

# Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes: Eine ökonomische Perspektive

R. A. Bierwirth<sup>1</sup>, K. Funke<sup>1</sup>, M. Grüneberg<sup>1</sup>, B. Leinhos<sup>1</sup>, M. Huptas<sup>1</sup>, P. Kron<sup>1</sup>, B. Lippmann-Grob<sup>1</sup>, C. Münscher<sup>2</sup>, F. Potthoff<sup>2</sup>

## Einleitung

Der Typ-2-Diabetes ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen in den westlichen Industrie-Nationen. Eine weitere erhebliche Zunahme der Erkrankungszahlen in den nächsten Jahrzehnten ist abzusehen [1]. Der

damit verbundene steigende Versorgungsbedarf stellt nicht nur aus medizinischer Sicht eine Herausforderung dar – auch die immensen direkten und indirekten Folgekosten des Typ-2-Diabetes und seiner Komplikationen rücken immer stärker in den Fokus der Diskussion [2, 3].

## Typ-2-Diabetes aus ökonomischer Sicht

Mittlerweile liegen aus Modellberechnungen (z. B. Markov-Modell) und retrospektiven Erhebungen eine Reihe von Daten vor, die erste Aussagen zum Kostenaufwand für die medizinische Versorgung von Typ-2-

### Zusammenfassung

**Einleitung:** Der Diabetes mellitus Typ 2 gewinnt sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht zunehmend an Bedeutung. Im Mittelpunkt der Diskussion über das hohe Morbiditätsrisiko in dieser Patientengruppe steht die Insulinresistenz. Ein Analyse-Ziel unserer Beobachtungsstudies dieser Analyse vorliegenden von Krankheitskostenstudie war es daher, den Kostenaufwand für die Behandlung von insulinresistenten im Vergleich zu insulinempfindlichen Typ-2-Diabetikern zu untersuchen. **Methodik:** In 7 diabetologischen Schwerpunktpraxen wurden 2.767 hausärztlich betreute Typ-2-Diabetiker erfasst und gesundheitsökonomisch evaluiert. Die Insulinresistenz-Bestimmung erfolgte anhand des WHO-Scores zum Metabolischen Syndrom. **Ergebnisse:** 1.485 Patienten (53,7%) wurden als insulinresistent eingestuft. Mit Mehrausgaben von durchschnittlich 689,21 € pro Patient und Jahr (ärztliche Behandlung: 37,29 €, Arzneimittel: 519,47 €, Hilfsmittel: 2,12 €, stationäre Aufenthalte: 130,33 €) war diese Gruppe

deutlich kostenintensiver als das insulinempfindliche Vergleichskollektiv ( $p < 0.001$ ). Im Mittelpunkt der Mehraufwendungen stand die Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren. Schlussfolgerung: Insulinresistente Typ-2-Diabetiker sind auch aus ökonomischer Sicht Hochrisiko-Patienten. Ziel sollte es daher sein, zukünftig noch konsequenter – und vor allem frühzeitiger – bei dem Problem der Insulinresistenz zu intervenieren und risikopräventiv zu behandeln.

### Schlüsselwörter

Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Krankheitskosten, direkte medizinische Kosten, makrovaskuläre Komplikationen

### Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: An Economic Perspective

#### Summary

**Background:** The medical and economic impact of type 2 diabetes mellitus is being increasingly acknowledged. The discussion concerning the high rate of morbidity in this group of patients is centred on insulin resistance. One of the aims of this observational study was to analyse and compare medical costs in insulin-resistant versus insulin-sensitive type 2 diabetics. **Method:** Seven diabetes specialist centres were involved. They documented

data from 2,767 patients with established type 2 diabetes and analysed the medical costs. Insulin-resistant subjects were identified according to the WHO definition of the metabolic syndrome. 1,485 patients (53.7%) were put into the insulin-resistant group. **Results:** Health care expenditures turned out to be significantly higher for insulin-resistant subjects compared to those with insulin sensitivity ( $p < 0.001$ ). Thus, we found excess costs of 689.21 € per patient per annum (outpatient treatment: 37.29 €, medication: 519.47 €, aids: 2.12 €, inpatient treatment: 130.33 €). The increase in costs applied to several categories, but was most striking for the medical treatment of cardiovascular risk factors. **Conclusion:** Insulin resistance in type 2 diabetic patients has emerged as having a marked economic impact on health care expenditures. We therefore need to recognize symptoms pointing at insulin resistance earlier, and to intensify treatment by following individual risk profiles.

#### Key words

Insulin resistance, Type 2 diabetes, Cost-of-illness, Direct medical costs, Macrovascular complications

<sup>1</sup>Diabetologische Schwerpunktpraxis, Diabetologe DDG

<sup>2</sup>MNC GmbH, Management im Gesundheitswesen, Münster/Westf.

Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ermöglichen. Trotz der zum Teil unterschiedlichen Kostenstrukturen und Gesundheitssysteme in Europa und den USA kommen diese Studien zu weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen: Die finanziellen Aufwendungen für die medizinische Versorgung von Diabetikern sind im Vergleich zu Nicht-Diabetikern mindestens doppelt so hoch [4, 5]. Auffällig ist, daß die Mehrausgaben nur zum Teil auf die Diabetes-Therapie zurückzuführen sind: Allein die Kosten für Diabetes-assoziierte Komplikationen werden auf das Dreifache der eigentlichen Diabetes-Behandlung geschätzt [6].

Insgesamt erweist sich die Betreuung von Diabetikern in vielen medizinischen Bereichen als deutlich kostenintensiver. Ein überproportional großes finanzielles Volumen entfällt dabei auf die Prävention und Therapie kardiovaskulärer Folgeschäden [7-9]. So zeigt eine erst kürzlich veröffentlichte Untersuchung aus den USA, dass die Behandlung kardiovaskulärer Komplikationen weit mehr als die Hälfte aller Krankenhaus-Kosten bei Typ-2-Diabetikern verursacht [10]. Werden ausschließlich medikamentöse Interventionen im ambulanten Bereich betrachtet, ergeben sich ganz ähnliche Sachverhalte: Auch hier liegen die Ausgaben für die Prävention und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen weit über dem Durchschnitt aller behandelten Patienten [11-13].

Typ-2-Diabetiker sind im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit einem 2-4fach erhöhten Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK) und einem 3- bis 7fach erhöhten Risiko für ein tödliches kardiales Ereignis belastet [14]. Zirka 80% aller Todesfälle in dieser Patientengruppe beruhen auf kardiovaskulären Erkrankungen [15]. Diese Zahlen wirken besonders bedrohlich vor dem Hintergrund, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnose „Typ-2-Diabetes“ nahezu die Hälfte aller Patienten makrovaskuläre Komplikationen aufweisen [16-18]. Tatsächlich zeigt eine vor kurzem veröffentlichte öko-

nomische Analyse aus den USA, daß Typ-2-Diabetiker schon vor Diagnose ihrer Diabetes-Erkrankung – der prädiabetische Beobachtungszeitraum betrug 8 Jahre – sehr viel kostenintensiver sind als vergleichbare Patienten, die keinen Diabetes ent-

wickeln. Den mit Abstand größten Anteil der Mehrkosten beanspruchte auch hier die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren wie z. B. Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen [19].

