

Évaluation de l'impact budgétaire de l'application des recommandations de bonne pratique dans le diabète de type II en France

Assessment of the macroeconomic impact of treatment guidelines in type II diabetes mellitus in France

J.-P. MARISSAL, J.-C. SAILLY, D. CRAINICH, T. LEBRUN

CRESGE-LABORES (URA-CNRS 362), Université Catholique de Lille, 1, rue Norbert-Segard, BP 109, 59016 Lille Cedex.
Email : contact@cresge.fr (Tirés à part : J.-P. Marissal).

Background: Type II diabetes mellitus is associated with an increasing prevalence and incidence, and with a heavy economic burden in Western countries. As a consequence, health authorities consider that avoidance or delay of occurrence of diabetes-related micro- and macroangiopathic complications is a public health priority, leading to the definition of treatment guidelines. The aim of the study was to assess the macroeconomic impact of the application of the French guidelines.

Methods: Etiologic cost ratios.

Results: Our results conclude that 10% decrease in body mass index (BMI) among overweight patients, smoking cessation, initiation to undertake a preventive treatment with low-dose aspirin, initiation to undertake or intensify blood pressure control, initiation to undertake or intensify lipidic control, and shift to biguanides among overweight patients are factors associated with significant benefits (avoided costs) which compensate for the increase in treatment costs. The main beneficial strategies are, in decreasing order, initiation to undertake a preventive treatment with low-dose aspirin, smoking cessation, and control of BMI.

Conclusion: Our results support interest in reinforcing the application of current treatment guidelines for type II diabetes mellitus.

Diabetes mellitus. Complications. Guidelines. France. Cost. Benefit.

Position du problème : Le diabète de type II constitue un important problème de santé publique qui se caractérise par une augmentation continue de la prévalence et de l'incidence, ainsi que par un poids économique fort par le biais du développement des complications micro- et macroangiopathiques. Une priorité des autorités sanitaires est alors de réduire ou retarder l'émergence des complications du diabète, afin de compenser l'accroissement escompté des dépenses de santé liées au diabète de type II consécutif à l'augmentation du nombre de patients dans les décennies à venir. À cette fin, un certain nombre de pays ont élaboré des recommandations concernant le traitement et le suivi des patients diabétiques de type II. L'objectif de l'étude est d'évaluer les coûts et les bénéfices (exprimés en coûts de morbidité évitée) associés à une meilleure application des recommandations édictées en France.

Méthode : Elle se fonde sur une modélisation sur une durée de suivi de 10 ans de la population diabétique, à partir de la méthode des ratios de coût induit.

Résultats : Les résultats montrent que la réduction de 10 % de la surcharge pondérale, l'arrêt du tabagisme, la mise en œuvre d'un traitement préventif par aspirine, l'initiation ou l'intensification du

contrôle tensionnel, l'initiation ou l'intensification du traitement de la dyslipidémie et l'initiation d'un traitement par biguanides chez les diabétiques avec surcharge pondérale sont associés à des bénéfices (coûts évités) qui compensent les coûts de traitement qui leur sont associés. Les stratégies dégageant le solde excédentaire le plus élevé sont, par ordre décroissant : le traitement préventif par aspirine, l'arrêt du tabagisme et la baisse de l'indice de masse corporelle chez les patients présentant un surpoids.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que l'intensification de l'application des recommandations de bonne pratique dans le champ du diabète de type II est justifiée sur un plan économique.

Diabète de type II. Complications. Recommandations. France. Coût. Bénéfices.

INTRODUCTION

Le diabète de type II représente un important facteur de croissance des dépenses de santé en France. Une étude réalisée par l'Échelon National du Service Médical a ainsi estimé le recours aux soins des personnes traitées par au moins un traitement pharmacologique du diabète en France à 5,1 milliards d'euros en 2000, contre un montant évalué à 4,9 milliards d'euros deux ans plus tôt [1]. Le coût du diabète connaît donc une croissance forte (+ 8,4 %/an), du fait principalement du recours aux soins ambulatoires (+ 10,8 %/an). Un tel constat s'explique autant par un accroissement de l'intensité de la prise en charge (le coût moyen par diabétique traité augmente dans le même temps de 3,1 %) que par un accroissement constant de la population diabétique (+ 3,2 %/an).

Face au défi que représente la gestion de cette « épidémie » pour le système de santé et les organismes de protection sociale, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) a édicté un certain nombre de recommandations de bonne pratique clinique. L'objectif est ici d'améliorer le suivi des diabétiques afin de réduire ou de retarder la survenue des complications liées au diabète de type II. Ainsi, l'ANAES recommande des actions visant à accroître le contrôle de la tension artérielle, de la glycémie et du cholestérol et à promouvoir le traitement prophylactique par aspirine. Elle encourage également le contrôle de la surcharge pondérale et la sortie du tabagisme chez les personnes diabétiques.

Il est naturellement attendu de ces mesures qu'elles contribuent à accroître le coût de prise en charge du diabète supporté par les organismes de protection sociale. On peut également s'attendre à ce que de telles mesures exercent un effet sur la

survenue des complications du diabète par le biais d'un meilleur contrôle des facteurs de risque (tension artérielle, contrôle lipidique, etc.) dans la population diabétique.

L'objet de cet article consiste à mettre en évidence l'impact budgétaire de la mise en œuvre des recommandations de l'ANAES se rapportant à la prise en charge des diabétiques de type II pour les organismes de protection sociale. Ce travail part de la proposition que l'application des recommandations de l'ANAES représente un investissement sur le long terme (coût d'investissement) exerçant des effets différés dans le temps en termes de moindre coût des complications. Il se fonde sur les enseignements de la littérature épidémiologique et médicale montrant que la prise en charge de certains facteurs de risque permet de réduire de manière significative la survenue de complications liées au diabète.

