

NUMERO MONOGRAFICO SUL DIABETE

CONFERMATA LA RELAZIONE INVERSA FRA SCORE-Q E RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PERSONE CON DIABETE SEGUITE A MODENA IN GESTIONE INTEGRATA

Giulia Quattrini¹, Silvia Riccomi^{2,3}, Monica Lorenzini^{2,3}, Gianfranco De Girolamo¹, Karin Bonora¹,
Carlo Alberto Goldoni¹, Valentina Solfrini⁴ e Oreste Capelli³

¹Servizio Epidemiologia e Comunicazione del Rischio, Dipartimento Sanità Pubblica, AUSL Modena; ²Dipartimento Aziendale Cure Primarie, AUSL Modena;

³Governo Clinico, AUSL Modena; ⁴Direzione Sanitaria, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)

SUMMARY (*Inverse relation confirmed between score-Q and cardiovascular risk of persons with type 2 diabetes in an integrated care setting in Modena, Italy*) - Risk of cardio-cerebrovascular events is higher in patients with diabetes mellitus type 2 compared to the general population and an integrated management of the cases is fundamental for the prevention of the complications. The score-Q index is an indicator of good quality of care in diabetic setting. In the province of Modena data on score-Q were available since 2011 in a record system of general practitioners. A retrospective cohort of 11,091 patients of >50 years was followed up for 3 years (2012-14) in order to identify acute cardiovascular events. A Poisson model showed incidence rate ratios of 1.70 (95% CI: 1.26; 2.30) for score-Q values of <15 and 1.17 for values of 15-25 (95% CI: 1.01; 1.36) compared to values of >25. These results confirmed the presence of a relationship between low values of score-Q and incidence of cardio-cerebrovascular events in diabetics primary care.

Key words: diabetes complications; cardiovascular diseases; risk assessment

g.quattrini@ausl.mo.it

Introduzione

L'insorgenza di complicanze è una delle problematiche principali nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (1). Tra queste rientra il rischio di eventi cardiovascolari, più alto da 2 a 4 volte nelle persone con diabete rispetto al resto della popolazione, causando, nei Paesi industrializzati, oltre il 50% delle morti per diabete (1). La corretta gestione della malattia attraverso il monitoraggio costante dei livelli di glicemia, il rispetto della dieta e l'attività fisica sono fondamentali per la prevenzione di questa e di altre complicanze. Oltre a queste indicazioni è necessario un controllo costante dei parametri clinici, da intendersi come segnali preventivi dell'insorgenza di complicazioni. Su questa linea è stato sviluppato, nell'ambito degli studi QuED (2) e QUASAR (3) e proposto recentemente dall'Associazione Medici Diabetologi, il punteggio score-Q (4), che rappresenta un indice crescente di buona qualità di cura ricevuta; tale indice si è dimostrato essere in grado di predire l'incidenza successiva di eventi cardiovascolari (2, 3).

Questo studio si propone di verificare se la relazione tra score-Q e incidenza di eventi cardio-cerebrovascolari acuti (ECCA) sussiste anche al di fuori di un setting specialistico, in una coorte di persone con diabete seguita a Modena in gestione integrata dai medici di medicina generale (MMG).

Materiali e metodi

In provincia di Modena, a partire dal 2011, è stato avviato lo studio osservazionale "Q-home" che raccoglie i dati forniti dagli MMG e calcola il punteggio score-Q per tutti i pazienti.

Questo studio è stato inserito nell'ambito del "Progetto Diabete" promosso dall'AUSL di Modena che riguarda i soggetti con diabete tipo 2 seguiti in gestione integrata da parte degli MMG. Lo score-Q, che racchiude valori compresi tra 0 e 40, viene calcolato per ogni paziente sulla base di 4 informazioni: valori di emoglobina glicata (HbA1c), pressione arteriosa (PA), colesterolo (LDL-C), presenza di microalbuminuria (MA). Per ogni informazione viene attribuito il valore massimo di 10 se lo specifico obiet-

tivo è stato raggiunto, un punteggio pari a 0 se il valore non rientra tra quelli raccomandati e un valore pari a 5 se la valutazione di quel parametro non è disponibile per l'anno corrente.

Nello specifico, i *cut-off* da raggiungere sono: HbA1c <8%, PA <140/90 mmHg, LDL-C <130 mg/dl, assenza di MA o trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA.

Una coorte retrospettiva di 11.091 soggetti con diabete, di età superiore a 50 anni assistita dagli MMG in gestione integrata e con punteggio score-Q calcolato nel 2011, è stata seguita per un periodo di 3 anni (1° gennaio 2012-31 dicembre 2014) per identificare gli ECCA acuti. Il 52,5% dei soggetti era di genere maschile e l'età media (SD) di 72 anni (\pm 10,1). Come ECCA sono stati considerati gli eventi cardiaci ischemici acuti e le malattie cerebrovascolari acute. Per i ricoveri ospedalieri ordinari sono stati considerati i seguenti eventi (ICD9-CM): infarto miocardico acuto (410), altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica (411), angina pectoris (413), emorragia subaracnoidea (430), emorragia cerebrale ►

(431), altre e non specificate emorragie intracraniche (432), occlusione e stenosi delle arterie precerebrali (433), occlusione delle arterie cerebrali (434), ischemia cerebrale transitoria (435), vasculopatie cerebrali acute mal definite (436). Tra le cause di decesso sono state analizzate (ICD10): angina pectoris (I20), infarto miocardico acuto (I21), infarto miocardico recidivante (I22), altre cardiopatie ischemiche acute (I24), emorragia subaracnoidea (I60), emorragia intracerebrale (I61), altre emorragie intracraniche non traumatiche (I62), infarto cerebrale (I63), accidente cerebrovascolare non specificato se da emorragia o infarto (I64), occlusione e stenosi di arteria precerebrale senza esiti in infarto cerebrale (I65), occlusione e stenosi di arteria cerebrale, senza esiti in infarto cerebrale (I66), attacchi cerebrovascolari ischemici transitori e sindromi correlate (G45).

In presenza di più ECCA nell'ambito del follow up è stato considerato solamente il primo evento. Per ogni soggetto, il periodo di follow up è stato valutato come differenza tra la data di inizio dell'analisi e la data minore tra: primo ricovero indice, data di decesso, data di fine assistenza, data di fine follow up. Per indagare la relazione che intercorre tra score-Q e rischio cardiovascolare sono stati stimati gli incidence rate ratio (IRR) con un modello di Poisson corretto per genere, età, presenza di un ECCA pregresso e tipologia di trattamento per diabete nel 2011 (insulina, trattamento orale, nessuna terapia) come proxy della gravità della patologia.

La presenza di almeno un ECCA pregresso è stata indagata nei ricoveri ospedalieri ordinari dei quattro anni precedenti l'inizio del periodo preso in considerazione. Per stabilire quali covariate dovessero essere inserite nel modello è stato utilizzato (oltre alle informazioni disponibili in letteratura) il likelihood ratio (LR) test che confronta la bontà d'adattamento del modello completo con quella del modello senza la specifica covariata.

È stata, inoltre, analizzata la mortalità generale, per diabete (ICD10: E10-E14) e per patologie cardiovascolari (ICD10: I20-I25, I60-I69, G45) con un modello di Poisson corretto per genere, età e tipologia di trattamento.

Risultati

Nella coorte in analisi il 66,43% dei soggetti presentava valori di score-Q >25, il 29,93% valori compresi tra 15 e 25 e il 3,64% valori <15. Il numero totale di EC-

CA nei 3 anni di follow up è stato di 840 eventi (316 tra le donne e 524 tra gli uomini). Il tasso grezzo di ECCA negli uomini è risultato pari a 34 su 1.000 anni persona, mentre nelle donne a 22 su 1.000 anni persona. Stratificando per lo score-Q si ottiene un tasso grezzo pari a 46,6 su 1.000 anni persona per i soggetti con valore <15, 30,7 con valore 15-25 e 26,4 con valore >25. Il modello di Poisson corretto per i confondenti già citati, usando come confronto i soggetti con valori di score-Q >25, ha evidenziato un rischio di 1,70 (IC 95%: 1,26; 2,30) significativamente superiore per i pazienti con score-Q <15 e per i pazienti con score-Q 15-25 un IRR di 1,17 (IC 95%: 1,01; 1,36) statisticamente significativo (Figura). A parità di score-Q i maschi risultano avere un rischio di ECCA significativamente superiore rispetto alle femmine, così come si è evidenziato un aumento di ECCA con l'aumentare dell'età (Figura). Analogamente, si è osservato un maggior rischio di ECCA tra i soggetti

con eventi pregressi, mentre sia la presenza di terapia orale che l'assenza di trattamenti farmacologici per il diabete, rispetto alla presenza di terapia insulinica, sono associate a un minor rischio di ECCA. Non si è identificata un'interazione significativa tra lo score-Q e il genere e tra lo score-Q e l'età. Inoltre, non è stato trovato un effetto confondente della relazione tra score-Q e incidenza di ECCA sia dell'MMG che del distretto dell'MMG (rispettivamente p-value LR test: 0,47 e 0,91). Riguardo l'analisi della mortalità si osservano rischi più elevati nei livelli bassi dello score-Q rispetto a valori >25 per tutte le cause indagate, mortalità generale, diabete e patologie cardiovascolari (Tabella).

