

Gezondheidseconomische aspecten van type 2 diabetes

A. J. Scheen, *Département de Médecine, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU Sart Tilman: Université de Liège, Liège* - L. F. Van Gaal, *Departement Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Edegem* - L. Annemans, *HEDM Research, Vrije Universiteit Brussel, Mechelen*.
Tijdschrift oor Geneeskunde, 15 december 1999, jaargang 55, nummer 24 - pg. 1753-1759

Samenvatting

Type 2 diabetes werd gedurende lange tijd ten onrechte beschouwd als een niet ernstige aandoening. Steeds meer blijkt echter uit de literatuur dat deze ziekte aanzienlijke socio-economische kosten veroorzaakt. Deze worden vooral verklaard door de mogelijke verwickelingen en hun behandeling (directe en indirecte kosten) veeleer dan door de behandeling van de hyperglycemie op zich. In de toekomst zal men daarom grotere aandacht moeten schenken aan een betere preventie van de aandoening, een snellere opsporing van de risicopatiënten en een optimalisering van de eerstelijnsbehandeling, opdat de dure en ernstige verwickelingen kunnen worden vermeden of afgeremd.

Irdeiding

Type 2 diabetes kent een vrij hoge prevalentie (ongeveer 24% van de algemene bevolking) en gaat gepaard met een verhoogde morbiditeit (zowel micro- als macroangiopathie) en een vroegtijdige mortaliteit. In alle geïndustrialiseerde landen geeft de ziekte aanleiding tot hoge socio-economische kosten, niet zozeer vanwege de directe kosten die de behandeling van de hyperglycemie op zich met zich brengt, maar veeleer door de behandeling van de ernstige verwickelingen die vaak langdurige hospitalisaties en soms complexe medische of chirurgische ingrepen vereisen. Deze verwickelingen zijn bovendien verantwoordelijk voor het merendeel van de zogenaamde indirecte kosten, met name kosten veroorzaakt door het verlies van de productiviteit door vroegtijdige invaliditeit of sterfte⁽¹⁻⁴⁾.

De prevalentie van de ziekte neemt voortdurend toe en zij vormt dus een wezenlijk probleem voor de volksgezondheid. Wereldwijd wordt verwacht dat over ongeveer 10 jaar 250 miljoen diabetespatiënten zullen bekend zijn⁽⁵⁾. Een recente schatting van de prevalentie in België in 1998 via bevraging van 186 huisartsen leverde een cijfer op van 3,2%⁽⁶⁾. De prevalentie van ernstige cardiovasculaire verwickelingen (myocardinfarct, angina pectoris en hartfalen) bedroeg volgens deze schatting 21,1%, de prevalentie van cerebrovasculair accident of transiënte ischemische aanval 11%, diabetische voetletsels kwamen voor bij 5% van de patiënten, 1,5% had een amputatie ondergaan, 2% was blind aan één of beide ogen, en 1,5% diende in tweede lijn behandeld te worden voor nefropathie.

Op het ogenblik van de diagnose vertoont in de VS reeds één vierde van de patiënten met diabetes samenhangende verwickelingen⁽⁷⁾. Studies uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk toonden aan dat een type 2 diabeticus jaarlijks gemiddeld 6,5 keer meer uitgeeft aan gezondheidszorgen dan een niet-diabeticus (1979 tegenover 310 £ per jaar) en dat ten minste 10% van het nationaal budget voor de gezondheidszorg naar diabetes zou gaan, waarvan naar schatting 70 à 80% naar type 2 diabetes⁽⁸⁾.