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

Demografische Daten	
<b>Begleiterkrankungen*</b>	Hypertonie; Dyslipidämie; Herzinsuffizienz
<b>Mikrovaskuläre Komplikationen*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diabetische Nephropathie</li> <li>▪ Diabetische Polyneuropathie</li> <li>▪ Diabetisches Fußsyndrom</li> <li>▪ Diabetische Retinopathie</li> </ul>
<b>Makrovaskuläre Komplikationen *</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ KHK</li> <li>▪ pAVK</li> <li>▪ ACI-Stenose</li> <li>▪ Apoplex</li> <li>▪ Myokardinfarkt (Anamnese und/oder Neumanifestation)</li> </ul>
<b>Risikofaktoren</b>	Rauchen; familiäre Diabetes-Belastung (Verwandte 1. Grades)
<b>Befunde</b>	Nüchtern-Blutzucker; postprandialer Blutzucker; HbA <sub>1c</sub> ; schwere Hypoglykämien (mit Fremdhilfe); Blutdruck; Gesamt-Cholesterin; LDL-Cholesterin; HDL-Cholesterin; Triglyzeride; Serum-Kreatinin; Gewicht
<b>Antidiabetische Medikation</b>	Sulfonylharnstoffe; Metformin; Acarbose; Miglitol; Repaglinide; Nateglinide; Pioglitazon; Rosiglitazon; Insulintherapie CT; Insulintherapie ICT; Insulintherapie Pumpe
<b>Begleitmedikation</b>	Antihypertensiva (ACE-Hemmer; AT-II-Antagonisten; Beta-Blocker; Alpha-Blocker; Calciumantagonisten; Diuretika; zentral wirksame Antihypertensiva) Lipidsenker (CSE-Hemmer; Fibrate) Thrombozyten-Aggregationshemmer, Andere
<b>Leistungen &amp; Kosten</b>	Direkte Kosten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erbrachte ärztliche Leistungen inkl. Patientenschulungen (Quelle: EBM- / GOÄ-Ziffern)</li> <li>▪ Arzneimittel (Quelle: Gelbe Liste – Pharmindex)</li> <li>▪ Heil- und Hilfsmittel (Quelle: Produkte für den Diabetiker)</li> <li>▪ Stationäre Einweisungen (nach Art, Dauer und Grund des Aufenthaltes)</li> </ul> Indirekte Kosten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen (diabetes-bedingt)</li> </ul>
* nach ICD 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision)	

### Bedeutung der Insulinresistenz

Verschiedene Studien legen nahe, daß das hohe Erkrankungs- und Sterblichkeits-Risiko beim Typ-2-Diabetes maßgeblich auf eine vorbestehende Insulinresistenz zurückzuführen ist [20, 21]. Allein die Erhöhung des KHK-Risikos bei Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern wird nach einer erst kürzlich veröffentlichten Metaanalyse auf das 2- bis 7fache geschätzt [22]. Bereits 1988 hatte Reaven das Konzept des „Syndrom X“ (später auch als „Insulinresistenz-Syndrom“ oder „Metabolisches Syndrom“ bezeichnet) entwickelt, das der Insulinresistenz eine übergeordnete Rolle im Cluster der kardiovaskulären Risikofaktoren zuweist [23]. Mittlerweile gilt die Insulinresistenz als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor, der jeweils unabhängig mit Hyperglykämie, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Adipositas, Gerinnungsstörungen und Atherosklerose verknüpft ist [24-27].

Für Deutschland fehlen bisher Daten zur Kostenbewertung der Insulinresistenz als zentrales Bindeglied zwischen Diabetes und makrovaskulären Erkrankungen. Eines der Ziele unserer Versorgungsstudie „TEMPO“ war daher, den durchschnittlichen Kostenaufwand für die Behandlung von insulinresistenten (mit IR bezeichnet) im Vergleich zu nicht-insulinresistenten (= insulinempfindlichen, IS) Typ-2-Diabetikern zu ermitteln.

### Patienten und Methoden

TEMPO (Type 1/2 Diabetes: Evaluation of Monetary Aspects and Prevalence of Complications in an Outpatient Setting) ist eine prospektive, multizentrische, nicht-intervenierende Beobachtungsstudie, die Prozesskosten und Kosten-Nutzen-Aspekte in der ambulanten Diabetestherapie in Deutschland untersucht.

Die Studie wird gemäß den Deutschen Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation durchgeführt [28]. Studien-Design, Projekt-, Daten- und Qualitätsmanagement sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben [29].

Im Oktober 2000 erfolgte die Initiierung der TEMPO-Studie in insgesamt 7 diabetologischen Schwerpunktpraxen aus 5 unterschiedlichen KV-Bezirken. Alle hier vorgestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Phase 1 der Untersuchung, d. h. auf die ersten 12 Monate nach Studienbeginn (1.10.2000 bis 30.9.2001).

### Patienten

Die Versorgungsstudie „TEMPO“ ist als epidemiologische Vollerhebung (= Zensus) angelegt: Jeder überwiesene oder dauerhaft betreute Diabetes-Patient, der sich im Erfassungszeitraum in einer der Praxen vorstellt, geht in die Studiendokumentation ein. Um eine bessere Vergleichbarkeit zur hausärztlichen Versorgungsebene herzustellen, wurde für die vorliegende Auswertung ausschließlich die Subpopulation der hausärztlich betreuten Dauerpatienten mit Typ-2-Diabetes berücksichtigt.

### Datenerhebung

Neben epidemiologischen Fragestellungen untersucht TEMPO Kosten-Daten zu erbrachten und veranlassten ärztlichen Leistungen, Therapiekosten und Kosten durch Arbeitsunfähigkeit. Tabelle 1 zeigt die Parameter, die für jeden Patienten erfasst werden. Die Dokumentation aller medizinischen und ökonomischen Parameter erfolgt über eine speziell für das TEMPO-Projekt konzipierte Software (Chro-Dok®).