Conclusioni

In analogia ai risultati emersi dagli studi precedenti in ambito specialistico (1, 2), anche questa analisi nei soggetti con diabete tipo 2 a Modena, seguiti in ge-

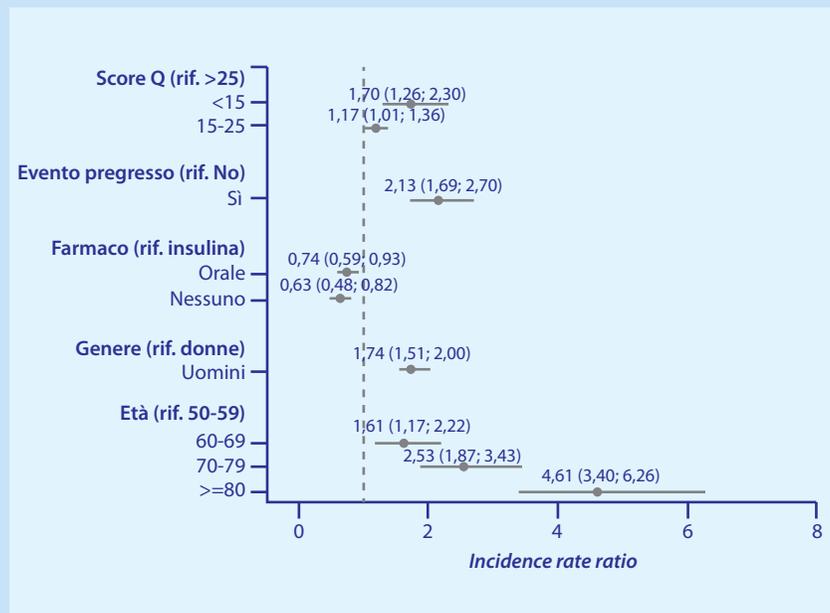


Figura - Incidence rate ratio IC 95% di eventi cardio-cerebrovascolari, Modena 2012-14, stimati con il modello di Poisson

Tabella - Incidence rate ratio (IRR) IC 95% di mortalità, Modena 2012-14, stimati con il modello di Poisson corretti per genere, età e tipologia di farmaco

Score-Q	Mortalità generale	IRR (IC 95%)	
		Diabete	Patologie cardiovascolari
<15			
15-25	1,44 (1,06-1,95)	1,84 (0,64-5,24)	2,21 (1,29-3,76)
>25	1,21 (1,05-1,39)	2,09 (1,29-3,38)	1,03 (0,75-1,42)

stione integrata, conferma una relazione statisticamente significativa tra i bassi valori dello score-Q e l'incidenza di ECCA. I confondenti indagati sono risultati, come da letteratura, fattori fondamentali nello studio dell'incidenza di ECCA.

Tuttavia, non è stato possibile correggere per altri noti importanti fattori confondenti, come ad esempio l'abitudine tabagica, alti valori di indice di massa corporea e la durata della malattia. L'assenza di confondimento tra score-Q e MMG (e distretti sanitari degli MMG) mostra una sostanziale omogeneità di effetto tra i differenti medici e/o i distretti sanitari.

Dall'analisi condotta risulta quindi che il livello dello score-Q, utilizzato come proxy della qualità di cure ricevute è in

grado di stratificare le persone con diabete rispetto al rischio di incidenza di ECCA. Questi risultati avvalorano l'ipotesi che garantire livelli di cure ottimali nei pazienti con diabete possa servire anche a ridurre il rischio di insorgenza di questa complicanza. Sarà opportuno quindi continuare a monitorare costantemente i valori dello score-Q, per verificare se a eventuali miglioramenti dello stesso corrisponderà anche un'effettiva riduzione del rischio di eventi ECCA. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influen-

zare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. www.epicentro.iss.it/igea
2. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, *et al.* Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: Results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:57-65.
3. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, *et al.* Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. *Diabetes Care* 2011; 34:347-52.
4. www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2014/Annali%20Regionali%202014%20web.pdf

USO DEL SISTEMA INFORMATIVO SANITARIO DEL FRIULI VENEZIA GIULIA PER LA COSTRUZIONE DI UN REGISTRO REGIONALE DEI SOGGETTI CON DIABETE MELLITO

Francesca Valent

Servizio Epidemiologia e Flussi Informativi, Direzione Centrale Salute, Integrazione Sociosanitaria,
Politiche Sociali e Famiglia, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Udine

SUMMARY (*Use of Friuli Venezia Giulia health information system for the construction of a regional register of persons with diabetes*) - The administrative databases of the regional health information system of Friuli Venezia Giulia were used to build a regional registry of the resident population with diabetes mellitus, through an algorithm taking into account hospital discharge data, drug prescriptions, and exemptions from copayments. The registry includes an anonymous univocal identifier and the incidence date (i.e., the first event in the health databases). This registry allows not only to estimate the incidence rate and prevalence of diabetes mellitus in the region, but also to identify cohorts to study different issues related to the disease.

Key words: diabetes mellitus; administrative databases; hospital discharge data

francesca.valent@regione.fvg.it

Introduzione

Dai dati Istat la prevalenza di diabete mellito stimata in Italia nel 2014 è del 5,5%, in aumento al crescere dell'età e più bassa nel Nord del Paese rispetto alle altre aree (1).

I dati della sorveglianza PASSI (2011-14) indicano che è diabetico il 4,3% della popolazione di età 18-69 anni (2).

Il Friuli Venezia Giulia (FVG) dispone di un sistema informativo sanitario caratterizzato da basi dati amministrative raccolte in una *data warehouse* regionale, che coprono l'intera popolazione regionale e sono collegabili tra loro a livello individuale, nel rispetto della privacy degli individui, mediante un identificativo univoco anonimo (chiave stocastica) che viene assegnato in maniera casuale a ogni assistito e modificato periodicamente. Da tale chiave stocastica non è possibile in alcun modo risalire all'identità delle persone; tuttavia, dal momento che la chiave stocastica corrispondente a un soggetto è la stessa in tutte le basi dati, essa consente un *linkage* deterministico tra i database.

Attraverso questi flussi sanitari correnti è stato costruito un registro regionale dei residenti affetti da diabete mellito, al fine di: stimare l'incidenza e la prevalenza della malattia nella regione FVG; valutare la qualità dell'assistenza fornita ai pazienti o la presenza di comorbidità; identificare coorti di pazienti diabetici per poter condurre studi di tipo longitudinale.

Materiali e metodi

Il registro è stato costruito mediante il *linkage* a livello individuale delle seguenti basi dati amministrative del sistema sanitario informativo regionale dell'FVG: anagrafe regionale degli assistiti; schede di dimissione ospedaliera; esenzioni per patologia; prescrizioni farmaceutiche convenzionate e farmaceutica diretta e per conto.

Il *linkage*, come descritto in precedenza, è avvenuto mediante le chiavi stocastiche anonime univoche che vengono assegnate causalmente a ogni assistito. Sono stati considerati come diabetici quei soggetti residenti in FVG identificati da almeno uno dei seguenti criteri: a) esenzione per diabete (codice 013 oppure anche il vecchio codice regionale P20 rimasto valido fino al 2007); b) prescrizione di almeno 3 confezioni di farmaci antidiabetici (codici ATC A10A o A10B) nell'arco di 365 giorni; c) almeno un ricovero con diagnosi di dimissione principale o secondaria di diabete mellito (codice ICD-9-CM 250.xx). La scelta di limitare la ricerca delle schede di dimissione ospedaliera al solo codice ICD-9-CM 250.xx, senza considerare altri codici relativi a complicanze del diabete, quali ad esempio 357.1 (polineuropatia in diabete), 362.0x (retinopatia diabetica), 366.41 (cataratta diabetica), è stata dettata dal fatto che, secondo il manuale ICD-9-CM, i codici relativi alle complicanze dovrebbero essere codici "aggiuntivi", per i quali viene espressamente richie-

sto, comunque, di "codificare prima il diabete" (3). Per i soggetti identificati, è stata considerata come data di incidenza della malattia la prima data di registrazione di uno dei suddetti criteri a partire dal 2002, anno nel quale tutti i database considerati hanno raggiunto la copertura totale della popolazione regionale. I soggetti che, nonostante la minore qualità delle banche dati, hanno soddisfatto uno dei criteri sopra descritti prima del 2002, sono stati ugualmente inclusi nel registro; tuttavia, in questi casi, la data di incidenza è stata considerata come "non nota" e i soggetti sono stati considerati come già "prevalenti al 1° gennaio 2002".