Pour ce faire, nous développons dans un premier temps un modèle de mesure des conséquences budgétaires fondé sur la méthode des ratios de coût induit. Nous présentons ensuite les données d'origines diverses (économiques, épidémiologiques, médicales, comportementales) utilisées dans le modèle d'impact budgétaire. Les résultats obtenus sont enfin discutés à l'aune des limitations imposées par la méthode mise en œuvre et les données à disposition.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

LE MODÈLE

L'estimation des conséquences budgétaires de l'application des recommandations de l'ANAES se fonde sur la méthode des ratios de coût induit, dont nous donnons ici une présentation.

Soit i ($i = 1, \dots, n$), un ensemble de maladies dont l'occurrence est affectée par le facteur de risque sous étude, RF , la population présentant le facteur de risque (le diabète de

type II, l'hypertension, etc.), NRF , la population exempte du facteur de risque, et C_i , le coût associé à la pathologie i . Le coût attribuable au facteur de risque est alors donné par :

$$CT_{RF} = \sum_i C_i \times \frac{\alpha \times [RR_i(RF \text{ versus } NRF) - 1]}{\alpha \times [RR_i(RF \text{ versus } NRF) - 1] + 1}, \text{ où}$$

α est la prévalence du facteur de risque en population générale et RR_i représente le risque relatif de complication associé au facteur de risque.

Le diabète de type II présente ici un double statut : celui d'une pathologie à part entière dans le cadre de laquelle nous allons étudier l'effet d'une meilleure prise en charge des cofacteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, surpoids et obésité, dyslipidémie, etc.) et celui d'un facteur de risque dont nous allons voir qu'il a des effets directs sur l'occurrence des pathologies micro- et macroangiopathiques par le biais d'un traitement adapté.

En supposant constants le coût de la complication (C_i) et le niveau d'exposition au risque de complication dans la population exempte du facteur de risque, le coût total attribuable au facteur de risque (CT_{RF}) dépend de l'évolution de la prévalence du facteur de risque et du risque de contracter la maladie chez les personnes présentant le facteur de risque :

$$\delta CT_{RF} = \sum_i C_i \times \left(\frac{(\delta\alpha + \delta) P_i(RF) \times [(P_i(RF)/P_i(NRF)) - 1]}{[\alpha \times [(P_i(RF)/P_i(NRF)) - 1] + 1]^2} \right),$$

où $P_i(RF)$ (respectivement, $P_i(NRF)$) représente le niveau d'exposition au risque de complications dans la population présentant (respectivement, ne présentant pas) le facteur de risque.

Les recommandations sur le traitement et le suivi des diabétiques de type II peuvent, à ce niveau, s'interpréter comme la volonté de réduire le coût attribuable au diabète de type II par le biais d'une réduction de $P_i(RF)$, le risque de contracter la maladie i dans la population présentant le facteur de risque.

Dans ce contexte, les recommandations combinent un ensemble de stratégies concernant :

- 1) le contrôle de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), de la pression artérielle systolique et diastolique (HYP), du niveau de cholestérol (CHO) et de l'indice de masse corporelle (IMC) ;
- 2) l'arrêt du tabagisme (SMO) ;
- 3) ainsi que la mise en route d'un traitement préventif par aspirine chez les diabétiques de type II présentant un risque cardiovasculaire élevé (ASA), soit : $\delta Pi(RF) = r(HbA_{1c}, HYP, CHO, IMC, SMO, ASA)$ (Eq. 1).

Il est maintenant reconnu qu'un niveau d' HbA_{1c} inférieur à 6,5 %, qu'un contrôle tensionnel strict ($\leq 140/80$ mmHg) et que la baisse du niveau de cholestérol sont associés à une réduction significative du risque de complications du diabète.

L'effet d'une baisse de la surcharge pondérale est moins évident. Bien que l'existence d'un effet direct sur l'occurrence des complications du diabète est sujet à débat [2], l'impact indirect d'une baisse de l'indice de masse corporelle sur les niveaux de pression artérielle et de cholestérol est bien documenté (fig. 1), ce qui aboutit à réécrire le modèle de la manière suivante :

$$\delta Pi(RF) = r(HbA_{1c}, HYP, CHO, IMC, SMO, ASA) \text{ (Eq. 1a)}$$

$$HYP^* = h(\delta IMC) \text{ (Eq. 1b)}$$

$$CHO^* = c(\delta IMC) \text{ (Eq. 1c)}$$

DONNÉES

Prévalence des complications du diabète et des facteurs de risque

Les données de prévalence des facteurs de risque en population générale sont tirées de l'échantillon Santé & Protection Sociale de l'Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé (IRDES) (hypertension, tabagisme ; données non publiées), de la monographie de Selke *et al.* [3] pour la dyslipidémie et de l'étude en population générale ObéPi [4] pour la prévalence de l'obésité, estimée sur la base d'un IMC supérieur ou égal à 28 kg/m² (28 %) selon les critères recommandés par l'ANAES. Les données de prévalence des complications du diabète sont tirées de l'échantillon Santé & Protection Sociale (cataracte, rétinopathie diabétique, AVC, infarctus du myocarde), de l'étude de McDonagh *et al.* [5] (insuffisance cardiaque) et d'un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales [6] (insuffisance rénale chronique terminale (IRCT)).

Prévalence des facteurs de risque dans la population diabétique

Nous ne disposons pas à l'heure actuelle de données représentatives au plan national mesurant la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire (surpoids et obésité, tabagisme, hypertension, dyslipidémie) dans la population des diabétiques de type II. Nous nous sommes donc fondés sur un ensemble de travaux épidémiologiques conduits au niveau régional par les Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) et les Unions Régionales des Médecins Libéraux (URML) [7-13] au titre du programme de santé publique sur le diabète de type II (tableau 1). Cette méthode a été jugée préférable à un recueil de données à partir de l'enquête Santé et Protection Sociale, dans la mesure où une telle approche aurait butté sur des problèmes d'insuffisance du nombre de cas concernés.

Cependant, le caractère non exhaustif des régions couvertes par ces analyses nous a également conduits à rechercher un algorithme permettant d'affecter des données disponibles pour certaines régions (Île-de-France, Pays de Loire, Picardie, Nord-Pas-de-Calais) aux régions non couvertes par les analyses épidémiologiques.