Een analyse van de economische gevolgen van diabetes (zowel type 1 als type 2) in de Verenigde Staten toont voor 1997 een globale directe kostenlast van 44,1 miljard dollar, waarvan bijna 2/3 betrekking had op personen ouder dan 65 jaar (de categorie met het grootste aantal type 2 diabetici). De kosten bestonden voor 2/3 uit hospitalisatiekosten, meestal verbonden aan acute of chronische verwickelingen. De indirecte kosten werden nog hoger geschat, namelijk op 54,1 miljard dollar, waarvan 1/3 werd toegeschreven aan vroegtijdige mortaliteit en ongeveer 2/3 aan tijdelijke of permanente invaliditeit. Op die manier werd de totale kostprijs

geschat op 10 071 dollar per diabeticus per jaar, of 4 maal zo veel als voor een niet-diabeticus (2 669 dollar)⁽⁹⁾. Wat betreft de berekening van de indirecte kosten moet men wel rekening houden met de opkomst van een nieuwe techniek, de zogenaamde 'frictiekosten'-methode. In deze methode worden de kosten verbonden aan absenteïsme lager ingeschat, aangezien men ervan uitgaat dat chronisch zieken binnen afzienbare tijd vervangen worden door andere werknemers zodat de werkelijke kost voor de maatschappij beperkt blijft tot die overgangperiode (de frictieperiode)⁽¹⁰⁾.

Bovendien kunnen de Amerikaanse gegevens niet veralgemeend worden naar andere bevolkingen en is de situatie in Europa wellicht minder dramatisch. Toch liggen de kosten voor type 2 diabetes ongetwijfeld ook erg hoog in de verschillende landen van de Europese Unie, en dus wellicht ook in België. Jammer genoeg bestaan er tot dusver geen specifieke gegevens over de kosten van type 2 diabetes en de verwickelingen in België.

Momenteel loopt, in samenwerking met diabetesverenigingen een grootschalig onderzoek naar de kost van type 2 diabetes en zijn verwickelingen in België! Dit onderzoek past in een grootschalig Europees initiatief waaraan ook Nederland, Frankrijk, Italië, Spanje, Zweden, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk deelnemen. De finale resultaten van dit onderzoek zullen eind 1999 gepubliceerd worden.

Het doel van dit artikel bestaat erin om op een beknopte wijze de belangrijkste mogelijke directe en indirecte kosten voor type 2 diabetes te beschrijven en enkele mogelijkheden aan te reiken om de kosten-batenverhouding van de behandeling van deze ziekte te verbeteren.

Directe kosten

De glycemieverlagende behandeling

De behandeling van type 2 diabetes berust op relatief goed aanvaarde praktijkregels⁽¹¹⁻¹³⁾. De basis van de behandeling bestaat in de eerste plaats uit dieet en lichaamsbeweging. De farmacologische behandeling bestaat voornamelijk uit relatief oude en goedkope orale geneesmiddelen, zoals hypoglycemiërende sulfonamiden (die inwerken op de insulinesecretie) en metformine dat het glucosemetabolisme verbetert via reductie van de glucoseproductie door de lever en een gunstige invloed heeft op de insulinegevoeligheid⁽¹⁴⁾.

Nieuwere geneesmiddelen, zoals acarbose, een selectieve remmer van de intestinale alfa-glucosidasen, hebben nog altijd niet bewezen doeltreffender en/of veiliger te zijn, en de indicatie ervan vanuit een zuiver farmaco-economisch perspectief blijft omstreden.

De veelbelovende thiazolidinedionen (troglitazon, rosiglitazon), nog niet in België beschikbaar, kennen tot op heden nog onvoldoende farmaco-economische evaluaties om hieromtrent reeds een uitspraak te doen⁽¹³⁾.

Insuline komt meestal maar te pas wanneer de orale antidabetica onvoldoende werken, maar kan ook in eerste instantie gebruikt worden na het falen van de maatregelen inzake dieet en lichaamsbeweging. Er dient evenwel benadrukt dat de insulinetherapie duurder is dan de klassieke orale behandeling; ook is men niet zeker dat deze behandeling bij een pas gediagnosticeerde type 2 dieticus doeltreffender is.