Dal pool di tutti i soggetti identificati nel tempo come diabetici, sono stati esclusi i possibili casi di diabete gestazionale, definiti come soggetti che nei 6 mesi precedenti un evento ostetrico (ricovero con diagnosi principale di dimissione di "complicazioni principalmente correlate alla gravidanza", ICD-9-CM 640-669) avessero soddisfatto uno dei criteri per la cattura nel registro, nei 3 mesi precedenti l'evento ostetrico avessero ricevuto la prescrizione di almeno 3 confezioni di strisce per la misurazione della glicemia (codice ATC 7AB1B01), e che successivamente all'evento ostetrico non avessero soddisfatto nuovamente almeno un criterio per la cattura nel registro. Il registro così costituito è stato collegato mediante il codice identificativo univoco anonimo ad altre basi dati sanitarie: prestazioni ambulatoriali, dati

di laboratorio e registri regionali di patologia, quale ad esempio il registro dei soggetti in terapia renale sostitutiva.

Risultati

Attraverso questo sistema, sono stati catturati nel registro complessivamente 132.131 soggetti fino al 31 dicembre 2014.

Verificando lo stato in vita e la residenza nell'FVG di questi soggetti al 31 dicembre 2014, è stata stimata a quella data una popolazione affetta da diabete di 80.027 soggetti, pari a una prevalenza complessiva regionale del 6,5% (Figura 1).

La prevalenza stimata aumenta con l'età: 0,2% da 0 a 14 anni, 1,5% da 15 a 44 anni, 5,9% da 45 a 64 anni e 17,0% nei soggetti ≥ 65 anni. Il 53,2% dei soggetti con diabete è di sesso maschile (Figura 2).

La prevalenza di diabete mellito nello strato di popolazione 18-69 anni è 4,8% (38.916 casi). La prevalenza standardizzata sulla popolazione italiana 2014 è 5,9%.

L'incidenza di diabete nel decennio 2002-14 è variata tra un massimo di 7.949 nuovi casi all'anno (registrati nel 2003) e un minimo di 4.795 (nel 2014) (range del tasso di incidenza: 3,9-6,7/1.000 anni-persona).

Attraverso il *record linkage* dei dati dei pazienti inclusi nel registro con le altre basi dati sanitarie regionali, è stato possibile stimare la proporzione di soggetti diabetici a cui sono stati prescritti esami di laboratorio raccomandati dalle linee guida internazionali (4): nel 2014, la misurazione dell'emoglobina glicata è stata prescritta al 64% dei soggetti con diabete, quella della colesterolemia al 64%, della creatininemia al 62% e l'esame delle urine al 58%.

Dal collegamento con i dati presenti nel registro dei pazienti in terapia renale sostitutiva, è emerso che lo 0,56% dei diabetici risulta anche dializzato cronico o portatore di trapianto renale.

Conclusioni

In conclusione, le basi dati amministrative del sistema informativo sanitario regionale dell'FVG si sono rivelate una fonte preziosa di informazioni per lo studio della popolazione diabetica di questa regione. Infatti, è stato possibile produrre, in maniera relativamente rapida ed eco-

nomica, stime di incidenza e prevalenza di malattia non affette da *recall bias* o da errore di campionamento. La stima della prevalenza grezza di diabete fornita dal registro risulta superiore sia a quella dell'Istat (1) che a quella stimata attraverso l'indagine PASSI (2), che potrebbe, invece, essere maggiormente soggetta a questi tipi di errori. La maggiore prevalenza di diabete riscontrata attraverso il registro non è interamente attribuibile a differenze tra la struttura della popolazione dell'FVG e quella nazionale né al fatto che l'indagine PASSI abbia come

oggetto la popolazione di 18-69 anni. Infatti, anche standardizzando la nostra prevalenza sulla popolazione italiana, il valore rimane superiore a quello ISTAT (1) e, similmente, restringendo l'analisi alla popolazione 18-69 anni, la stima fatta attraverso il registro resta più alta di quella PASSI (2).

L'incidenza di malattia in questa regione è diminuita nel corso degli anni: ciò è coerente con quanto descritto anche in altri Paesi (5), ma, almeno in parte, potrebbe anche essere la conseguenza di una misclassificazione di ▶

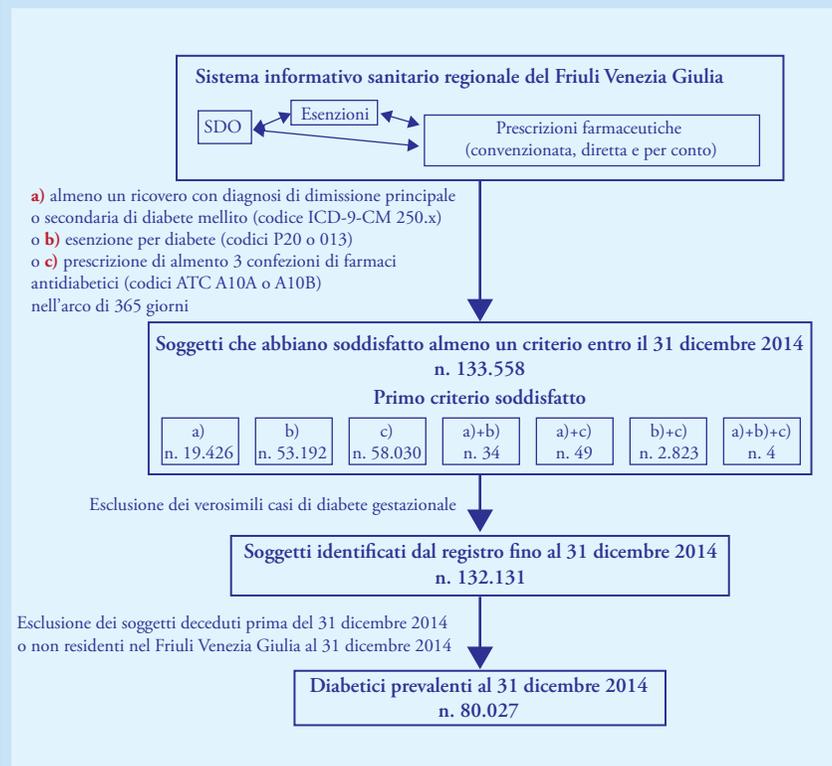


Figura 1 - Identificazione dei soggetti con diabete mellito dai database amministrativi del sistema informativo sanitario regionale del Friuli-Venezia Giulia

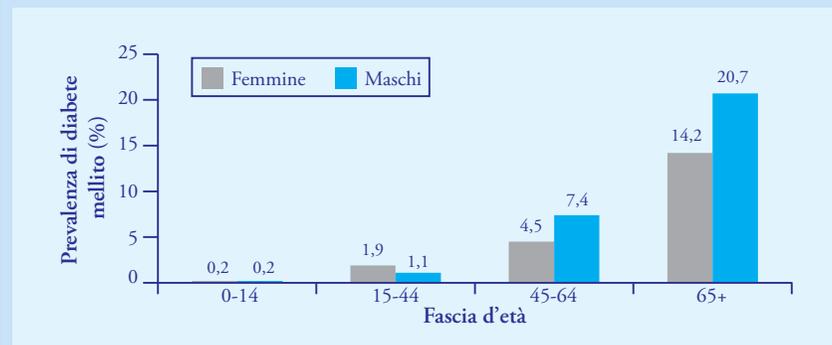


Figura 2 - Prevalenza di diabete mellito in Friuli Venezia Giulia al 31 dicembre 2014 per classe di età e sesso

casi prevalenti erroneamente conteggiati come incidenti, fenomeno più probabile nei primi anni di registrazione e via via più raro.

La possibilità di collegare, attraverso il *record linkage*, diverse basi dati sanitarie a livello individuale, inoltre, consente di indagare vari aspetti della salute e dell'assistenza dei pazienti diabetici nell'FVG nel pieno rispetto della privacy dei pazienti, dal momento che avviene sulla base di una chiave identificativa anonima dalla quale non è possibile risalire in alcun modo all'identità dei soggetti.