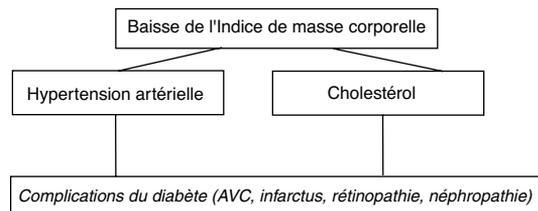


FIG. 1. — Mesure de l'effet indirect d'une perte de poids sur les complications du diabète.

TABLEAU I. — Données d'études régionales sur la prévalence des facteurs de risque dans la population diabétique.

	Étude Diabcare chez les patients hospitalisés, 1998 (*)				Études conduites par les URCAM et URML				
	Classes	Nord-Pas-de-Calais (N = 506)	France entière (*) (N = 4 558)	Classes	Ile-de-France [10] (N = 1 590)	Pays de Loire [9] (N = 600)	Nord-Pas-de-Calais [11] (**)	Picardie [12] (**)	France entière [7, 8] (**)
Âge (ans)	16-35	3,6 %	2,3 %	< 40	1,9 %		2,8 %	2,3 %	2,2 %
	36-55	36,1 %	29,2 %	40-49	13,8 %		34,7 %	31,3 %	29,9 %
	56-75	49,3 %	55,8 %	50-59	34,1 %		34,7 %	31,3 %	29,9 %
	> 75	11,0 %	12,7 %	≥ 60	50,3 %		62,5 %	66,4 %	67,9 %
IMC	< 26	22,8 %	32,3 %	< 25	18,9 %				
	26-30	23,5 %	25,3 %	25-28	23,7 %				
	> 30	53,7 %	42,5 %	≥ 28	57,4 %	57,0 %			
Tabac	Oui	14,4 %	13,5 %	Oui	19,7 %	13,0 %			
HTA (mmHg)	PAS > 140 et/ou PAD > 90	37,4 %	37,2 %	PAS > 140 et/ou PAD > 90	30,0 %	66,0 % (***)			
	% non traités	24,4 %	29,6 %	% non traités	21,8 %				
	% traités équilibrés	27,3 %	29,2 %	% traités équilibrés	57,1 %				
Hypercholestérolémie	% non traités	73,0 %	68,5 %						
	% traités équilibrés	35,5 %	33,7 %						
Patients avec surpoids traités par sulfamides seuls					33,7 %				
Patients exempts de complications					68,4 %	60,0 %			

IMC : indice de masse corporelle. HTA : hypertension artérielle. (*) Hors Corse et Auvergne. (***) Données tirées des Caisses d'Assurance Maladie. (***) Patients avec hypertension diagnostiquée.

Ainsi, sous l'hypothèse que le comportement de chaque région en matière de respect des recommandations constitue un indicateur de la prévalence des facteurs de risque dans la population diabétique, nous avons réalisé une classification hiérarchique ascendante des différentes régions françaises à partir des données de remboursement d'actes de biologie et d'examen (ECG de repos, bilan visuel) publiées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) [14, 15]. Trois profils régionaux ont ainsi été définis :

- un premier groupe (A) de 3 régions (Basse et Haute Normandie, Rhône-Alpes) caractérisé par une forte croissance des prescriptions de dosages biologiques (créatinine : + 5,8 % par an, micro-albuminurie : + 18,2 %, cholestérol total : + 5,2 %, triglycérides : + 5,2 %) ;

- un deuxième groupe (B) de 7 régions (Île-de-France, Nord-Pas-de-Calais, Lorraine, Alsace, Midi-Pyrénées, Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur) présentant une évolution comparable à la moyenne nationale mais avec une croissance inférieure des prescriptions d'HbA_{1c} par rapport au groupe A, ce qui s'explique par des niveaux initiaux de prescription plus élevés dans le groupe B ;

- un troisième groupe (C) rassemblant les autres régions françaises, caractérisées par un rythme de croissance comparable à la moyenne nationale et des niveaux de départ inférieurs aux autres groupes.

La prévalence de l'obésité modérée à sévère telle que définie par l'AFSSAPS et l'ANAES (IMC ≥ 28 kg/m²) semble comparable d'une région à l'autre. La prévalence du tabagisme varie de 13 % dans l'étude de l'URCAM Pays de Loire [7] (région du groupe C) à 19,7 % dans l'étude de l'URCAM Île-de-France [8] (région du groupe B). Par absence de données concernant le groupe A, nous faisons deux hypothèses : une première hypothèse de prévalence à 13 % et une seconde à 20 %.

Ne disposant de données de prévalence de la dyslipidémie ou de l'hypertension non traitées ou traitées mais non régulées que dans le cas de l'Île-de-France, nous extrapolons ces données aux trois groupes de régions. Enfin, l'étude de l'URCAM d'Île-de-France estime la prévalence des patients avec surpoids traités par sulfamides seuls à 33,7 %, chiffre que nous retenons dans le travail.

Risques relatifs et odd-ratios

Nous avons effectué une recherche bibliographique sur les moteurs de recherche PubMed et ScienceDirect afin d'identifier les travaux épidémiologiques traitant des facteurs de risque des pathologies retenues dans l'étude. Nous avons retenu les études transversales ou de cohorte sur populations non sélectionnées réalisant des analyses multivariées contrôlant au moins trois cofacteurs.

L'étude UKPDS [16] montre que la pression artérielle systolique est un facteur de risque de rétinopathie diabétique, tandis qu'Okudaira *et al.* [17] insistent sur le rôle joué par la pression artérielle diastolique sur le risque de rétinopathie proliférante. Nous retenons les estimations tirées de l'étude UKPDS dans la suite du travail, dans la mesure où elle se fonde sur une population d'origine caucasienne.

