

Der Allgemeinarzt

Typ-2-Diabetes

Was kostet Insulinresistenz?

Dr. med. Bernhard Lippmann-Grob

Dr. med. Ralph Achim Bierwirth

Sonderdruck

● 24. Jg., 14/2002

■ S. 1105–1106

▲ *Kirchheim-Verlag
Mainz*

Typ-2-Diabetes

Was kostet Insulinresistenz ?

Bernhard Lippmann-Grob, Ralph Achim Bierwirth, für die TEMPO-Studiengruppe

Der Diabetes mellitus Typ 2 gewinnt nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus ökonomischer Sicht zunehmend an Bedeutung: Auf die Behandlung des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen entfallen 10–15 % des gesamten Gesundheitsbudgets – Tendenz steigend. Maßgeblich beteiligt am hohen Erkrankungs- und Sterblichkeitsrisiko in dieser Patientengruppe ist die ausgeprägte Insulinresistenz, unter der die Mehrzahl der Typ-2-Diabetiker leidet. Die Frage nach den Kosten der Insulinresistenz – im Vergleich zu insulinsensitiven Typ-2-Diabetikern – wird in der TEMPO-Studie näher beleuchtet.

Volkskrankheit Typ-2-Diabetes: Wir benötigen solide Kostenanalysen

Der Diabetes mellitus Typ 2 mit seinen Begleit- und Folgeschäden bedeutet nicht nur eine enorme gesundheitliche Belastung – auch die daraus resultierenden Kosten sind eklatant und stellen ein erhebliches finanzielles Problem für das Solidarsystem dar. Grundlage der Diskussionen um die Kosten im Diabetesbereich sind größtenteils volkswirtschaftliche Hochrechnungen, die auf Schätzwerten basieren. Qualifizierte Kosten-Studien zu ärztlichen Leistungen, Therapiemaßnahmen, Krankenhausaufenthalten und krankheitsbedingtem Arbeitsausfall liegen für Deutschland kaum vor. Wir benötigen daher dringend aktuelle Daten, die nicht nur den Stand der Diabetesversorgung vernünftig abbilden, sondern gleichzeitig auch solide Kostenanalysen liefern.

Im Fokus:

Makrovaskuläre Komplikationen

Erste Aussagen zum Thema „Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland“ liegen mittlerweile aus der CODE-2-Studie vor: Über bundesweite Interviews bei 135 niedergelassenen All-

gemeinärzten, Internisten und Diabetologen wurden retrospektiv Daten von insgesamt 809 Typ-2-Diabetikern erhoben. Auch wenn Defizite im Studiendesign (Interviewtechnik, retrospektive Erhebung) nur eine eingeschränkte Interpretation von

Tab.1. Parameter, die im Rahmen der TEMPO-Studie dokumentiert werden

Demografische Daten	Geburtsjahr; Geschlecht; Größe
Begleiterkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie • Dyslipidämie • Herzinsuffizienz
Mikrovaskuläre Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetische Nephropathie • Diabetische Polyneuropathie • Diabetisches Fußsyndrom • Diabetische Retinopathie
Makrovaskuläre Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • KHK • pAVK • ACl-Stenose • Apoplex • Myokardinfarkt (Anamnese und/oder Neumanifestation)
Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Rauchen • familiäre Diabetes-Belastung (Verwandte 1. Grades)
Befunde	Nüchtern-Blutzucker; postprandialer Blutzucker; HbA _{1c} ; Hypoglykämien; Blutdruck; Gesamt-Cholesterin; LDL-Cholesterin; HDL-Cholesterin; Triglyzeride; Serum-Kreatinin; Gewicht
Antidiabetische Medikation	Sulfonylharnstoffe; Metformin; Acarbose; Miglitol; Repaglinide; Nateglinide; Pioglitazon; Rosiglitazon; Insulintherapie CT; Insulintherapie ICT; Insulintherapie Pumpe
Begleitmedikation	ACE-Hemmer; AT-II-Antagonisten; Beta-Blocker; Alpha-Blocker; Calciumantagonisten; Diuretika; zentral wirk-same Antihypertensiva; CSE-Hemmer; Fibrate; Thrombozyten-Aggregationshemmer; Alpha-Liponsäure; Östrogene
Leistungen & Kosten	<ul style="list-style-type: none"> • Direkte Kosten: • Erbrachte ärztliche Leistungen inkl. Patientenschulungen (EBM- / GOÄ-Ziffern) • Arzneimittel (Gelbe Liste – Pharmindex) • Heil- und Hilfsmittel (Aktueller Katalog Versandhandel) • Stationäre Einweisungen (nach Art, Dauer und Grund des Aufenthaltes) <p>Indirekte Kosten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen (diabetes-bedingt und nicht diabetes-bedingt)