Inoltre, tramite i dati presenti nel registro, sono stati condotti studi di coorte per valutare particolari problematiche della popolazione diabetica regionale. Ad esempio, è stato possibile valutare l'associazione tra diabete mellito e sviluppo di tumori maligni degli organi del sistema digerente e, tra i soggetti con verosimile diabete di tipo 2, il rischio di cancro associato con l'uso di farmaci antidiabetici orali (6). Un ulteriore approfondimento ha riguardato l'epidemiologia del diabete tipo 1 nella popolazione pediatrica regionale (7).

Per il futuro, sono in previsione ulteriori studi che, partendo dalla popolazione identificata come diabetica dal registro, vadano a valutarne da un lato la qualità dell'assistenza ricevuta e dall'altra gli eventuali aumenti di rischio di sviluppare altre patologie al fine di indirizzare interventi di prevenzione mirati. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Istat. Annuario statistico italiano 2014 (www.istat.it/it/files/2014/11/C04.pdf).
2. La sorveglianza PASSI. Diabete (www.epicentro.iss.it/passi/dati/diabete.asp).
3. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Dipartimento della Qualità. Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnosti-

che e terapeutiche. Versione italiana della *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9 CM)*. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato SpA; 2008.

4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016;39:S1-108.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Crude and age-adjusted incidence of diagnosed diabetes per 1,000 population aged 18-79 years, United States, 1980-2014 (www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig2.htm).
6. Valent F. Diabetes mellitus and cancer of the digestive organs: an Italian population-based cohort study. *J Diabetes Complications* 2015;29:1056-61.
7. Valent F, Candido R, Faleschini E, *et al*. The incidence rate and prevalence of pediatric type 1 diabetes mellitus (age 0-18) in the Italian region Friuli-Venezia Giulia: population-based estimates through the analysis of health administrative databases. *Acta Diabetol* 2016;53(4):629-35.

DIFFERENZE DEMOGRAFICHE E GEOGRAFICHE NELL'ACCESSO A UN PERCORSO DI CURE STRUTTURATO PER LA GESTIONE DEL DIABETE TIPO 2 IN PROVINCIA DI REGGIO EMILIA

Paola Ballotari^{1,2}, Valeria Manicardi³, Marina Greci⁴ e Paolo Giorgi Rossi^{1,2}

¹Servizio Interaziendale di Epidemiologia, AUSL Reggio Emilia; ²Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia;

³UOC di Medicina, Ospedale Franchini di Montecchio Emilia, AUSL Reggio Emilia; ⁴Dipartimento Cure Primarie, AUSL Reggio Emilia

SUMMARY (*Geographic and demographic differences in access to structured-care settings for type 2 diabetes in the Reggio Emilia province, Italy*) - According to Italian guidelines, two alternative appropriate care settings for type 2 diabetes should be set up: an integrated care setting (with shared management between the general practitioner and diabetes clinics) when type 2 diabetes is well-controlled; and an exclusive diabetes clinics care setting for the remaining cases. The guidelines do not envisage an exclusive general practitioner care setting for type 2 diabetes patients. The aim of this study was to quantify and characterize cases of type 2 diabetes that were not included in alternative appropriate care settings in the Reggio Emilia province. The study population consisted of type 2 diabetes prevalent cases extant at the end of 2012, as retrieved from the Reggio Emilia diabetes register. Investigated variables were sex, immigrant status and residence district. About one in five subjects with type 2 diabetes in the Reggio Emilia province was not attending a diabetes outpatient clinic. Females, subjects aged 70 or more, foreigners, and residents in the Reggio Emilia city district were more likely to be non-attenders. The results suggest the need to focus interventions on disadvantaged people to balance recruitment process within the province.

Key words: type 2 diabetes; healthcare delivery; inequality

paola.ballotari@ausl.re.it

Introduzione

Secondo le linee guida nazionali per il trattamento e la cura del diabete, le persone affette da diabete mellito tipo 2 (DM2) devono poter accedere alle cure specialistiche offerte dal Servizio Diabetologico (SD) che, nel caso di basso rischio (DM2 non complicati, con compenso glicemico stabile e che non assumono insulina rapida), può proporre al soggetto la gestione integrata (GI) e la conseguente condivisione del follow up con il medico di medicina generale (MMG), oppure può proporre la cura esclusiva da parte dello stesso SD. In nessun caso è prevista la gestione del DM2 esclusiva da parte dell'MMG.

Nella provincia di Reggio Emilia è attivo il Registro Provinciale del Diabete, in grado di identificare i soggetti residenti affetti dalla patologia e di classificarli in base al tipo di diabete e - in caso di DM2- al modello di cura a cui aderisce il paziente (1). In tal modo, è possibile quantificare e identificare i soggetti affetti da DM2 che non sono inclusi in un percorso di cure strutturato (PCS), ovvero che non sono né in GI né in SD. La letteratura esistente suggerisce che i pazienti diabetici non inseriti in un PCS hanno esiti peggiori in termini di *outcome* intermedi e presentano eccessi di rischio di ricovero ospedaliero, d'insorgenza di eventi cardiovascolari e di mortalità (2-5).

L'obiettivo di questo studio è di verificare se alcune caratteristiche demografiche dei pazienti con DM2, quali il sesso, l'età, lo status d'immigrato e il distretto di residenza, siano associate all'inclusione o meno in un PCS.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio *cross-sectional* in cui la popolazione in studio è costituita dai soggetti residenti nella provincia di Reggio Emilia al 31 dicembre 2012 affetti da DM2 in base alle informazioni contenute nel Registro Provinciale del Diabete. I non aderenti a un PCS sono stati suddivisi in due sottogruppi: (a) coloro che alla fine del 2012 non erano mai entrati in contatto con un SD; (b) coloro che lo erano stati in passato ma da almeno 4 anni non avevano avuto accessi all'SD, per cui definiti come "persi al follow up". La variabile di esito è essere/non essere incluso in un PCS e le covariate sono il sesso, l'età, lo status di immigrato e il distretto di residenza. Sono stati utilizzati due modelli logistici multivariati per stimare gli *odds ratio* (OR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (95% IC), per confrontare gli aderenti a un PCS prima vs gli sconosciuti agli SD (gruppo a) e poi vs i persi al follow up (gruppo b).

Risultati

Alla fine del 2012 i residenti con DM2 erano 27.828, il 90,8% della popolazione diabetica e il 5,3% di quella residente. Di

questi, il 27,6% (7.672) era incluso in un percorso di gestione integrata, il 50,3% veniva seguito esclusivamente dall'SD (14.006) e il restante 22,1% (6.150) non era inserito in alcun PCS. Tra quest'ultimi, 4.737 (77,0%) non erano mai entrati in contatto con un SD e i restanti 1.413 (33,0%) persi al follow up. I dati (Tabella) mostrano un eccesso di rischio di non essere mai stati inclusi in un PCS maggiore per le donne rispetto agli uomini, per le persone con età maggiore o uguale a 70 anni rispetto alla classe di età centrale 50-69 anni e per gli stranieri rispetto agli italiani. La residenza in un distretto al di fuori del capoluogo di provincia è positivamente associata all'adesione a un PCS, tranne nel caso del distretto di Scandiano. Anche essere "persi al follow up" è condizione maggiormente associata all'essere donna, o avere un'età maggiore o uguale a 70 anni, mentre l'associazione con il distretto di residenza è più attenuata, con alcuni distretti meno urbanizzati che perdono il loro vantaggio rispetto al capoluogo.