Uit de recentelijk gepubliceerde resultaten van de UKPDS-studie blijkt dat met een intensieve suikerverlagende behandeling - ongeacht de manier waarop - zich een significante reductie van microvasculaire verwickelingen voltrekt, maar dat het effect op macrovasculaire verwickelingen zeer beperkt is⁽¹⁵⁾. Enkel in de groep zwaarlijvige diabetici die behandeld werden met metformine werd een significante vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit vastgesteld⁽¹⁶⁾.

Algemeen stelt men vast dat de metabole controle vaak zeer moeilijk te bereiken is en dat de kosten op lange termijn aanzienlijk blijven⁽¹⁷⁾. De redenen voor het op termijn falen van de huidige therapeutische aanpak zijn legio. De patiënt volgt vaak onvoldoende de instructies aangaande dieet en lichaamsbeweging, de orale antidabetica worden soms inadequaat gebruikt of veroorzaken nevenwerkingen en soms schakelt men te laat over op, eventueel te laag gedoseerde, insuline.

Regelmatige controle

Het is noodzakelijk de doeltreffendheid van de behandeling regelmatig te controleren, en dit niet alleen door middel van driemaandelijke doseringen van de geglycosileerde hemoglobinepercentages (HbA1c), maar mogelijk ook door de patiënt zelf regelmatig thuis de glucosurie of de glykemie te laten controleren⁽¹⁸⁾. Dit laatste gegeven is onvermijdelijk bij type 1 diabetes maar is ook nuttig gebleken bij type 2 diabetes, en dit niet zozeer om de behandeling dagelijks te kunnen aanpassen, dan wel om de patiënt meer te betrekken bij zijn behandeling en daardoor de therapietrouw te verhogen.

De ambulante medische controle is relatief eenvoudig en houdt een paar bezoeken per jaar aan de huisarts en/of een diabetoloog in. Bovendien is het aangewezen elke type 2 diabeticus systematisch te controleren op verwickelingen via een jaarlijks onderzoek van de oogfundus, de regelmatige controle van de nierfunctie (dosering van het creatinine in het bloed en opsporen van een micro- of macroalbuminurie) en eventueel het opzoeken van een latente coronaire aandoening.

Er dient opgemerkt dat de jaarlijkse kosten voor deze regelmatige controle van een nietgecompliceerde type 2 diabeticus als erg laag kunnen worden beschouwd, vergeleken met de intensieve behandeling van een ernstige verwickeling (denk bijvoorbeeld aan een myocardinfarct, een geïnfecteerde diabetesvoet of een terminale nierinsufficiëntie).

De behandeling van geassocieerde risicofactoren

In tegenstelling tot type 1 diabetes, is type 2 diabetes zelden een geïsoleerde pathologie; ze maakt eerder een geïntegreerd deel uit van een meer complex metabool syndroom, ook wel syndroom X of 'insulin resistance syndrome' genoemd⁽¹⁹⁾. Dit syndroom omvat diverse pathologieën, zoals diabetes, hypertensie, dyslipidemie, overgewicht, ...⁽¹⁹⁻²¹⁾. Deze vereisen eveneens specifieke behandelingen, wat de globale kosten voor de behandeling doet toenemen. Op die manier krijgen steeds meer type 2 diabetici relatief dure antihypertensieve of hypolipidemische behandelingen die de farmaceutische kosten nagenoeg verdubbelen⁽²²⁾. Deze globale aanpak is echter noodzakelijk en blijkt kosteneffectief^(23, 24), in het bijzonder wanneer men de hoge tol van de coronaire aandoeningen bij type 2 diabetici wil verminderen.

De behandeling van de verwickelingen

Acute verwickelingen zoals ketoacidotische decompensatie of ernstige hypoglykemie zijn bij type 2 diabetes merkelijk minder frequent dan bij type 1 diabetes. Ze vormen dan ook slechts een verwaarloosbaar deel in de globale kosten voor de behandeling van de ziekte.