### Charakterisierung der insulinresistenten Typ-2-Diabetiker

Innerhalb der Gesamtpopulation der Typ-2-Diabetiker wurden die insulinresistenten Patienten anhand des WHO-Scores zum Metabolischen Syndrom identifiziert [30]. Entsprechend galt ein Typ-2-Diabetiker als insulinresistent, wenn neben der Diabetes-Erkrankung zusätzlich mindestens 2 der folgenden Störungen vorlagen:

**Adipositas bzw. abdominelle Stammfettsucht:** Body Mass Index > 30 kg/m<sup>2</sup> oder Bauch-/Hüftumfang > 0,9 (Männer) bzw. > 0,85 (Frauen)

**Hypertriglyzeridämie oder zu niedriges HDL-Cholesterin:** Triglyzeride > 1,7 mmol/l (> 150 mg/dl) oder HDL-Cholesterin < 0,9 mmol/l (< 35 mg/dl) bei Männern bzw. < 1,0 mmol/l (< 39 mg/dl) bei Frauen

**Hypertonie oder Mikroalbuminurie:** Blutdruck > 160 mmHg oder antihypertensive Therapie oder Mikroalbuminurie (Albuminausscheidung > 20 mg/min)

### Kostenbewertung

**Antidiabetika und Begleitmedikation:** Alle per Rezept verordneten Medikamente gingen mit Pharmazentralnummer, Verordnungsdatum und Tagesdosierung in die Dokumentation ein und wurden anhand der jeweils aktuellen Version der Gelben Liste monetär bewertet.

**Heil- und Hilfsmittel:** Die Kostenberechnung für verordnete Heil- und Hilfsmittel erfolgte mit Hilfe einer monatlich aktualisierten Mischkalkulation. Diese basiert auf den Preisen des Versandhandels (Quelle: Produkte 2000/2001 für den Diabetiker; Agnost AG, Taufkirchen) und auf der in regionalen Verträgen zwischen einzelnen Kostenträgern und Apothekenverbänden ausgehandelten Vergütung. Ergänzt wurde die Kalkulation durch regionale, in Zusammenarbeit mit Orthopädie- und Schuhmachermeistern definierte monetäre Bewertungen. Die Kostenberechnung der Heil- und Hilfsmittel beinhalten die auch die Kosten für Blutzuckerteststreifen.

**Ärztliche Behandlung:** Die Kostenanalyse der ärztlichen Behandlung beruht auf den Leistungsziffern des EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) und der GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte) unter Berücksichtigung der entsprechenden KV-spezifischen Punktwerte (inklusive Betreuungs- und Pauschalbeträge für Diabeteschulung).

**Stationäre Aufenthalte:** Auf der Basis von Fallpauschalen, Sonderentgelten, Basis- und Abteilungspflegesät-

Tab. 2: Einstellung des Glukose- und Lipidstoffwechsels bei 2.767 hausärztlich betreuten Typ-2-Diabetikern in der diabetologischen Schwerpunktpraxis

Parameter	IR ja		IR nein		Typ-2-Diabetiker gesamt	
	M (s)	CI	M (s)	CI	M (s)	CI
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,1 (1,4)	7,0 7,2	7,0* (1,4)	6,9 7,0	7,0 (1,4)	6,9 7,1
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	222,9 (44,9)	220,5 225,3	215,4* (43,1)	212,5 218,3	220,0 (44,3)	218,1 221,8
LDL-Cholesterin (mg/dl)	132,9 (36,6)	130,8 135,1	132,0 (36,4)	129,4 134,6	132,6 (36,5)	130,9 134,2
HDL-Cholesterin (mg/dl)	46,1 (12,3)	45,4 46,8	56,0* (14,5)	54,9 57,0	49,9 (14,1)	49,3 50,5
Triglyzeride (mg/dl)	237,3 (152,2)	229,2 245,4	134,5* (82,6)	128,9 140,0	197,5 (139,1)	191,7 203,3

M = Mittelwert (s) = Standardabweichung CI = 95%-Konfidenzintervall  
 \* Signifikanter Unterschied zwischen IS- und IR-Kollektiv im Mann-Whitney-U-Test (HbA<sub>1c</sub>: p = 0.017; Cholesterin: p < 0.001; LDL: p = 0.586; HDL: p < 0.001; Triglyzeride: p < 0.001)

zen wurde ein mittlerer Tagessatz für stationäre Aufenthalte von aktuell € 255,65 kalkuliert und als Grundlage für unsere Kosten-Auswertung der Krankenhausaufenthalte herangezogen (Quelle: Scherbaum WA, persönliche Mitteilung des DDFI, 2001).

**Arbeitsunfähigkeit:** Die monetäre Bewertung der Arbeitsunfähigkeit erfolgte unter Berücksichtigung von Daten des Statistischen Bundesamtes und in Anlehnung an die Empfehlungen der Hannoveraner-Konsensus-Gruppe [28]. Entsprechend wurden die indirekten Kosten für Arbeitsunfähigkeit (= Produktivitätsverluste) mit im Mittel € 153,39 pro Arbeitsunfähigkeitstag kalkuliert. Da TEMPO die Perspektive der (gesetzlichen) Krankenversicherung wählt, finden nur die Kosten einer über 30 Tage hinausgehenden Arbeitsunfähigkeit Berücksichtigung.

### Statistische Verfahren

Um abzuschätzen, um das Wievielfache höher (oder geringer) das Risiko für mikro- oder/und makrovaskuläre Folgeschäden bei insulinresistenten im Vergleich zu insulinsensitiven Typ-2-Diabetikern ist (Quotenver-

hältnis), wurden über die üblichen deskriptiven Kennwerte und Darstellungsverfahren hinaus u. a. Koeffizienten des Relativen Risikos (RR) eingesetzt. Über eine Chi-Quadrat-Verteilung erfolgte die Prüfung auf Signifikanz. Um einfache Häufigkeiten oder Prozent-Proportionen zwischen zwei Teilkollektiven auf signifikante Unterschiede zu untersuchen, wurde der Chi-Quadrat-Test für zwei unabhängige Stichproben angewandt.

Bei der Testung mittlerer Differenzen zwischen je zwei Patientengruppen – z. B. hinsichtlich der Höhe verschiedener Therapiekosten oder der Ausprägung diverser Parameter des Lipidstoffwechsels – kam bevorzugt der non-parametrische Mann-Whitney-U-Test zu Einsatz. Dieser Test bietet sich insbesondere an, um die häufig unrealistischen Annahmen einer Normalverteilung der Daten und des Intervallskalenniveaus zu vermeiden. Mittels Kovarianzanalyse konnte die statistische Validität weiter erhöht werden. Hierbei wurden nach Vorab-Bereinigung der verschiedenen Kostenvariablen nach Alter, Diabetesdauer und Raucherstatus die Auswirkungen der Insulinresistenz

auf die Therapiekosten ermittelt und darüber hinaus auch die korrigierten Gruppenmittelwerte errechnet.

Als Signifikanzniveau wurde für diese Studie  $\alpha = 0.05$  festgelegt. Konfidenzintervalle sind als 95%-Intervalle berechnet. Sämtliche statistischen Analysen wurden mit dem Programmsystem SPSS (V. 10.0 und V. 11.5) durchgeführt.