Conclusioni

Lo svantaggio delle donne e degli immigrati conferma i risultati ottenuti da altri studi sulla qualità delle cure del DM2 (6-8) e suggerisce che eventuali azioni per ridurre le disuguaglianze debbano considerare questi due segmenti di popolazione. La popola- ►

Tabella - Numero, percentuale, *odds ratio* e IC 95% dei non aderenti a uno dei percorsi di cura strutturati (PCS) suddivisi per sottogruppo vs aderenti a PCS

	PCS ^a (GI + SD)		Mai inserito in un PCS ^b				Persi al follow up da un PCS ^c			
	n.	%	n.	%	OR	IC 95%	n.	%	OR	IC 95%
Sesso										
Maschi	11.936	55,1	2.373	50,1	1		762	53,9	1	
Femmine	9.742	44,9	2.364	49,9	1,19	1,11-1,27	651	46,1	1,02	0,91-1,13
Età (anni)										
<50	1.871	8,6	381	8,0	1,06	0,93-1,20	127	8,9	1,19	0,96-1,47
50-69	9.134	42,1	1.757	37,1	1		501	35,5	1	
70+	10.673	49,3	2.599	54,9	1,27	1,18-1,35	785	55,6	1,36	1,21-1,53
Cittadinanza										
Italiana	20.175	93,1	4.410	93,1	1		1.309	92,6	1	
Straniera	1.503	6,9	327	6,9	1,15	1,00-1,31	104	7,4	1,14	0,91-1,43
Distretto di residenza										
Capoluogo	8.424	38,9	2.173	45,9	1		484	34,2	1	
C. Monti	1.647	7,6	318	6,7	0,74	0,65-0,84	104	7,4	1,09	0,87-1,36
Correggio	2.613	12,0	260	5,5	0,38	0,33-0,44	137	9,7	0,91	0,74-1,10
Guastalla	3.387	15,6	416	8,8	0,48	0,42-0,53	329	23,3	1,69	1,46-1,95
Montecchio E.	2.776	12,8	601	12,7	0,84	0,76-0,93	124	8,8	0,78	0,64-0,96
Scandiano	2.831	13,1	969	20,4	1,34	1,23-1,47	235	16,6	1,46	1,24-1,72

(a) PCS = percorso di cura strutturato (GI - gestione integrata o cura esclusiva dell'SD - Servizio Diabetologico); (b) soggetti con diabete mellito tipo 2 mai entrati in contatto con SD al 31 dicembre 2012; (c) soggetti iscritti nelle anagrafiche di uno degli SD del territorio ma senza visite da almeno quattro anni al 31 dicembre 2012

zione anziana potrebbe essere stata esclusa dai PCS per difficoltà oggettive, quali la residenza in strutture protette, l'immissione in percorsi di assistenza domiciliare integrata o per la presenza di comorbidità importanti. Le differenze tra distretti - a dispetto di una relativa omogeneità in termini di offerta e accessibilità ai servizi - denotano la necessità di armonizzare le procedure di presa in carico e di mantenimento della continuità delle cure.

Per conoscere le principali motivazioni che determinano il mancato accesso dei soggetti all'SD nel 2015 è stata condotta un'indagine campionaria presso gli MMG del capoluogo che ha coinvolto 150 soggetti selezionati casualmente dal gruppo non inserito in un PCS, da cui è emerso che quasi la metà del campione (45%) non aderisce per volontà propria (dati non pubblicati). Tali risultati, unitamente all'evidenza scientifica di un peggior decorso della patologia, richiamano l'attenzione sulla necessità di rafforzare l'attività di *counselling* al fine di inserire i pazienti in uno dei due

PCS previsti e di prospettare un'analisi delle potenziali barriere che ostacolano l'accesso agli SD. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Ballotari P, Chiatamone Ranieri S, Vicentini M, *et al.* Building a population-based diabetes register: an Italian experience. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(1):79-87.
2. Gnani R, Picariello R, la Karaghiosoff L, *et al.* Determinants of quality in diabetes care process: The population-based Torino Study. *Diabetes Care* 2009; 32(11):1986-92.
3. Giorda C, Picariello R, Nada E, *et al.* The impact of adherence to screening guidelines and of diabetes clinics referral on morbidity and mortality in diabetes. *PLoS One* 2012;7(4):e33839.

4. Giorda CB, Picariello R, Nada E, *et al.* Comparison of direct costs of type 2 diabetes care: different care models with different outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(7):717-24.
5. Baldo V, Lombardi S, Cocchio S, *et al.* Diabetes outcomes within integrated health care management programs. *Prim Care Diabetes* 2015;9(1):54-9.
6. Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, *et al.* Sex disparities in the quality of diabetes care: biological and cultural factors may play a different role for different outcomes: a cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. *Diabetes Care* 2013; 36(10):3162-8.
7. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, *et al.* Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int J Endocrinol* 2015; 2015:914057.
8. Ballotari P, Caroli S, Ferrari F, *et al.* Differences in diabetes prevalence and inequalities in disease management and glycaemic control by immigrant status: a population-based study (Italy). *BMC Public Health* 2015;15:87.

IDENTIFICARE I CASI DI DIABETE TIPO 2 IN UNA RETE DI FONTI DI DATI ETEROGENEE: LA STRATEGIA DEL PROGETTO EUROPEAN MEDICAL INFORMATION FRAMEWORK (EMIF)

Giuseppe Roberto e Rosa Gini per conto di EMIF-Platform Consortium
Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Osservatorio di Epidemiologia, Firenze

SUMMARY (*Identifying cases of type 2 diabetes in an heterogeneous data source network: strategy from the EMIF project*) - As a proof-of-concept of a novel standard data derivation procedure for the execution of multi-national, multi-data source studies, type 2 diabetes cases were identified in a set of heterogeneous data sources from 4 different European countries. Standard algorithms (components), each based on one single data domain among diagnoses, drugs, utilization of diagnostic tests and laboratory results, were generated and extracted. Components were then used as building blocks to create data-source tailored case-finding algorithms. This strategy facilitated transparent documentation, benchmarking of data sources and interpretation of study findings.

Key words: database; electronic health records; type 2 diabetes

giuseppe.roberto@ars.toscana.it

Introduzione

L'identificazione di una popolazione d'interesse all'interno di una fonte di dati sanitari informatizzati si fonda sull'applicazione di un algoritmo. Tale algoritmo viene scelto sulla base sia delle caratteristiche della fonte di dati utilizzata (ad esempio, informazioni disponibili) sia del quesito di ricerca a cui lo studio intende rispondere (1, 2). Tuttavia, la scelta dell'algoritmo d'identificazione può avere un impatto significativo sulle caratteristiche della popolazione di soggetti identificata (3, 4) e, pertanto, deve essere tenuta in considerazione per contestualizzare e discutere correttamente i risultati dell'analisi.

Negli studi internazionali basati su reti di fonti di dati eterogenee tra loro, la variabilità degli algoritmi locali d'identificazione aumenta insieme all'eterogeneità delle fonti di dati interessate (5), poiché possono rendersi necessari algoritmi specifici per ciascuna fonte di dati (1). In questo tipo di studi, quindi, un processo trasparente di documentazione e valutazione degli algoritmi locali d'identificazione diviene essenziale per la corretta interpretazione dei risultati ottenuti da ciascuna delle fonti di dati utilizzate (6, 7).

All'inizio del 2013 è stato lanciato il progetto European Medical Information Framework (EMIF) al fine di creare una infrastruttura informatica (EMIF-Platform) per il riutilizzo in forma aggregata e scalabile di dati medico-sanitari provenienti dalle fonti già esistenti sul territorio europeo (www.emif.eu/about/emif-platform).

Sulla base delle precedenti esperienze europee nel campo degli studi internazionali multidatabase (5, 8), nell'ambito del progetto EMIF è stata ideata una strategia innovativa per la generazione di algoritmi d'identificazione specifici per fonte di dati in forma standardizzata. Questa strategia permette di facilitare l'esecuzione di studi osservazionali di qualità utilizzando in modo combinato fonti di dati con caratteristiche eterogenee tra loro. L'obiettivo di questo articolo è quello di descrivere tale strategia, utilizzando parte dei risultati ottenuti dalla sua prima applicazione pratica (9) in cui, a titolo esemplificativo, sono stati identificati i casi di DM2 nella popolazione adulta.

Materiali e metodi

Fonti di dati - Ai fini di questo articolo sono state considerate 6 fonti di dati che collaborano allo sviluppo della EMIF-Platform. Queste 6 fonti di dati raccolgono informazioni da 4 differenti Stati europei (Italia [I], Olanda [NL], Regno Unito [UK] e Danimarca [DK]) e possono essere classificate in due categorie principali: fonti di dati provenienti dalla medicina generale (MG), ovvero THIN (abbreviazione ai fini dello studio: MG-UK), HSD (MG-I) e IPCI (MG-NL), e fonti di dati di tipo amministrativo basate sul record linkage (RL) di differenti flussi, ovvero ARS Toscana (RL-I), PHARMO (RL-NL) e AUH (RL-DK). MG e RL differivano l'una dall'altra, anche all'interno delle due categorie, in termini di domini di dati disponibili (ad esempio, diagnosi, prescrizioni farmaceutiche, risultati di

laboratorio) e tipologia d'informazioni registrate in ciascun dominio, *setting* assistenziale in cui i dati erano raccolti (ad esempio, assistenza primaria, secondaria o ospedaliera), terminologie di codifica (ad esempio, per le diagnosi erano utilizzate 4 terminologie differenti: ICD9CM, ICD10, ICPC e READ) e organizzazione del servizio sanitario da cui i dati originavano.