CODE 2 ermöglichen, zeigen die Ergebnisse doch klar die Kernproblematik: Die Krankheitskosten werden durch das gemeinsame Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen – hiervon sind mehr als 22 % aller Typ-2-Diabetiker betroffen [2] – verdrei- bis vervierfacht. Entsprechend hoch sind z. B. auch die Ausgaben für Krankenhausaufenthalte: Diese verschlingen allein 50 % aller Krankenkassenaufwendungen im Diabetesbereich [6].

Typ-2-Diabetiker: 50% aller Kosten entfallen auf Krankenhausaufenthalte.

Es ist unumstritten, daß bei dem hohen Kostenaufkommen für den Typ-2-Diabetes makrovaskuläre Komplikationen wie KHK, Herzinfarkt und Apoplex im Vordergrund stehen. Schließlich weisen 50 % aller Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnose Typ-2-Diabetes bereits eine koronare Herzerkrankung auf [7]. Das Fazit liegt auf der Hand: Kosteneinsparungen und eine Erhöhung der Lebensqualität sind letztlich nur möglich, wenn stärker in die Prävention makrovaskulärer Komplikationen investiert wird.

Wir müssen stärker in die Prävention makrovaskulärer Komplikationen investieren.

**Ziel der Intervention:
Insulinresistenz**

Um das stark erhöhte Risiko für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Erkrankungen in den Griff zu bekommen, reicht das alleinige Absenken von Blutzuckerspiegeln nicht aus. In der Regel sind Typ-2-Diabetiker von einer sehr viel komplexeren Störung betroffen, die unter dem Begriff „Metabolisches Syndrom“ bekannt ist. Dieses umfaßt neben der Hyperglykämie weitere Faktoren wie Bluthochdruck, Dyslipidämie, stammbetontes Übergewicht und Gerinnungsstörungen – al-

