

# Jevnlig testing av alle diabetespasienter for mikroalbuminuri

Notat  
September 2009

## ||| kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** Kunnskapssenteret ble etter forespørsel fra allmennlege Kjell Maartmann-Moe bedt om å vurdere effekten av å teste diabetespasienter for mikroalbuminuri. **Metodikk:** Høsten 2008 gjennomgikk vi et utvalg nyere diabetesretningslinjer, inkludert utkast til norske nasjonale retningslinjer publisert våren 2009 og engelske retningslinjer fra National Institute for Health and Clinical Excellence publisert i 2008. Vi fant at det gjennomgående anbefales at alle pasienter med diabetes følges opp med jevnlig måling av blodtrykk og testing for mikroalbuminuri. •Vi utførte deretter et innledende søk etter relevante systematiske oversikter om effekt av slik testing med hensyn til utfall som dødelighet, sykkelighet, bivirkninger og kostnader. **Resultater:** Vi fant ingen systematiske oversikter som oppsummerte oppfølging av diabetespasienter med testing for mikroalbuminuri sammenliknet med tilsvarende oppfølging uten en slik testing. •Vi fant imidlertid en HTA-rapport fra 2005 som viste at pasienter med mikroalbuminuri hadde økt dødelighet og sykkelighet sammenliknet med pasienter med normalt albuminnivå (fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Notat: ISBN 978-82-8121-296-1

September 2009

kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)*

i urinen. Denne rapporten konkluderte med at det ikke foreligger tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å kunne si at testing av alle diabetespasienter har en positiv helseeffekt. • Derimot fant vi flere systematiske oversikter som oppsummerte diagnostisk nøyaktighet for påvisning av mikroalbuminuri og/eller albuminuri. Men disse oversiktene gir ikke noe sikre svar på spørsmål knyttet til effekt av testing. • Når det gjelder kostnader, fant vi ingen analyser som bygger på sikker informasjon om dødelighet og sykелighet. **Konklusjon:** Anbefalingen om jevnlig testing for mikroalbuminuri er basert på konsensus som tar utgangspunkt i en antatt positiv effekt. Vi finner det lite sannsynlig at det per i dag foreligger nye primærstudier som endrer konklusjonen og valgte derfor å ikke gjennomføre en full kunnskapsoppsummering. Vi understreker at mangel på kunnskapsgrunnlag av høy kvalitet for en effekt av testing i seg selv ikke gir grunnlag for å si at det er galt å anbefale testing.

<b>Tittel</b>	Jevnlig testing av alle diabetespasienter for mikroalbuminuri
<b>English title:</b>	Diabetes and testing for microalbuminuria
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Vigdis Lauvrak, Katrine B. Frønsdal, Inger N. Norderhaug
<b>ISBN</b>	978-82-8121-296-1
<b>Notat</b>	Litteratursøk
<b>Antall sider</b>	18
<b>Oppdragsgiver</b>	Kjell Maartmann-Moe, allmenlege, Oslo
<b>Nøkkelord</b>	Diabetes, proteinuri, albuminuri, mikroalbuminuri, helseeffekt, testing, screening, blodtrykk, forebygging
<b>Sitering</b>	Lauvrak V, Frønsdal KB, Norderhaug IN. Jevnlig testing av alle diabetespasienter for mikroalbuminuri. Notat, september 2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Sverre Sandberg, Kristian Folkvord Hanssen og Trond Jenssen for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, september 2009

---

# Sammendrag

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten ble etter forespørsel fra allmennlege Kjell Maartmann-Moe bedt om å vurdere effekten av å teste diabetespasienter for mikroalbuminuri (tilstand med vedvarende små, men høyere enn normale mengder proteiner i urinen). På bakgrunn av dette gikk vi høsten 2008 gjennom et utvalg nyere diabetesretningslinjer, inkludert utkast til norske nasjonale retningslinjer publisert våren 2009 og engelske retningslinjer fra NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) publisert i 2008. Vi fant at det gjennomgående anbefales at alle pasienter med diabetes følges opp med jevnlig måling av blodtrykk og testing for mikroalbuminuri.

Vi utførte deretter et innledende søk etter relevante systematiske oversikter om effekt av slik testing med hensyn til utfall som dødelighet, sykelighet, bivirkninger og kostnader. Vi fant ingen systematiske oversikter som oppsummerte oppfølging av diabetespasienter med testing for mikroalbuminuri sammenliknet med tilsvarende oppfølging uten en slik testing. Vi fant imidlertid en HTA-rapport fra 2005 som viste at pasienter med mikroalbuminuri hadde økt dødelighet og sykelighet sammenliknet med pasienter med normalt albuminnivå i urinen. Denne rapporten konkluderte med at det ikke foreligger tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å kunne si at testing av alle diabetespasienter har en positiv helseeffekt. Derimot fant vi flere systematiske oversikter som oppsummerte diagnostisk nøyaktighet for påvisning av mikroalbuminuri og/eller albuminuri. Men disse oversiktene gir ikke noe sikre svar på spørsmål knyttet til effekt av testing.

