,84	0,13	<0,0001	0,79	0,05	<0,0001
Colesterolo HDL (ICC: 0,04)	0,00	0,00	0,93	0,04	0,01	0,09
Colesterolo LDL (ICC: 0,01)	1,56	0,12	<0,0001	0,66	0,05	<0,0001
Trigliceridi (ICC: 0,00)	-0,47	-0,01	0,17	-0,18	0,00	0,50
Peso (ICC: 0,01)	0,05	0,03	0,001	0,01	0,01	0,06

I risultati vengono da analisi di regressione multivariata. Il modello A è stato aggiustato per età, sesso e durata di malattia; Il modello B è stato aggiustato per età, sesso e durata, e valore basale dei singoli parametri e il modello C è stato aggiustato per età, sesso, durata, valore basale dei singoli parametri e *clustering*. * *Q score* >25 come riferimento.

Conclusioni

L'analisi mostra, con rilevanza statistica, che più alta è la qualità complessiva delle cure (*Q score* più bassa) è la variabilità nei parametri clinici considerati. È importante sottolineare che la variabilità dei livelli di HbA1c, dei livelli di pressione sanguigna sistolica e dei livelli di colesterolo totale e LDL è particolarmente influenzata da un *Q score* < 15 e in misura minore da un *Q score* tra 15 e 25.

Negli ultimi anni un numero crescente di studi ha documentato sia l'interazione tra variabilità del glucosio / pressione sanguigna / lipidi nel favorire la comparsa di complicanze diabetiche, sia come la relazione tra la variabilità del glucosio e gli *outcome* clinici (6-11). Sono anche disponibili e degne di nota le prove che collegano la variabilità del glucosio a conseguenze avverse in persone ospedalizzate senza diabete (6, 15, 16).

È importante sottolineare nuovamente che il meccanismo fisiopatologico alla base non è completamente chiarito, ma la generazione di radicali liberi (6, 12, 13, 17, 18) e altri fattori scatenanti delle complicanze rivestono senza dubbio un ruolo rilevante (19, 20, 21, 22). In aggiunta a questo il sistema antiossidante intracellulare sembra essere meno efficace in condizione di oscillazione della glicemia ematica (23), e l'azione antiossidante protettiva del colesterolo HDL appare ridotta non solo in caso di livelli subottimali, ma anche di instabilità nel tempo (14).

Queste sono le possibili ragioni per cui la variabilità di questi parametri può essere considerata il fattore patogenetico chiave per le complicazioni diabetiche e anche un fattore di rischio cardiovascolare (24, 25).

Nonostante sia stata dimostrata una correlazione inversa tra *Q score* e variabilità dei principali parametri resta da stabilire attraverso quali meccanismi una scarsa qualità delle cure possa aumentare il rischio di variabilità in una così vasta gamma di parametri diversi. Un basso *Q score*, che è principalmente legato al non raggiungimento di livelli soddisfacenti di HbA1c, pressione sanguigna e lipidi, può riflettere una scarsa compliance del paziente alle raccomandazioni mediche, ma può essere anche correlato all'inerzia clinica, ovvero un sostanziale ritardo nell'intensificazione del trattamento quando necessario. Entrambi questi due aspetti possono essere responsabili di elevati livelli di base dei diversi parametri, così come della loro variabilità intraindividuale nel tempo.

In termini di implicazioni per la pratica clinica, questi risultati suggeriscono che la variabilità dei parametri clinici può derivare da una scarsa qualità delle cure o da una scarsa

osservanza delle raccomandazioni mediche. È quindi fondamentale impegnarsi al mantenimento dei parametri entro i range raccomandati dalle linee guida nel tempo costantemente, con una tempestiva intensificazione della terapia quando necessario. Inoltre, è necessario sottolineare come stabilizzare i livelli HbA1c non sia sufficiente a ridurre il rischio di complicanze a lungo termine.

È necessario mettere in luce tre possibili criticità di questo studio.

In primo luogo, non è stata considerata l'aderenza ai farmaci. L'aderenza potrebbe spiegare almeno in parte la relazione tra la qualità delle cure per il diabete e la variabilità dei fattori di rischio.