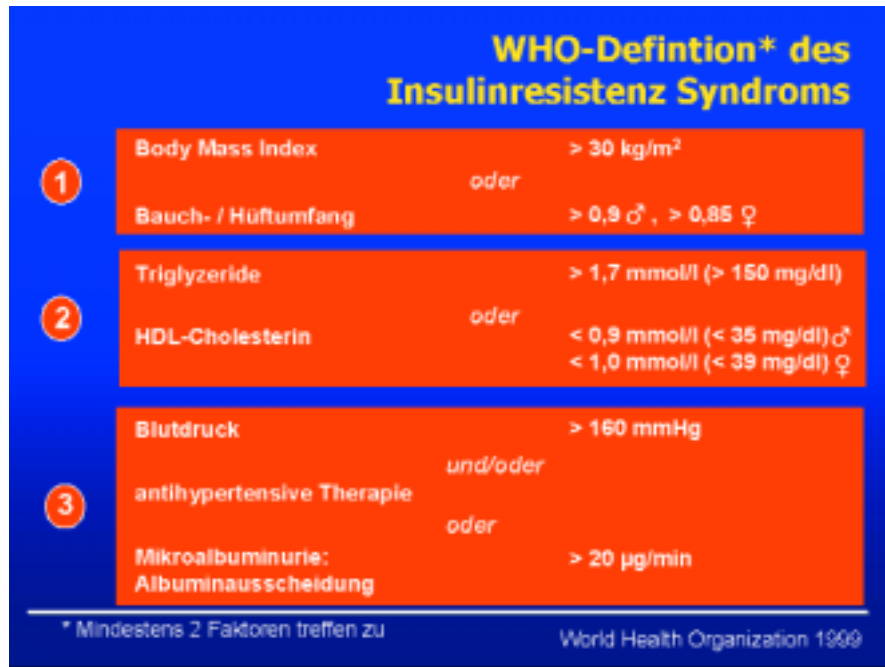


Abb. 1. Der WHO-Score zur Identifikation von insulinresistenten Typ-2-Diabetikern

lesamt Veränderungen mit gefäßschädigendem Potential.

Das glukozentrische Weltbild ist überholt – im Mittelpunkt steht das gefäßorientierte Denken.

Das Schlüsselement in diesem Cluster kardiovaskulärer Risikofaktoren ist die Insulinresistenz [9]. Diese gilt nach unserem heutigen Ver-

ständnis als pathophysiologische Basis, auf der sich viele Störungen des Metabolischen Syndroms entwickeln [3, 8]. Als Synonym für das „Metabolische Syndrom“ wird daher immer öfter auch der Begriff „Insulinresistenz-Syndrom“ gebraucht. Neben der engen Verknüpfung mit Bluthochdruck, Dyslipidämie und androider Adipositas ist Insulinresistenz außerdem per se ein unabhängiger Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen [1].

Tab. 2. Relatives Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bei insulinresistenten im Vergleich zu insulin sensitiven Typ-2 Diabetikern

	Relatives Risiko (insulinresistente Typ-2-Diabetiker)	Signifikanz
Alle makrovaskulären Komplikationen	1,8	P < 0,001
KHK	1,6	P < 0,001
PAVK	1,3	
Myokardinfarkt	1,3	
Apoplex	1,2	
Alle mikrovaskulären Komplikationen	1,8	P < 0,001
Nephropathie	2,5	P < 0,001
Periphere Neuropathie	1,5	P < 0,001
Retinopathie	1,1	

Adjustiert für Alter, Geschlecht, Raucherstatus, LDL-Cholesterin

Insulinresistenz bestimmt maßgeblich das hohe Erkrankungs- und Sterblichkeits-Risiko bei Typ-2-Diabetes.

Bei Insulinresistenz ist das Auftreten der klinischen Befunde in der folgenden Zeitachse typisch: Meist liegt bereits sehr frühzeitig eine androide Adipositas vor. Im weiteren Verlauf kommen Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck hinzu. Die Nüchtern-Hyperglykämie manifestiert sich meist erst sehr viel später, so dass bei Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes der Patient häufig nur noch wenige Jahre von einem kardiovaskulären Ereignis (z.B. Herzinfarkt) entfernt ist. Insulinresistenz erhöht somit bereits im prädiabetischen Stadium das Risiko für kardiovaskuläre Störungen deutlich [4].

Herz und Gefäße sind bereits im prädiabetischen Stadium gefährdet.

Die Krankheitskostenstudie: TEMPO

Eine erst kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Smiley et al. zeigt, daß das KHK-Risiko von Typ-2-Diabetikern bei Vorliegen einer Insulinresistenz um den Faktor 2–7 erhöht ist [10]. Aus ökonomischer Sicht drängt sich somit zwangsläufig folgende Frage auf: Was kosten insulinresistente im Vergleich zu nicht-insulinresistenten (= insulin-sensitiven) Typ-2-Diabetikern? Um diesen und andere ökonomische Aspekte im Diabetesbereich näher zu beleuchten, wurde im Oktober 2000 die TEMPO-Studie gestartet (Type 1/2 Diabetes: Evaluation of Monetary Aspects and Prevalence of Complications in an Outpatient Setting).