Når det gjelder kostnader, fant vi ingen analyser som bygger på sikker informasjon om dødelighet og sykelighet.

Vi konkluderer derfor med at anbefalingen om jevnlig testing for mikroalbuminuri er basert på konsensus som tar utgangspunkt i en antatt positiv effekt. Vi finner det lite sannsynlig at det per i dag foreligger nye primærstudier som endrer konklusjonen og valgte derfor å ikke gjennomføre en full kunnskapsoppsummering. Vi understreker at mangel på kunnskapsgrunnlag av høy kvalitet for en effekt av testing i seg selv ikke gir grunnlag for å si at det er galt å anbefale testing. Dette notatet gir en kort sammenfatning av problemstillingen og bakgrunn for konklusjonen.

---

# English summary

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services was inquired by Kjell Maartmann-Moe to evaluate the effect of testing patients with diabetes mellitus for microalbuminuria. Based on this request we consulted the most recent and relevant guidelines for management of diabetic patients, including the Norwegian National Guidelines published in 2009, and the English Guidelines from NICE updated in 2008.

According to these guidelines, there seems to be a universal recommendation for diabetic patients to attend a regular control involving blood pressure (hypertension) control and testing for microalbuminuria.

We performed an overall search within relevant databases for systematic reviews on the effect of testing for microalbuminuria regarding mortality, morbidity, adverse effects and cost analyses. We found no systematic review that explicitly provided an answer to whether there is a positive health effect associated with testing for microalbuminuria compared to no testing. However, we found one HTA report from 2005 that revealed that diabetic patients with microalbuminuria had an increased risk of mortality and/or morbidity compared to patients with no raise in urinary albumin levels. Nevertheless, this report concluded that there was insufficient evidence to state that a universal screening would provide a positive effect on health outcomes. In addition, we found several systematic reports on diagnostic test accuracy for microalbuminuria and/or albuminuria. However, these reports did not provide any clear cut answers to questions relating to an overall health effect of microalbuminuria testing. Finally, with regard to cost effectiveness we found no analyses based on satisfactory/high quality evidence.

Based on the above findings, we concluded that the recommendation for universal testing of all diabetic patients for microalbuminuria is based on a consensus of an anticipated positive effect. We did not find it likely that substantial new evidence has been provided to alter this conclusion. We therefore decided not to perform a systematic search for primary studies on this topic. We would however emphasize that a lack of high level evidence *per se* does not implicate that the recommendation of testing all diabetes patients is wrong. This report provides a brief summary on the issue and explains the background for our conclusion.

---

# Innhold

<b>SAMMENDRAG</b>	<b>2</b>
<b>ENGLISH SUMMARY</b>	<b>3</b>
<b>INNHold</b>	<b>4</b>
<b>FORORD</b>	<b>5</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>6</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>7</b>
Diabetes og mikroalbuminuri	7
Metoder for mikroalbuminuri-testing	8
Retningslinjer for diabetes og anbefalinger	8
<b>METODE</b>	<b>10</b>
Litteratursøk	10
Eksklusjonskriterier	10
Artikkelutvalg	10
<b>RESULTAT</b>	<b>11</b>
<b>DISKUSJON</b>	<b>14</b>
<b>KONKLUSJON</b>	<b>16</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>17</b>

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i 2006 forespørsel fra Kjell Maartmann-Moe om å utrede helseeffekten av jevnlig testing av pasienter med diabetes mellitus for mikroalbuminuri. Vi fulgte opp forespørselen høsten 2008 med gjennomgang av et utvalg nyere retningslinjer og ett innledende søk etter systematiske oversikter. Vi hadde deretter en diskusjon med eksterne fageksperter og oppdragsgiver. Sammen konkluderte vi med at kunnskapsgrunnlaget for å besvare spørsmålet sannsynligvis ikke var av et slikt omfang at det tilsa en full kunnskapsoppsummering. Vi valgte likevel å lage et kort notat for å gi en oversikt over problemstillingen med en beskrivelse av innledende søk og bakgrunn for konklusjonen. Notatet er utarbeidet i samråd med oppdragsgiver og de eksterne fagekspertene.

Oppdragsgiver: Kjell Maartmann-Moe, spesialist allmenntillegning, Oslo.