Toutes les études démontrent l'impact du diabète sur le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Folsom *et al.*

[18] estiment un risque relatif de premier AVC ischémique de 2,22 (1,5 – 3,2) dans une population d'âge moyen, ce qui est confirmé dans des populations de structures d'âge différentes [19, 20]. Nous retenons les résultats de l'étude de Folsom *et al.*, du fait de la comparabilité de la structure d'âge de l'échantillon (45 à 64 ans à l'inclusion) et de ce que l'on sait de l'âge moyen au diagnostic de diabète de type II. La corrélation entre hypertension et risque d'AVC est vérifiée dans des populations jeunes [19, 21, 22], mais pose question dans les populations plus âgées. Pour notre part, nous retenons les estimations de l'étude PROCAM [19], soit 2,37 (1,20 – 4,71), pour des motifs comparables. Aucun lien n'est trouvé entre les AVC, d'une part, et l'IMC [23, 24] ou le cholestérol total [25].

Les études soulignent l'impact du diabète sur la morbidité cardiovasculaire, quels que soient le sexe [26, 27] ou la structure d'âge [27-29] des populations. Nous retenons, pour notre part, les résultats de la Camerano Study [30], soit : 2,01 (1,07 – 3,76). L'hypertension accroît le risque d'infarctus du myocarde dans l'étude MONICA Augsburg [31] (2,0 (1,2 – 3,5)) et d'insuffisance cardiaque dans l'étude PRIME [26] (1,67 (1,14 – 2,44)). Le surpoids est également un facteur de risque de maladie coronarienne dans l'étude de Framingham [32]. Enfin, toutes les études retenues, hormis la Camerano Study, montrent une corrélation entre le niveau de cholestérol total et la survenue de maladies cardiovasculaires chez des populations d'âge moyen [33]. Ainsi, nous retenons les résultats de l'étude de Rotterdam [34], montrant un surcroît de risque de maladie coronarienne associé à un cholestérol total supérieur à 7 mmol/L (hommes : 1,88 (1,06 – 3,33), femmes : 3,15 (1,54 – 6,42)).

Le diabète accroît le risque d'insuffisance rénale chronique de 2,1 (1,3 – 3,3) chez Hsu *et al.* [35] à 9,0 (7,4 – 11,0) pour l'IRCT d'origine diabétique dans l'étude du MRFIT [36], estimations que nous retiendrons dans notre travail. Hsu *et al.* montrent qu'un niveau d'HbA_{1c} supérieur à 6 % accroît de manière significative le risque de néphropathie, ce qui est confirmé par l'étude ABCD [37]. Un niveau de cholestérol total élevé est également considéré comme un facteur de risque d'IRCT chez Hsu *et al.* Aucun effet significatif de l'hypertension et de l'IMC n'a été relevé.

Données de coût

Le coût des complications (*tableau II*) est évalué à partir de deux méthodes. Pour ce qui concerne les pathologies entrant dans les trente affections de longue durée (AVC, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, néphropathie), nous repreneons les données de Fender *et al.* [38] sur la base des remboursements de l'Assurance Maladie de 1994. Le coût des pathologies visuelles (cataracte et rétinopathie) est évalué à partir des données de l'échantillon EPPM-IMS France pour le volet ambulatoire et du PMSI pour le volet hospitalier. Le PMSI permet également d'estimer le coût des infarctus du myocarde mortels.

Le coût des effets secondaires (hyperglycémies et problèmes gastro-intestinaux) est tiré des données du PMSI pour 1999. Le volet ambulatoire du coût des effets secondaires n'a pas pu être valorisé du fait d'un manque de données. Ceci a pour conséquence que seuls les épisodes sévères nécessitant hospitalisation ont pu être considérés.

TABLEAU II. — *Coût annuel des complications du diabète de type 2 (€ 1999).*

Complications	Affections de longue durée (données de la Sécurité Sociale)	Cataracte, rétinopathie diabétique, infarctus du myocarde mortel	
		Coût par patient (€)	Coût total (× 1 000 €)
Accident vasculaire cérébral	(N = 2 099)		
	Coût moyen 1994	8 072	
	Valeur 1999 (A)	9 298	
	CMT <i>per capita</i> (B)	1 921	
	Coût (C = A - B)	7 377	
	Écart-type	404	
Infarctus du myocarde	(N = 140)		
	Coût moyen 1994	7 895	
	Valeur 1999 (A)	9 094	
	CMT <i>per capita</i> (B)	1 921	
	Coût (C = A - B)	7 172	
	Écart-type	1 353	
Insuffisance cardiaque	(N = 4 885)		
	Coût moyen 1994	4 893	
	Valeur 1999 (A)	5 636	
	CMT <i>per capita</i> (B)	1 921	
	Coût (C = A - B)	3 715	
	Écart-type	162	
Néphropathie	(N = 611)		
	Coût moyen 1994	25 734	
	Valeur 1999 (A)	29 643	
	CMT <i>per capita</i> (B)	1 921	
	Coût (C = A - B)	27 721	
	Écart-type	1 860	
Cataracte		Hôpital	459 627,9
		Médecine ambulatoire	171 524,9
		Coût total	631 152,8
Rétinopathie diabétique		Hôpital	5 056,0
		Médecine ambulatoire	69 554,2
		Coût total	74 610,3

CMT : consommation médicale totale.

Les coûts et les bénéfices sont actualisés au taux de 5 % l'an.

Protocole, efficacité et observance de la perte de poids

Nous considérons un protocole de traitement comprenant une consultation de médecin généraliste suivie de quatre consultations de diététicienne durant la première année de traitement. L'objectif de la perte de poids est fixé à 10 %, ce que l'ANAES considère comme un but raisonnable. L'efficacité du contrôle de la surcharge pondérale est tirée des résultats d'un ensemble de travaux [39-41] montrant qu'une baisse de poids de 10 kg correspond à :

- 1) une baisse de la pression artérielle systolique de 10 mmHg et diastolique de 20 mmHg ;
- 2) une baisse du niveau de cholestérol total de 10 %, du LDL cholestérol de 15 % et des triglycérides de 30 % ;
- 3) un accroissement du niveau de HDL-cholestérol de 8 %.