## Ergebnisse

### Patientendemographie, Diabetesdauer und Insulinresistenz

Die Dokumentation der 7 diabetologischen Schwerpunktpraxen umfasst Daten von insgesamt 2.767 Typ-2-Diabetikern in hausärztlicher Dauer-versorgung. Hiervon wurden 1.485 Patienten (53,7%) als insulinresistent (IR) und 1.282 Betroffene (46,3%) als insulinsensitiv (IS) gemäß WHO-Score eingestuft. Männer (49,4%) und Frauen (50,6%) waren etwa gleich häufig vertreten. Der Altersdurchschnitt der Gesamtpopulation lag bei 64,5 + 11,6 Jahren (IR: 63,7 + 11,0 Jahre; IS: 65,5 + 12,1 Jahre). Insgesamt 47,1% der insulinresistenten und 39,1% der insulinsensitiven Typ-2-Diabetiker befanden sich in der Altersgruppe > 45 und < 65 Jahre. Bei mehr als einem Drittel der Patienten (35,9%) lag die Diagnose ‚Typ-2-Diabetes‘ weniger als 5 Jahre zurück. Die mittlere Diabetesdauer nach Diagnosestellung betrug 10,1 + 8,0 Jahre (IR: 9,9 + 7,7 Jahre; IS: 10,3 + 8,5 Jahre)

### Begleit- und Folgeerkrankungen

Tabelle 2 faßt die mittleren HbA<sub>1c</sub>- und Lipidwerte bei Insulinresistenz (IR) bzw. Insulinsensitivität (IS) zusammen.

Insgesamt war bei 2.272 Patienten (82,1%) neben der Diabetes-Erkrankung zusätzlich ein Bluthochdruck und bei 1.138 Typ-2-Diabetikern (41,1%) eine Dyslipidämie diagnostiziert. Mit 64,7% war die Mehrzahl der Patienten im Dokumentationszeitraum bereits von mikro- und/oder makrovaskulären Folgeschäden betroffen, wobei unter IR

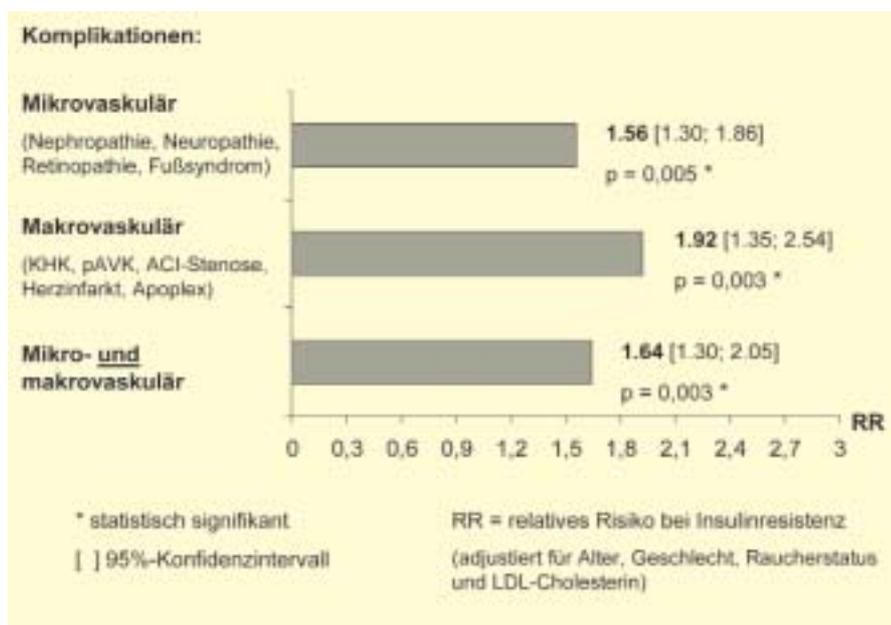


Abb. 1: Relatives Risiko (RR) für Gefäßkomplikationen in der Vergangenheit – Vergleich insulinresistente vs. insulinsensitive Typ-2-Diabetiker

Auf die insulinresistente Gruppe entfielen mehr als die Hälfte (57,5%) aller Insulin-Verordnungen; d.h. 50,6% der Patienten dieses Teilkollektivs erhielten eine Insulintherapie. Von der Gesamtmenge der Verordnungen oraler Antidiabetika entfielen sogar 62,1% auf die insulinresistenten Typ-2-Diabetiker; d. h. 42,1% der Patienten dieser Gruppe wurden mit OAD behandelt. Jeder fünfte insulinresistente Patient (21,8%) spritzte bereits ein bis fünf Jahre nach der Erstdiagnose, Typ-2-Diabetes' Insulin. In der Gruppe der insulinsensitiven Patienten war dieser Anteil mit 16,5% signifikant geringer ausgeprägt ( $\chi^2 = 12,050$ ;  $p < 0.001$ ). Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch für den Bereich der Begleittherapien (Antihypertensiva, Li-

dieser Anteil signifikant höher ausgeprägt war als unter IS (IR: 69,1%; IS: 59,5%;  $\chi^2 = 27,328$ ,  $p < 0.001$ ). Jeder fünfte Typ-2-Diabetiker (21,1%) litt gleichzeitig unter mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Der Vergleich zwischen dem insulinresistenten und dem insulinsensitiven Kollektiv zeigt, dass insulinresistente Typ-2-Diabetiker signifikant gefährdeter waren, auf Gefäßkomplikationen basierende Folgeschäden zu entwickeln (Abb. 1). Im Bereich der makrovaskulären Komplikationen traf dies insbesondere für den Herzinfarkt (RR: 1,52;  $p = 0.048$ ), den Apoplex (RR: 1,59;  $p = 0.039$ ) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK; RR: 1,57;  $p = 0.044$ ) zu. Die Signifikanzprüfung der RR-Scores wurde per Extension der Chi-Quadratverteilung durchgeführt.

### Therapie

Die Verteilung der antidiabetischen Therapie innerhalb des Gesamtkollektivs der Typ-2-Diabetiker (insulinresistent + insulinsensitiv) zeigt Tabelle 3a.

Der Vergleich zwischen dem insulinresistenten und dem insulinsensitiven Kollektiv weist auf Unterschiede im Medikationsspektrum hin (Tab. 3b):

Tab. 3a: Therapie-Verteilung innerhalb des Gesamtkollektivs der Typ-2-Diabetiker (IS + IR)

Art der Therapie	Anzahl Typ-2-Diabetiker	Prozent
<b>Rein diätetische Führung</b>	536	19,4
<b>OAD-Therapie</b>	664	24,0
OAD-Monotherapie	362	13,1
OAD-Kombitherapie	302	10,9
<b>Insulintherapie</b>	1.400	50,6
Insulin-Monotherapie	1.093	39,5
Insulin + OAD	307	11,1
Keine Angaben	167	6,0
<b>Gesamt</b>	2.767	100,0

Tab. 3b: Unterschiede zwischen IS- und IR-Patienten bei der Therapieverteilung

Art der Therapie	IS Anzahl	(%) von IS-Patienten	IR Anzahl	(%) von IR-Patienten
<b>Insulin</b>	555	43,3	751	50,6*
<b>OAD</b>	382	29,8	625	42,1*
<b>Begleittherapie</b>				
Antihypertensiva	403	31,4	909	61,2*
Lipidsenker	121	9,4	283	19,1*
Thrombozyten-Aggregationshemmer	116	9,0	221	14,9*

