Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin bei Diabetikern zur Vorsorge und Kontrolle der diabetischen Nephropathie

Determination of albuminuria in the urine of diabetics for prevention and control of diabetic nephropathy

Abstract

The issue

Diabetes has become the main cause of endstage renal disease. The costs for the treatment of diabetic patients with endstage renal disease have increased in the last years and have become a relevant economic topic of the health service. The first unspecific predictor of a diabetic nephropathy is an albuminuria. The screening for diabetic nephropathy uses microalbuminuria as a proof.

Objectives

- What significance does the determination of albuminuria have on the precaution and course-control of the diabetic nephropathy?
  a) in type 1 diabetic patients
  b) in type 2 diabetic patients
- Which is an appropriate time to determine the albuminuria for the purpose of precaution and course-control of the diabetic nephropathy?
  a) in type 1 diabetic patients
  b) in type 2 diabetic patients
- Which method of testing is most effective concerning economic and medical aspects?

Methods

Published literature from 1998 up to 2004 was identified by searching in the most important databases. Most of the guidelines were found by hand searching in the internet.

Results

Of 2,792 citation titles and abstracts examined, 274 articles were retrieved for full-text review. Five metaanalyses and reviews, one review about clearing of guidelines (regarding 18 international guidelines) and four guidelines met the inclusion criteria for screening for microalbuminuria and type 1 diabetes. Seven metaanalyses, one HTA report, one review about clearing of guidelines (regarding 17 international guidelines), and seven guidelines met the inclusion criteria for screening for microalbuminuria and type 2 diabetes.

At the moment, the determination of albuminuria still has a great significance because it is recommended in most published literature and guidelines.

The time to determine the albuminuria depends on the age of the patients and their type of diabetes. Type 2 diabetic patients should start the determination when the diabetes is diagnosed whereas the deter-
Discussion and conclusion

All guidelines and most of the literature recommend this screening. However, these recommendations are only based on expert consensus. The specificity of this screening is rather low. False positive tests in type 2 diabetic patients will cause psychological problems. A positive test leads to the recommendation to achieve “normal blood pressure” and “normoglycaemia” – but this applies to each diabetic patient. Based on these facts, the screening for albuminuria in type 1 or type 2 diabetes patients cannot be recommended as long as benefit has not been demonstrated by large, clinical, controlled trials. Without an evidence of the benefit, this screening cannot be economic.

Keywords: prevention and control

Zusammenfassung

Einleitung

In den letzten Jahren hat die diabetische Nephropathie an großer Bedeutung gewonnen, da sie mittlerweile die Hauptursache für die terminale Niereninsuffizienz und damit zu einer großen Kostenbelastung des Gesundheitswesens geworden ist. Die Mikroalbuminurie ist der erste klinische Marker einer diabetischen Nephropathie und damit bei der Diagnostik einer diabetischen Nephropathie von besonderer Bedeutung.

Fragestellung

• Welchen Stellenwert hat die Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin bezüglich Vorsorge und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie?
  a) Bei Typ 1-Diabetikern
  b) Bei Typ 2-Diabetikern
• Wann sollte zur Vorsorge und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie eine Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin erfolgen?
  a) Bei Typ 1-Diabetikern
  b) Bei Typ 2-Diabetikern
• Welches Verfahren weist ökonomisch und medizinisch die beste Wirksamkeit auf?

Methodik

Die bei der breit angelegten systematischen Literaturrecherche in den wichtigsten Datenbanken (1998 bis 2004) ermittelten Publikationen bildeten neben den Ergebnissen einer Internetrecherche die Informationsgrundlage.

Ergebnisse

Unter den bearbeiteten 2.792 Publikationen befinden sich fünf Metaanalysen und Übersichtsarbeiten, ein Leitlinien-Clearingbericht (bezüglich 18 internationaler Leitlinien) und vier Leitlinien, die den Einschluss-
kriterien zum Diabetes mellitus Typ 1 entsprechen. Zum Thema Typ 2- Diabetes und Screening auf Mikroalbuminurie wurden ein HTA-Bericht, sieben Metaanalysen, ein Leitlinien-Clearingbericht (bezüglich 17 internationaler Leitlinien) und sieben Leitlinien ermittelt, die die Einschlusskriterien erfüllen.

Derzeit hat die Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin einen hohen Stellenwert, da sie in den meisten publizierten Arbeiten und Leitlinien empfohlen wird.