Hintergründe

TEMPO ist eine der ersten prospektiven, nicht-intervenierenden Beob-

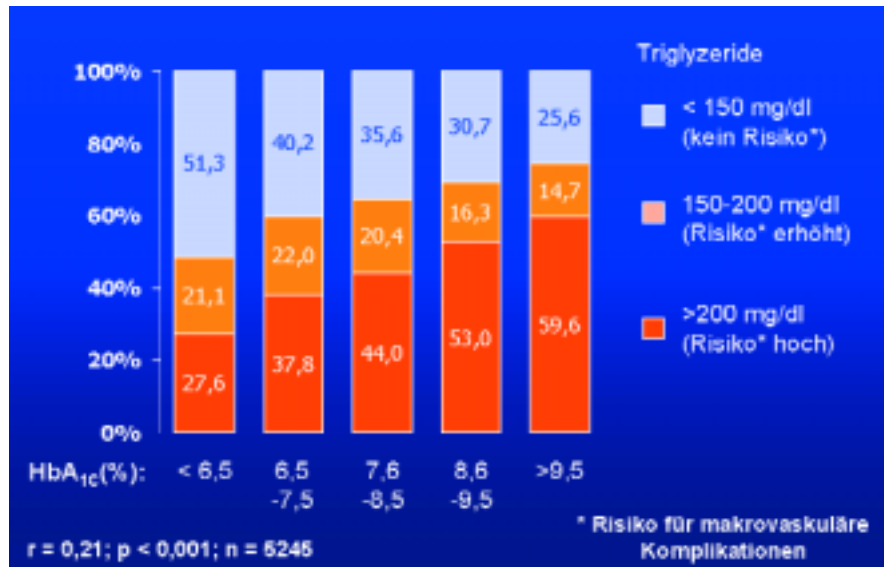


Abb. 2. Nüchtern-Triglyzeride bei unterschiedlicher HbA_{1c}-Einstellung

achtungsstudien, die Prozeßkosten und Kosten-Nutzen-Aspekte in der ambulanten Diabetestherapie in Deutschland untersucht. Insgesamt nehmen 7 diabetologische Schwerpunktpraxen aus 5 unterschiedlichen KV-Bezirken an dem Projekt teil. Das Besondere: TEMPO ist als Zensus – d.h. als epidemiologische Vollerhebung – angelegt: Jeder (!) Diabetes-Patient, der sich im Erfassungszeitraum in einer der Praxen vorstellt, wird auch für die Studie dokumentiert. So konnten nach nur 12 Monaten Studiendauer bereits 5.245 Typ-2-Diabetiker (Überweisungs- und Dauerpatienten) erfaßt werden.

TEMPO untersucht Prozeßkosten in der ambulanten Diabetestherapie.

Die Idee für TEMPO entstammt dem immer dringlicher werdenden Bedarf nach

- aktuellen, aussagekräftigen Daten zur Epidemiologie von Folge- und Begleiterkrankungen bei Typ-2-Diabetikern
- Kosten-Nutzen-Berechnungen zu Medikamenten, Schulung und anderen Interventionen
- einer validen Datenbasis für Fallpauschalen.

Um qualifizierte Aussagen zu den genannten Punkten treffen zu können, werden in der TEMPO-Studie neben Daten zu Stoffwechselfparametern, Komplikationen und Begleiterkrankungen auch erbrachte und veranlasste ärztliche Leistungen, Therapiekosten und Kosten durch Arbeitsunfähigkeit erfasst (Tab. 1). Im Vergleich zur CODE-2-Studie, deren Aussagekraft durch die retrospektive Interview-Erhebung begrenzt ist und die keine Kosten-Nutzen-Berechnung therapeutischer Interventionen und auch keine Kostenanalysen zu Risikoprofilen liefert, geht TEMPO einen Schritt weiter: Dieses Projekt ist als prospektive Studie angelegt, die mit bisher 5.245 (!) ausgewerteten Typ-2-Diabetikern umfangreiche Kostenanalysen ermöglicht und darüber hinaus die geforderten Qualitätsstandards einer klinischen Prüfung erfüllt.