Type 2 diabetes gaat echter wel gepaard met een hoog vasculair risico dat leidt tot chronische micro- en vooral macroangiopathieën. De coronaire letsels zijn frequent (angor, infarct, aritmie en hartfalen) en kunnen aanleiding geven tot dure interventies en herhaalde hospitalisatie. De kosten aan geneesmiddelen voor de cardiovasculaire verwickelingen bij type 2 diabetici zijn eveneens niet verwaarloosbaar; zij doen de meerkost voor de farmacologische behandeling bij deze patiënten met meer dan de helft stijgen, zoals ook een recent, omvangrijk onderzoek bij Duitse huisartsen uitwees⁽²⁵⁾.

Rekening houdend met de vergrijzing van de bevolking en de toename van de levensverwachting bij diabetici, blijft ook het aantal type 2 diabetici met ernstige microangiopathische aandoeningen toenemen. Zo tonen recente statistische gegevens uit nefrologische centra ook aan dat het absolute aantal terminale nierinsufficiënties die leiden tot dialyse, sterker lijkt te stijgen in de type 2 groep dan bij type 1 diabetes.

Een veel voorkomende verwickeling bij type 2 diabetes is de diabetische voet, veroorzaakt door een sensitieve/motorische en autonome neuropathie en een perifere arteriopathie. Het minste trauma op dit vlak leidt tot een snel evoluerend letsel dat nog ernstiger wordt in geval van infectie. Dit leidt tot langdurige hospitalisaties met dure behandelingen (complexe antibioticatherapie) en zelfs tot amputaties die al dan niet invaliditeit tot gevolg hebben. De kosten voor de behandeling van een diabetesvoet met verwickelingen liggen erg hoog, terwijl algemeen wordt erkend dat eenvoudige preventieve maatregelen de incidentie van deze verwickeling merkbaar kunnen verminderen^(26, 27).

Tot slot moet men ook nog denken aan op het eerste gezicht minder voor de hand liggende verwickelingen. Zo werd in vergelijking met controleproefpersonen, een toegenomen prevalentie voor depressies genoteerd bij type 2 diabetici ⁽²⁸⁾. Dit heeft, naast de kost voor de behandeling van de depressie, eventueel ook als resultaat dat de diabetesbehandeling niet meer zo strikt wordt opgevolgd, met alle gevolgen vandien.

Indirecte en onmeetbare kosten

De indirecte kosten zijn voornamelijk verbonden aan het verlies van de productiviteit en hangen vooral af van het optreden van verwickelingen, die vroegtijdige mortaliteit en invaliditeit met zich brengen. Vermits type 2 - diabetes vaak pas op latere benijd optreedt, zal, indien men de eerder vermelde frictiekostenmethode hanteert, de impact van deze kosten lager liggen dan wat sommige studies in het verleden vooropselden. Toch mogen de onrechtstreekse kosten niet verwaarloosd worden, gezien de groeiende sociale rol van de derde leeftijd (zoals bijvoorbeeld oppas voor kleinkinderen, enz ...). Ook dient men rekening te houden met de onmeetbare kosten die verbonden zijn aan een verminderde levenskwaliteit ^(3, 27, 29). Men kan daarbij denken aan de psychologische, familiale en sociale weerslag die diabetes tot gevolg heeft, ongeacht of het gaat om de langdurige behandeling ervan, de dagelijkse veeleisende controle of het optreden van verwickelingen die eventueel tot invaliditeit kunnen leiden. Volgens de gezondheidseconomische theorie kan men de ernst en impact van deze elementen meten aan de hand van de betalingsbereidheid van de patiënt om van zijn ziekte verlost te worden ⁽³⁰⁾. Voor type 2 diabetes zijn hierover nog geen studies gepubliceerd.