Le contrôle du surpoids exerce donc un effet indirect sur la morbidité éitant par le niveau de pression artérielle (Eq. 1b) et de cholestérol (Eq. 1c) (fig. 1).

À partir des données fournies par la littérature, nous considérons qu'une augmentation de la pression artérielle diastolique de 10 mmHg accroît le risque d'AVC de 1,87 ($\pm 0,01$) [42]. Selon un certain nombre de travaux, une hausse de la pression artérielle systolique (PAS) de 15 mmHg est associée à un risque relatif de maladie coronarienne de 1,20 (1,11 – 1,29) chez les hommes et de 1,35 (1,18 – 1,55) chez les femmes [33], tandis qu'une hausse de la PAS de 1 mmHg est associée à un risque relatif d'insuffisance rénale égal à 1,014 (1,005 – 1,023) [43].

On considère également qu'une augmentation du niveau de cholestérol total est associée à un risque relatif de maladie coronarienne égal à 1,36 (1,27 – 1,45) chez les hommes et 1,38 (1,25 – 1,52) chez les femmes [33].

Par manque de données sur l'observance des patients, nous utilisons le pourcentage de patients avec un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7 % dans le bras régime seul de l'essai UKPDS [44] comme approximation du taux d'observance, le taux d'observance de la première année de traitement étant, pour sa part, supposé égal à 30 %.

Deux scénarii de remboursement des consultations de diététique sont envisagés : l'absence de prise en charge (C1) et un scénario considérant une prise en charge à 100 % (C2).

Protocole, efficacité et observance du sevrage tabagique

Dans le domaine de l'arrêt du tabac, le traitement de première intention comprend une consultation de médecin généraliste, un traitement de suppléance nicotinique et un traitement antidépresseur chez 40 % des fumeurs abstinents [45], ce protocole étant associé à un taux d'échec de 91 % [46]. En cas d'échec, les fumeurs suivent deux consultations spécialisées et multidisciplinaires de tabacologie, aboutissant à un taux de rechute de 71 % à 6 mois [47]. Enfin, on considère que 20 % des abstinents à un an rechutent dans les quatre ans suivants [48].

Le tabagisme actif est associé à un surcroît de risque d'AVC [20] (RR = 1,52 (1,03 – 2,24)) et de maladie coronarienne [33] (hommes : 1,89 (1,55 – 2,30), femmes : 3,30 (2,13 – 5,11)), ainsi qu'à une baisse du risque de rétinopathie [16] (RR = 0,63 (0,48 – 0,82)).

Protocole, efficacité et observance des traitements pharmacologiques

La méta-analyse de l'Antiplatelet Trialists's Collaboration [49] (20 000 patients avec risque cardiovasculaire hors antécédents d'infarctus ou d'AVC) montre l'impact significatif d'un traitement préventif par antiagrégant plaquettaire sur l'infarctus du myocarde non mortel ($-32\% \pm 7\%$), les AVC non mortels ($-46\% \pm 9\%$) et les décès ($-18\% \pm 6\%$) sur un suivi moyen de 16 mois. L'efficacité de long terme (après deux ans) d'un traitement par aspirine repose sur l'hypothèse d'une baisse de l'efficacité du traitement de 25 % tous les deux ans. L'essai PPP [50] nous fournit des données concernant le taux d'observance (80,7 % après 3,6 ans de suivi) et le profil des effets secondaires (+ 0,8 % d'hémorragies gastro-intestinales sévères après 3,6 ans) associés à un tel traitement.

L'étude Blood Pressure Study [51, 52] montre une baisse significative du risque de décès lié au diabète (RR = 0,68 (0,49 – 0,94)), d'AVC (RR = 0,56 (0,35 – 0,89)), d'insuffisance cardiaque (RR = 0,44 (0,20 – 0,94)) et de rétinopathie (RR = 0,65 (0,39 – 1,06)) sur 8,4 ans d'un contrôle tensionnel intensif. D'autres études ont également montré qu'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion réduit le taux d'albuminurie de 36 % [53]. Les protocoles de traitement, exprimés en nombre de produits anti-hypertenseurs, et le taux d'observance sont tirés de l'étude UKPDS 38 [51].

L'étude UKPDS a mis en évidence un impact significatif du traitement par biguanides chez les patients avec surpoids sur le risque de décès toutes causes confondues (RR = 0,64 (0,40 – 0,91)), de décès liés au diabète (RR = 0,58 (0,37 – 0,91)) et, en tendance, du risque d'infarctus du myocarde non mortel (RR = 0,50 (0,23 – 1,08), $p = 0,08$) et d'AVC non mortel (RR = 0,42 (0,12 – 1,45)) [54].

En ce qui concerne le contrôle lipidique strict, l'étude Heart Protection Study [55] a montré qu'un traitement intensif par simvastatine 40 mg par jour chez des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé induit une baisse significative du risque de décès d'origine vasculaire ($-17\% \pm 4,4\%$) et des événements cardiovasculaires non mortels ($-24\% \pm 2,6\%$) après 5 ans de suivi. Le profil temporel de l'observance est lui aussi tiré de l'étude HPS.

MÉTHODOLOGIE STATISTIQUE

Nous utilisons la méthode dite de Monte Carlo, qui consiste à estimer des fonctions de répartition des variables que l'on cherche à évaluer (variables cibles) à partir des distributions statistiques des variables indépendantes. Ceci permet de réaliser des calculs d'intervalles de confiance et de significativité statistique des bénéfices, des coûts et des soldes (bénéfices-coûts) ainsi obtenus.