Popolazione e disegno di studio - La popolazione di studio in ognuno dei 6 database corrispondeva a tutti i soggetti attivi al 1° gennaio 2012 (data indice) che a quella data avevano più di 15 anni d'età. È stato effettuato uno studio descrittivo, trasversale, retrospettivo, multidatabase in cui, in ciascuna fonte di dati, sono stati individuati i pazienti con DM2 attraverso l'applicazione di differenti combinazioni logiche di algoritmi d'identificazione. L'applicazione degli algoritmi utilizzava tutto il tempo persona a disposizione per ciascun individuo prima della data indice.

Generazione di una lista di algoritmi componenti - Sulla base di una definizione clinica condivisa di DM2 (10), è stata generata una lista di algoritmi standard, detti algoritmi componenti (Tabella 1), utili all'identificazione dei soggetti con DM2 nelle fonti di dati considerate. Ogni componente si basava sull'utilizzo di record appartenenti a uno solo tra i seguenti domini di dati: diagnosi, utilizzo di farmaci, utilizzo di test diagnostici, risultati di laboratorio; all'interno del dominio delle diagnosi i componenti erano ulteriormente di- ►

Tabella 1 - Lista degli algoritmi componenti per l'identificazione dei pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2)

Dominio dati	Descrizione dell'algoritmo componente
Diagnosi	<ol style="list-style-type: none"> 1 ≥1 diagnosi di DM2 registrata in assistenza primaria 2 ≥1 diagnosi di DM2 registrata in assistenza secondaria 3 ≥1 diagnosi registrata in assistenza ospedaliera 4 ≥1 diagnosi di diabete non specificato registrata in assistenza primaria, secondaria o ospedaliera 5 ≥1 diagnosi di diabete non specificato registrata per esenzione ticket 6 ≥1 diagnosi di diabete tipo 1 registrata in qualsiasi <i>setting</i> assistenziale 7 ≥1 diagnosi di altre condizioni diverse dal diabete tipo 1 che possono richiedere l'uso di farmaci antidiabetici e registrate in qualsiasi <i>setting</i> assistenziale
Farmaci	<ol style="list-style-type: none"> 1 ≥1 record di prescrizione/dispensazione d'insulina 2 ≥2 record di prescrizione/dispensazione d'insulina in 1 anno 3 ≥1 record di prescrizione/dispensazione di antidiabetici diversi da insulina 4 ≥2 record di prescrizione/dispensazione di antidiabetici diversi da insulina in 1 anno
Utilizzo di test diagnostici	<ol style="list-style-type: none"> 1 ≥5 record di utilizzo di test per la misurazione della glicemia in 1 anno 2 ≥2 record di utilizzo di test per la misurazione della glicemia per anno per 5 anni consecutivi
Risultati di laboratorio	<ol style="list-style-type: none"> 1 ≥2 test dell'emoglobina glicata con valori superiori a 6,5% (48 mmol/mol) 2 ≥2 test della glicemia a digiuno con valori superiori a 126 mg/dl 3 ≥2 test di tolleranza al glucosio con valori superiori a 200 mg/dl

stinti in base al *setting* assistenziale in cui la diagnosi era formulata (assistenza primaria, secondaria, ospedaliera, altro). La lista di componenti è stata creata attraverso un processo iterativo basato su una strategia di tipo *top-down/bottom-up* (1). Ciascuna organizzazione partecipante allo studio ha identificato, a livello locale, un esperto riguardo l'identificazione del DM2 nella propria fonte di dati. Sia gli algoritmi reperiti in letteratura, sia gli algoritmi suggeriti dagli esperti locali sono stati scomposti nei diversi componenti. Per l'armonizzazione semantica delle terminologie di codifica è stato utilizzato lo Unified Medical Language System (8).

Estrazione e analisi dei dati: la strategia degli algoritmi componenti - Gli esperti locali hanno selezionato ed estratto singolarmente tutti quei componenti considerati utili per l'identificazione del DM2 nella propria fonte di dati. I ricercatori hanno esaminato gli algoritmi componenti estratti sia singolarmente sia in combinazione logica tra loro attraverso l'utilizzo di operatori booleani (OR, AND, AND NOT), ovvero utilizzandoli come criteri di inclusione, di raffinamento o di esclusione (≥ 2 prescrizioni di antidiabetici diversi da insulina in 365gg OR ≥ 2 va-

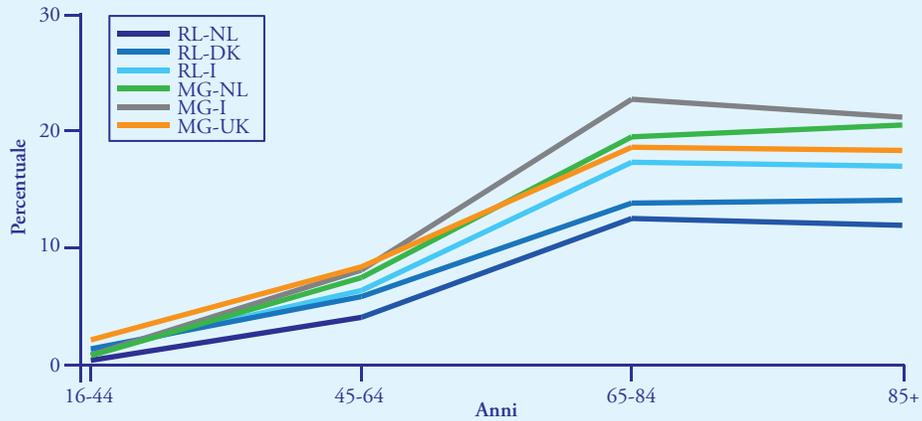
lori HbA1c >6,5%) AND NOT ≥ 1 diagnosi DM2). Attraverso questa strategia degli algoritmi componenti, i ricercatori hanno costruito algoritmi d'identificazione più complessi (algoritmi compositi) (Figura 1). Gli esperti locali hanno infine scelto l'algoritmo composito più adatto all'identificazione del DM2 nella propria fonte di dati, sulla base della propria esperienza preesistente e dei suggerimenti dei ricercatori.

Risultati

Le popolazioni di studio locali variavano da 1,4 a 3,4 milioni di soggetti nelle RL e da 1 a 3,3 milioni di soggetti circa nelle MG, per un totale di oltre 11 milioni d'individui. Il *setting* assistenziale in cui le diagnosi venivano registrate si associava a nette differenze dei risultati ottenuti: nella fascia d'età 45-64 la percentuale di soggetti identificati nelle MG, che disponevano di diagnosi dall'assistenza primaria, variava dal 12% in MG-NL al 18% circa in MG-UK e MG-I, mentre nelle RL, che invece disponevano di diagnosi ospedaliere, questa variava dal 3% circa in RL-NL al 7% in RL-I (Figura 2). La farmacoutilizzazione era l'unico dominio di dati disponibile in tutte le MG e RL e i componenti che utilizzavano questi da-

ti producevano i risultati più omogenei tra tutte le 6 fonti di dati considerate. I componenti basati sull'utilizzo di test diagnostici (ad esempio, ≥ 2 test dell'emoglobina glicata in 1 anno per 5 anni consecutivi) estratti e testati sia in RL-I sia in RL-DK individuavano nella fonte di dati italiana delle percentuali di soggetti estremamente più elevate rispetto a quelle individuate in RL-DK, suggerendo una scarsa specificità di questi algoritmi in RL-I rispetto all'identificazione dei pazienti diabetici.

Gli algoritmi compositi scelti dagli esperti locali per l'identificazione del DM2 corrispondevano a 6 distinte combinazioni di componenti, una per ciascuna fonte di dato. L'algoritmo composito più semplice, scelto per RL-NL, utilizzava un solo componente basato sull'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti. In RL-I venivano raccomandati come criteri d'inclusione oltre all'algoritmo componente basato sull'uso dei farmaci ipoglicemizzanti anche i componenti basati sull'uso d'insulina, e quelli sulle diagnosi ospedaliere e sulle esenzioni. In RL-DK, si utilizzavano componenti basati sulle diagnosi ospedaliere e sull'assistenza secondaria sia per individuare i soggetti con DM2 sia per escludere quelli con diabete tipo 1 individuati attraverso



Fonte dati: Algoritmi composti*

RL-I = DIAG_#3 OR DIAG_#5 OR DRUG_#2 OR DRUG_#4

RL-NL = DRUG_#4

RL-DK = (DIAG_#2 OR DIAG_#3) OR ((DRUG_#2 OR DRUG_#4 OR TEST_#1 OR TEST_#2) AND NOT (DIAG_#6 OR DIAG_#7))

MG-I = (DIAG_#4 OR LABVAL_#1 OR LABVAL_#2 OR LABVAL_#3) AND NOT (DIAG_#6)