Eksterne fageksperter: Sverre Sandberg, professor, Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen, leder av Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS), Kristian Folkvord Hanssen, instituttleder, Medisinsk-klinikk, Aker universitetssykehus og Trond Jenssen, overlege, Nyremedisinsk avdeling, Rikshospitalet.

Fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten: Vigdis Lauvrak, forsker, Katrine B Frønsdal, forsker, Inger Natvig Norderhaug, forskningsleder.

---

# Problemstilling

Risikoen for å utvikle nyresykdom og hjerte-karsykdommer er høy hos pasienter med diabetes mellitus. Siden forhøyet blodtrykk og mikroalbuminuri, uavhengig av hverandre eller i kombinasjon, er antatt å være tidlige indikasjoner på nyresykdom er det anbefalt at alle pasienter med diabetes følges opp med jevnlig kontroll av blodtrykk og testing for mikroalbuminuri. Oppdragsgiver stilte spørsmål om jevnlig mikroalbuminuri-testingen av alle diabetespasienter har en dokumentert effekt. Med dokumentert effekt menes her reduksjon i dødelighet (mortalitet), sykelighet (morbiditet), nyresykdom (nefropati) og nyresvikt sett i forhold til bivirkninger av tiltaket og kostnader. Vi vurderte at langsiktige studier av diabetespasienter som blir tilbudt jevnlig oppfølging med testing for mikroalbuminuri sammenliknet med diabetespasienter som blir tilbudt jevnlig oppfølging uten slik testing gir informasjon om helseeffekten av mikroalbuminuri testing. Vi vurderte at studier om diagnostisk nøyaktighet og studier om risiko for sykdom og/eller effekt av behandling ikke gir sikker informasjon om effekt av testing.



---

# Innledning

---

## DIABETES OG MIKROALBUMINURI

---

Diabetes mellitus er en kronisk sykdom som pasientene lever med i mange år. I Norge var det i 2004 antatt at mellom 90 000 og 120 000 personer hadde en kjent diabetesdiagnose og at like mange trolig hadde uoppdaget diabetes (1). Pasienter med diabetes har en betydelig risiko for utvikling av komplikasjoner i form av øyesykdom, nyresykdom og hjerte-karsykdommer. Disse sykdommene omtales derfor gjerne som følgesykdommer. Uten behandling vil følgesykdommene kunne resultere i hjertesvikt og/eller terminal nyresvikt med et kostnadskrevenende behandlingsbehov i form av blant annet dialyse og transplantasjon. Risiko for følgesykdommer er forbundet med overdødelighet, både ved type 1- og type 2-diabetes (2;3).

Ifølge tall fra norsk nefrologiregister var det 530 pasienter i Norge i 2007 som fikk behandling for terminal nyresvikt. Av disse pasientene hadde 143 (27 %) diabetes mellitus (4). Den underliggende årsaken for nyresvikt var hos 29 av diabetespasientene oppgitt som type 1-diabetes og hos 43 som type 2-diabetes. Hos de resterende 71 diabetespasientene var en annen tilstand oppgitt som årsak til nyresvikten. Tiden det tok fra påvist diabetes til start av behandling for terminal nyresvikt, varierte med 33,1 år for pasientene med oppgitt årsak lik type 1-diabetes, 15,5 år for pasientene med oppgitt årsak lik type 2-diabetes og 10,1 år for diabetespasientene med annen oppgitt underliggende årsak (4).

Mikroalbuminuri betegner en tilstand med et vedvarende, men begrenset forhøyet nivå av albumin i urinen (albuminuri eller proteinuri). Et forhøyet nivå av albumin eller protein i urin kan skyldes infeksjon, høyt blodtrykk og/eller nyreskade hvorav de to siste ansees som gjensidig påvirkbare følgesykdommer av diabetes. Mikroalbuminuri er en tidlig indikator på albuminuri. Testing for mikroalbuminuri er derfor antatt å være en tidlig indikator for utvikling av diabetisk nyresykdom og hjerte-karsykdom, tilstander som uten behandling gir økt risiko for terminal nyresvikt og tidlig død (5;6). Testing for mikroalbuminuri blir benyttet både som screeningstest av asymptomatiske pasienter og som mål på effekt av blodtryksregulerende behandling (7). I Norge anbefales det at diabetespasienter får tilbud om medikamentell blodtryksregulerende behandling når vedvarende blodtrykk er høyere enn 140/85 og/eller ved tidlige tegn på nyresykdom, dvs. mikroalbuminuri (7). Vi har ikke tall på hvor mange diabetespasienter som får påvist mikroalbuminuri, eller hvor mange

som behandles med blodtrykksregulerende midler som følge av påvist mikroalbuminuri.