RÉSULTATS

STRATÉGIES COMPORTEMENTALES

On peut évaluer les coûts évités sur 10 ans par une baisse de l'IMC de 10 % à quelque 105,7 millions d'€ ($\pm 45,8$ millions), provenant

pour l'essentiel des effets sur la pression artérielle – 105,4 millions d'€ ($\pm 45,7$ millions) – et de la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral – 75,9 millions d'€ ($\pm 31,1$ millions). Selon le scénario de prise en charge des séances diététiques (scénario (C1) = non remboursement des séances de diététique, scénario (C2) = remboursement intégral du coût des séances), le solde (coûts évités – coûts d'investissement) passe d'un excédent significatif de 97,3 millions d'euros sur 10 ans ($\pm 45,8$ millions) à un excédent non significatif égal à 49,8 millions d'euros ($\pm 45,1$ millions).

Les coûts évités sur 10 ans grâce au sevrage tabagique chez les diabétiques de type II en France peuvent être évalués, selon les hypothèses sur la prévalence du tabagisme chez les diabétiques des régions du groupe 2 (13 % (hypothèse H1) ou 20 % (hypothèse H2)), entre 100,7 millions d'euros ($\pm 27,2$ millions) et 106,9 millions d'euros ($\pm 28,7$ millions), essentiellement par une baisse significative du risque d'infarctus du myocarde. Les estimations des soldes associés à cette stratégie montrent un excédent significatif variant entre 87,2 millions d'euros ($\pm 27,8$ millions) et 92,6 millions d'euros ($\pm 29,4$ millions) sur 10 ans.

Somme toute, les stratégies comportementales sont associées à un solde net excédentaire variant entre 137,0 millions d'euros ($\pm 55,6$ millions) et 189,8 millions d'euros ($\pm 57,9$ millions) sur 10 ans.

STRATÉGIES MÉDICAMENTEUSES

On peut évaluer les coûts évités associés aux différentes stratégies médicamenteuses comme suit (fig. 2) : 831,0 millions d'euros ($\pm 244,4$ millions) dans le cas du traitement préventif par aspirine, 42,6 millions d'euros ($\pm 27,8$ millions) dans le cas du passage à un traitement par biguanides chez les diabétiques présentant une surcharge pondérale, 40,6 millions d'euros ($\pm 9,0$ millions) dans le cas de l'initiation d'un traitement de la dyslipidémie, 9,1 millions d'euros ($\pm 2,0$ millions) dans le cas d'une stratégie d'intensification du traitement de la dyslipidémie, 5,2 millions d'euros ($\pm 1,2$ million) dans le cas de l'intensification du traitement de l'hypertension artérielle, ainsi que 2,3 millions ($\pm 0,5$ million) pour ce qui est de l'initiation d'un traitement de l'hyperten-

sion artérielle chez les diabétiques hypertendus non traités.

En outre, 70,7 % des coûts évités proviennent de la réduction du risque d'infarctus du myocarde non mortel, 28,7 % des AVC évités, 1,5 % des épisodes d'insuffisance cardiaque évités et 0,3 % des coûts évités en matière d'infarctus du myocarde mortels, de rétinopathie et de néphropathie.

La mise en œuvre des stratégies médicamenteuses aboutit à une dépense totale équivalant à 782,5 millions d'euros ($\pm 285,7$ millions), dont 31,0 % liés à l'intensification du contrôle tensionnel, 21,9 % liés à l'initiation d'un traitement hypolipémiant, 20,8 % attribuables au traitement préventif par aspirine, 13,7 % liés à l'initiation d'un traitement antihypertenseur, 7,5 % au passage des diabétiques avec surcharge pondérale vers les biguanides et 4,9 % à l'intensification du traitement hypolipémiant.

Somme toute, la mise en œuvre des recommandations de l'ANAES sur le volet de la prise en charge médicamenteuse aboutit à un solde excédentaire, quoique non significatif, égal à 148,4 millions d'euros ($\pm 379,3$ millions) sur 10 ans, essentiellement du fait de la mise en œuvre d'un traitement préventif par aspirine dosée à 100 mg par jour (667,9 millions d'euros ($\pm 245,4$ millions)).

DISCUSSION

Nos résultats soulignent la nécessité d'adopter une prise en charge du diabète de type II plus conforme aux recommandations de l'ANAES, dans un contexte où cette maladie touche de plus en plus d'individus. Ils montrent, en effet, que l'intensification de la prise en charge du diabète est associée à l'existence de bénéfices, caractérisés par une moindre occurrence d'infarctus du myocarde et d'AVC, compensant le coût d'investissement associé à la mise en œuvre des recommandations. Ils montrent également que l'intérêt économique de la prévention des complications du diabète de type II dépend de la nature des thérapies envisagées. Ainsi, il apparaît que les stratégies visant à modifier les comportements (contrôle de la surcharge pondérale et arrêt du tabagisme) sont plus susceptibles de dégager des économies que les stratégies médicamenteuses. Il