Das Insulinresistenz-Syndrom im WHO-Score

Die insulinresistenten Typ-2-Diabetiker wurden in der TEMPO-Studie über den WHO-Score zum Insulinresistenz-Syndrom identifiziert [11]. Nach diesem Score liegt ein Insulinresistenz-Syndrom vor, wenn der Patient neben seiner Diabetes-Erkrankung mindestens 2 der folgenden Störungen aufweist (Abb. 1):

- Adipositas bzw. abdominelle Stammfettsucht,
- Hypertriglyzeridämie oder zu niedriges HDL-Cholesterin,
- Hypertonie oder Mikroalbuminurie.

Unter anderem hat der WHO-Score auch Eingang in die sächsischen Leitlinien zum Typ-2-Diabetes gefunden.

Erste Ergebnisse

Insgesamt wurden 5.245 Typ-2-Diabetiker erfasst. Die Beobachtungsdauer betrug im Mittel 191 Tage; der Altersdurchschnitt lag bei 63,8 Jahren. Auf der Grundlage des WHO-Scores wurden 2.819 Patienten (54%) als insulinresistent und 2.426 Typ-2-Diabetiker (46%) als insulinsensitiv eingestuft. Männer und Frauen waren etwa gleich häufig vertreten (49% bzw. 51%). Bei 80,8% der Patienten war neben der Diabetes-Erkrankung auch eine Hypertonie diagnostiziert. Eine familiäre Diabetes-Belastung (Verwandte 1. Grades) konnte in 35,8% aller Fälle bestätigt werden.

Bei der Hälfte (51,9%) aller erfassten Patienten lag mindestens eine mikrovaskuläre Erkrankung vor (z.B. Nephropathie, periphere Neuropathie oder Retinopathie). Für mehr als ein Drittel der Typ-2-Dia-

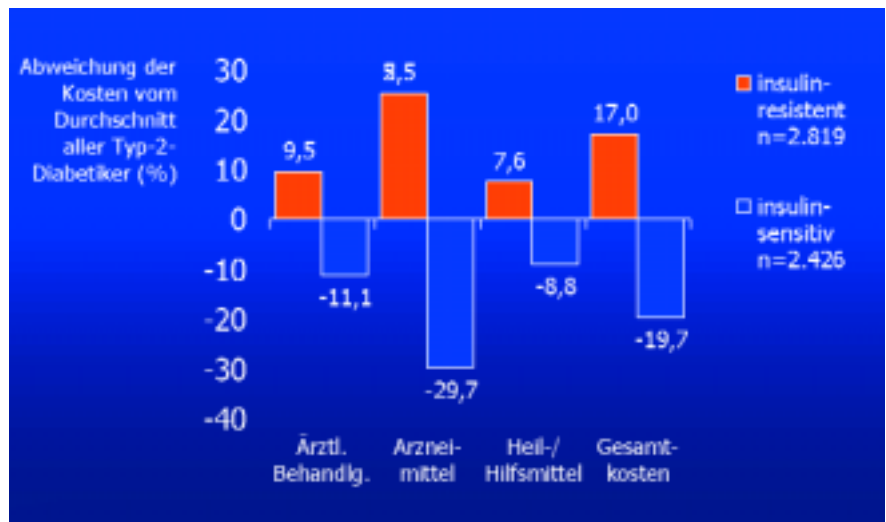


Abb. 3. Kosten in der ambulanten Behandlung – insulinresistente und insulinsensitive Patienten im Vergleich zum Durchschnitt aller Typ-2-Diabetiker

betiker wurde eine makrovaskuläre Komplikation dokumentiert (z.B. KHK oder pAVK bzw. Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese). Knapp zwei Drittel (64,8%) wiesen mindestens eine makro- oder eine mikrovaskuläre Komplikation auf.