Anmerkung: Prozente summieren nicht auf 100, da sich die Therapieformen bei den Patienten nicht wechselseitig ausschließen

\* IR-Patienten erhielten diese Therapie signifikant häufiger als IS-Patienten ( $p < 0.001$ ,  $\chi^2$ -Test)

Tab. 4: Arzneimittelkosten bei Typ-2-Diabetikern

	Arzneimittelkosten (MW in €) pro Jahr und Patient [% von Arzneimittel-Gesamtkosten]		
	Gesamtpopulation (n = 2.767)	IR ja (n = 1.485)	IR nein (n = 1.282)
Arzneimittel-Gesamtkosten	1.178,40 [100,0%]	1.407,23 [100,0%]	887,76 [100,0%]
Antihypertensiva	211,80 [18,0%]	286,38 [20,4%]	116,49 [13,1%]
Lipidsenker	74,02 [6,3%]	89,31 [6,4%]	54,57 [6,1%]
Thrombozyten-Aggregationshemmer	12,70 [1,1%]	16,70 [1,2%]	7,58 [0,9%]
Orale Antidiabetika	109,60 [9,3%]	128,35 [9,1%]	85,81 [9,7%]
Insuline	575,42 [48,8%]	664,79 [47,2%]	462,29 [52,1%]
Rest *	194,87 [16,5%]	221,68 [15,7%]	161,01 [18,1%]

MW = Mittelwert; IR = Insulinresistenz  
\* weitere Substanzgruppen mit Arzneimittelkostenanteil von jeweils < 5,0%

lipidsenker, Thrombozyten-Aggregationshemmer) (Tab. 3b).

### Kosten

Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 240,8 + 124,4 Tage. Davon ausgehend wurden alle erfaßten Kosten auf einen Zeitraum von 12 Monaten extrapoliert. Eine Auflistung der Arzneimittelkosten für die am häufigsten verordneten Substanzgruppen zeigt Tabelle 4.

Für die Aufwendungen in der ambulanten Behandlung ergab sich ein finanzielles Gesamt-Volumen von im Mittel 2.124,27 € pro Jahr und Diabetiker. Hiervon entfielen 383,00 € auf die ärztliche Behandlung, 1.178,40 € auf Arzneimittel und 562,86 € auf Hilfsmittel-Verordnungen inklusive Blutzuckerteststreifen (Tab. 5a). Im Vergleich zum Durchschnitt aller Typ-2-Diabetiker zeigen die monetären Aufwendungen bei Insulinresistenz bzw. Insulinsensitivität deutliche Abweichungen (Tab. 5 a+b,

Abb. 2). So wurde im Bereich der ambulanten Behandlung für die insulin-sensitive Gruppe ein mittleres Kostenvolumen von 1.812,82 € errechnet. In der insulinresistenten Population lag das Kostenvolumen mit durchschnittlich 2.371,71 € pro Patient und Jahr hingegen signifikant höher (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0.001$ ) (Tab. 5a). Lediglich im Bereich der Hilfsmittel-Verordnungen ergaben sich bei Vorliegen einer Insulinresistenz keine bedeutsamen Mehrkosten.

Um die statistische Validität der Befunde zum Kostenvergleich zwischen IS- und IR-Stichprobe zu erhöhen, wurden die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests mittels einer Serie von Varianzanalysen kontrollgerechnet. Dabei wurde nach Alter, Diabetesdauer und Raucherstatus adjustiert (Tab. 5b). Die Kontrollanalysen bestätigen die hochsignifikante Kostendifferenz zwischen IS- und IR-Patienten bei den ambulanten Ge-

samtbehandlungskosten ( $F = 81,876$ ;  $p < 0.001$ ) und den monetären Arzneimittelaufwendungen ( $F = 0,010$ ;  $p < 0.001$ ).

Insgesamt 88 Typ-2-Diabetiker (3,2%) wurden auf 1 Jahr bezogen in ein Krankenhaus eingewiesen. Die stationäre Aufenthaltsdauer und die monetären Aufwendungen betragen durchschnittlich 17,5 Tage und 4.479,08 € pro eingewiesenem Patient. Wird die Gesamtheit ( $n = 2.767$ ) der dokumentierten Typ-2-Diabetiker berücksichtigt, ergeben sich hieraus im Mittel 0,6 Krankenhaustage und 142,45 € (Tab. 6a).

Auch bei der Kostenanalyse für stationäre Aufenthalte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen dem: insulin-sensitiven und dem insulinresistenten Kollektiv (Tab. 6a+b): Während im Mittel 69,31 € für einen insulin-sensitiven IS-Patienten Patienten ausgegeben wurde, ergab sich für insulinresistente Diabetiker mit durchschnittlich 199,64 € pro Patient und Jahr ein signifikant höherer Betrag (Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0.017$ ; Ko-Varianzanalyse:  $F = 12,460$ ,  $p < 0.001$ ). Ebenso war die durchschnittliche Zahl der stationären Tage pro eingewiesenem Patient mit 12,0 vs. 20,0 Tagen in der IR-Gruppe deutlich höher (Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0.044$ ; Kovarianzanalyse:  $F = 5,467$ ,  $p = 0.024$ ). Innerhalb der Gesamtstichprobe umfasst die Patientenbasis für stationäre Aufenthalte 29 Patienten aus dem IS-Kollektiv (2,3%) und 58 Typ-2-Diabetiker aus der IR-Gruppe (3,9%). Somit mussten – auf ein Jahr bezogen – signifikant mehr insulinresistente Patienten einen Krankenhausaufenthalt in Anspruch nehmen ( $\chi^2 = 5,247$ ;  $p = 0.023$ ).

Über den direkten Vergleich hinaus zeigt Abbildung 2 in Prozentscores die Abweichungen der Kostenmittelwerte bei IS- und IR-Patienten vom Durchschnitt des Gesamtkollektivs. Das Ausmaß der Abweichung wurde für die einzelnen IS- bzw. IR-Kostenmittelwerte wiederum auf Signifikanz geprüft. Sowohl bei den Gesamtkosten als auch bei den Kosten für ärztliche Behandlung und Arznei-

Tab. 5a: Behandlungs-, Arznei- und Hilfsmittelkosten bei Typ-2-Diabetikern

Kostenart	Typ-2-Diabetiker gesamt		IS-Patienten		IR-Patienten	
	M (s)	CI	M (s)	CI	M (s)	CI
Ambulante Behandlung gesamt	2.124,27 (2.022,01)	2.048,89 2.199,64	1.812,83 (1.872,43)	1.710,23 1.915,42	2.371,71* (2.060,35)	2.266,83 2.476,59
Ärztliche Behandlung	383,00 (306,51)	371,58 394,43	362,58 (320,79)	345,00 380,16	399,87* (292,00)	385,01 414,73
Arzneimittel	1.178,40 (1.288,46)	1.130,37 1.226,43	887,76 (1.025,79)	831,55 943,96	1.407,23* (1.383,75)	1.336,79 1.477,66
Hilfsmittel	562,86 (857,79)	530,89 594,84	562,49 (980,07)	508,79 616,19	564,61 (760,17)	525,92 603,31