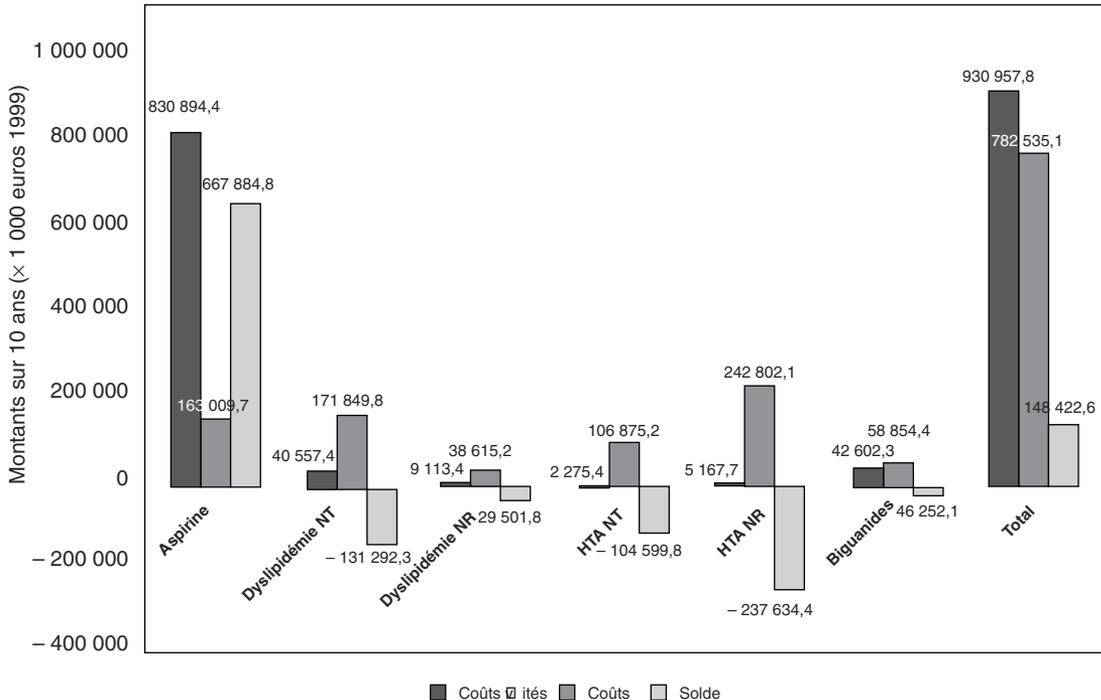


FIG. 2. — Impact budgétaire associé aux thérapeutiques médicamenteuses dans l'application des recommandations de l'ANAES.

dépend également du coût de traitement journalier des stratégies médicamenteuses, dans la mesure où seul le traitement préventif par aspirine dosée à moins de 100 mg/jour dégage un solde bénéficiaire. De fait, les principaux facteurs d'économies sont, par ordre décroissant d'importance, le traitement préventif par aspirine, l'arrêt du tabagisme, malgré le fort taux de rechute qui est associé à cette stratégie, et la baisse de poids chez les patients présentant une surcharge pondérale. Les autres stratégies (passage vers un traitement par biguanides, initiation ou intensification du traitement de l'hypertension, initiation ou intensification du traitement de la dyslipidémie) ne permettent pas de dégager de solde bénéficiaire du fait du coût d'investissement associé, mais sont néanmoins à l'origine de coûts évités significatifs.

Cette étude présente également une tentative d'analyse régionale en vue de compenser le manque de données représentatives au plan national concernant la population diabétique. À ce titre, les résultats de l'étude ENTRED devraient amé-

liorer de manière substantielle la connaissance de cette population au niveau national.

Nous nous sommes néanmoins heurtés à un ensemble de problèmes qui soulignent la difficulté de cet exercice.

En premier lieu, notre analyse a été confrontée à des problèmes de choix d'indicateurs de mesure de l'observance et de spécificités régionales. Nous avons ainsi retenu l'évolution du pourcentage de patients traités par régime seul et présentant un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7 % dans l'étude UKPDS comme marqueur de l'observance du contrôle de la surcharge pondérale dans le temps, par manque de données spécifiques. De plus, nous nous sommes fondés sur une analyse de classification des régions françaises à partir des données de remboursement des dosages biologiques et des examens pour y inférer des proximités quant à la prévalence des facteurs de risque dans la population diabétique.

D'autres difficultés sont liées à la qualité des informations fournies par l'UKPDS, qui condui-

sent à sous-estimer les bénéfices liés à une intensification du contrôle glycémique. C'est clairement le cas pour ce qui concerne la mesure de l'intérêt du passage vers un traitement par biguanides, dans la mesure où l'essai UKPDS ne parvient pas à estimer un effet statistiquement significatif de cette stratégie sur l'occurrence d'accidents vasculaires cérébraux par manque de puissance statistique.

Un troisième ordre de problèmes est lié aux hypothèses afférentes à la méthodologie utilisée, les ratios de coût induit. En premier lieu, cette méthodologie postule que le coût d'une complication est indépendant de la présence du facteur de risque. Or, la littérature présente un ensemble de travaux aboutissant à la conclusion que le coût d'une complication est plus important chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

En deuxième lieu, la méthodologie ne permet pas d'introduire les phénomènes liés à l'existence de complications multiples. En effet, notre analyse mesure l'impact du contrôle des facteurs de risque indépendamment les uns des autres sur l'occurrence de complications considérées isolément. Ceci pose naturellement un problème d'agrégation des coûts évités et, dans un moindre mesure, du coût d'investissement, dans la mesure où l'existence de productions jointes conduit à penser que la somme des coûts de prise en charge de deux pathologies différentes prises isolément est supérieure au coût de prise en charge de ces mêmes pathologies présentes chez un même patient.

Enfin, nous avons été confrontés à un ensemble de problèmes inhérents aux données disponibles qui ne fournissent pas une mesure du coût strictement attribuable à l'affection de longue durée, mais plutôt le coût total de prise en charge chez des patients présentant par ailleurs une affection de longue durée. Nous avons tenté de gérer ce problème en déflatant la consommation médicale *per capita*, mais le risque pesant sur l'agrégation des coûts persiste.

REMERCIEMENTS : Ce travail a bénéficié d'un financement de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Les auteurs tiennent à exprimer leurs remerciements à Messieurs les Présidents des Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie pour leur soutien dans l'obtention de données régionales sur le diabète, Madame Françoise KARCH de l'URCAM d'Alsace et Monsieur Pierre OUANHNON de

l'URCAM d'Île-de-France pour l'intérêt qu'ils ont témoigné pour ce travail, ainsi que Madame Catherine SERMET et Monsieur Philippe LE FUR de l'IRDES pour leur aide dans l'obtention des statistiques de prévalence tirées de l'enquête Santé et Protection Sociale.