Der Vergleich zwischen insulinresistenten und insulinsensitiven Typ-2-Diabetikern zeigt, daß sich das Risiko sowohl für makrovaskuläre als auch für mikrovaskuläre Komplikationen bei Vorliegen eines Insulinresistenz-Syndroms nahezu verdoppelt (Tab. 2).

Im Vergleich zum insulinsensitiven Typ-2-Diabetiker entwickelt der insulinresistente Patient nahezu doppelt so häufig makro- oder mikrovaskuläre Komplikationen.

Einer der entscheidenden – aber häufig noch immer vernachlässigten – kardiovaskulären Risikofaktoren ist die diabetische Dyslipidämie. Vor allem Triglyzeriderhöhungen stehen heute im Fokus der metabolischen Betrachtung [5]. Die Ergebnisse der TEMPO-Studie zeigen, daß selbst bei gut eingestelltem Glukosestoffwechsel ($HbA_{1c} < 6.5\%$) fast 50% der Typ-2-Diabetiker Triglyzeridwerte aufweisen, die in einem erhöhten oder hohen Risikobereich für makrovaskuläre Komplikationen liegen (Abb. 2).

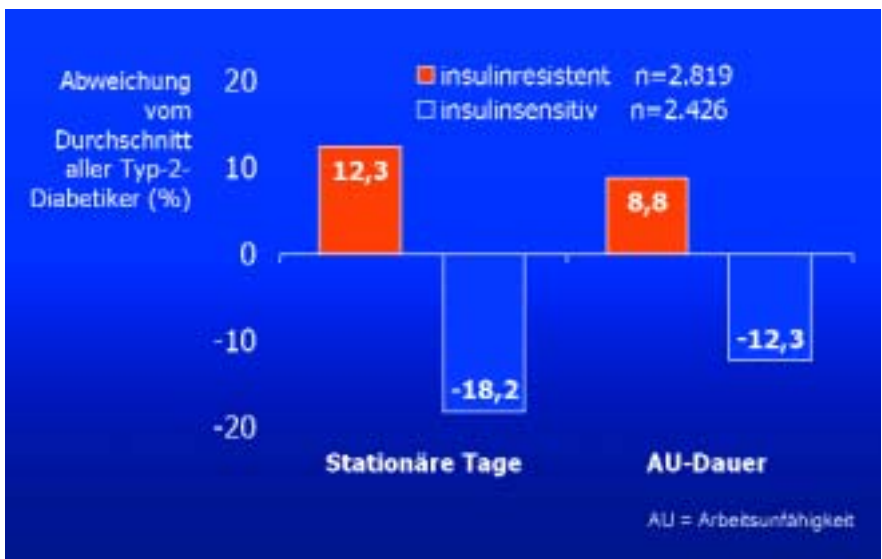


Abb. 4. Dauer von stationären Aufenthalten und Arbeitsunfähigkeits-Dauer – insulinresistente und insulinsensitive Patienten im Vergleich zum Durchschnitt aller Typ-2-Diabetiker

Ein entscheidender kardiovaskulärer Risikofaktor ist die Hypertriglyzeridämie – auch bei guter Diabetes-Einstellung ($HbA_{1c} < 6.5\%$) sind hiervon fast 50% der Typ-2-Diabetiker betroffen.

Kosten und Fazit

Während der im Mittel ca. 6monatigen Beobachtungsdauer wurden pro Typ-2-Diabetiker im Durchschnitt 1.158€ für Arzneimittel, ärztliche Behandlung und Heil- bzw. Hilfsmittel ausgegeben. Hiervon entfielen 50 % der Kosten auf Arzneimittel, 27 % auf Heil- bzw. Hilfsmittel und 22 % auf die ärztliche Behandlung.