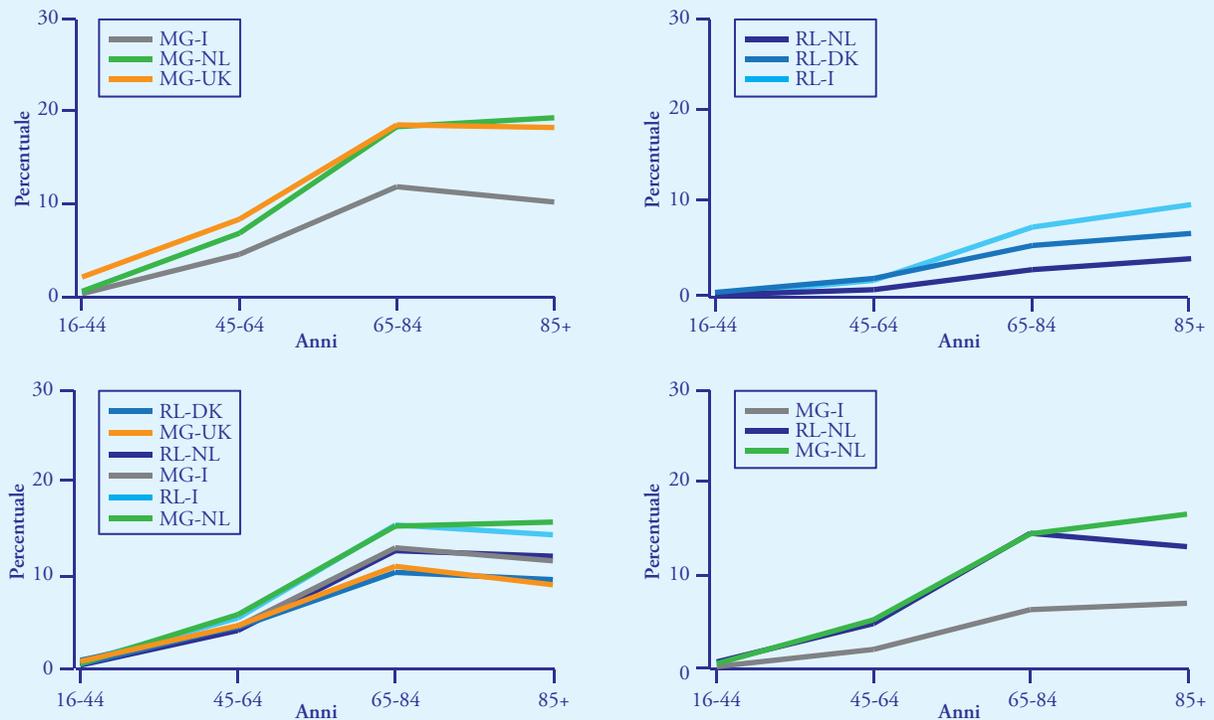
MG-NL = DIAG_#1 OR DRUG_#3

MG-UK = DIAG_#1

(*) La descrizione dei componenti utilizzati in ciascun algoritmo composto è riportata in Tabella 1.

MG: fonti di dati provenienti dalla medicina generale; RL: fonti di dati di tipo amministrativo basate sul *record linkage* di differenti flussi; DIAG: diagnosi; DRAG: farmaci; TEST: utilizzo di test diagnostici; LABVAL: risultati di laboratorio; I: Italia; NL: Olanda; UK: Regno Unito; DK: Danimarca.

Figura 1 - Algoritmi composti scelti per l'identificazione dei casi di diabete mellito tipo 2



DM2: diabete mellito tipo 2; MG: fonti di dati provenienti dalla medicina generale; RL: fonti di dati di tipo amministrativo basate sul *record linkage* di differenti flussi; I: Italia; NL: Olanda; UK: Regno Unito; DK: Danimarca.

Figura 2 - Confronto dei risultati ottenuti dall'applicazione di un singolo algoritmo componente in fonti di dati distinte: quattro esempi

Tabella 2 - Impatto degli algoritmi componenti sulla popolazione totale di casi identificata in ciascuna fonte di dati attraverso l'applicazione dell'algoritmo composito scelto^a

Algoritmi componenti (B) ^c		Algoritmo composito (A) ^b					
		RL-I	RL-NL	RL-DK	MG-I	MG -NL	MG-UK
Algoritmi componenti (B) ^c	N	3.391.177	1.405.220	1.372.883	945.691	992.924	3.278.013
	N in A	254.045	57.712	77.616	81.658	67.096	253.197
	% di A in N	7,5	4,1	5,7	8,6	6,8	7,7
DIAG_#1	N in B	n.e.	n.e.	n.e.	43.438	62.191	253.197
≥1 diagnosi di DM2	% di B in A	-	-	-	52,6%	92,7%	100,0%
in assistenza primaria	RP se B è aggiunto	-	-	-	+0,6%	+0,0%	+0,0%
DIAG_#2	N in B	n.e.	n.e.	35.744	n.e.	n.e.	n.e.
≥1 diagnosi di DM2	% di B in A	-	-	46,1%	-	-	-
in assistenza secondaria	RP se B è aggiunto	-	-	+0,0%	-	-	-
DIAG_#3	N in B	95.303	13.098	27.887	n.e.	n.e.	n.e.
≥1 diagnosi di DM2	% di B in A	37,5%	15,1%	35,9%	-	-	-
in assistenza ospedaliera	RP se B è aggiunto	+0,0%	+7,6%	+0,0%	-	-	-
DIAG_#4	N in B	191.999	n.e.	n.e.	79.035	n.e.	n.e.
≥1 diagnosi di diabete	% di B in A	73,2%	-	-	94,3%	-	-
non specificato in qualsiasi setting assistenziale	RP se B è aggiunto	+2,4%	-	-	+2,5%	-	-
DIAG_#5	N in B	149.806	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	-
≥1 diagnosi di diabete non	% di B in A	59,0%	-	-	-	-	-
specificato per esenzione ticket	RP se B è aggiunto	+0,0%	-	-	-	-	-
DIAG_#6	N in B	18.147	n.e.	17.896	2.050	8.816	n.e.
≥1 diagnosi di diabete tipo 1	% di B in A	6,9%	-	18,1%	0,0%	8,8%	-
in qualsiasi setting assistenziale	RP se B è aggiunto	+0,2%	-	+4,9%	+2,5%	+4,3%	-
DIAG_#7	N in B	13.741	2.904	7.895	5.782	n.e.	n.e.
≥1 diagnosi di altre forme	% di B in A	1,1%	1,5%	1,8%	0,3%	-	-
di intolleranza al glucosio in qualsiasi setting	RP se B è aggiunto	+4,3%	+3,5%	+8,3%	+6,8%	-	-
DIAG_#1 OR DIAG_#2 OR DIAG_#3 OR DIAG_#4 OR DIAG_#5	N in B	191.999	13.098	43.622	79.035	62.191	253.197
	% di B in A	73,2%	15,1%	56,2%	94,3%	92,7%	100,0%
	RP se B è aggiunto	+2,4%	+7,6%	+0,0%	+2,5%	+0,0%	+0,0%
DRUG_#1	N in B	62.341	n.e.	23.319	n.e.	17.719	n.e.
≥1 prescrizione/dispensazione d'insulina	% di B in A	21,2%	-	26,5%	-	22,0%	-
	RP se B è aggiunto	+3,4%	-	+3,6%	-	+4,4%	-
DRUG_#2	N in B	45.522	21.192	22.074	11.607	15.020	41.019
≥2 prescrizioni/dispensazioni d'insulina in 1 anno	% di B in A	17,9%	25,8%	25,4%	12,3%	19,0%	16,1%
	RP se B è aggiunto	+0,0%	+10,9%	+3,0%	+2,0%	+3,4%	+0,1%
DRUG_#3	N in B	273.952	n.e.	61.604	62.110	54.181	n.e.
≥1 prescrizione/dispensazione di antidiabetici diversi da insulina	% di B in A	87,5%	-	72,7%	70,6%	80,8%	-
	RP se B è aggiunto	+20,3%	-	+6,7%	+5,4%	+0,0%	-
DRUG_#4	N in B	216.338	57.712	57.153	45.624	51.589	136.370
≥2 prescrizioni/dispensazioni di antidiabetici diversi da insulina	% di B in A	85,2%	100,0%	71,0%	53,0%	76,9%	51,7%
	RP se B è aggiunto	+0,0%	+0,0%	+2,7%	+2,9%	+0,0%	+2,1%
DRUG_#1 OR DRUG_#2 OR DRUG_#3 OR DRUG_#4	N in B	295.676	64.016	70.405	65.076	58.355	151.576
	% di B in A	93,0%	100,0%	81,1%	73,1%	82,6%	57,7%
	RP se B è aggiunto	+23,4%	+10,9%	+9,6%	+6,6%	+4,4%	+2,2%
TEST_#1	N in B	266.940	n.e.	16.999	n.e.	n.e.	n.e.
≥5 misurazioni della glicemia in 1 anno	% di B in A	45,8%	-	21,6%	-	-	-
	RP se B è aggiunto	+59,3%	-	+0,3%	-	-	-
TEST_#2	N in B	172.784	n.e.	28.583	n.e.	n.e.	n.e.
≥2 misurazioni della glicemia per anno per 5 anni consecutivi	% di B in A	32,6%	-	36,1%	-	-	-
	RP se B è aggiunto	+35,4%	-	+0,7%	-	-	-