---

## METODER FOR MIKROALBUMINURI-TESTING

---

Det finnes en rekke ulike tester for å bestemme mengde protein i urin, men tradisjonelt er utskilt albumin i urin per døgn (Albumin Excretion Rate, AER) regnet som den mest pålitelige metoden. Denne målingen forutsetter oppsamling av urin gjennom et helt døgn. Mengden oppgis enten som mg/L eller mg/døgn. Grenseverdier vil variere avhengig av både enhet og valg av analytisk testmetode, men grovt sett vil normale verdier ligge på 0 til 30 mg utskilt albumin per døgn. Mikroalbuminuri defineres som verdier fra 30 til 300 mg per døgn og albuminuri defineres som verdier over 300 mg/døgn. Mens et albumin nivå tilsvarende mikroalbuminuri regnes som indikasjon på utvikling av nyresykdom regnes vedvarende albuminuri som et tegn på etablert nyresykdom. En mye anvendt kvantitativ metode som bare krever en enkelt urinprøve går ut på å måle ratio mellom albumin og kreatinin i en enkelt urinprøve (Albumin Creatinine Ratio, ACR) (2;8). Kvantitative ACR tester foreligger både som pasientnære tester og tester som krever laboratorie fasiliteter. Verdier for AER, ACR og kliniske betegnelser er vist i Tabell 1.

**Tabell 1 Mengde albumin i urin**

<b>Klinisk Betegnelse</b>	<b>Albumin i døgnurin (mg/døgn)</b>	<b>Albumin-kreatinin ratio (mg/mmol)</b>
<b>Normalområde</b>	0 – 30	0 - 3
<b>Mikroalbuminuri</b>	30 – 300	3 - 30
<b>Albuminuri</b>	>300	>30

Tabellen er basert på opplysninger hentet fra Norsk Elektronisk Legehåndbok (2;8). Verdiene kan variere noe og ulike måleenheter benyttes (2;8).

I tillegg til AER- og ACR-tester finnes pasientnære semi-kvantitative eller kvalitative hurtigtester inkludert såkalte sticks som gir fargeforandring ved albumin- eller proteinverdier over en testspesifikk grense. Testenes analytiske og diagnostiske egenskaper varierer. Metodologiske begrensinger og liten grad av standardisering gjør sammenlikning av resultater fra kliniske studier som bruker ulike målemetoder og tester, usikker (8).

---

## RETNINGSLINJER FOR DIABETES OG ANBEFALINGER

---

Ved gjennomgang av de nye nasjonale faglige retningslinjene for behandling og oppfølging av diabetespasienter (7) og et utvalg internasjonale retningslinjer (9-13) fant

vi uten unntak at jevnlig oppfølging av alle diabetespasienter med mikroalbuminuri testing i tillegg til blodtrykksmåling var anbefalt. Dette gjaldt også retningslinjene for diabetes type 2 fra NICE som var oppdatert høsten 2008 basert på systematisk gjennomgang av tilgjengelig dokumentasjon (11). I NICE retningslinjene ble det trukket frem et utvalg av oversikter og studier som viste økt dødelighet og sykkelighet hos diabetespasienter med påvist mikroalbuminuri. Dessuten ble anbefalingen om å teste for mikroalbuminuri begrunnet med at det foreligger en dokumentert behandlingseffekt av blodtrykksreducerende medikamenter hos type 2-diabetespasienter med mikroalbuminuri uavhengig av blodtrykksstatus (11). De gjennomgåtte retningslinjene anbefalte gjennomgående ACR-måling som første test og at positive prøver bekreftes ved ny prøve og ACR- eller AER-måling (7;9-13). De nye norske nasjonale retningslinjene (7) trakk i motsetning til NICE-retningslinjene frem at hurtigtester med tilstrekkelig analytisk sensitivitet kan benyttes som første test. Det oppgis ingen krav til diagnostisk sensitivitet.

---

# Metode

---

## LITTERATURSØK

---

Vi gjennomførte et systematisk søk etter litteratur i følgende databaser:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE )
- Health Technology Assessment (HTA) Database
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

### Søkestrategi:

1. Diabetes

AND

2. (Microalbumin\* OR Albumin\* OR Proteinuria)

Det ble søkt etter treff i tittel og sammendrag. Søket ble først gjort i november 2008 og oppdatert i mai 2009.

<b>Studiedesign:</b>	Systematiske oversikter og økonomiske analyser med utgangspunkt i tiltak nevnt under
<b>Populasjon:</b>	Personer med diabetes
<b>Tiltak:</b>	Jevnlig oppfølging med testing for mikroalbuminuri
<b>Sammenlikning:</b>	Jevnlig oppfølging uten testing for mikroalbuminuri
<b>Utfall:</b>	Dødelighet; terminal nyresvikt; nyresykdom; annen sykdom; bivirkninger av tiltak som f.eks overbehandling med blodtryksreduserende medikamenter.
<b>Språk:</b>	Engelskspråklige artikler

---

## EKSKLUSJONSKRITERIER

---

Enkeltstudier og oversikter som bare rapporterte diagnostisk nøyaktighet av spesifikke tester og/eller effekt av behandling.