M = Mittelwert (s) = Standardabweichung CI = 95%-Konfidenzintervall  
\* Signifikanter Unterschied zwischen IS- und IR-Kollektiv im Mann-Whitney-U-Test (p < 0.001)

Tab. 5b: Nach Alter, Diabetesdauer und Raucherstatus varianzanalytisch adjustierte Behandlungskosten bei Typ-2-Diabetikern

Kostenart	Typ-2-Diabetiker gesamt	IS-Patienten	IR-Patienten
	M (s)	M (s)	M (s)
Ambulante Behandlung gesamt	1.977,28 (1.803,95)	1.730,30 (1.701,89)	2.224,26* (2.028,26)
Ärztliche Behandlung	371,23 (302,83)	359,52 (321,25)	382,95 (286,41)
Arzneimittel	1.066,55 (1.204,57)	829,59 (936,66)	1.303,51* (1.351,34)
Hilfsmittel	539,50 (809,29)	541,20 (851,69)	537,80 (772,97)

M = Mittelwert (s) = Standardabweichung  
\* Signifikanter Unterschied zwischen IS- und IR-Kollektiv in der Ko-Varianzanalyse (p < 0.001): Höhere Kosten bei IR

mittel weichen sowohl die IS- als auch die IR-Gruppenmittelwerte signifikant von den Durchschnittskosten bei Typ-2-Diabetes ab (p < 0.01; Mann-Whitney-U-Test). Lediglich bei den Kosten für stationäre Aufenthalte konnten durch das parametrische Auswertungsverfahren keine signifikanten Differenzen gesichert werden, was mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die sehr hohen Streuungen der stationären Kosten innerhalb der Typ-2-Gesamtgruppe sowie

in den Teilstichproben der IS- und IR-Patienten bedingt ist. Innerhalb der Gesamtpopulation wurden 31 Krankenschreibungen (diabetesbedingt) dokumentiert, die sich auf 14 Patienten (IR: n = 12; IS: n = 2) verteilten. Hieraus ergaben sich 428 Arbeitsunfähigkeits(AU)-Tage, d. h. im Mittel 30,6 Tage pro betroffenen Typ-2-Diabetiker. Da während des Beobachtungszeitraums nur 3 Patienten die 30-Tage-Grenze überschritten, wurde in der vorliegenden

Auswertung auf eine Kostenanalyse für den Produktivitätsausfall verzichtet.

## Diskussion

Die Krankheitskostenstudie „TEMPO“ liefert erstmalig eine gesundheitsökonomische Evaluation der Behandlungskosten von insulinresistenten im Vergleich zu nicht-insulinresistenten (= insulinsensitiven) Typ-2-Diabetikern. Das gewählte Studiendesign (prospektive, nicht-intervenierende Beobachtungsstudie) ermöglicht dabei eine praxisnahe Abbildung der Versorgungsrealität in Deutschland.

## InsulinresistenzR-Prävalenz und Folgekomplikationen

Anhand der 1998 veröffentlichten WHO-Definition des Metabolischen Syndroms haben wir bei unseren hausärztlich betreuten Dauerpatienten eine Insulinresistenz-Prävalenz von 54% ermittelt. Verglichen mit anderen breit angelegten epidemiologischen Untersuchungen ist dies als konservatives Ergebnis zu bewerten. Da sich im Vergleich zu 1998 mittlerweile „strengere“ Grenzwerte durchgesetzt haben, wird die Insulinresistenz-Prävalenz bei diesem Ergebnis vermutlich noch deutlich unterschätzt. Ebenso ist zu berücksichtigen, dass mit der Operationalisierung der Insulinresistenz durch den WHO-Score ein „Kunstgriff“ geschaffen wurde, um aus der täglichen Praxisroutine heraus das Vorliegen und das Ausmaß einer Insulinresistenz abschätzen zu können. Tatsächlich fanden sich in der aktuellen Botnia- und der Bruneck-Studie (Bestimmung der Insulinresistenz über das HOMA-Modell) sehr viel höhere IR-Prävalenzen bei Typ-2-Diabetikern (88% bzw. 84%) [31, 32]. Die in Deutschland durchgeführte IRIS-Studie ergab sogar eine Insulinresistenz-Prävalenz von 90% (IR-Score nach Standl/Biermann) [33]. Eine weitere aktuelle deutsche Untersuchung konnte zeigen, dass immerhin 75% aller untersuchten Typ-2-Diabetiker insulinresistent waren (Clamp-Test) [34].

Tab. 6a: Stationäre Aufenthalte bei Typ-2-Diabetikern

Kostenart	Typ-2-Diabetiker gesamt		IS-Patienten		IR-Patienten	
	M (s)	CI	M (s)	CI	M (s)	CI
Aufenthalts- dauer (Tage)	17,5 (14,6)	13,7 21,4	12,0 (7,9)	8,1 15,9	20,0 * (16,3)	14,8 25,2
Kosten (€)	142,45 (1.268,54)	95,16 189,74	69,31 (690,33)	31,48 107,13	199,64 * (1.547,06)	120,89 278,38

M = Mittelwert (s) = Standardabweichung CI = 95%-Konfidenzintervall  
 \* Signifikanter Unterschied zwischen IS- und IR-Kollektiv im Mann-Whitney-U-Test (Aufenthalt: p = 0,044; Kosten: p = 0,017): IR-Patienten weisen höhere Kostenfaktoren auf

Tab. 6b: Nach Alter, Diabetesdauer und Raucherstatus varianzanalytisch adjustierte stationäre Aufenthaltsdauer und Kosten bei Typ-2-Diabetikern

Kostenart	Typ-2-Diabetiker gesamt		IS-Patienten		IR-Patienten	
	M (s)	M (s)	M (s)	M (s)	M (s)	M (s)
Aufenthalts- dauer (Tage)	15,1 (15,2)	9,7 (6,8)	20,6 * (16,6)			
Kosten (€)	169,41 (1.449,95)	53,53 (590,69)	285,28 * (1.878,25)			

M = Mittelwert (s) = Standardabweichung  
 \* Signifikanter Unterschied zwischen IS- und IR-Kollektiv in der Ko-Varianzanalyse (Aufenthalt: p = 0,024; Kosten: p < 0,001): IR-Patienten weisen höhere Kostenfaktoren auf

Bei den in unserer Studie als insulinresistent identifizierten Typ-2-Diabetikern wurden signifikant häufiger makro- und/oder mikrovaskuläre Komplikationen diagnostiziert (RR = 1.92 bzw. 1.56). Der mit Insulinresistenz verbundene Anstieg des relativen Risikos (RR) für makrovaskuläre Erkrankungen wird in zahlreichen anderen Studien bestätigt: So zeigen z. B. die Ergebnisse der „San Antonio Heart Study“, daß bei gesunden Nicht-Diabetikern in der höchsten Insulinresistenz-Quintile das relative Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung 2.44 beträgt [35]. Isomaa et al. fanden in der Gruppe der insulinresistenten Personen (Diabetiker und Nicht-Diabetiker) ein relatives Myokardinfarkt-Risiko von 2.02 [32]. In der IRIS-Studie ergab sich mit einem RR von 1.25 ebenfalls eine Risikoerhöhung für den Myokardinfarkt bei insulinresistenten im Vergleich zu insulinsensitiven Typ-2-Diabetikern [33].