Der Zeitpunkt der Albuminbestimmung ist abhängig vom Alter und Diabetestyp der Patienten. Während bei Typ 2-Diabetikern direkt nach der Diagnosestellung mit dem Screening begonnen werden sollte, wird das Screening bei Typ 1-Diabetikern erst fünf Jahre später empfohlen. Die meisten Leitlinien raten ein jährliches Screening.

**Diskussion und Schlussfolgerung**

Bezüglich der Screeninguntersuchungen besteht in der Literatur weitgehend Übereinstimmung darüber, dass ein Screening notwendig und gerechtfertigt sei. Diese Meinung basiert jedoch nur auf Studien mit einem sehr niedrigen Evidenzgrad, was zu einer kritischen Betrachtung dieser Haltung führen sollte.

Insbesondere die Spezifität des Screenings bei Typ 2-Diabetikern ist sehr gering. Das falsch positive Ergebnis des Screenings könnte bei einigen Patienten zu einer psychischen Belastung führen.

Zurzeit sind die therapeutischen Konsequenzen des Nachweises einer Mikroalbuminurie nur sehr gering, da die einzigen durch hohe Evidenzgrade belegten Therapiemöglichkeiten (optimale Therapie des Blutdrucks und strenge Einstellung der Blutzuckerwerte) bei allen Diabetikern angestrebt werden sollten.

Aus diesem Grund kann die Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin bei Diabetikern zur Vorsorge und Kontrolle der diabetischen Nephropathie bis zum Nachweis des Nutzens durch methodisch gute, kontrollierte, klinische Studien nicht empfohlen werden. Bei derzeit fehlendem Nachweis des Nutzens ist die Durchführung dieses Screenings nicht ökonomisch.

**Schlüsselwörter:** Vorsorge
Executive Summary

1. The issue

Diabetes has become the main cause of end-stage renal disease. 30% to 40% of all type 1 and type 2 diabetic patients develop a diabetic nephropathy. The costs for the treatment of diabetic patients with end-stage renal disease have been rising in the last years and have become a relevant economic topic of the health service. Diabetic nephropathy is diagnosed by clinical aspects. Patients suffering from diabetes mellitus for several years, diabetic retinopathy, and proteinuria are defined as patients with diabetic nephropathy. However, valid data for this definition are missing for type 2 diabetes. The earliest clinical predictor of nephropathy is the appearance of low abnormal levels of albumin in the urine, known as microalbuminuria. This is the reason for developing tests for microalbuminuria.

2. Objectives

• What significance does the determination of albuminuria have on the precaution and course-control of the diabetic nephropathy?
  a) in type 1 diabetic patients
  b) in type 2 diabetic patients

• Which is an appropriate time to determine the albuminuria for the purpose of precaution and course-control of the diabetic nephropathy?
  a) in type 1 diabetic patients
  b) in type 2 diabetic patients

• Which method of testing is most effective concerning economic and medical aspects?

3. Methods

Published literature from 1998 up to 2004 was identified by searching in the following databases: PSYCINFO, PSYNDEx, EMBASE, EMBASE Alert, Int. Health Technology Assessment, MEDLINE, MEDLINE ALERT, SCISEARCH, SOCIAL SCISEARCH, GEROLIT, Heclinet, AMED, Biosis Prev AB, Biotechnobase, Elsevier Biobase, Ethmed, Euroethics, SOMED, DARE, NEED, INAHTA, and Cochrane Library. Most of the guidelines were found by hand searching in the internet.

4. Results and discussion

Of 2,792 citation titles and abstracts examined, 274 articles were retrieved for full-text review. Five metaanalyses and reviews, one review about clearing of guidelines (regarding 18 international guidelines) and four guidelines met the inclusion criteria for screening for microalbuminuria and type 1 diabetes. Seven metaanalyses, one HTA report, one review about clearing of guidelines (regarding 17 international guidelines), and seven guidelines met the inclusion criteria for screening for microalbuminuria and type 2 diabetes.

The methodological quality of the articles varied but was on average level. Most of these trials were cross-sectional and cohort studies. Almost each guideline recommends a screening for microalbuminuria every year. Type 1 diabetic patients should start the screening five years after diagnosis of diabetes. Different recommendations exist with regard to the screening for microalbuminuria in young type 1 diabetic patients, especially in puberty. Microalbuminuric type 1 and type 2 patients should be screened every three to six months. Most of these recommendations are only based on expert consensus. There are no randomised controlled trials which proof the recommendations. Sensitivity and specificity of microalbuminuria are high in type 1 diabetes, whereas in type 2 diabetes sensitivity of the microalbuminuria is high but specificity is only moderate. As the test will be incorrectly positive in many type 2 diabetic patients, these patients suffer the threatening of dialysis. In addition, there is no real consequence of a positive test result regarding the therapy of the diabetic nephropathy. The only proofed therapy is to achieve strictly normal values of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and a normal blood pressure (<120/80 mm Hg).