In secondo luogo, la popolazione dello studio è stata selezionata in base alla disponibilità di almeno cinque misurazioni durante il *follow up* per ciascuno dei parametri di interesse. In altre parole, la popolazione di studio potrebbe rappresentare un gruppo di pazienti caratterizzati da almeno una discreta compliance. Per quanto concerne i pazienti scartati (i quali non presentavano sufficienti misurazioni in nessun parametro), è stato rilevato che i pazienti con un *Q score* più basso avevano una maggiore probabilità di essere esclusi. Tuttavia, nonostante questo limite, nel nostro studio è stata documentata una chiara associazione tra una peggiore qualità delle cure e una maggiore variabilità dei diversi parametri.

In terzo luogo, per considerare la variabilità glicemica con perfetta accuratezza sarebbe stato necessario considerare sia le variazioni glicemiche a breve termine, la variabilità glicemica a lungo termine. In questi modelli la variabilità glicemica è stata valutata solo in termini di variabilità di HbA1c, nonostante a simili livelli di HbA1c possano corrispondere curve glicemiche molto diverse, misurabile tramite monitoraggio continuo del glucosio. Questo poiché in un numero elevato di pazienti con diabete di tipo 2 seguiti per lungo tempo è impossibile ottenere misure a breve termine della variabilità glicemica. Per questo motivo, è stata utilizzata la HbA1c come parametro per il monitoraggio delle variazioni della glicemia a lungo termine, basata su misurazioni seriali per un lungo periodo di tempo.

Nonostante queste criticità è fondamentale sottolineare che i risultati relativi alla variabilità dei parametri considerati sono tutti altamente significativi dal punto di vista statistico a causa dell'elevato numero di pazienti e di misurazioni. Sono necessarie ulteriori ricerche per spiegare il significato di questi livelli di variabilità e la loro rilevanza clinica.

In conclusione, i database degli Annali AMD documentarono per la prima volta che la variabilità intraindividuale dei fattori di rischio può essere almeno parzialmente correlata alla qualità delle cure fornite dai centri.

Questi dati suggeriscono che la variabilità dei parametri considerati può costituire un indicatore di qualità, alla luce della crescente quantità di prove che collegano la variabilità dei fattori di rischio alle complicanze a lungo termine del diabete.

Bibliografia

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414–1431.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782–787.
3. 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;24:1815–1820.
4. Smith JJ. NCQA/HEDIS guidelines for diabetes. *Manag Care* 2001;10(Suppl. 2):3–5.
5. Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, Gregg EW, Thompson TJ, Narayan KM. A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med* 2002;136:565–574.
6. 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.
7. EUCID - Health & Consumer Protection Directorate - General. Final report European Core Indicators in Diabetes project [article online], 2005. Available from http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/docs/action1_2005_frep_11_en.pdf.

8. Nicolucci A, Greenfield S, Mattke S. Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries. *Int J Qual Health Care* 2006;18(Suppl. 1):26–30.
9. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, et al. Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008;31:2166–2168.
10. Kerr EA, Krein SL, Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Avoiding pitfalls in chronic disease quality measurement: a case for the next generation of technical quality measures. *Am J Manag Care* 2001;7:1033–1043.
11. Kerr EA, Smith DM, Hogan MM, et al. Building a better quality measure: are some patients with ‘poor quality’ actually getting good care? *Med Care* 2003;41:1173–1182.
12. Hayward RA. All-or-nothing treatment targets make bad performance measures. *Am J Manag Care* 2007;13:126–128.
13. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, et al. AMD-Annals Study Group Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. *Diabet Med* 2010;27:1041–1048.
14. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, et al. QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:57–65.

15. Snijders TAB, Bosker RJ. *Multilevel analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modeling*. London, SAGE Publications, 1999.
16. Kaplan SH, Griffith JL, Price LL, Pawlson LG, Greenfield S. Improving the reliability of physician performance assessment: identifying the “physician effect” on quality and creating composite measures. *Med Care* 2009;47:378–387.
17. Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Malini P, Manzato E, Nicolucci A, SFIDA Study Group—Italian Association of Diabetologists (AMD) Cardiovascular risk factors and metabolic control in type 2 diabetic subjects attending outpatient clinics in Italy: the SFIDA (survey of risk factors in Italian diabetic subjects by AMD) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:204–211.
18. Hayward RA, Hofer TP, Kerr EA, Krein SL. Quality improvement initiatives: issues in moving from diabetes guidelines to policy. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 2):B54–B60.
19. 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;136:111–121.