Mogelijke verbeteringen

Er bestaan talrijke mogelijkheden om de rendabiliteit van de behandeling van type 2 diabetes te verbeteren. Ze bestaan er voornamelijk in de kosten verbonden aan het optreden van de ernstige en dure verwickelingen te verminderen. Dit doel kan enkel worden verwezenlijkt door in de eerste plaats meer te investeren in een betere preventieve behandeling van de ziekte, via betere informatie. Deze strategie houdt dus een verschuiving van de prioriteiten in; deze verschuiving is noodzakelijk (en wellicht rendabel) als men de enorme kosten, verbonden aan laattijdige verwickelingen van de ziekte, wil verminderen ⁽³¹⁾.

Preventie en opsporing bevorderen (primaire preventie)

Het optreden van type 2 diabetes kan door middel van aangepaste maatregelen inzake dieet en lichaamsbeweging vertraagd en zelfs voorkomen worden. Deze maatregelen zijn een combinatie van een verminderde calorieaanvoer en meer lichaamsbeweging, in het bijzonder bij personen met een familiale voorgeschiedenis van type 2 diabetes ⁽³²⁾.

Type 2 diabetes wordt vaak laat vastgesteld, als er al verwickelingen opgetreden zijn ⁽³³⁾. De ziekte moet dus bij de risicopersonen vroeger worden opgespoord en best op een systematische manier (familiale type 2 diabetes, niet-recente obesitas, vooral van het androïde type ⁽³⁴⁾, antecedenten van zwangerschapsdiabetes, ...).

Eerstelijnszorg optimaliseren (secundaire preventie)

De overgrote meerderheid van de type 2 diabetici wordt behandeld in de eerste lijn. Jammer genoeg is de behandeling niet altijd optimaal en blijven talrijke patiënten lijden aan een chronische hyperglycemie. De kostenbaten-verhouding voor een minder goede behandeling ligt veel hoger dan die voor een optimale behandeling ^(15, 27).

Het is daarom belangrijk systemen te ontwikkelen die een betere samenwerking tussen huisartsen en specialisten beogen om zodoende de kwaliteit van de behandeling en de opvolging van de type 2 diabetici te verbeteren ^(31, 35). Deze strategie zou moeten leiden tot een beter gebruik van de beschikbare middelen inzake preventie, behandeling of controle, zodat de kwaliteit van de metabole controle kan worden verbeterd en de incidentie en de ernst van de verwickelingen verminderd ⁽¹⁵⁾.

In dat kader is het nuttig de resultaten van een pilootproject in de regio van Amsterdam bij 350 type 2 diabetici te vermelden. Door een nauwe samenwerking tussen de diabetoloog en de huisarts verbeterde de glycemische controle (via een meer intensieve behandeling, zonder het aantal hypoglykemieën te verhogen), en werden de risicofactoren voor ernstige verwickelingen beter opgevangen ⁽³⁶⁾.

Ernstige complicaties vermijden (tertiaire preventie)

Eenmaal de evolutie van de patiënt in de richting van complicaties werd vastgesteld, kunnen ernstige complicaties worden vermeden door een betere secundaire preventie gecombineerd met een tertiaire preventie.

Er werd een model opgesteld op basis van de resultaten van het Amerikaans onderzoek 'Diabetes Control and Complication Trial' (DCCT, uitgevoerd bij type 1 diabetes). Dit model werd toegepast bij patiënten met type 2 diabetes, ouder dan 50 jaar, om de gevolgen na te gaan van een intensieve behandeling met als doel het HbA1c met 2% te verminderen (bijvoorbeeld van 9 naar 7%)⁽³⁷⁾. Het model werd toegepast in de VS en voorspelt voor deze groep mensen dat de intensieve behandeling het totaal aantal gevallen van blindheid, nierinsufficiëntie en amputatie in de VS respectievelijk met 764 000, 187 000 en 556 000 zou doen dalen ten opzichte van de oorspronkelijke situatie. Bovendien zou de gemiddelde levensverwachting van deze bevolkingsgroep toenemen met 1,3 jaar en, rekening houdend met de verhoogde levenskwaliteit⁽³⁸⁾, met ongeveer 2 QALY (Quality-Adjusted Life Years). De kosten-batenverhouding van de intensieve behandeling van type 2 diabetes werd geschat op 16 000 USD per QALY, wat als kosteneffectief kan beschouwd worden. Als men daarenboven ook rekening houdt met de mogelijke positieve gevolgen van de vermindering van de glycemie op de problematiek van de cardiovasculaire aandoeningen daalt de kostenbatenverhouding van 16 000 naar minder dan 12 000 USD/QALY⁽³⁷⁾.