---

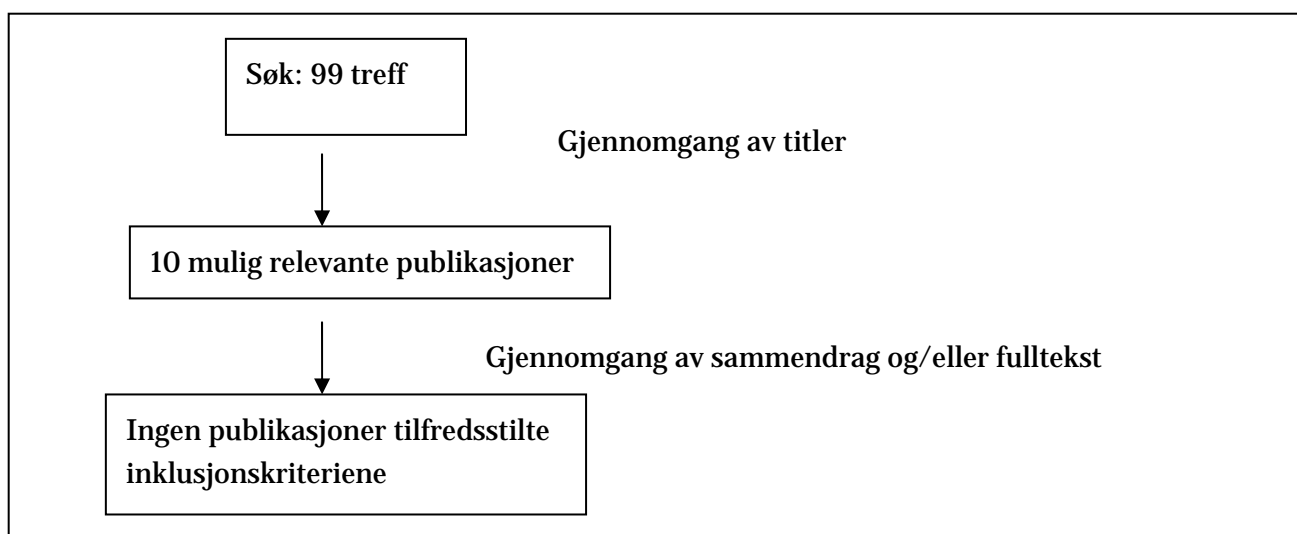
## ARTIKKELUTVALG

---

Søket besto i et innledende søk hvor prosjektleder vurderte samtlige titler, utvalgte sammendrag og fulltekst versjoner av artikler.

# Resultat

Det innledende søket etter systematiske oversikter ga oss 99 unike treff som ble gjennomgått i form av titler. Vi fant 10 titler av mulig relevans: én var en HTA-rapport (14), tre var av typen andre systematiske oversikter (15-17) og seks ble identifisert i NHSED-databasen over økonomiske evalueringer (18-23).



Flytskjema for fremgangsmåte for preliminært søk og resultat:

## HTA-rapport fra 2005

I HTA-rapporten fra 2005 tok Newman og medarbeidere for seg to hovedspørsmål:

- 1. Er mikroalbuminuri en uavhengig prognostisk faktor for utvikling av diabetiske følgesykdommer?*
- 2. Har blodsukkerregulering (glykemisk kontroll) eller blodtryksregulering innflytelse på utvikling av diabetiske følgesykdommer hos pasienter med mikroalbuminuri sammenliknet med pasienter uten mikroalbuminuri?*

Rapporten oppsummerte en rekke ulike primærstudier og utfall fra fem ulike systematiske oversikter med flere meta-analyser (14). Hovedkonklusjonene i rapporten var følgende:

- Mikroalbuminuri hos diabetespasienter er en uavhengig prognostisk faktor for utvikling av proteinuri og nyresvikt.
- Mikroalbuminuri hos diabetespasienter gir en statistisk signifikant økt risiko for tidligere død.

- Det er en positiv helseeffekt av blodsukkerregulering uavhengig av nivået av albumin i urin.
- Regelmessig testing for mikroalbuminuri viser ingen positiv effekt for pasienter med forhøyet blodtrykk.
- Det er utilstrekkelig tilgjengelig forskningsbasert kunnskap (evidens) om helseeffekten av å teste alle pasienter med diabetes 1 og 2 for mikroalbuminuri.