Segue

Segue

		Algoritmo composito (A) ^b					
		RL-I	RL-NL	RL-DK	MG-I	MG -NL	MG-UK
TEST_#1 OR TEST_#2	N in B	335.466	n.e.	34.801	n.e.	n.e.	n.e.
	% di B in A	52,8%	-	44,1%	-	-	-
	RP se B è aggiunto	+79,2%	-	+0,8%	-	-	-
LABVAL_#1 ≥2 test dell'emoglobina glicata con valori superiori a 6,5%	N in B	n.e.	62.400	n.e.	20.196	44.271	n.e.
	% di B in A	-	65,1%	-	24,1%	63,6%	-
	RP se B è aggiunto	-	+43,0%	-	+0,7%	+2,4%	-
LABVAL_#2 ≥2 test della glicemia a digiuno con valori superiori a 126 mg/dl	N in B	n.e.	n.e.	n.e.	32.153	n.e.	n.e.
	% di B in A	-	-	-	38,6%	-	-
	RP se B è aggiunto	-	-	-	+0,8%	-	-
LABVAL_#3 ≥2 test di tolleranza al glucosio con valori superiori a 200 mg/dl	N in B	n.e.	n.e.	n.e.	32	n.e.	n.e.
	% di B in A	-	-	-	0,0%	-	-
	RP se B è aggiunto	-	-	-	+0,0%	-	-
LABAL_#1 OR LABAL_#2 OR LABAL_#3	N in B	n.e.	62.400	n.e.	38.764	44.271	n.e.
	% di B in A	-	65,1%	-	46,5	63,6%	-
	RP se B è aggiunto	-	+43,0%	-	+1,0%	+2,4%	-

(a) Dato che un soggetto può essere identificato da più di un algoritmo componente, le percentuali riportate possono sovrapporsi. Le celle in azzurro corrispondono agli algoritmi componenti utilizzati all'interno dell'algoritmo composito scelto.

(b) Algoritmo composito scelto

(c) Algoritmo testato

n.e.: algoritmo non estratto perché i dati non erano disponibili o perché non considerato utile dall'esperto locale per l'identificazione dell'evento d'interesse.

N = popolazione di studio

RP = rapporto tra le percentuali di "A or B" in N rispetto alla percentuale di A in N

RL = fonti di dati di tipo amministrativo basate su *record linkage* di differenti flussi

MG = fonti di dati provenienti dalla medicina generale

DIAG = diagnosi

DRAG = farmaci

TEST = utilizzo di test diagnostici

LABVAL = risultati di laboratorio

I = Italia; NL = Olanda; UK = Regno Unito; DK = Danimarca

so l'uso di antidiabetici o sull'utilizzo di test diagnostici in determinate sequenze temporali (ad esempio, ≥2 test dell'emoglobina glicata in 1 anno per 5 anni consecutivi). In MG-UK veniva utilizzato un solo componente basato sulle diagnosi di DM2 in assistenza primaria. A quest'ultimo componente, in MG-NL si raccomandava l'aggiunta dei soggetti identificati attraverso l'uso di ipoglicemizzanti al fine di aumentare la sensibilità dell'algoritmo d'identificazione. In MG-I veniva utilizzato un componente basato sulle diagnosi di diabete tipo 1 come criterio di esclusione rispetto ai soggetti identificati attraverso le diagnosi di diabete non specificato e altri tre componenti che sfruttavano i risultati di laboratorio (ad esempio, ≥2 valori HbA1C >6,5%).

In generale, i componenti che contribuivano maggiormente all'identificazione dei casi di DM2 nelle RL erano quelli

basati sulle prescrizioni (81%-100% di tutti i casi), mentre nelle MG erano quelli basati sulle diagnosi (93%-100%) (Tabel- la 2).

Discussione e conclusioni

Attraverso la strategia degli algoritmi componenti è stato possibile identificare i casi di DM2 in 6 fonti di dati eterogenee utilizzando algoritmi d'identificazione specifici per ciascuna fonte di dati, sebbene costruiti attraverso blocchi standard. L'utilizzo di questo approccio metodologico, negli studi multidatabase, è in grado di garantire una documentazione più trasparente e accessibile degli algoritmi d'identificazione utilizzati localmente (6), oltre a permettere il confronto dei singoli algoritmi componenti attraverso fonti di dati molto diverse tra loro e fornire elementi utili per la corretta interpretazione dei risultati ottenuti.

Il limite principale di questa strategia riguarda la validità degli algoritmi finali scelti. Infatti, in assenza di uno studio di validazione, la scelta dell'algoritmo deve basarsi su assunti relativi alla validità attesa dell'algoritmo stesso. Tuttavia, proprio in questi casi, la strategia qui descritta è in grado di fornire degli argomenti utili a sostenere tali assunti attraverso il confronto tra fonti di dati a livello di componenti. Nel caso del DM2, ad esempio, un algoritmo basato sull'uso di farmaci o diagnosi ospedaliere sarà certamente meno sensibile e identificherà pazienti a uno stadio più avanzato della malattia diabetica rispetto a un algoritmo basato sulle diagnosi dall'assistenza primaria dove anche i pazienti in sola dieta sono catturati. Negli studi multidatabase, questo tipo di informazioni può rivelarsi particolarmente utile per spiegare le incongruenze dei risultati ottenuti nelle ►

diverse fonti di dati utilizzate (7), generando delle ipotesi che possono essere facilmente verificate attraverso analisi di sensibilità effettuate a livello di algoritmo componente. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori partecipano al progetto EMIF, che è finanziato dalla Innovative Medicines Initiative, un consorzio tra l'Unione Europea e la federazione europea delle aziende farmaceutiche. Inoltre, conducono studi di farmaco epidemiologia finanziati da aziende farmaceutiche, aderenti al Codice di Condotta della rete europea dei centri di farmacoepidemiologia e farmacovigilanza.

Riferimenti bibliografici

1. Pathak J, Kho AN, Denny JC. Electronic health records-driven phenotyping: challenges, recent advances, and perspectives. *J Am Med Inform Assoc* 2013;20(e2):e206-e11.
2. Richesson RL, Horvath MM, Rusincovitch SA. Clinical research informatics and electronic health record data. *Yearb Med Inform* 2014;9:215-23.
3. Richesson RL, Rusincovitch SA, Wixted D, et al. A comparison of phenotype definitions for diabetes mellitus. *J Am Med Inform Assoc* 2013;20(e2):e319-26.
4. Morley KI, Wallace J, Denaxas SC, et al. Defining disease phenotypes using national linked electronic health records: a case study of atrial fibrillation. *PLoS One* 2014;9(11):e110900.
5. Gini R, Schuemie M, Brown J, et al. Data Extraction and Management in Networks of Observational Health Care Databases for Scientific Research: a Comparison of EU-ADR, OMOP, Mini-Sentinel and MATRICE Strategies. *EGEMS* (Wash DC) 2016;4(1):1189.
6. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med* 2015;12(10):e1001885.
7. Madigan D, Ryan PB, Schuemie M, et al. Evaluating the impact of database heterogeneity on observational study results. *Am J Epidemiol* 2013;178(4):645-51.
8. Avillach P, Coloma PM, Gini R, et al. Harmonization process for the identification of medical events in eight European healthcare databases: the experience from the EU-ADR project. *J Am Med Inform Assoc* 2013;20(1):184-92.
9. Roberto G, Leal I, Sattar N, et al. Identifying cases of type 2 diabetes in heterogeneous data sources: strategy from the EMIF Project. *PLoS One* 2016;11(8):e0160648.
10. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-87.

Comitato scientifico

C. Donfrancesco, L. Galluzzo, I. Lega, M. Maggini, L. Palmieri, A. Perra, P. Luzi
 Centro Nazionale di Epidemiologia,
 Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

Comitato editoriale

P. De Castro, C. Faralli, A. Perra, A. Spinelli

Istruzioni per gli autori

www.epicentro.iss.it/ben/come-preparare.asp
 e-mail: ben@iss.it