Der Kostenvergleich zwischen insulinresistenten und insulin sensitiven Typ-2-Diabetikern zeigt, daß die insulinresistenten Patienten in der ambulanten Behandlung deutlich teurer sind (Abb. 3). Dies betrifft sowohl die Ausgaben für die ärztliche Behandlung als auch die Kosten für Arznei-, Heil- und Hilfsmittel. Ein Beispiel: Wenn eine Insulinresistenz vorlag, wurden für Arzneimittel im Beobachtungszeitraum (im Mittel 191 Tage) durchschnittlich 726€ pro Patient ausgegeben. Ein insulin sensitiver Typ-2-Diabetiker kostete hier lediglich 407€, also nur etwas mehr als die Hälfte.

Auch in den Bereichen stationäre Verweildauer und Arbeitsunfähigkeit schnitten die insulinresistenten Patienten deutlich schlechter ab (Abb. 4). Während die mittlere stationäre Verweildauer bei Vorliegen einer Insulinresistenz 19,3 Tage betrug, lag dieser Wert für insulin sensitive Typ-2-Diabetiker bei nur 14,4 Tagen. Ähnliche Unterschiede ergab auch die Arbeitsunfähigkeits(AU)-Dauer (Abb. 4). Diese betrug bei In-

ulinresistenz im Mittel 20,1 Tage und nur 16,2 Tage bei Insulinsensitivität.

Insulinresistente Typ-2-Diabetiker sind Hochrisiko-Patienten – sowohl aus medizinischer als auch aus „ökonomischer“ Sicht.

Fazit

Sowohl aus medizinischer als auch aus „ökonomischer“ Sicht sind insulinresistente Typ-2-Diabetiker Hochrisiko-Patienten. Im direkten Vergleich mit insulin sensitiven Typ-2-Diabetikern zeigt sich, daß insulinresistente Patienten

- mehr Arznei-, Heil- und Hilfsmittel benötigen,
- mehr ärztliche Leistungen erfordern,
- längere stationäre Verweildauern aufweisen und
- länger arbeitsunfähig sind.

Dr. med. Bernhard Lippmann-Grob
 Facharzt für Innere Medizin,
 Diabetologe (DDG)
 77654 Offenburg

Dr. med. Ralph Achim Bierwirth
 Facharzt für Innere Medizin,
 Diabetologe (DDG)
 45145 Essen

Literatur

1. D'Agostino RB, Ehrlich J, Stanford W, Schoentgen S, Savage PJ, Rewers M (2000) *Insulin Resistance Predicts Coronary Artery Calcification Independent of CVD Risk Factors or Diabetes Status. Circulation* 106: P68
2. Funke K, Bierwirth R, für die TEMPO-Studiengruppe (2002) *Epidemiologie von Begleit- und Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus – Eine aktuelle Erhebung. Diabetes und Stoffwechsel* 11, Suppl 1: 16-3
3. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF (1999) *Insulin sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes. Diabetes Care* 22: 562-568
4. Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, Burke J, Stern MP (2000) *Insulin-Resistant Prediabetic Subjects Have More Atherogenic Risk Factors Than Insulin-Sensitive Prediabetic Subjects. Circulation* 7: 975- 980
5. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F (2001) *Low Triglycerides – High High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Ischemic Heart Disease. Arch Intern Med* 161: 361-366
6. Liebl A, Neiß A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Görzt A (2001) *Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der CODE-2Ö-Studie. Dtsch Med Wschr* 126: 585-589
7. Margolis JR, Kannel WB, Feinleib M (1973) *Clinical features of unrecognized myocardial infarction: Silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: The Framingham Study. Am J Cardiol* 32:1-7
8. Mykkänen L, Haffner SM, Ronnemaa T (1997) *Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular risk factors. Am J Epidemiol* 146: 315-321
9. Reaven GM (1988) *Role of insulin resistance in human disease. Diabetes* 37:1595-1607
10. Smiley T, Oh P, Shane LG (2001) *The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes – a systematic review. Can J Cardiol* 17: 797-805
11. World Health Organization (1999) *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO: (WHO/NCD/NCS/99.2)*