Rekening houdend met de hoge prevalentie van de coronaire morbiditeit en mortaliteit bij type 2 diabetici, zou bijzondere aandacht moeten uitgaan naar de coronaire aandoeningen, niet alleen via controle van de glykemie, maar ook via het ingrijpen op de andere geassocieerde risicofactoren, met name dyslipidemie, arteriële hypertensie, obesitas en tabagisme⁽¹⁹⁻²¹⁾. Een Belgische studie wees uit dat de kosteneffectiviteit van een preventieve behandeling met statinen vooral gunstig is bij patiënten met meerdere risicofactoren en bij type 2 diabetici⁽²³⁾. De UKPDS-studie toonde aan dat de daling van de systolische bloeddruk met 10 mmHg en van de diastole met 5 mmHg bij hypertensieve type 2 diabetici het risico op micro- en macrovasculaire complicaties met 32% vermindert⁽³⁹⁾, en bovendien nagenoeg tot een netto besparing voor het gezondheidszorgsysteem leidt⁽²⁴⁾.

De preventie van ernstige microangiopathische complicaties lijkt eenvoudiger⁽³⁾. Door een regelmatige oftalmologische opvolging is het mogelijk om, vanaf het ogenblik dat letsels optreden, een vroegtijdige behandeling door fotocoagulatie met laserstralen in te stellen waardoor de retinopathie kan worden gestabiliseerd en de gezichtsscherpte behouden. Op die manier worden ingewikkelde chirurgische ingrepen vermeden (vitrectomie, ...).

Personen met een risico op een ernstige nefropathie (opgespoord via het optreden van microalbuminurie, en zelfs macroproteïnurie) moeten een aantal bijzondere aanbevelingen opvolgen, zoals het vermijden van nefrotoxische substanties, en behandeld worden met ACE-remmers, ook al is het door de literatuur aangevoerde bewijs nog altijd niet zo overtuigend voor type 2 diabetes als voor type 1 diabetes⁽⁴⁰⁾.

Ten slotte vereist ook het risico van diabetische voet, op te sporen door een eenvoudig klinisch onderzoek (distale ongevoeligheid, deformaties, abnormale drukzones geobjectiveerd door eeltplekken), bijzondere preventiemaatregelen om perforerende plantaire ulcera te voorkomen. Deze kunnen immers aanleiding geven tot ernstige infecties en amputaties⁽²⁶⁾. Vanwege de kosten voor een diabetische voet zouden vooral op dit gebied eenvoudige handelingen moeten leiden tot een betere rendabiliteit op korte termijn. Vanuit dit standpunt is het merkwaardig te moeten vaststellen dat in ons land de orthopedische schoenen enkel worden terugbetaald aan diabetici met reeds een gedeeltelijke amputatie, terwijl dit juist in een veel eerder stadium, bij personen met zogenoemde risicovoeten, het geval zou moeten zijn.

Besluit

Type 2 diabetes houdt aanzienlijke economische kosten in, die nog zullen toenemen door de stijgende prevalentie van de ziekte en de vergrijzing van de bevolking.

Vanwege de omvang van de problematiek is het uiteraard noodzakelijk prioriteiten te leggen, bijvoorbeeld door zich te concentreren op de interventies bij bepaalde subgroepen van patiënten die het meest vatbaar zijn voor een meer intensieve behandeling.