RÉFÉRENCES

1. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Guilhot J, Fender P *et al.* Prévalence et coût du diabète en France métropolitaine : quelles évolutions entre 1998 et 2000 ? *Rev Med Ass Maladie* 2002 ; 33 : 257-65.
2. Lean MEJ, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7: 228-33.
3. Selke B, Laurent P. Impact médico-économique d'un traitement préventif des maladies cardio-vasculaires par hypolipémiants. *Journal d'Économie Médicale* 2001 ; 19 : 37-55.
4. Charles MA, Basdevant A, Eschwege E. Prevalence of obesity in adults in France: the situation in 2000 established from the OBEPI Study. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002; 63(2 Pt 1): 154-8.
5. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, *et al.* Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.
6. Bonan H, du Mesnil du Buisson MA. Enquête sur la dialyse rénale. Paris, Inspection Générale des Affaires Sociales, 1994 (rapport n° 94.092).
7. URCAM du Pays-de-Loire. Document ronéoté, 2000.
8. Échelon Régional du Service Médical d'Île-de-France. Étude de la prise en charge du patient diabétique de type 2 en Île-de-France. Paris, URCAM d'Île-de-France, 2000.
9. Service Médical de l'Assurance Maladie. La prise en charge des diabétiques de type II dans la région Nord-Pas-de-Calais en 1998. Lille, URCAM Nord-Pas-de-Calais, 1999.
10. Échelon Régional du Service Médical. La prise en charge des diabétiques de type II en Picardie. Amiens, URCAM de Picardie, sans date.
11. Fromentin R, Ruault G. Le diabète de type 2 : une priorité de santé publique. Situation et programme d'actions en Languedoc-Roussillon. URCAM du Languedoc-Roussillon, sans date.
12. URCAM d'Auvergne. Prévalence du diabète non insulino-traité en Auvergne. URCAM d'Auvergne, 2000.
13. URCAM de Provence-Alpes-Côte d'Azur. La prise en charge des diabétiques exclusivement traités par hypoglycémifiants oraux en 1999 / 1998. URCAM de Provence-Alpes-Côte d'Azur, 2000.

14. Échelon National du Service Médical de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. La prise en charge des diabétiques exclusivement traités par antidiabétiques oraux en 1999. Paris, CNAMTS, 2000.
15. Échelon National du Service Médical de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. La prise en charge des diabétiques exclusivement traités par antidiabétiques oraux en 2000. Paris, CNAMTS, 2002.
16. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, *et al.* UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156-63.
17. Okudaira M, Yokoyama H, Otani T, Uchigata Y, Iwamoto Y. Slightly elevated blood pressure as well as poor metabolic control are risk factors for the progression of retinopathy in early-onset Japanese type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 2000; 14: 281-7.
18. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, *et al.* Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999; 22: 1077-83.
19. Berger K, Schulte H, Stogbauer F, Assmann G. Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: the PROCAM Study. *Prospective Cardiovascular Muenster Study. Stroke* 1998; 29: 1562-6.
20. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, *et al.* Non-fasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 352-5.
21. McCarron P, Greenwood R, Elwood P, *et al.* The incidence and aetiology of stroke in the Caepilly and Speedwell Collaborative Studies II: Risk factors for ischaemic stroke. *Public Health* 2001; 115: 12-20.
22. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke* 1998; 29: 1860-6.
23. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, *et al.* A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277: 1539-45.
24. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, *et al.* Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: The Hisayama Study. *Stroke* 2000; 31: 2616-22.
25. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-53.
26. Graille V, Ferrieres J, Evans A, *et al.* Associations between classical cardiovascular risk factors and coronary artery disease in two countries at contrasting risk for myocardial infarction: the PRIME study. *Int J Cardiol* 2000; 74: 191-8.
27. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Diabetes mellitus, coronary heart disease incidence, and death from all causes in African American and European American Women. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 511-8.
28. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med* 1999; 106: 605-12.
29. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001; 285: 1971-7.
30. Antonicelli R, Gesuita R, Bolmi L, Paciaroni E. Random fasting hyperglycemia as cardiovascular risk factor in the elderly: a 6-year longitudinal study. *Clin Cardiol* 2001; 24: 341-4.
31. Keil U, Liese AD, Hense HW, *et al.* Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. *Eur Heart J* 1998; 19: 1197-207.
32. Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. Comparison between BMI and conicity index on preventing coronary heart disease: the Framingham heart study. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 424-31.
33. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996; 93: 450-6.
34. Houterman S, Verschuren WMM, Hofman A, Witteman JCM. Serum cholesterol is a risk factor for myocardial infarction in elderly men and women: The Rotterdam study. *J Intern Med* 1999; 246: 25-33.
35. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. Diabetes, hemoglobin A_{1c}, cholesterol, and the risk of moderate chronic renal insufficiency in an ambulatory population. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 272-81.
36. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus. A prospective cohort study of men screened for MRFIT. *JAMA* 1997; 278: 2069-74.
37. Mehler PS, Jeffers BW, Estacio R, Schrier RW. Associations of hypertension and complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1997; 10: 152-61.
38. Fender P, Païta M, Salanave B, Ganay D, Allemand H. Dépenses du régime général de l'Assurance-Mala-

- die en 1994 pour les trente affections de longue durée. *Santé Publique* 2000 ; 12 : 5-19.
39. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996; 276: 1907-15.
 40. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effect of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The trials of hypertension prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-67.
 41. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81-8.
 42. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-53.
 43. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, *et al.* Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000; 58: 1285-92.
 44. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
 45. Glassman AH, Covey LS, Stetnet F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 1929-32.
 46. Stapleton J. Cigarette smoking prevalence, cessation and relapse. *Statistical Methods in Medical Research* 1998; 7: 187-203.
 47. Giraud A, Fournier V, Yeu C, Logerot H, Manac'h D, Jolly D. Effectiveness and prognostic factors of success in 12 smoking cessation clinics in the hospitals of Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. *International Journal of Quality in Health Care* 1996; 8: 291-6.
 48. Rothman ML, Ehreth JL, Palmers CS, Collins J, Reblando JA, Luce BR. Is school health education cost effective? An exploratory analysis of selected exemplary components. Centers for Disease Control and Prevention/Battelle Institute, 1996.
 49. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy — I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
 50. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
 51. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
 52. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713-20.
 53. Bretzel RG. Effects of antihypertensive drugs on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 1997; 10: 208S-217S.
 54. UK Prospective Diabetes Study Group. 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: 837-53.
 55. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.