Hovedspørsmålene og hovedkonklusjonen i HTA-rapporten er oppsummert i Tabell 2 (neste side).

HTA-rapporten fra Newman og medarbeidere påpekte videre at spørsmål om kostnadseffektiviteten av testing for mikroalbuminuri ikke lot seg besvare på grunnlag av de identifiserte studiene. Vi har ikke utført en kvalitetsvurdering av rapporten eller overprøvd validiteten av konklusjonene, men HTA-rapporter av denne typen har normalt høy kvalitet.

Vi fant også andre systematiske oversikter som i følge tittelen kunne være relevante. Ved gjennomgang av sammendrag og/eller fulltekst fant vi at Bouleward *et al.* 2003 evaluerte screening av normalbefolkning for mikroalbuminuri (19), Scheid *et al.* 2001 vurderte mikroalbuminuri testers diagnostiske nøyaktighet i forhold til bruk som screeningstest hos diabetespasienter (16), Ewald *et al.* 2004 vurderte diagnostisk nøyaktighet av ACR utført på en tilfeldig urinprøve sammenliknet med en urinprøve tatt på et bestemt tidspunkt, eller morgenurin hos diabetespasienter (17) og Berry *et al.* 2003 vurderte diagnostisk nøyaktighet av en type sticks hurtigstest for mikroalbuminuri sammenliknet med laboratorie-testing hos diabetespasienter (15). Kiberd *et al.* 1995 simulerte kostnader av et tiltak tilsvarende oppfølging med og uten testing for mikroalbuminuri, men konkluderte med at det var behov for mer informasjon for å si om tiltaket er kostnadseffektivt (21). Ingen av de identifiserte oversiktene ga svar på spørsmålet om testing av alle diabetespasienter for mikroalbuminuri har en målbar positiv helseeffekt. Vi har derfor ikke oppsummert eller vurdert kvaliteten av disse.

Systematisk oversik	Hovedproblemstillinger	Hovedfunn	Forfatterens hovedkonklusjoner
<p><b>Tittel:</b> Systematic review on urine albumin testing for early detection of Diabetic complications. Newman et al 2005 (14).</p> <p><b>Populasjon:</b> Diabetespasienter med mikroalbuminuri</p> <p><b>Risikofaktor/tiltak:</b> Mikroalbuminuri / Blodsukker og blodtrykksregulerende behandling</p> <p><b>Sammenlikning:</b> Diabetespasienter uten mikroalbuminuri ved studiestart / fravær av behandling</p> <p><b>Utfall:</b> En lang rekke utfall inkludert risiko ratio for dødelighet, sykelighet og effekt av behandling</p> <p><b>Kommentar:</b> HTA-rapport av antatt høy kvalitet. Rapporten består av totalt fem separate systematiske oversikter som oppsummerer et stort antall primærstudier og utfall relatert til testing for mikroalbuminuri og albuminuri. Rapporten besvarer ikke spørsmål om helseeffekt av testing som tiltak.</p>	<p>1. Er mikroalbuminuri en uavhengig prognostisk faktor for utvikling av diabetes-relaterte følgesykdommer som nyresykdom (nefropati), hjertekarsykdom og øyesykdom (retinopati)?</p>	<p>Risikoratio for dødelighet assosiert med mikroalbuminuri: Type 1 diabetes: 1,8 (95 % KI 1,5 - 2,1). Type 2 diabetes: 1,9 (95 % KI 1,7 to 2,1).</p> <p>Risikoratio for utvikling av terminal nyresvikt: Type 1 diabetes 4,8 (95 % KI 3.-7,5) Type 2 diabetes 3,6 (95 % KI 1,6-8,4)</p> <p>Risikoratio for utvikling av klinisk proteinuri: Type 1 diabetes 7,5 (95 % KI 5,4-10,5) Type 2 diabetes 7,5 (95 % KI 5,2-10,9)</p>	<p>Mikroalbuminuri er en uavhengig prognostisk faktor for utvikling av proteinuri og nyresvikt. Mikroalbuminuri gir en signifikant økt risiko for tidlig død. Det er liten eller ingen evidens for at mikroalbuminuri er en prognostisk faktor for utvikling av retinopati</p>
	<p>2. Har blodsukker eller blodtrykksregulering innflytelse på utvikling av diabetiske følgesykdommer hos pasienter med mikroalbuminuri sammenliknet med pasienter uten mikroalbuminuri?</p>	<p>Progresjon og regresjon: Ingen signifikant forskjell på progresjon versus regresjon hos voksne diabetespasienter med mikroalbuminuri. Blodsukkerregulering: Det er evidens for en effekt av blodsukker regulering uavhengig av albuminuri status. Blodtrykksregulering: Det er sterk evidens fra 11 studier med type 1 pasienter med mikroalbuminuri og normalt blodtrykk (normotensive) for en positiv behandlingseffekt med ACE hemmere. Det er begrenset evidens fra tre studier med type 2 pasienter at behandling med blodtrykksregulerende medikamenter (enalapril og irbesartan) gir en reduksjon i risiko for utvikling av klinisk proteinuri.</p>	<p>Det foreligger en positiv effekt av blodsukkerregulering uavhengig av albuminnivå i urin. Overvåkning av mikroalbuminuri har ingen påvist positiv effekt i modulering av antihypertensiv terapi når pasienten er hypertensiv. Det er utilstrekkelig evidens for en helseeffekt av å teste alle pasienter med diabetes 1 og 2 for mikroalbuminuri. Det er utilstrekkelig kunnskap om effekt til å beregne kostnadseffektivitet av testing.</p>