5. Conclusion

Most guidelines recommend an albumin screening every year, but these recommendations are only based on expert consensus. The specificity of this screening is rather low. False positive tests in type 2 diabetic patients cause psychological problems. The consequence of a positive test leads to the recommendation to achieve a “normal blood pressure” and a “normoglycaemia” – but this applies to each diabetic patient. Based on these facts, the screening for albuminuria in type 1 or type 2 diabetes patients cannot be recommended. Without the evidence of the benefit, this screening cannot be economic. In order to prove a benefit of this screening, large, clinical, controlled trials are necessary.
Wissenschaftliche Kurzfassung

1. Einleitung

Während früher vor allem Glomerulonephritiden und interstitielle Nephritiden für die Entstehung einer terminalen Niereninsuffizienz verantwortlich waren, ist seit einigen Jahren die diabetische Nephropathie ihre Hauptursache. Dieser Trend ist auf verschiedene Faktoren wie eine erhöhte Prävalenz des Diabetes, ein längeres Leben der Diabetiker sowie einen häufigeren Einsatz von Nierenersatzverfahren zurückzuführen. Die diabetische Nephropathie entwickelt sich bei 30% bis 40% aller Typ 1- und Typ 2-Diabetiker. Die Diagnose der diabetischen Nephropathie wird überwiegend klinisch gestellt. Neben einem seit Jahren bestehenden Diabetes mellitus wird diese Diagnose vor allem durch das gleichzeitige Vorhandensein von einer diabetischen Retinopathie und einer Proteinurie unterstrichen. Die Validität dieser klinischen Kriterien ist jedoch nur beim Typ 1-Diabetes gewährleistet. Die Mikroalbuminurie ist der erste klinische Marker einer diabetischen Nephropathie, weshalb spezifische Messverfahren zur Bestimmung des Albums entwickelt wurden.

2. Fragestellung

- Welchen Stellenwert hat die Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin bezüglich Vorsorge und Verlaufs kontrolle der diabetischen Nephropathie?
  a) Bei Typ 1-Diabetikern
  b) Bei Typ 2-Diabetikern
- Wann sollte zur Vorsorge und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie eine Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin erfolgen?
  a) Bei Typ 1-Diabetikern
  b) Bei Typ 2-Diabetikern
- Welches Verfahren weist ökonomisch und medizinisch die beste Wirksamkeit auf?

3. Medizinische Bewertung

3.1 Methodik

Es wurde eine breit angelegte systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PSYCINFO, PSYNDEX, EMBASE, EMBASE Alert, Int. Health Technology Assessment, MEDLINE, MEDLINE ALERT, SCISEARCH, SOCIAL SCISEARCH, GEROLIT, Heclinet, AMED, Biosis Prev AB, Biotechnology, Elsevier Biobase, Ethmed, Euroethics, SOMED, DARE, NEED und INAHTA sowie der Cochrane Library (1998 bis 2004) durchgeführt. Insbesondere Leitlinien und zum Teil Arbeiten, die nach Durchführung der Literaturrecherche publiziert wurden, wurden durch eine ausführliche Internetrecherche ermittelt.