De kostenbeheersing zou verwezenlijkt moeten worden door een optimaal gebruik van de beschikbare middelen. Er worden nog te weinig onderzoeken gevoerd naar de kostimplicaties van type 2 diabetes, en naar de kosten-batenverhouding bij de behandeling van type 2 diabetes. De thans beschikbare resultaten zijn om methodologische redenen moeilijk vergelijkbaar en ook moeilijk van het ene land naar het andere te vertalen vanwege de verschillende manieren waarop de behandeling van deze bijzonder heterogene ziekte wordt georganiseerd^(3, 27, 41). Rekening houdend met het grote aandeel van de verwickelingen in de globale kosten, spreekt het voor zich dat men zich voornamelijk moet toespitsen op de preventie van ernstige verwickelingen⁽²⁷⁾. Betere informatie voor de diabetici, het paramedisch personeel en de artsen is noodzakelijk. De aandoening werd al te lang en ten onrechte door de gezondheidszorg miskend.

Literatuur

1. KROSNICK A. Economic impact of type 2 diabetes mellitus. *Prim Care* 1988; 15: 423-432.
2. SONGER TL. The economic costs of NIDDM. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 389-404.
3. JÓNSSON B, KRANS HM. The social and cost implications of type II diabetes. A seminar in print, *Pharmaco Economics* 1995; 8 (Suppl 1): 1-94.
4. SCHEEN AJ, LEFÈVRE P.J. Pharmaco-economie du diabète type 2. *Rev Med Liège* 1998; 53: 285-289.
5. BENNET PH, BOGARDUS C, TUOMILEHTO J, ZIMMET P. Epidemiology and natural history of NIDDM: nonobese and obese. In: Alberti KG, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. *International textbook of diabetes mellitus* (Vol 2). Chichester: John Wiley & Sons, 1992: 147-176.
6. HEDM report. An estimate of the prevalence of type 2 diabetes in Belgium. January 1999. Editor: HEDM, L. Annemans.
7. DAGOGO-JACK S, SANTIAGO W. Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1802-1817.
8. ALBERTI KG. The costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus (editorial). *Diabet Med* 1997; 14: 7-9.
9. American Diabetic Association. Socioeconomic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. *Diabetes Care* 1998; 21: 296-309.
10. KOOPMANSCHAP M, RUTTEN F. A practical guide for calculating indirect costs of disease. *PharmacoEconomics* 1996; 10: 460-466.
11. ALBERTI KG, GRIES FA, JERVELL J, KRANS HM. A desktop guide for the management of non-insulindependent diabetes mellitus (NIDDM): an update. European NIDDM Policy Group. *Diabet Med* 1994; 11: 899-909.
12. RIDDLE MC. Tactics for type 1 diabetes. *Endocrin Metab Clin North Am* 1997; 26: 659-677.
13. SCHEEN AJ, LEFÈVRE PJ. Oral antidiabetic agents. A guide to selection. *Drugs* 1998; 55: 225-236.
14. COSTA B, ARROYO J, SABATÉ A. The economics Of pharmacotherapy for diabetes mellitus. *PharmacoEconomics* 1997; 11: 139-158.
15. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
16. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UK-P13S 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
17. GILMER TP, O'CONNOR PJ, MANNING WG, RUSH WA. The cost to health plans of poor glycaemic control. *Diabetes Care* 1997; 20: 1847-1853.
18. BUYSSCHAERT M, MAES M, HERMANS MP. Traitement et contrôle glycémique de 1 200 diabétiques inscrits dans les conventions INAMI „diabète“. *Acta Clin Belg* 1997; 52: 211-218.
19. SCREEN AJ. Insulin resistance syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease. *Acta Clin Belg* 1996; 51: 65-69.
20. VAN GAAL LF, RILLAERTS E, CRETEN W, DE LEEUW I. Relationship of body fat distribution pattern to atherogenic risk factors in NIDDM. Preliminary results. *Diabetes Care* 1988; 11: 103-106.