---

# Diskusjon

Det er generelt sett anbefalt at alle pasienter med diabetes følges opp jevnlig for å forebygge utvikling av alvorlige følgesykdommer. Grunnet tungvint praksis rundt håndtering av urinprøver i allmennpraksis ønsket oppdragsgiver å vite om jevnlig mikroalbuminuritestning av alle diabetespasienter har en dokumentert effekt.

Et alternativ til dagens praksis er å sette i gang forebyggende behandling på bakgrunn av andre indikasjoner (for eksempel blodtrykksmåling) observert ved jevnlig oppfølging. Et annet alternativ er å gi forebyggende medikamentell behandling til alle diabetespasienter uavhengig av testing og oppfølging. Vi vurderte etter innspill fra fageksperter bare det første alternativet som relevant i norsk sammenheng. Vi undersøkte ikke om anbefalingene for behandling eller terskel for behandling variererte i de ulike retningslinjene. Vi oppfatter likevel at dette er et tema som kontinuerlig er diskutert i fagmiljøene og vil kunne spille inn på effekten av testingen.

Testing for mikroalbuminuri omtales ofte som en screeningstest for nyrelidelser. Det er derfor viktig å påpeke at screening ifølge etablerte kriterier oppfattes som et tiltak for tidlig identifikasjon av sykdom hos en i utgangspunktet frisk populasjon med eller uten forhøyet risiko for sykdom. Det bør stilles strenge krav til screeningstester mht adekvat diagnostisk nøyaktighet avhengig av prevalens i den screenede populasjonen, hyppighet av intervallene mellom testing, behov for bekreftelse av diagnose og tilstedeværelse av et behandlingstilbud. Mikroalbuminuritestning av diabetespasienter kan etter vår vurdering ikke betraktes som en frittstående screeningstest. Dette fordi testingen ikke avslører ett irreversibelt forstadium til nyresykdom, men en økt risiko for utvikling av sykdom og fordi testen utføres i kombinasjon med andre undersøkelser, inkludert kontroll av blodtrykk. Et samlet krav til sensitivitet og spesifisitet må dermed stilles til tiltaket som helhet (oppfølgingen) og ikke den enkelte testen alene.

Det er interessant at Newman og medarbeidere poengterer at graden av regresjon fra mikroalbuminuri til normalt albuminnivå i forhold til progresjon til nyresykdom (albuminuri) i liten grad var rapportert, men i de få studiene der dette var gjort, var det ikke signifikant forskjell på progresjon versus regresjon hos voksne og betydelig regresjon hos barn (44 % regresjon i en studie). Vi har ikke undersøkt prevalens av forhøyet blodtrykk, mikroalbuminuri, albuminuri eller påvist nyresykdom hos norske diabetespasienter, men det foreligger en teoretisk risiko for at en sensitiv



mikroalbuminuritest med lav spesifisitet for utvikling av nyreskade kan føre til overbehandling av ellers symptomfrie pasienter. På den andre siden er det selvsagt en risiko for at pasienter som ville hatt nytte av behandling ikke oppdages dersom blodtrykk alene benyttes for å vurdere risiko for nyresykdom.

I danske retningslinjer fra 2003 ble kostnader assosiert med mikroalbuminuri-testing diskutert (13). Det ble trukket frem at det å forhindre ett (eneste) tilfelle av terminal nyresvikt sannsynligvis sparer samfunnet for verdier i millionklassen. En pålitelig helseøkonomisk analyse av høy kvalitet vil kreve at dødelighet, sykkelighet og bivirkninger av testing i forhold til en kontrollgruppe er kjent. Dette kunne i teorien vært undersøkt med randomiserte kontrollerte studier som sammenliknet jevnlig oppfølging av diabetespasienter med mikroalbuminuri-testing og oppfølging av en kontrollgruppe uten mikroalbuminuri-testing. Kompliserende faktorer for å gjennomføre slike studier er spesielt relatert til den lange tiden det tar fra det tidspunktet diabetes-diagnosen blir gitt frem til utvikling av alvorlig sykdom. Det vil være både praktisk vanskelig og muligens også uetisk å hindre at kontrollgruppen testes over en periode på flere år. Andre kompliserende faktorer er lite standardiserte tester og ulik behandling ved påvist mikroalbuminuri. Her trekker Newman og medarbeidere frem et sterkt behov for standardisering av testrutiner (14).