### Direkte Kosten

Trotz der von uns gewählten konservativen Bewertung von Insulinresistenz zeigt der Gesamt-Kostenvergleich, dass die betroffenen Patienten in der ambulanten Behandlung um fast ein Drittel teurer waren als ein insulinsensitives Vergleichskollektiv. Auch bei den stationären Aufenthalten stiegen die mittlere Verweildauer im Krankenhaus und die Mehrkosten bei Vorliegen einer Insulinresistenz um mehr als die Hälfte bzw. um fast das Dreifache an.

Für das Gesamtkollektiv der dauerbehandelten Typ-2-Diabetiker (insulinresistent + insulinsensitiv) haben wir ein mittleres finanzielles Ausgabe-Volumen von 2.266,72 € pro Patient und Jahr errechnet (ambulante + stationäre Versorgung). Da weitere Kostenfaktoren wie z. B. die Behandlung bei Überweisungsärzten unberücksichtigt blieben, wird der finanzielle Aufwand für die medizinische Betreuung von Typ-2-Diabetikern in unserer Untersuchung sicherlich noch unterschätzt. Die CODE-2-Studie – eine per Interviewverfahren durchgeführte retrospektive Erhe-

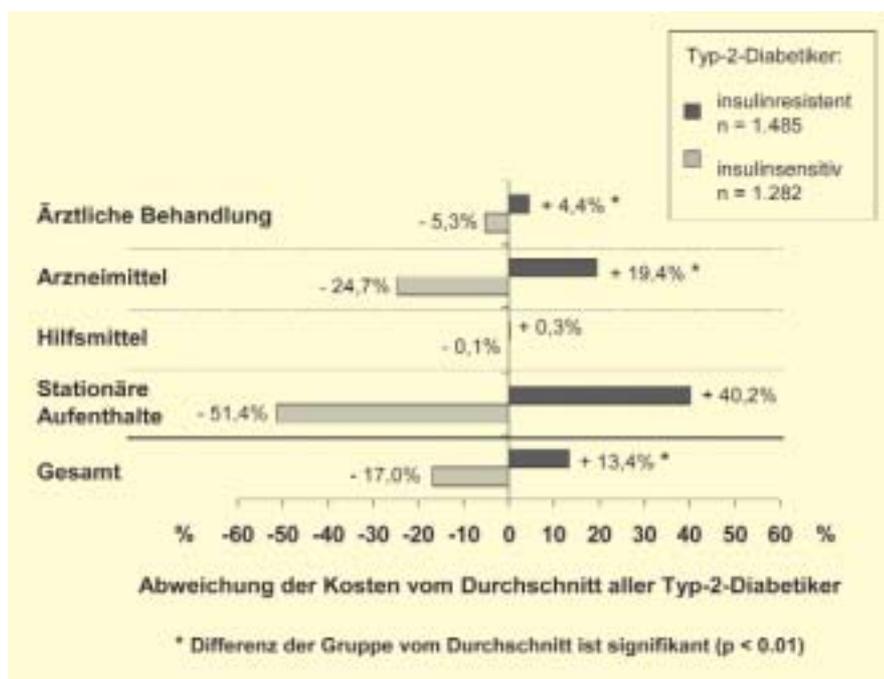


Abb. 2: Behandlungskosten – insulinresistente und insulinsensitive Patienten im Vergleich zum Durchschnitt aller Typ-2-Diabetiker

bung zu Gesamtkosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland – hat im Vergleich ein mittleres Kostenvolumen von 2.831,53 € pro Typ-2-Diabetiker und Jahr kalkuliert [2]. Dabei wurde der durchschnittliche finanzielle Aufwand für stationäre Aufenthalte mit ca. 50% der Gesamtkosten deutlich höher bewertet.

Das mit Insulinresistenz verknüpfte hohe kardiovaskuläre Risiko spiegelt sich in TEMPO insbesondere bei den Arzneimittel-Verordnungen wider. So stiegen die Ausgaben für Antihypertensiva, Lipidsenker und Thrombozyten-Aggregationshemmer um mehr als das Doppelte (119,7%) an, wenn eine Insulinresistenz vorlag. Zum Vergleich: Für Antidiabetika (OAD und Insulin) nahmen die Kosten um etwas weniger als die Hälfte (44,7%) zu. Mehr als 20% der Arzneimittelausgaben entfielen in der insulinresistenten Gruppe auf Verordnungen von Antihypertensiva – dies ist mehr als das Doppelte des finanziellen Volumens, das für OAD-Verordnungen aufgewendet wurde.

Bezogen auf alle Patienten (insulinresistent + insulinsensitiv) betrug das Kostenvolumen für Antidiabetika (OAD und Insulin) nur etwas mehr als 50% der gesamten Arzneimittelausgaben. Hierbei ist zu beachten, dass der Anteil der insuliniierten Typ-2-Diabetiker in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis in der Regel höher ist als im Bundesdurchschnitt. Unsere Ergebnisse zur Diabetes-Medikation sind daher nur eingeschränkt auf die hausärztliche Versorgungsebene übertragbar. Werden zusätzlich Versorgungsdaten von Allgemeinmedizinern und Internisten (Nicht-Diabetologen) berücksichtigt – wie z. B. in der CODE-2-Studie – ist der Gesamtkostenanteil für Antidiabetika noch sehr viel niedriger einzuschätzen [2].

### Indirekte Kosten

Neben den finanziellen Aufwendungen für die medizinischen Betreuung von Typ-2-Diabetikern sind auch die indirekten Kosten für Arbeitsunfähigkeit (= Produktivitätsverluste) zu berücksichtigen. Letztere werden in

einigen Studien noch höher eingeschätzt als die direkten Kosten der medizinischen Versorgung [36, 37]. Eine erst kürzlich veröffentlichte Untersuchung aus den USA konnte zeigen, dass allein die Erkrankung Diabetes die Beschäftigungszeiten um 3,5% reduziert; bei zusätzlichen Folge- bzw. Begleitkomplikationen sank dieser Wert um weitere 12% [38]. In der vorliegenden Studie war eine monetäre Bewertung der Produktivitätsverluste aus der Sicht der Krankenversicherung nicht möglich, da lediglich 3 Patienten die 30-Tage-Grenze überschritten hatten. Um diesen Aspekt näher zu beleuchten, sind weitere Studien mit einer gegebenenfalls längeren Beobachtungsdauer erforderlich.