3.2 Ergebnisse und Diskussion

Unter den bearbeiteten 2.792 Publikationen befinden sich fünf Metaanalysen und Übersichtsarbeiten, ein Leitlinien-Clearingbericht (bezüglich 18 internationaler Leitlinien) und vier Leitlinien, die den Einschlusskriterien zum Diabetes Typ 1 entsprechen. Zum Thema Typ 2-Diabetes und Screening auf Mikroalbuminurie wurden ein HTA-Bericht, sieben Metaanalysen, ein Leitlinien-Clearingbericht (bezüglich 17 internationaler Leitlinien) und sieben Leitlinien ermittelt, die die Einschlusskriterien erfüllen. Zumindest zum jetzigen Zeitpunkt hat die Albuminbestimmung im Urin als Screeningmaßnahme bei Diabetikern einen hohen Stellenwert, da nahezu in allen Leitlinien und Studien eine regelmäßige Durchführung dieser Untersuchung empfohlen wird. Bei den Typ 1-Diabetikern wird in den meisten Studien und Leitlinien geraten, die Albuminmessung im Urin fünf Jahre nach Erstmanifestation des Diabetes mellitus Typ 1 zu beginnen. Unterschiedliche Empfehlungen bezüglich des Beginns des Albumin screenings gibt es jedoch für Betroffene im Kindes- und Jugendalter. Insbesondere die Messung zu Beginn oder zum Ende der Pubertät wird kontrovers diskutiert. Bei Typ 2-Diabetikern sollte diese Vorsorgeuntersuchung mit der Diagnosestellung des Diabetes begonnen werden. Übereinstimmend sagen die meisten Leitlinien und Studien, dass das Screening für Diabetiker ohne bekannte Mikro- oder Makroalbuminurie jährlich erfolgen sollte. Zur Verlaufskontrolle lautet die Empfehlung, sowohl bei Typ 1- als auch bei Typ 2-Diabetikern die Albuminausscheidungsraten (AER) bei einer Albuminurie je nach Nephropathiestadium zwei- bis viermal jährlich zu messen. Es fällt jedoch auf, dass gerade der Evidenzgrad der Arbeiten und Leitlinien, die diese Empfehlungen unterstützen, sowohl bei Typ 1- als auch bei Typ 2-Diabetikern sehr niedrig ist und weitgehend einer Konsensusmeinung entspricht. Daneben stellt sich die Frage nach dem wirklichen Nutzen der Messung der Albuminbestimmung im Urin als Screening für die diabetische Nephropathie. Während die Sensitivität und die Spezifität der Mikroalbuminurie bei Typ 1-Diabetikern hoch sind, muss festgehalten werden, dass bei Typ 2-Diabetikern das Screening zwar eine recht hohe Sensitivität, jedoch nur eine mäßige Spezifität hat. Dies könnte bei den Patienten mit einem falsch positiven Screeningergebnis zu einer psychischen Belastung bezüglich der drohenden Dialyse führen, so dass hier auch ethische Aspekte eine Rolle spielen. Demnaoch wäre ein Screening bei Diabetikern lediglich in folgendem Fall sinnvoll: es müsste nachgewiesen werden, dass bestimmte Medikamente (z.B. ACE-Hemmer (ACE=Angiotensin Converting Enzym) nur bei mikroalbuminurischen Diabetikern mit einem Blutdruck, der unbehandelt unter 120-130/80mm Hg liegt, das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie effektiv hemmen. Dieser Punkt wird derzeit jedoch noch kontrovers diskutiert. Die
wenigen Studien, die sich mit dieser Thematik befassen, haben deutliche Schwächen oder kommen zu keinen signifikanten Ergebnissen.

4. Schlussfolgerung

Bezüglich der Screeninguntersuchungen besteht in der Literatur weitgehende Übereinstimmung bezüglich der Tatsache, dass ein Screening notwendig und gerechtfertigt sei. Diese Meinung basiert jedoch nur auf Expertenmeinungen, einem Konsensus oder Studien mit einem sehr niedrigen Evidenzgrad.

Insbesondere die Spezifität des Screenings bei Typ 2-Diabetikern ist sehr gering. Ein falsch positives Screeningergebnis könnte bei einigen Patienten zu einer psychischen Belastung führen. Zurzeit sind die therapeutischen Konsequenzen des Nachweises einer Mikroalbuminurie nur gering, da die einzigen durch hohe Evidenzgrade belegten Therapiemöglichkeiten (Senkung des Blutdrucks und strenge Einstellung der Blutzuckerwerte) bei allen Diabetikern angestrebt werden sollten.

Aus diesem Grund kann derzeit die Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin bei Diabetikern zur Vorsorge und Kontrolle der diabetischen Nephropathie nicht empfohlen werden.

Bei fehlendem Nachweis des Nutzens ist die Durchführung dieses Screenings auch nicht ökonomisch.

Für eine mögliche Erklärung sind methodisch gute klinische Studien mit einer großen Patientenzahl zu fordern.

Korrespondenzadresse:
Dr. Andreas Schroeder
Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf gGmbH,
Schloßstraße 85, 40477 Düsseldorf
schroeder.a@arcor.de

Bitte zitieren als
Schroeder A, Heiderhoff M, Köbberling J. Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin bei Diabetikern zur Vorsorge und Kontrolle der diabetischen Nephropathie. GMS Health Technol Assess. 2005;1:Doc04.

Artikel online frei zugänglich unter
http://www.egms.de/en/journals/hta/2005-1/hta000004.shtml

Veröffentlicht: 02.11.2005

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:
http://portal.dimdi.de/de/hta_berichte/hta113_bericht_de.pdf

Copyright
©2005 Schroeder et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.