---

# Konklusjon

På bakgrunn av det innledende søket, gjennomgang av nyere retningslinjer og diskusjon med fageksperter fant vi at det ikke er sannsynlig at det per i dag foreligger tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å kunne anslå effekten av jevnlig mikroalbuminurintesting av alle pasienter med diabetes med stor grad av sikkerhet. Vi har derfor ikke utført en fullstendig kunnskapsoppsummering basert på søk etter primærstudier som undersøker dette.

Generelt anbefaler både nasjonale og internasjonale diabetes-retningslinjer jevnlig oppfølging av alle diabetespasienter med blodtrykkskontroll og testing for mikroalbuminuri. Helseeffekten av jevnlig testing for mikroalbuminuri er usikker, og anbefalingene bygger på et indirekte kunnskapsgrunnlag om en antatt positiv effekt, dette grunnet noe økt dødelighet og betydelig økt sykkelighet assosiert med mikroalbuminuri hos diabetespasienter

---

# Referanser

## Reference List

1. Stene LC, Midthjell K, Jenum AK, Skeie S, Birkeland KI, Lund E, et al. [Prevalence of diabetes mellitus in Norway]. Tidsskr Nor Lægeforen 2004;124(11):1511-4.
2. Kronisk Nyresvikt, Norsk elektronisk legehåndbok, <http://www.legehandboka.no/> (mai 2009).
3. Veileder i nefrologi, Den norske legeforening, <http://www.nevrologi.no> (mai 2009).
4. The Norwegian Renal Registry, (Norsk Nefrologiregister), Annual report 2007, <http://www.nephro.no/registry.html>. 2009.
5. Sigal R, Malcolm J, Arnaout A. Prevention of cardiovascular events in diabetes. Clin Evid 2006;(15):623-45.
6. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. J Am Soc Nephrol 2006;17(4 Suppl 2):S90-S97.
7. Nasjonale faglige retningslinjer, Diabetes, Forebygging, diagnostikk og behandling, 2009 bestillingsnummer IS-1674, [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no) (mai 2009).
8. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. Clin Chem 2009;55(1):24-38.
9. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28(1):88-136.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of Diabetes, A national clinical guideline, 2001 [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk), (mai 2009).
11. TYPE 2 DIABETES, National clinical guideline for management in primary and secondary care (update), 2008, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66FullGuideline0509.pdf> (mai 2009).

12. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2005 Clinical Guidelines Task Force, [www.idf.org](http://www.idf.org). 2009.
13. Type 2-diabetes. Medicinsk teknologivurdering af screening, diagnostik og behandling, Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2003;5 (1), <http://www.cemtv.dk>, (mai 2009).
14. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005;9(30):iii-163.
15. Berry J. Microalbuminuria testing in diabetes: is a dipstick as effective as laboratory tests? *Br J Community Nurs* 2003;8(6):267-73.
16. Scheid DC, McCarthy LH, Lawler FH, Hamm RM, Reilly KE. Screening for microalbuminuria to prevent nephropathy in patients with diabetes: a systematic review of the evidence. *J Fam Pract* 2001;50(8):661-8.
17. Ewald B, Attia J. Which test to detect microalbuminuria in diabetic patients? A systematic review. *Aust Fam Physician* 2004;33(7):565-7, 571.
18. van Os N, Niessen LW, Bilo HJ, Casparie AF, van Hout BA. Diabetes nephropathy in the Netherlands: a cost effectiveness analysis of national clinical guidelines. *Health Policy* 2000;51(3):135-47.
19. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003;290(23):3101-14.
20. Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med* 2005;143(4):251-64.
21. Kiberd BA, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ* 1995;311(7020):1595-9.
22. Faronato P, Debigontina G: A cost benefit analysis of 2 mass screening strategies for albuminuria in diabetic patients. *Diabetes Nutrition & Metabolism* 1994; 7:325-329.
23. Le Floch JP, Charles MA, Philippon C, Perlemuter L. Cost-effectiveness of screening for microalbuminuria using immunochemical dipstick tests or laboratory assays in diabetic patients. *Diabet Med* 1994;11(4):349-56.