### Schlussfolgerung

Die gesundheitlichen Komplikationen bei Typ-2-Diabetikern – und hierunter vor allem die makrovaskulären Schäden – bedeuten eine erhebliche finanzielle Belastung für das Solidarsystem. Die Insulinresistenz spielt ganz offensichtlich eine fundamentale Rolle bei der Entwicklung von Herz-Kreislauferkrankungen bei Diabetes-Patienten. Dies spiegelt sich auch deutlich beim Kostenaufwand für die Versorgung von insulinresistenten im Vergleich zu insulinsensitiven Typ-2-Diabetikern wider. Fazit: Insulinresistente Typ-2-Diabetiker sind Hochrisiko-Patienten, sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht. Ziel sollte es daher sein, zukünftig noch konsequenter – und vor allem frühzeitiger – bei dem Problem der Insulinresistenz zu intervenieren und möglichst risikostratifiziert zu behandeln.

#### Literaturverzeichnis

1. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21 (1998) 1414-1431
2. Liebl A, Neiß A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Götz A: Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 126 (2001) 585-589
3. MacLeod TM, Tooke J: Direct and Indirect Cost of Cardiovascular and Cerebrovascular Complications of Type 2 Diabetes. *Pharmacoeconomics* 8 (1995) Suppl, 46-51

4. Brown JB, Nichols GA, Glauber HS, Bakst AW: Type 2 Diabetes: Incremental Medical Care Costs During the First 8 Years After Diagnosis. *Diabetes Care* 22 (1999) 1116-1124
5. Bagust A, Hopkinson PK, Maier W, Currie CJ: An economic model of the long-term health care burden of Type II diabetes. *Diabetologia* 44 (2001) 2140-2155
6. Henriksson F, Jönsson B: Diabetes: the cost of illness in Sweden. IHE Working Paper 1997:4
7. Selby JV, Ray GT, Zhang D: Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. *Diabetes Care* 20 (1997) 1396-1402
8. Glauber H, Brown JB: Impact of cardiovascular disease on health care utilization in a defined diabetic population. *J Clin Epidemiol* 47 (1994) 1133-1142
9. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN: Health Care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metabol* 78 (1994) 809A-F
10. Brown JB, Nichols GA, Glauber HS, Bakst AW, Schaeffer M, Kelleher CC: Health care costs associated with escalation of drug treatment in type 2 diabetes mellitus. *Am J Health-Syst Pharm* 58 (2001) 151-157
11. Rathmann W, Haastert B, Roseman JM: Prescription Drug Use and Costs Among Diabetic Patients in Primary Health Care Practices in Germany. *Diabetes Care* 21 (1998) 389-397
12. Glauber HS, Brown JB: Use of Health Maintenance Organization Data Bases to Study Pharmacy Resource Usage in Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 15 (1992) 870-876
13. Evans JMM, MacDonald TM, Leese GP, Ruta DA, Morris AD: Impact of Type 1 and Type 2 Diabetes on Patterns and Costs of Drug Prescribing. *Diabetes Care* 23 (2000) 770-774
14. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T: Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339 (1998) 229-234
15. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M: Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 3 (1987) 463 - 524
16. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII: Study design, progress and performance. *Diabetologia* 34 (1991) 877-890
17. Margolis JR, Kannel WB, Feinleib M: Clinical features of unrecognized myocardial infarction: Silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 32 (1973) 1 - 7
18. Haffner SM, Stern MP, Hanley A, Williams K: Increased Cardiovascular Disease (CVD) Prior to the Onset of Type 2 Diabetes (DM) in the San Antonio Heart Study: The Role of Insulin Resistance (IR). *Diabetes* 50 (2001) Suppl 2, A649
19. Nichols GA, Glauber HS, Brown JB: Type 2 Diabetes: Incremental Medical Costs During the 8 Years Preceding Diagnosis. *Diabetes Care* 23 (2000) 1654-1659
20. De Fronzo RA, Ferrannini E: Insulin Resistance: A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 14 (1991) 173-194
21. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM: Insulin Resistance as a Predictor of Age-Related Diseases. *J Clin Endocrinol & Metabolism* 86, 8 (2001) 3574-3578
22. Smiley T, Oh P, Shane LG: The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes – a systematic review. *Can J Cardiol* 17 (2001) 797-805
23. Reaven GM: Banting Lecture 1988: The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37

(1988) 1595-1607

24. D'Agostino RB, Ehrlich J, Stanford W, Schoentgen S, Savage PJ, Rewers M: Insulin Resistance Predicts Coronary Artery Calcification Independent of CVD Risk Factors or Diabetes Status. *Circulation* 106 (2000), P68

25. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF: Insulin sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes: Relationship to cardiovascular risk factors: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 22 (1999) 562-568

26. Hsueh WA, Law R: Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med* 105 (1998) 4S-14S

27. Mykkänen L, Haffner SM, Ronnemaa T: Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular risk factors. *Am J Epidemiol* 146 (1997) 315-321

28. Hannoveraner Konsensusgruppe: Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation. Revidierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Dtsch Med Wochenschr* 124 (1999) 1503-1506

29. Bierwirth RA, Kron P, Lippmann-Grob B, Funke K, Leinhos B, Grüneberg M, Huptas M, Weich KW, Münscher C, Potthoff F: Die TEMPO-Studie: Kostenanalyse in der diabetologischen Schwerpunktpra-

xis und Definition diabetesspezifischer Risikoprofile. *Diab Stoffw* 12 (2003) 83-84

30. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15 (1998) 539-553

31. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M: Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 47 (1998) 1643-1649

32. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 24 (2001) 683-689

33. Biermann E, Rihl J, Standl E: Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes: Die IRIS-Studie. *Diab Stoffw* 11 (2002) 150-158

34. Metzler W, Fischer S, Köhler C, Pistrosch F, Kindel B, Hanefeld M: Insulin resistance and metabolic parameters in type 2 diabetic patients. *Eur J Intern Med* 13 (2002) 108-114

35. Haffner SM, Williams K, Rozek MM, Stern MP: Homeostasis Model Assessment. Insulin Resistance In Relation To 8-Years Of Incidence Of Cardiovascu-

lar Diseases. *Diabetologia* 43 (2000) Suppl 1, A295

36. Henriksson F, Jönsson B: Diabetes: the cost of illness in Sweden. *J Intern Medicine* 244 (1998) 461-468

37. Warner DC, McCandless RR, De Nino LA: Costs of diabetes in Texas. *Diabetes Care* 19 (1992) 1416-1419

38. Ng YC, Jacobs P, Johnson JA: Productivity Losses Associated With Diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 24 (2001) 257-261

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ralph Achim Bierwirth  
Facharzt für Innere Medizin, Diabetologe (DDG)  
Meissenerstr. 12  
45145 Essen

Manuskript eingegangen: 22. 8. 2002  
Manuskript nach Revision angenommen:  
20. 3. 2003