21. VAN GAAL LF, VANSANT GA, DE LEEUW I. Upper body adiposity and the risk of atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 1989; 8: 504-514.
22. PASSA P, GIRAUD S. Le coût du traitement de l'hypertension artérielle associée au diabète. *Diabète Metab* 1993; 19 (5 Suppl): 523-527.
23. MULS E, VAN GANSE E, CLOSON MC. Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary heart disease: comparison between Belgium and the United States of a projected risk model. *Atherosclerosis* 1998; 137 Suppl: S111-S116.
24. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKIDS 40. *BMJ* 1998; 317: 720-726.
25. RATHMANN W, HAASTERT B, ROSEMAN JM, GRIES FA, GIAM G. Prescription drug use and costs among diabetic patients in primary health care practices in Germany. *Diabetes Care* 1998; 21: 389-397.
26. RAGNARSON-TENNVALL G, APELQVIST J. Cost-effective management of diabetic foot ulcers. A review. *PharmacoEconomics* 1997; 12: 42-53.
27. LEESE B. Diabetes mellitus and the St Vincent Declaration. The economic implications. *PharmacoEconomics* 1995; 7: 292-307.
28. AMATO L, PAOLISSO G, CACCIATORE F, et al. Noninsulin-dependent diabetes mellitus is associated with a greater prevalence of depression in the elderly. The Osservatorio Geriatrico of Campania Region Group. *Diabetes Metab* 1996; 22: 314-318.
29. TESTA M, SIMONSON DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA* 1998; 280: 1490-1496.
30. BALA MV, MAUSKOPF JA, WOOD LL. Willingness to pay as a measure of health benefits. *PharmacoEconomics* 1999; 15: 9-18.
31. SCHEEN AJ. Comment je traite... un patient diabétique du type 2: le projet „DREAM“ pour une meilleure collaboration médecin généraliste - médecin spécialiste. *Diabetes Reinforcement of Adequate Management. Rev Med Liège* 1998; 53: 58-62.
32. UUSITUPA M, VAN GAAL L. Early intervention in obesity: implications for impaired glucose tolerance and type 11 diabetes (editorial). *Eur J Clin Invest* 1998; 28 suppl 2 :1.
33. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention. The costeffectiveness of screening for type 2 diabetes. *JAMA* 1998; 280: 1757-1763.
34. VAN GAAL LF. The „endocrine“ dysmetabolism of visceral obesity. Lessons from exercise research. *Eur J Med* 1993; 2: 195-198.
35. SUSMAN JL, HELSETH LD. Reducing the complications of type 11 diabetes: a patient-centered approach. *Am Fam Physician* 1997; 56: 471-480.
36. DE SONNAVILLE JJ, BOUMA M, COLLY LP, DEVILLE W, WUKEL D, HEINE RJ. Sustained good glycaemic control in NIDDM patients by implementation of structured care in general practice: 2-year follow-up study. *Diabetologia* 1997; 40: 1334-1340.
37. EASTMAN RC, JAVITT JC, HERMAN WH, et al. Model of complications of NIDDM. 11. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997; 20: 735-744.
38. LEAN ME, POWRIE JK, ANDERSON AS, GARTHWAITE PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7: 228-233.
39. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 29. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
40. LE PEN C, PETMEAN P, LÉVY P, HANNEDOUCHE T. L'évaluation économique de l'apport du captopril dans le traitement de la néphropathie diabétique: une approche coût-efficacité. *Néphrologie* 1996; 17: 321-326.
41. GULLIFORD MC. Design of cost-effective packages of care for non-insulin-dependent diabetes mellitus. Defining the information needs. *Int J Technol Assess Health Care* 1997; 13: 395-410.

Correspondentieadres: Prof. Dr. L. F. Van Gaal, Dienst Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem.