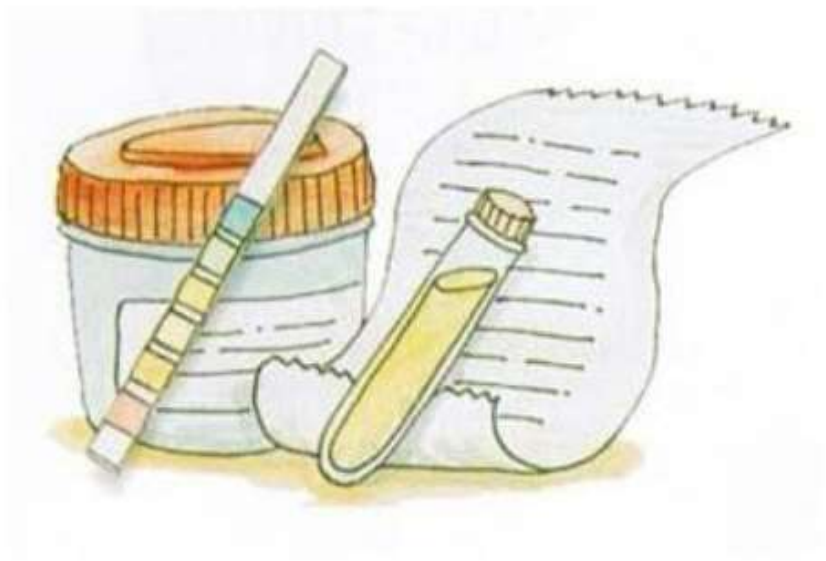


*UDGØR MIKROALBUMINURI EN RISIKOFAKTOR FOR
UDVIKLING AF HJERTEKARSYGDOM HOS
HYPERTONIKERE?*



Et litteraturstudie af Ea G. Pedersen, Anja L. B. Eftekhari og Rasmus B. Mortensen
Forskningstræningshold Nord 8 - 2019
Vejleder: Professor og Speciallæge i Almen Medicin Mogens Vestergaard

Indholdsfortegnelse

Introduktion	3
Litteratursøgning	6
Resultater	8
Diskussion	12
Klinisk vejledning til håndtering af mikroalbuminuri i praksis	15
Referencer	17
Appendiks	18

Introduktion

Der er meget at vinde både på individniveau og samfundsniveau, hvis man kan blive bedre til at forebygge eller forhindre videreudvikling af sygdomme.

Der er tiltagende mange systematiserede kontroller af kroniske tilstande med det formål.

En af de nyere tilkomne markører, som efterhånden er implementeret i de fleste praksis, er mikroalbuminuri (MAU) hos hypertonicere. MAU har længe været en del af årskontrollen hos patienter med type 2 diabetes. Man har i nyere vejledninger for hypertensionsbehandling indført prøven hos hypertonicere. Den bruges som markør for asymptomatisk organpåvirkning [1]. Hvis man kan reducere denne asymptomatiske organpåvirkning, vil man muligvis kunne mindske udviklingen af hjertekarsygdom. Således kan markøren hjælpe med at stratificere patienter med hypertension (HT) og muligvis identificere de patienter, der skal have intensiveret behandlingen.

Måling af MAU er en billig, let tilgængelig og let udførlig måling. MAU måles i en morgenurin, der kan undersøges med urinstix eller indsendes til analyse på laboratoriet mhp. udregning af urinalbumin/kreatinin ratio (UACR) - herhjemme angivet i mg/g el. mg/mmol. Ratioen gør resultatet mere pålideligt, da det ikke er diureseafhængigt.

Konstateres MAU anbefales gentagelse af urinen to gange yderligere. Har man MAU i to ud af tre prøver anses det for validt. Dette gøres, da der kan være flere fysiologiske årsager til MAU; fluor vaginalis, menstruation, graviditet, fysisk aktivitet, feber og urinvejsinfektion (UVI). Man kan også lave beregninger på døgnurin, men dette er dog mere besværligt, og bruges primært i forbindelse med albuminuri (≥ 300 mg/g) (gold standard) [2].

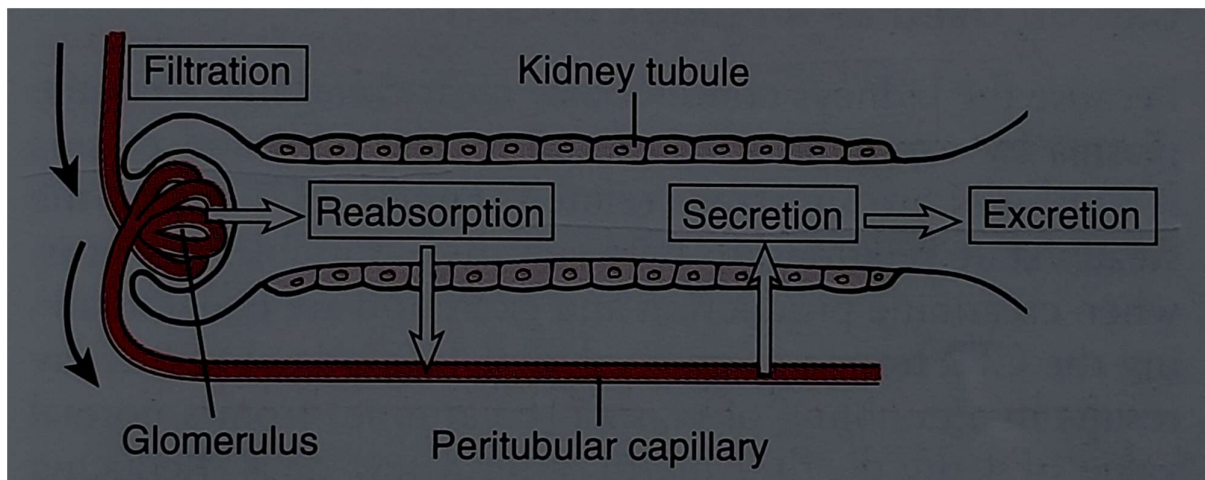
Grænserne for MAU er defineret som UACR 30 til 299 mg/g og/eller som en albuminkoncentration på 20 til 199 mg/l. I Danmark anvendes der i praksis ikke differentierede grænser for mænd og kvinder.

Figur 1: Differentierede grænser for MAU [2].

	Normal	Mikroalbuminuri	Albuminuri
Døgnudskillelse	< 30 (mg/24. timer)	30 – 299 (mg/24. timer)	> 300(mg/24. timer)
Koncentration – <u>spoturin</u>	< 20 (mg/l)	20 – 199 (mg/l)	> 200 (mg/l)
Albumin/kreatinin ratio	< 30 (mg/g)	30 – 299 (mg/g)	> 300 (mg/g)

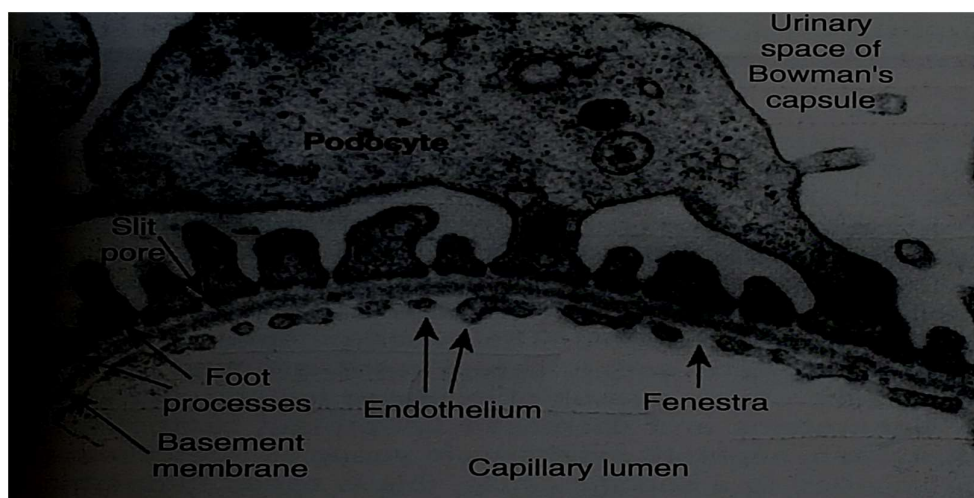
MAU er som udgangspunkt ikke et udtryk for nyresygdom, men dog et udtryk for, at ultrafiltrationen er kompromitteret. Nyren består af 8-10 pyramideformede lobuli, som hver især er opbygget af cortex og medulla. De ender hver i en renal papil, der fører urinen ud til calyces og videre til blæren. I cortex sidder glomeruli, tubuli og samlerørene som tilsammen udgør nephroner. I medulla sidder Henles slynger og medullære samlerør. Glomeruli er de kapillærer, der afgår fra de afferente arterioler og det er her fra ultrafiltrationen foregår ud i tubuli.

Figur 2: Simplificeret tegning af nephronet [3].



Blodet kommer fra kapillærene ind i Bowmans kapsel gennem 3 lag; (nævnt fra kapillærsiden) gennem endothelet (lamina fenestra), basalmembranen og podocytterne. Denne 'si' muliggør i den raske nyre filtration af små molekyler, men tilbageholder makromolekyler (som f.eks. albumin). Hvilke molekyler, der filtreres afgøres af vægt, form og ladning på molekylet. Normalt er serum albumin negativt ladet ved normal pH og kan således ikke filtreres ud, da basalmembran mm. også er negativt ladet. Desuden er det et relativt stort molekyle, omtrent samme størrelse som hæmoglobin. I en normalfysiologisk situation vil der således være en næsten absolut tilbageholdelse af albumin i blodbanen.

Figur 3: Elektronmikroskopisk billede af de tre lag [3].



Patofysiologien i forbindelse med MAU og HT er ikke vel afklaret. Men man ved at flere forskellige immunologiske, toksiske, hæmodynamiske og metaboliske faktorer kan forårsage skader på glomeruli og dermed gøre den glomerulære filtrationsbarriere mere utæt. Der kendes også genetiske variationer. Det er uvist, om MAU blot er en konsekvens af HT, men meget tyder på, at det også kan være tilstede før manifest HT. En velanset hypotese er STENO hypotesen som fremsætter, at vaskulær skade medfører MAU og at det er et udtryk for en generel inflammatorisk tilstand i karrene. Andre fremfører dog, at selvom MAU, endotheldysfunktion og inflammation hænger sammen, ser det ud til, at de også hver især er uafhængige risikofaktorer for hjertekarsygdom. En

anden teori fremsætter, at der, pga. genetisk varians i endothelets permeabilitet, er en iboende prædisponering til vaskulær skade [4].

Formålet med dette litteraturstudie er at undersøge, om der er en sammenhæng mellem MAU og risiko for udvikling af hjertekarsygdom hos (i øvrigt raske) hypertonicere.

Vi vil i vores perspektivering prøve at gøre fortolkningen af MAU hos hypertonicere praktisk anvendelig i forhold til, hvordan man skal agere. Vi inddrager således også gældende guidelines fra danske videnskabelige selskaber og fra ESH (European Society of Hypertension).

Litteratursøgning

Vi har valgt et litteraturstudie for at undersøge om MAU øger risikoen for hjertekarsygdom ved hypertonicere. Vi benyttede Medline/PubMed databasen for vores søgning den 13/3-2019. Vi fandt relevante søgeord og benyttede dem både som fritekst-ord og Mesh-termer for at få relevante artikler frem.

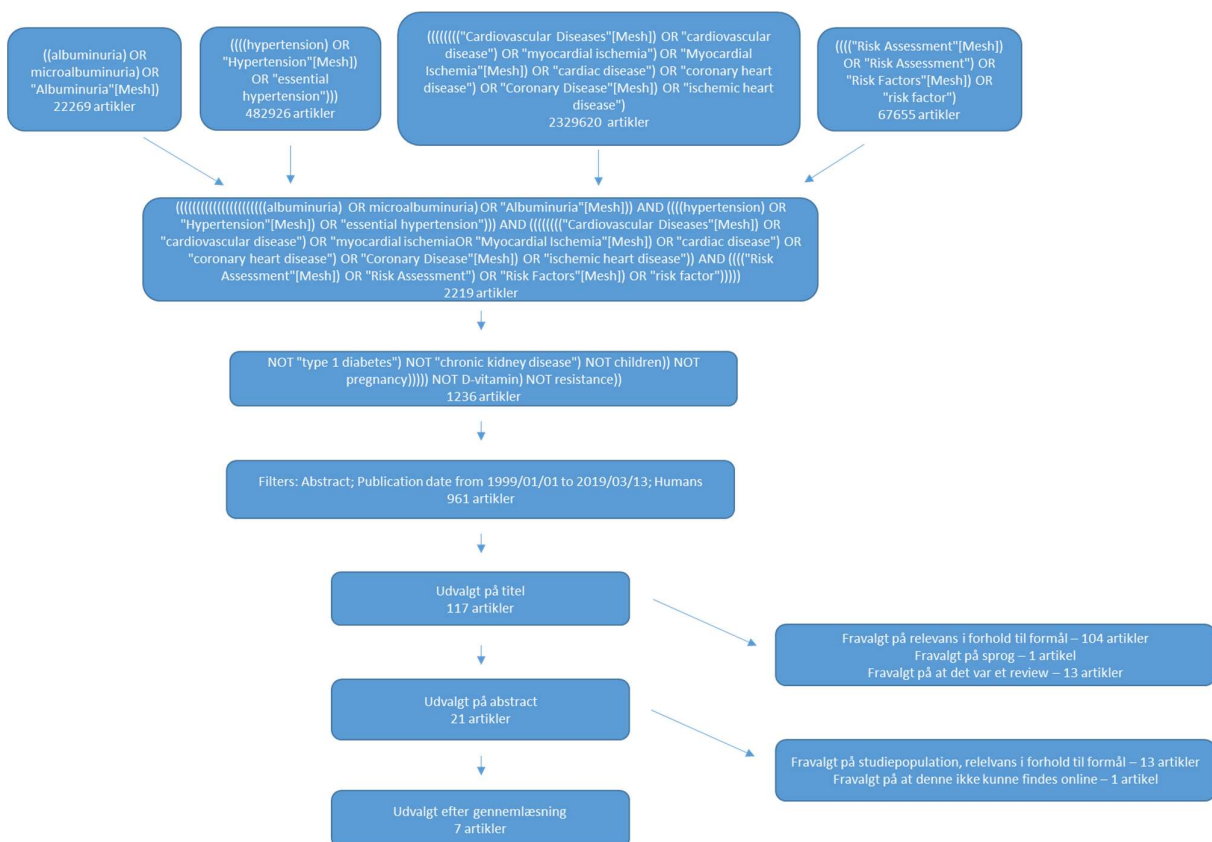
For hver gruppe af fritekst og Mesh-termer kommer der ved fremsøgning store mængder artikler (der sættes OR imellem ordene fra hver kolonne). For at komme nærmere vores formål sammensættes søgningerne (AND imellem kolonnesøgningerne). Samlet søgning på fritekst og Mesh-termer gav 2219 hits. Det medførte, at vi foretog nogle valg om at begrænse søgning ud fra emner, vi vidste, at vi ikke ønskede at fordybe os i, så som type 1 diabetes, kronisk nyresygdom, børn, gravide, D-vitamins indvirkning og karresistance. Bevidst fravalgte vi ikke diabetes som overordnet søgeord, da det medfører, at mange af de store studier fjernes fra søgningen på trods af, at de i artiklerne har fokus på hypertensionspatienter uden diabetes eller har taget hensyn til dette ved at korrigere for confounding.

Begrænsningen gav 1236 hits, hvorefter vi satte filter på for at begrænse perioden til 1999 og frem (dette valgt ud fra at der er foretaget mange store studier for omkring 20 år siden). Derudover begrænsede vi det til artikler, hvor der var et abstract tilgængeligt samt kun omhandler mennesker og ikke dyreforsøg. Sprog tilvalgt på engelsk og dansk, hvilket dog ikke gav ændret søgeresultat. Efter filtrering fik vi en samlet søgning på 961 artikler. Titlerne blev gennemlæst og vi udvalgte de artikler, der var mest relevante i forhold til vores formål. Vi fandt 117 titler, læste abstracts og udvalgte 21 artikler ud fra relevans i forhold til formålet. Efter gennemlæsning af artiklerne fravalgtes yderligere 14 pga. studiepopulation, endepunkter eller manglende målinger af MAU og endte dermed med syv follow-up studier fra perioden 1999 til 2017.

Endelig PubMed søgning:

```
((((((((((((((((((((((albuminuria) OR microalbuminuria) OR "Albuminuria"[Mesh])) AND  
(((hypertension) OR "Hypertension"[Mesh]) OR "essential hypertension")) AND  
((((((((("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR "cardiovascular disease") OR "myocardial ischemia") OR  
"Myocardial Ischemia"[Mesh]) OR "cardiac disease") OR "coronary heart disease") OR "Coronary  
Disease"[Mesh]) OR "ischemic heart disease")) AND (((("Risk Assessment"[Mesh]) OR "Risk  
Assessment") OR "Risk Factors"[Mesh]) OR "risk factor")))) NOT "type 1 diabetes") NOT "chronic  
kidney disease") NOT children)) NOT pregnancy)))) NOT D-vitamin) NOT resistance)) Filters:  
Abstract; Publication date from 1999/01/01 to 2019/03/13; Humans
```

Mikroalbuminuri	Hypertonikere	Hjertekarsygdom	Risiko	Begrænsninger på søgning	Filter
Albuminuria	Hypertension	Cardiovascular diseases [Mesh]	Risk assessment [Mesh]	Type 1 diabetes	Periode: 01-01-1999 til 13-03-2019
Microalbuminuria	Hypertension [Mesh]	Cardiovascular disease	Risk assessment	Chronic kidney disease	Abstracts tilgængeligt
Albuminuria [Mesh]	Essential hypertension	Myocardial ischemia Myocardial ischemia [Mesh]	Risk factors [Mesh] Risk factor	Children Pregnancy	Humans Dansk og engelsk
		Cardiac disease Coronary heart disease		D-vitamin Resistance	
		Coronary disease [Mesh] Ischemic heart disease			
22269 artikler	482926 artikler	2329620 artikler	67655 artikler		



Resultater

Seo et al [5] udgav i 2017 et arbejde, hvor man fulgte en stor kohorte af koreanere, $n = 32.653$, indrulleret fra et generelt helbredsscreeningsprogram ved et hospital i Seoul. Formålet var at vurdere effekten af albuminuri og HT på kardiovaskulær mortalitet (CVD mortality) og den samlede mortalitet (all-cause mortality). Et observationelt prospektivt studie med en median follow-up tid på 5.13 år. Dataopsamling foregik i perioden 2002-2012. Det primære endepunkt var kardiovaskulær mortalitet og samlet mortalitet.

Morgenurin målt ved baseline til bestemmelse af UACR. Cut off værdi $< \text{el.} \geq 5.42 \text{ mg/g}$. HT defineret ved: systolisk blodtryk ≥ 140 og/eller diastolisk blodtryk ≥ 90 samt selv-rapporteret HT. Eksklusionskriterier var manglende informationer om rygestatus, alkoholforbrug og motion. Endvidere tidligere historik om malignitetssygdom samt diabetikere (selvrapporteret, brug af diabetisk medicin eller faste-glukose-målinger $> 126 \text{ mg/dl}$) og patienter i behandling med antihypertensiva.

Patienterne blev inddelt i fire grupper: (i) Ingen HT og $\text{UACR} < 5.42 \text{ mg/g}$. (ii) $\text{HT/UACR} < 5.42 \text{ mg/g}$. (iii) Ingen HT/ $\text{UACR} \geq 5.42 \text{ mg/g}$ samt (iv) $\text{HT/UACR} \geq 5.42 \text{ mg/g}$. Man udregnede data for tre modeller ('model 1, 2 og 3') hvor man justerede data for at tage højde for kendte kardiovaskulære risikofaktorer og dermed confounding (model 1: alder, køn, behandlingscenter, årstal for undersøgelse, rygestatus, alkoholindtag, regelmæssig træning og uddannelsesniveau. Model 2: Model 1 + body mass index (BMI), HT, tidligere kardiovaskulær sygdom. Model 3: Model 2 + eGFR).

Som udgangspunkt var niveauet af UACR (median) højere i gruppen af hypertensivere ved baseline end hos normotensive.

Ved undersøgelse for den samlede mortalitet fandt man en højere hazard ratio (HR) (model 3) hos både normo- og hypertensive individer med en $\text{UACR} > 5.42 \text{ mg/g}$, hhv. (iii) med HR 1.48 (CI: 1.02-2.15) og (iv) med HR 1.47 (CI 0.94-2.32). Et lignende billede så man for kardiovaskulær mortalitet for samme grupper med $\text{UACR} > 5.42 \text{ mg/g}$ (normo- og hypertensive), hhv. (iii) med HR 5.75 (CI: 1.54-21.47) og (iv) med HR 5.87 (CI: 1.36-25.29). Ser man på hypertensivere med lav grad af mikroalbuminuri ligger HR på 1,22 (CI: 0,70-2,10) for samlet mortalitet og 4,13 (CI: 0,81-20,93) for kardiovaskulær død. Derudover viser de også risikoen for død vha. Kaplan-Meier kurver, hvor der er højere samlet mortalitet ved $\text{HT/UACR} \geq 5.42 \text{ mg/g}$ sammenlignet med $\text{HT/UACR} < 5.42 \text{ mg/g}$. Efter 5 år er den også højere hos normotensive uanset UACR. For kardiovaskulær mortalitet er der et lignende billede efter 8½ år. Tillige viste data, at individer med $\text{UACR} > 5.42 \text{ mg/g}$ og HT havde en 3.27 x øget risiko for kardiovaskulær mortalitet sammenlignet med $\text{UACR} < 5.42 \text{ mg/g}$ uden HT. De konkluderer, at uanset niveau af MAU er der øget risiko for kardiovaskulær død og samlet død hos hypertensivere, men der er større risiko ved $\text{MAU} > 5,42 \text{ mg/g}$. Derudover finder de at der også er øget risiko uanset HT eller ej.

I et observationelt prospektivt kohortestudie fra Skotland foretaget af Alharf et al 2016 [6], inviterede man alle patienter (hypertensivere), der kom til kontrol på en af to hypertensionsklinikker i perioden mellem 2008-2012. Formålet var at finde prævalensen af MAU (konventionel; mand: $>2,5-25 \text{ mg/mmol}$, kvinde $>3,5-25 \text{ mg/mmol}$, low-grade (50 % under konventionel cut off); mand 1,2-2,5 mg/mmol , kvinder 1,7-3,5 mg/mmol) hos hypertensivere i forhold til risiko for udvikling af kardiovaskulær sygdom og død, samt ikke-kardiovaskulær død og død af alle årsager. Hypertensionskriterierne defineres ikke. I alt deltog 1081 individer (>18 år, uden diabetes type 1 og sekundær HT); 22 patienter blev ekskluderet pga. persisterende UVI, dvs. 1059 personer gik videre i studiet og er den overordnede gruppe. Man fravalgte yderligere 116 pga., at de kun afleverede en urinprøve ud af tre, så populationen endte på 943. Dem holder man op mod en lavrisiko-gruppe på 786 personer (uden diabetes type 2, kronisk nyreinsufficiens grad 4-5, makroalbuminuri og manglende data på kreatinin).

De finder ikke tydelige forskelle på de to grupper (den overordnede gruppe og lavrisiko-gruppen). Der er lige dele anamnesticke dispositioner og risikofaktorer.

I lavrisiko-gruppen findes 9,9 % at have MAU efter konventionel cut off og lige så mange at have low-grade MAU. Ser man på kardiovaskulær sygdom hos normoalbuminuri vs. konventionel MAU vs. low-grade MAU i lavrisiko-gruppen, finder de henholdsvis en prævalens på 12,7 %, 23,6 % og 23,7 % ($p=0,004$). Der er altså øget risiko for kardiovaskulær sygdom i gruppen med konventionel MAU, men lige så stor en gruppe findes ved low-grade MAU. Odds ratio (OR) for udviklingen af kardiovaskulær sygdom ved low-grade MAU, konventionel MAU og de to tilsammen er OR 1,71 ($p=0,194$), OR 1,49 ($p=0,343$) og OR 1,60 ($p=0,140$) - således blot en tendens til øget risiko. De har justeret for alder, køn og kardiovaskulære risikofaktorer (systolisk blodtryk, diastolisk blodtryk, BMI, HDL-kolesterol, total kolesterol, faste blodsukker og faste triglycerider).

De konkluderer, at den nuværende grænse for MAU er arbitrær, så der under såvel som over grænsen findes en øget risiko for kardiovaskulær sygdom.

Pascual et al udgav i 2014 [7] et arbejde med data fra et observationelt prospektivt studie, hvor kohorten bestod af både mandlige (47%) og kvindelige hypertonicere, $n = 2835$ (kauasiere), med en gennemsnitsalder på 55 år. Den mediane follow-up tid var 4.7 år (sv.t. 17.028 patient-år). Data opsamles fra en ambulanshypertensionsklinik ved et spansk hospital i perioden 1988-2012. Formålet med studiet var at vurdere den prognostiske værdi af MAU over tid i forhold til kardiovaskulær risiko under antihypertensiv behandling. Primære endepunkter var incidens af et nyt kardiovaskulært event i follow-up-perioden (fatal og første non-fatale registreret).

MAU måles i to separate morgenurinprøver, hvor de bruger gennemsnittet af UACR. MAU defineres som mænd: ≥ 22 mg/g, kvinder: ≥ 31 mg/g. Regression/progression defineret som ændring af klasse eller $\geq 50\%$ ændring i forhold til baseline. MAU blev fundet hos 616 patienter (21,7%) ved baseline. HT defineret ved: ≥ 140 mmHg systolisk og/eller ≥ 90 mmHg diastolisk (ved hvert af 3 besøg med 1 måneds interval) eller i antihypertensiv behandling, sekundær HT fravælges. Antihypertensiv behandling ved baseline: 1711 ptt. (60,4%) stigende til 2536 (89,5%), 75% får ≥ 2 stk. antihypertensiva. Diabetikere ved baseline og inkluderet i studiet, 448 (19,3%). 294 kardiovaskulære events er inkluderet i dataanalysen (sv.t. 1.73 kardiovaskulære events per 100 patient-år).

Den prognostiske værdi af MAU ved baseline viser, at de individer med baseline MAU havde en signifikant højere risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom, 2.33 per 100 patient-år, i forhold til individer med normoalbuminuri (N-MAU), 1.47 per 100 patient-år. Ligeledes ses at baseline MAU signifikant var associeret til kardiovaskulære events, HR (univariat) 1,56 (CI: 1,22-2,00) og HR (multivariat) 1.35 (CI: 1.05-1.74) (justeret for venstresidig ventrikulhypertrofi, antihypertensiv behandling med ACE-hæmmer eller ATII-antagonister, risikoscore, diabetes og eGFR).

På et hvilket som helst tidspunkt i follow-up-perioden, demonstreres det at tilstedeværelsen af MAU signifikant er associeret med risiko for kardiovaskulært event, HR 1.95 (CI: 1.51-2.52). Dette er også vist i en multivariat model, hvor venstresidig ventrikulhypertrofi, kardiovaskulær risiko, eGFR, systolisk blodtryk < 140 mmHg, LDL kolesterol < 100 mg/dl eller behandling med antihypertensiva var inkluderet, HR 1.49 (CI: 1.14-1.94), denne er dog ikke justeret for diabetes.

De konkluderer i studiet, at baseline MAU medfører en øget risiko for kardiovaskulære events samt at dette kan genfindes på hvilket som helst tidspunkt i follow-up-perioden.

Färbom et al 2008 [8], lavede et understudie til 'The Nordic Diltiazem Study' – hvor man randomiserede til enten diltiazem eller diuretika og/eller betablokker for at se på forskelle i kardiovaskulære events efter gennemsnitligt 4,5 års follow-up. I dette studie så man på svenske og norske hypertensive individer, $n = 10.881$, hvoraf 4929 individer har afgivet urinprøve til undersøgelse for MAU og derfor medtages i understudiet

De ser på sammenhængen mellem MAU, nyrefunktion, fatal og ikke-fatal myokardieinfarkt (MI), apopleksi og andre ikke-kardiovaskulære dødsfald.

MAU måles i urinen ved semikvantitativ stix og er positiv, hvis MAU er ≥ 20 mikg/L og patienten ikke har UVI, menstruation eller trænet meget forud for prøvetagning. HT defineres som diastolisk blodtryk ≥ 100 mmHg ved \geq to lejligheder.

De finder at MAU hos hypertonicere er der øget risiko for fatal og ikke-fatal MI, apopleksi og andre ikke-kardiovaskulære dødsfald, RR 1,67 $p < 0,001$, RR justeret 1,35 $p = 0,023$ (justeret for alder, køn, systolisk blodtryk, tidligere kardiovaskulær sygdom, rygning og diabetes). Samt en HR 1,28, $p = 0,043$ (justeret for alder, køn, systolisk blodtryk, rygning, diabetes, tidligere kardiovaskulær sygdom, behandlingsklinisk og kolesterol).

Konklusionen på studiet blev, at MAU selvstændigt, uanset HT eller ej, prædikerer en øget risiko for fatal og ikke-fatal MI, apopleksi og andre ikke-kardiovaskulære dødsfald.

Et svensk observationelt prospektivt studie af Bøgg-Hansen et al fra 2007 [9], så på en kohorte $n = 894$, udvalgt i landdistriktet ved byen Skara. Dataopsamlingen foregik i perioden 1992-1993, hvor alle patienter kendt med HT, som mødte frem til årskontrol på den lokale hypertensionsklinik, blev indrullet i studiet, hvor kardiovaskulære risikofaktorer overvågedes. Patienter med type 1 diabetes blev ekskluderet. 690 var hypertonicere alene (275 mænd, 415 kvinder) uden diabetes type 2. Den gennemsnitlige follow-up tid var 8.7 år med opsamling af data frem til 2002.

Formålet var at vurdere kardiovaskulære risikofaktorer (herunder MAU) indvirkning på fatalt MI. MAU defineret ved værdi ≥ 20 mg/L målt ved morgenurin. HT defineres ud fra tre konsekutive diastoliske blodtryk ≥ 90 mmHg.

I gruppen uden diabetes forekom fatalt MI hos 6.2% af mændene (17) med gennemsnitsalder på 66 år (± 10.5) og hos 3.6% af kvinderne (15) med gennemsnitsalder på 68 år (± 10.5). At være mand prædikerede MI-mortalitet for hele populationen med en HR på 1.8 (CI: 1.1-2.9), som blev forstærket hos hypertonicere uden diabetes med HR 2.7 (CI: 1.4-5.3) – men her er ikke anført om data er inkl. MAU.

MAU blev fundet at være en stærk prædiktor for MI hos mænd, HR på 3.4 (CI: 1.6-7.3). I gruppen af hypertensive mænd uden diabetes havde de, som fik fatalt MI, MAU i 63 % af tilfældene, sammenlignet med 23% ($p = 0.002$) hos ikke-diabetiske hypertensive mænd uden fatalt MI. Hos kvinderne blev der ikke fundet forskel i ovennævnte kategori.

De konkluderer, at det hos mænd giver en øget risiko for fatalt MI at have MAU.

I et dansk observationelt prospektivt studie fra Jensen et al 2002 [10], med dataopsamling i perioden fra 1983-1984, fulgte man en populationsbaseret subgruppe på $n = 204$. Gruppen var bestående af mænd og kvinder udvalgt fra en helbreds-screening på 2.085 personer (aldersgruppen 30-60 år), med fund af ubehandlet eller grænsenhypertension uden antihypertensiv behandling (defineret ved systolisk blodtryk ≥ 140 mmHg og/eller diastolisk blodtryk ≥ 90 mmHg). Formålet var at se om let MAU øger risikoen for hjertesygdom hos hypertensive. De 204 hypertensive patienter blev fulgt frem til død, emigration eller til december 1993. Eksklusionskriterier var hjertekarsygdom, anamnestiske oplysninger om diabetes, nyre-urinvejsygdom, en abnorm ultralydsscanning af nyrer og urinveje eller positiv urinstix for glukose eller blod. Urinalbuminudskillelsen udtrykt ved UACR. MAU defineret ved UACR > 1.07 mg/mmol, normoalbuminuri UACR ≤ 1.07 mg/mmol.

MAU blev fundet hos 28% af dem, som senere udviklede hjertekarsygdom, men kun hos 8% af dem som ikke udviklede hjertekarsygdom ($p = 0.02$).

MAU, UACR, totalcholesterol og systolisk blodtryk (BT) var alle signifikant positivt korrelerede med senere udvikling af hjertekarsygdom. MAU versus normoalbuminuri angivet med relativ risiko (RR) 4.2 (1.5-11.9, $p = 0.006$). MAU RR 4,5 (1,5-11,9, $p = 0,006$), efter justering for alder, køn, totalcholesterol, BMI og BT, var den RR 3.5, (CI: 1,0-12,1, $p = 0,05$).

Kaplan-Meier kurve er angivet med illustration af overlevelsen hos hypertonicere med MAU sammenlignet med hypertonicere med normoalbuminuri. Her ses tydelig forskel med en højere dødelighed ved MAU (Log-rank: $p = 0.003$).

Konklusionen på dette studie er, at $UACR > 1,07$ mg/mmol giver en øget risiko for hjertekarsygdom. Den prædiktive effekt er uafhængig af og højere end de vanlige risikofaktorer (dem der er justeret for).

Wachtell et al er et observationelt prospektivt studie (The LIFE Study) fra 2003 [11], som blev brugt til at forsøge at bestemme niveauet af albuminuri, som medfører forøget risiko for hjertekarsygdom og død hos grad II til III hypertonicere med venstresidig ventrikulær hypertrofi. Derudover var hypotesen, at der ikke findes en specifik grænseværdi, som prædikerer en forøget kardiovaskulær risiko, men, at stigende urinalbuminniveau medfører øget risiko.

Der indrulleres 9193 patienter, hvor 8206 leverede baseline MAU måling til start. 7143 havde ikke diabetes (13% = diabetikere). Aldersmedianen var 66 ± 7 år, 54% kvinder og 92% hvide. Medianen for BT var $174 \pm 14 / 98 \pm 9$ mmHg, middel S-kreatinin 87 ± 20 mmol/L, medianen for MAU var 1.28 mg/mmol. Opfølgingsperiode med mediantid på 4.8 år, 39122 patient-år. 13.5% havde hjertesygdom, 7.7% uden tidl. apopleksi.

De 7143 blev inddelt i MAU-deciler (10 grupper; MAU $< 0,25$ til $\geq 9,43$) med 814-821 patienter i hver gruppe. For hvert decil udregnedes en rå og justeret HR for de forskellige endepunkter; sammensat (alle endepunkter samme gruppe), kardiovaskulær død, død af alle årsager, apopleksi og MI.

De beregnede rater for endepunkterne var hhv. 24.8 pr. 1000 patientår for sammensat endepunkt, 17.6 per 1000 patientår for død af alle årsager. For hver 10-folds stigning i UACR blandt non-diabetikere stiger HR for hvert endepunkt med: Sammensat endepunkt 57%, kardiovaskulær død 97.7%, død af alle årsager 75.2%, apopleksi 51% og MI 45% - alle sammenligninger er signifikante ($p < 0.001$).

En non-diabetisk hypertonicer med $UACR \geq 9.43$ har for kardiovaskulær mortalitet en HR på 4.1 (justeret 2.5) i forhold til en hypertonicer med $UACR < 0.25$ (reference værdi). For død af alle årsager HR 2.9 (justeret 1.8) for samme grupper af UACR værdier, sammensat endepunkt HR 3,7 (justeret 2,5), apopleksi HR 3,9 (justeret 3,0) og MI HR 3,0 (justeret 2,1).

De konkluderer, at der ikke er nogen specifik grænseværdi for, hvornår risikoen for hjertekarsygdom og død starter, da gradvis øgning af MAU medfører gradvis stigning i risiko for hjertekarsygdom og død. Dertil konkluderer de, at risikoen for kardiovaskulær sygdom og død ved MAU starter under den konventionelle værdi for MAU.

Diskussion

Hovedformålet med litteraturstudiet var at finde ud af om MAU isoleret set udgør en risikofaktor for udvikling af hjertekarsygdom hos hypertonikere uden anden kendt komorbiditet. Alle syv studier finder, at MAU er en prædikator for hjertekarsygdom hos personer med HT og man finder en association til hjertekarsygdom og/eller død af hjertekarlidelser og/eller død af andre årsager hos denne gruppe.

Herudover ser flere af studierne også på definitionen af tærskelværdien for MAU og finder, at der er en sammenhæng mellem værdier af stigende MAU (også under tærskelværdien) og stigende risiko for hjertekarsygdom.

MAU er gennemgående undersøgt i litteraturen, men få studier har undersøgt hypertonikere uden komorbiditet. Der er udvalgt syv studier, som bliver gennemgået og sammenlignet ud fra emnerne: MAU, HT og endepunkter (hjertekarsygdom/død) samt studiernes design og udførelse.

De syv studier er udvalgt fra en bred Medline/Pubmed søgning som redegjort for tidligere i opgaven. Der er ikke inddraget arbejder fra reference-/kædesøgning eller søgt litteratur i Embase, idet opgavens omfang ikke tillod et større antal studier.

Alle studier er observationelle prospektive studier med et vekslende antal deltagere på mellem 204 til 32.653 individer primært af kaukasisk oprindelse. Det store koreanske studie er en undtagelse, men jvf. litteraturen spiller det formentlig ikke større rolle [5, 12].

Styrken ved observationelle prospektive studier er, at man har at gøre med en gruppe, der ikke på forhånd ved, hvad undersøgelsen går ud på og således ikke kan påvirke resultatet. Man følger kohorterne over tid og har derfor mulighed for at se på flere årsager til udfald. Udviklingen af hjertekarsygdom er langvarig og det er en ulempe, hvis der ikke er lang nok follow-up-tid eller nok individer i populationen.

To af studierne er randomiserede mhp. forskellige behandlingsregimer; Wachtell et al randomiserer til losartan eller atenolol, Färbom et al til diltiazem eller diuretika og/eller betablokker [8, 11]. Denne randomisering har ikke indflydelse på de data vi undersøger.

I observationelle prospektive studier er der fare for følgende fejlkilder; selektionsbias, informationsbias og confounding [13].

Selektionsbias er en systematisk over- eller undervurdering af en sammenhæng pga. selektionsproblemer. Dvs. selektionsbias betegner den skævhed, der kan være i valget af deltagere i en undersøgelse. Gruppen i en undersøgelse skal være repræsentativ for populationen. Dette ses hos Wachtell et al der fravælger alle de patienter, som ikke har leveret en urinprøve ved studiets start, men sørger for, at de ikke har selektionbias, idet de undersøger at begge grupper har samme karakteristika [11]. En anden form for selektionsbias kan være et bortfald af deltagere i løbet af follow-up-perioden (såkaldt loss to follow-up), der kan medføre en skævvridning af resultatet, hvis man ikke er sikker på, at den gruppe, som bortfalder, er magen til den resterende gruppe. Vores studier forholder sig ikke til dette, idet det muligvis har været relativt små grupper, der er faldet fra. Definitionen af hypertension kan i sig selv være en selektionsbias. De syv studier definerer og måler BT på forskellige måder, men det er ikke systematiske fejl medmindre de med MAU får målt og defineret deres BT anderledes end dem uden MAU. Dette mener vi ikke er tilfældet. Derfor er der ikke mistanke til selektionsbias.

Jensen et al undersøger data tilbage fra 1983-84 [10]. Bøg-Hansen et al ser på populationer fra 1992-93 medens Pascual et al har registreringer fra 1988-2012 [7, 9]. Dette kan betyde at definitionen af HT er ændret i forhold til nuværende definition og kan i den forbindelse føre til

overestimering af resultatet. Wachtell et al undersøger kun grad II og III hypertension, så her gør det samme sig gældende (dog et nyere studie) [11]. Overordnet er resultaterne ikke ændret i forhold til resultaterne fra de øvrige nye studier, hvorfor det ikke fører til påvirkning af validiteten. I Wachtell et al er populationen ud fra venstre ventrikelhypertrofi, som er en kendt risikofaktor for hjertekarsygdom og død [11]. Dette overestimerer ligeledes resultatet grundet fravalg af dem med "mild sygdom".

Ingen af de udvalgte studier laver døgnblodtryksmålinger (gold standard) eller hjemmeblodtryksmålinger, hvilket giver risiko for at have 'raske' med i gruppen pga. white coat hypertension, som kan underestimere risikoen. Det betyder også, at man mister dem med maskeret hypertension, som dermed vil overestimere resultatet. Selektionsbias kan ligeledes forekomme ved lav socialklasse, som kan medføre, at man på trods af diagnosen HT ikke bliver fulgt og derfor ikke kommer med i studierne. Selektionsbias ud fra geografi og etnicitet kan også optræde. Men i forhold til etnicitet findes der nok ikke forskelle i race, MAU og hjertekarsygdom [12].

Informationsbias opstår inden i studiet som resultat af ukorrekt og ufuldstændig information om deltagerne. Det kan dreje sig om måleusikkerheder så som målingen af MAU. Her er der dog tale om generelle måleusikkerheder, som stort set er ens for samtlige studier. Endvidere er målingerne foretaget førend outcome er kendt, hvilket gør det svært at forestille sig, at der er lavet forskellige målinger hos grupperne med MAU og i den gruppe uden. Såfremt der var foretaget forskellige målinger på MAU- og normoalbuminuri-patienter, så er der tale om systematiske fejl, hvilket der ikke er noget der indikerer her. Der er langt overvejende tale om spotprøver (både stix eller UACR), som kan påvirkes af andre faktorer – f.eks. UVI, nyresygdom, graviditet, menstruation, feber, hård motion - og dermed ændre på resultatet, men vilkårene er ens for begge grupper. Alharf et al og Färbom et al tager højde for nogle af disse faktorer [6, 8].

En anden relevant informationsbias er diagnosekodning (både fatale og non-fatale). I artiklerne er det diagnoser trukket fra forskellige dataregistre/diagnoseregistre i de respektive lande og vi går ud fra, at fejlene er ligeligt fordelt og dermed ikke giver anledning til bias.

Confounding er forveksling af årsager. Hvis to eksponeringer begge kan være årsag til en sygdom og de er indbyrdes associerede, kan der ske en årsagsforveksling. HT i sig selv er en kardiovaskulær risikofaktor og er associeret til MAU. Ved at holde MAU op mod normoalbuminuri isolerer vi MAU's effekt på kardiovaskulær risiko og dermed ser man udover HT's påvirkning

Diabetes er ligeledes associeret til MAU og risiko for hjertekarsygdom og død. Studierne som er inkluderet i dette litteraturstudie skulle ideelt set kun indeholde individer med HT uden anden komorbiditet. I flere af studierne ses der dog alligevel diabetikere. Dette kan være medvirkende til overestimering af resultaterne, idet diabetikere har en kendt øget risiko for hjertekarsygdom samt MAU. I hovedresultaterne er der korrigeret for diabetes, som derfor ikke påvirker associationen mellem MAU og kardiovaskulær risiko og død, og dermed ikke påvirker estimatet.

Øvrige confoundere er: Rygning, overvægt, alder, køn, træning, uddannelse, behandlingssted, tidligere hjertekarsygdom, nyresygdom, venstre ventrikelhypertrofi, behandlingstype, kolesteroltal, risikovurdering (SCORE) og evt. anden komorbiditet.

De syv udvalgte arbejder fremstår overordnet set velforarbejdede og vi finder ikke bekymrende bias eller mistanke om confounding. Derfor vil vi forvente, at man vil kunne ekstrapolere disse artiklers resultater i forhold til danske hypertonikere. Da studierne er baseret på hypertonikere medfører dette, at man ikke kan generalisere til den almene befolkning. Dog justerer enkelte af studierne for HT, hvorfor man burde kunne benytte disse til at ekstrapolere til den generelle befolkning [5, 6, 8, 10]. Overordnet peger resultaterne i samme retning. Dette er fint i tråd med andre studier, der

indikerer, at MAU i sig selv hos en rask patient giver øget risiko for kardiovaskulær sygdom og død [14, 15].

Konklusionen på vores litteraturstudie er at MAU er en prædiktor for kardiovaskulær sygdom og død hos hypertonicere. Dette stemmer godt overens med den brede litteratur på området, der konkluderer det samme. Flere reviews anbefaler screening for MAU hos hypertensive uden komorbiditet, som en del af årskontrollen, da det er en billig og let tilgængelig undersøgelse og er med til at identificere patienter med øget risiko for hjertekarsygdom og død [4, 16, 17, 18].

Flere studier undersøger derudover tærskelværdiens indflydelse på kardiovaskulær risiko og finder, at selv ved helt lave niveauer af UACR er der en risiko for hjertekarsygdom og død. Risikoen stiger i takt med højere niveauer af UACR. Man må overveje om den nuværende tærskelværdi på >30 mg/g UACR burde sænkes. Det bør dog understøttes af yderligere forskning på området.

Andre studier ser på sammenhængen mellem raske med MAU og deres risiko for kardiovaskulær sygdom og død, og finder en association. De peger på at man kan benytte MAU-screening hos raske uden anden sygdom, og afvente yderligere udredning for kardiovaskulære risikofaktorer til der er positiv MAU [14-15]. Vores litteraturstudie bekræfter dette fund, der bør dog udredes yderligere ved mere forskning.

Vi ser derfor frem til yderligere studier, der vil belyse disse emner. På foreliggende litteratur kan vi dog finde praktisk anvendelse for brugen af MAU i den kliniske hverdag for at reducere risikoen for hjertekarsygdom hos hypertonicere.

Klinisk vejledning til håndtering af mikroalbuminuri (MAU) i praksis:

Faktaboks:

Mikroalbuminuri (MAU) er defineret som en albuminudskillelse ≥ 30 -300 mg/døgn **eller** en urinalbumin/kreatinin-ratio (UACR) $\geq 3,5$ mg/mmol

Tilstedeværelsen af MAU kan undersøges på principielt tre forskellige måder:

1) **Urinstiks**, en hurtig semikvantitativ vurdering af om MAU er tilstede.

2) **Morgenspot-urin**, hvor MAU er defineret som UACR.

3) **Døgnurinsamling**, kvantitativ bestemmelse af albumin.

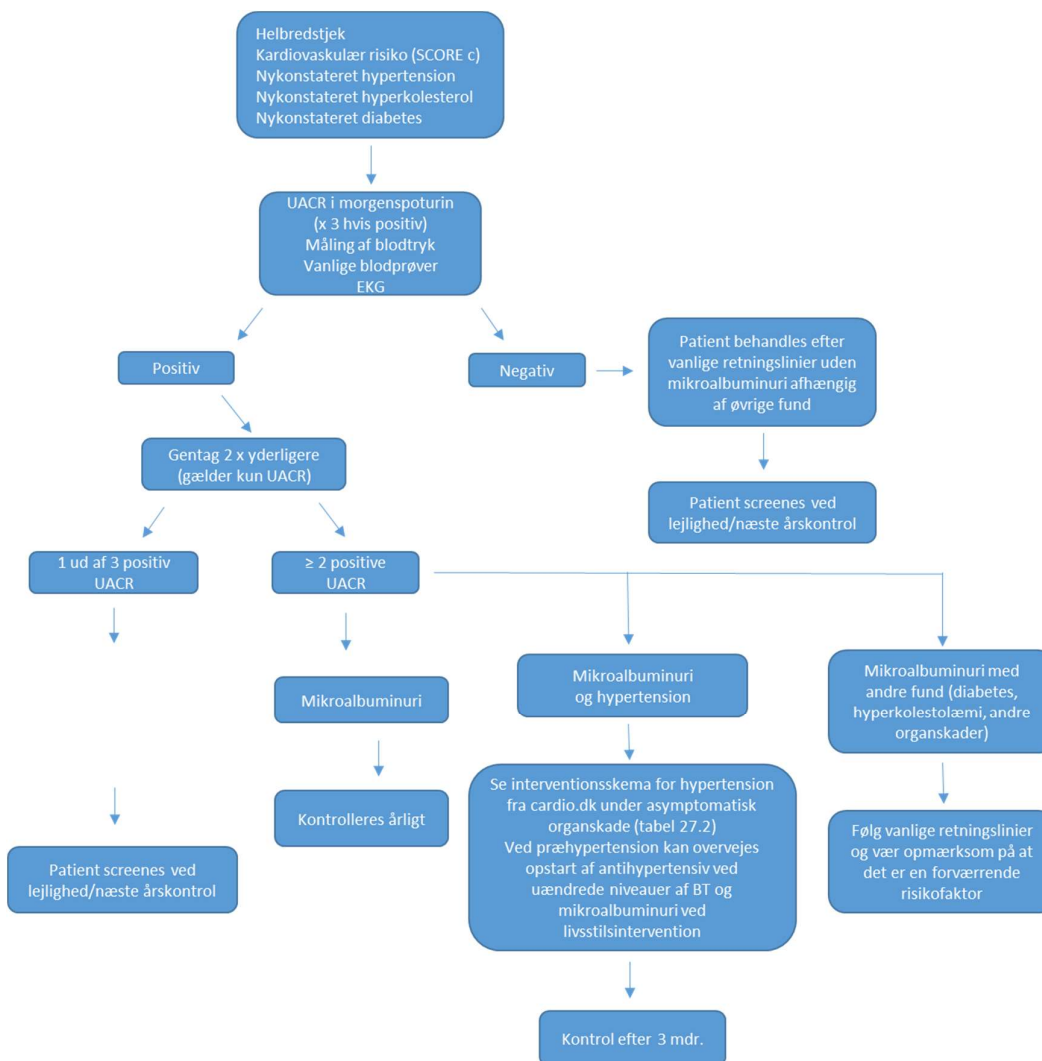
Mikroalbuminuri er som udgangspunkt ikke et udtryk for nyresygdom, men dog et udtryk for, at ultrafiltrationen er kompromitteret.

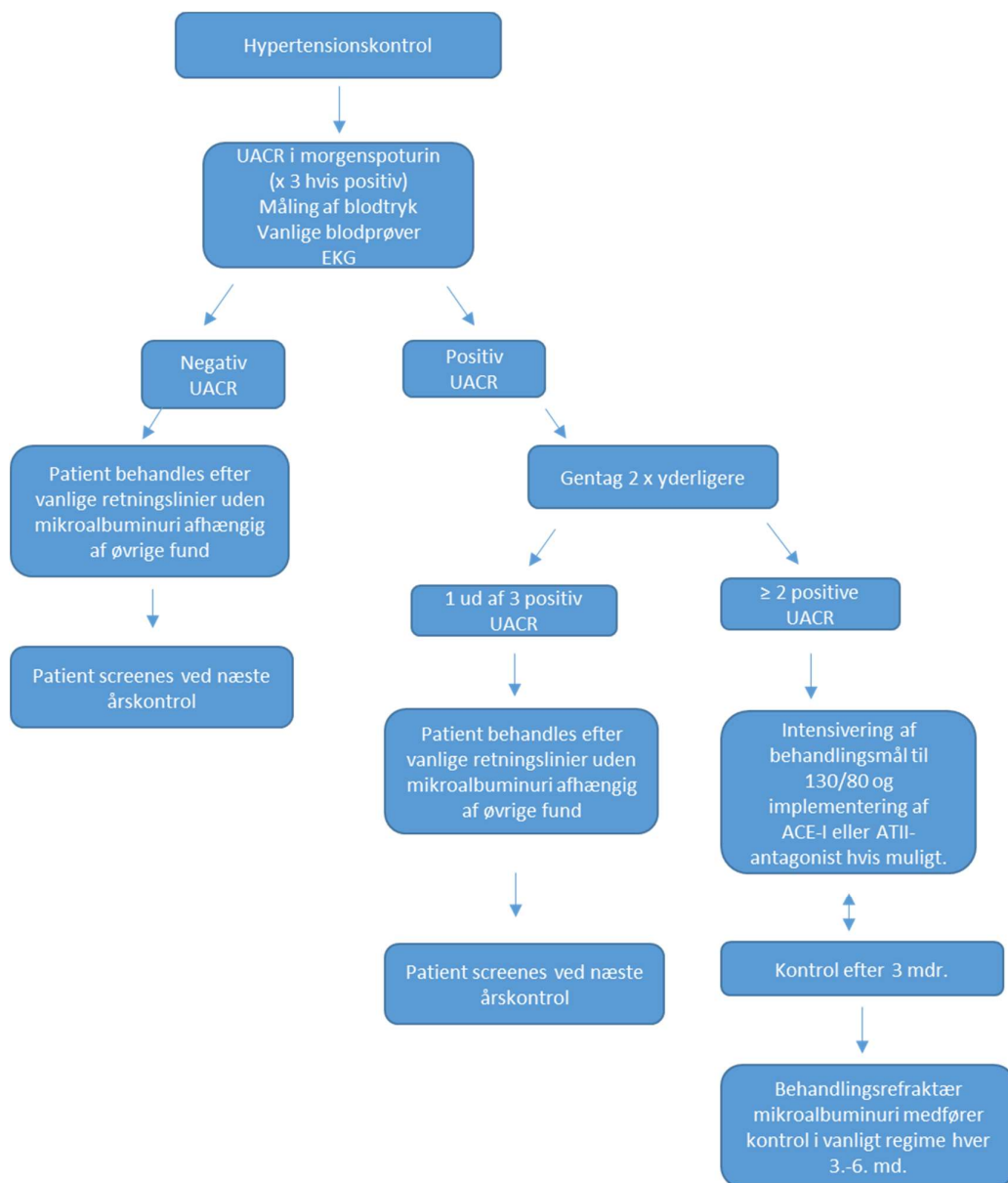
Der er øget risiko for kardiovaskulær sygdom hos hypertonikere selv ved meget små værdier af mikroalbuminuri.

MAU kan anvendes til **risikostratificering** af hypertonikere samt bruges til kontrol af behandling.

Behandlingsmål: $< 130/80$ mmHg (udvis forsigtighed ved intensiv behandling af hypertension ved alder > 80 år).

Førstevalgpræparater ACE-I eller ATII-antagonist – når man ikke behandlingsmålet følger man gængse antihypertensive retningslinjer for behandling.





Dette flowchart er lavet for baggrund af vores artikelgennemgange og nuværende guidelines på hypertensionsområdet og er tænkt som et værktøj til håndtering af mikroalbuminuri i praksis med fokus på hypertensionspatienten under 80 år. Vi har skærpet behandlingen af mikroalbuminuri hos præhypertonikere og derfor også valgt interventionsskemaet fra cardio.dk som udgangspunkt. For at følge de gængse guidelines for hypertensionsbehandling se da:

eshonline.org - New 2018 European Guidelines for the management of arterial hypertension [19]

dahs.dk hypertensio arterialis - behandlingsvejledning 2015 [1]

nbv.cardio.dk/hypertension [20]

dsam.dk – klinisk vejledning iskæmisk hjertesygdom [21]

sundhed.dk - Forløbsbeskrivelsen for proteinuri (mikroalbuminuri), diagnostisering, udredning [2]

nephrology.dk/ckd-webapp/ [22]

Referencer:

1. dahs.dk hypertensio arterialis - behandlingsvejledning 2015
2. sundhed.dk - Forløbsbeskrivelsen for proteinuri (mikroalbuminuri), diagnostisering, udredning
3. Rhoades and Tanner, Medical Physiology 2nd Edition, Lippincott, Williams & Wilkins. Figur 23.5 side 381 og figur 23.13 side 387
4. Weir MR. Microalbuminuria and Cardiovascular Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 May;2(3):581-90.
5. Seo MH, Lee JY, Ryu S, Won YS, Sung KC. The Effects of Urinary Albumin and Hypertension on All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Korea. Am J Hypertens. 2017 Aug 1;30(8):799-807.
6. Alharf AA, S Cleland, J Webster, GT McInnes and S Padmanabhan. Microalbuminuria in subjects with hypertension attending specialist blood pressure clinics. J Hum Hypertens. 2016 Sep;30(9):527-33.
7. Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, Garcia-Esrich M, Gonzalez C, Redon J. Prognostic Value of Microalbuminuria During Antihypertensive Treatment in Essential Hypertension. Hypertension. 2014 Dec;64(6):1228-34.
8. Färbom P, Wahlstrand B, Almgren P, Skrtic S, Lanke J, Weiss L, Kjeldsen S, Hedner T, Melander O. Interaction Between Renal Function and Microalbuminuria for Cardiovascular Risk in Hypertension: The Nordic Diltiazem Study. Hypertension. 2008 Jul;52(1):115-22.
9. Bøgg-Hansen E, Larsson CA, Gullberg B, Melander A, Boström K, Råstam L, Lindblad U. Predictors of acute myocardial infarction mortality in hypertensive patients treated in primary care. Scand J Prim Health Care. 2007 Dec;25(4):237-43.
10. Jensen JS, Feldt-Rasmussen BF, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Mikroalbuminuri er associeret med firedobbelts risiko for iskæmisk hjertesygdom blandt hypertensive. Ugeskr Læger 2002;164(32): 3773-7.
11. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beavers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy: The LIFE Study. Ann Intern Med. 2003 Dec 2;139(11):901-6.
12. Konno S, Munakata M. Moderately Increased Albuminuria Is an Independent Risk Factor of Cardiovascular Events in the General Japanese Population under 75 Years of Age: The Watari Study. PLoS One. 2015 Apr 7;10(4):e0123893.
13. Juul S, Bech BH, Dahm CC, Rytter D. Epidemiologi og evidens, 2. udgave, Munksgaard.
14. Özyilmaz A, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT; PREVENT Study Group. Screening for albuminuria with subsequent screening for hypertension and hypercholesterolaemia identifies subjects in whom treatment is warranted to prevent cardiovascular events. Nephrol Dial Transplant. 2013 Nov;28(11):2805-15. doi: 10.1093/ndt/gft254. Epub 2013 Aug 23.
15. Scheven L1, Van der Velde M, Lambers Heerspink HJ, De Jong PE, Gansevoort RT. Isolated microalbuminuria indicates a poor medical prognosis. Nephrol Dial Transplant. 2013 Jul;28(7):1794-801. doi: 10.1093/ndt/gft031. Epub 2013 Mar 13.
16. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. Int J Clin Pract. 2008 Jan;62(1):97-108. Epub 2007 Oct 29.
17. Pontremoli R¹, Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Vaccaro V, Falqui V, Parodi A, Vettoretti S, Ratto E, Deferrari G. Role of microalbuminuria in the assessment of cardiovascular risk in essential hypertension. J Am Soc Nephrol. 2005 Mar;16 Suppl 1:S39-41.
18. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Microalbuminuria and hypertension. Minerva Med. 2005 Aug;96(4):261-75.
19. eshonline.org - New 2018 European Guidelines for the management of arterial hypertension
20. nbv.cardio.dk/hypertension
21. dsam.dk – klinisk vejledning iskæmisk hjertesygdom
22. nephrology.dk/ckd-webapp/

Appendiks

Studie	Design	Formål	Mikroalbuminuri	Hypertension	Primært endepunkt	Hovedresultat	Konklusion
Seo et al, 2017 [5]	2002-2012. Observationelt, prospektivt; n = 32.653 individer indrullet fra generel helbredsscreening (Korea).	Effekten af albuminuri og HT* på kardiovaskulær og samlet mortalitet.	En morgenurin ved baseline til bestemmelse af UACR*, lab-test. UACR cut off værdi < eller ≥5.42 mg/g.	Def.: ≥140 systolisk eller ≥90 diastolisk, målt ved sygeplejerske samt selv-rapporteret hypertension. (Ptt. i antiHT-behandling er fravalgt).	Kardiovaskulær død (CVD mortality, CM) og død af alle årsager (All-cause mortality, ACM). Def. ud fra ICD-10-koder	ACM: HT/ACR < 5.42 HR 1,22 HT/ACR ≥ 5.42 HR 1,47 CM: HT/ACR < 5.42 HR 4,13 HT/ACR ≥ 5.42 HR 5,87 Kaplan Meier plot viser højere ACM v. HT/ACR ≥ 5.42 sammenlignet med HT/ACR < 5.42. Efter 5 år er den også højere end no HT uanset ACR. For CM lign. billede efter 8½ år.	Uanset niveau af MAU er der et øget risiko for kardiovaskulær død og samlet død hos hypertonicere, men der er større risiko ved MAU > 5,42 mg/g. Derudover finder de også at der er en øget risiko uanset hypertension eller ej.
Alharf et al, 2016 [6]	2008-2012. Observationelt, prospektivt; n = 1059 hypertonicere, hvoraf 786 uden diabetes og svær kronisk nyreinsufficiens (to hypertensionsklinikker i Skotland).	Finde prævalensen af MAU (konventionel og low-grade) hos hypertonicere ifht. risiko for udvikling af CVD.	Dipstick screening test af en morgenurin (spor eller ≥+1 protein), derefter tre morgenuriner lab-testet, MAU inddelt; Konventionel (mand: >2,5-25 mg/mmol, kvinde >3,5-25 mg/mmol), low-grade (mand 1,2-2,5 mg/mmol, kvinder 1,7-3,5 mg/mmol) og makroalbuminuri (>25 mg/mmol)	Def. af hypertension forklares ikke. BT måles efter 5 min hvile af 2-3 gange. (Sekundær HT fravalgt)	Kardiovaskulær sygdom, kardiovaskulær død, ikke-kardiovaskulær død og alle typer død. Def. ud fra ICD-10-koder.	Større prævalens af CVD hos hypertonicere med konventionel og low-grade MAU end N-MAU (23,6 % vs. 23,7 % vs. 12,7%, p=0,004). Øget forekomst (OR) af hjertekarsygdom ved både konventionel MAU (OR 1,71, p=0,194), low-grade MAU (OR og i en kombination er de to (en trend).	Den nuværende grænse for MAU er arbitrær, og at der under grænsen som over grænsen findes en øget risiko for kardiovaskulær sygdom.
Pascual et al, 2014 [7]	1988-2012. Observationelt, prospektivt; n = 2835 hypertonicere. (Spanien, kaukasiere)	Den prognostiske værdi af MAU hos hypertonicere for risikoen for kardiovaskulær event.	To morgenuriner, lab-test. Gennemsnit af albumin(mg)/kreatinin(g) ratio; UACR mænd: ≥22 mg/g, kvinder: ≥31 mg/g. Regression/progression defineret som ændring af klasse eller ≥ 50% ændring i forhold til baseline.	Def.: ≥140 mmHg systolisk og/eller ≥90 mmHg diastolisk, ved hvert af 3 besøg med 1 måneds interval eller i antiHT-behandling (sekundær HT fravalgt).	Incidens af nyt kardiovaskulært event i follow-up-perioden (fatal eller første ikke-fatale registreret).	MAU ved baseline giver et signifikant højere risiko for udvikling af CVD ifht. normoalbuminuri, 2,33 pr 100 patient-år, HR 1,56, HR (multivariant) 1,35. I follow-up-perioden er MAU signifikant associeret med risiko for kardiovaskulært event, HR 1.95 (CI: 1.51-2.52).	At baseline MAU medfører et øget risiko for kardiovaskulære events, samt at genfindes på hvilket som helst tidspunkt i follow-up-perioden.
Färbom et al, 2008 [8]	Observationelt, prospektivt; n = 10.881 hypertonicere, relevant subgruppe n = 4929 som har afleveret urinprøve til mikroalbuminuri. (Sverige)	Om MAU kan prædikere om fremtidig CVD.	Dipstick screening test af en morgenurin (MAU: > 20 mikg/L)	Def.: Diastolisk BT ≥ 100 mmHg ved ≥ 2 forskellige lejligheder.	Fatal and ikke-fatal myokardieinfarkt, apopleksi og andre kardiovaskulære dødsfald.	MAU hos hypertonicere prædikterer (uafhængigt) øget risiko for primære endepunkter, RR 1,67 p < 0,001, RR justeret 1,35 p=0,023 MAU som risiko for endepunkt giver en HR 1,28, p=0,043 justeret for HT.	MAU selvstændigt, uanset hypertension eller ej, prædikterer et øget risiko for fatal og ikke-fatal myokardieinfarkt, apopleksi og andre ikke-kardiovaskulære dødsfald.

Bøg-Hansen et al, 2007 [9]	1992-1993. Observationelt, prospektivt; Samfundsbaseret kohortestudie n = 894, (690 HT, 204 HT og diabetes). (Sverige)	Undersøge risikofaktorer for AMI dødelighed hos pt. med HT i primær sektor.	MAU \geq 20 mg/L målt i morgenurin, det står ikke beskrevet om det er urinstix eller lab-test (Vi formoder dipstick ud fra værdi og enheder).	3 på hinanden følgende diastoliske BT \geq 90.	Alle fatale AMI.	Mænd med MAU har en øget risiko for fatalt AMI, HR 3,4. Mænd med HT uden DM som døds af AMI have 63% MAU, ifht. dem der ikke døde af AMI (MAU 23%), signifikant.	MAU mænd giver en øget risiko for fatalt AMI.
Jensen et al, 2005 [10]	1983-84. Observationelt, prospektivt; Populationsbaseret kohorte n = 2085, relevant subgruppe n = 204 hypertonicere.	Øger MAU risiko for IHS hos hypertonicere.	UACR i morgenurin, lab-test (urin frosset ned i 12-13 år). Def.: UACR > 1,07 mg/mmol. Normo-albuminuri \leq 1.07.	Def.: \geq 140 systolisk og/eller diastolisk \geq 90 målt tre gange på 30 min i hvile, siddende. (Ptt. i antiHT-behandling er fravalgt).	Akut myokardieinfarkt, angina pectoris, iskæmisk hjertesygdom samt død (kun 1. gangstilfælde for en af dem er medtaget). Def. ICD-8-koder.	På 1.978 person-år udviklede 9% iskæmisk hjertesygdom. MAU var den stærkeste determinant for iskæmisk hjertesygdom med RR 4.2 (justeret RR 3.5). MAU hos 28% der udvikler IHS ifht. 8% hos dem uden IHS. Kaplan-Meier kurve viser overlevelsen hos hypertonicere med MAU sammenlignet med hypertonicere med normoalbuminuri, der er en højere dødelighed ved MAU (Log-rank: p = 0.003).	UACR > 1,07 mg/mmol giver en øget risiko for IHS. Den prædiktive effekt er uafhængig af og højere end de vanlige risikofaktorer.
Wachtell et al, The LIFE Study, 2003 [11]	Observationelt, prospektivt; Multicenter kohorte studie afledt fra et randomiseret-kontrolleret studie, n = 8206 hypertonicere (grad 2 el. 3) med venstresidig ventrikulær hypertrofi, heraf 7.143 non-diabetikere.	Bestemme MAU-niveaue og risiko for CVD og død. Vurdere om der er en tydelig grænse hvor risikoen stiger yderligere.	En morgenurin til bestemmelse af UACR i mg/g, lab-test.	Def: systolisk 160-200 mmHg og/eller diastolisk 95-115 mmHg, efter 1-2 uger single-blinded placebobehandling. Gns. af siddende BT. Opstartes i losartan eller atenolol double-blinded.	Første tilfælde af kardiovaskulær død, apopleksi, eller myokardieinfarkt Død af alle årsager. Samlet endepunkt med en af tre første diagnoser. Fundet ved journalgennemsyn.	For hver 10-folds stigning i UACR stiger HR for hvert endepunkt med: Sammensat endepunkt 57%, kardiovaskulær død 97.7%, død af alle årsager 75.2%, apopleksi 51% og MI 45% (p < 0.001). UACR \geq 9.43 har for kardiovaskulær mortalitet en HR på 4.1 (justeret 2.5), i forhold til en hypertonicer med UACR < 0.25 (reference værdi). Død af alle årsager HR 2.9 (justeret 1.8, sammensat endepunkt HR 3,7 (justeret 2,5), apopleksi HR 3,9 (justeret 3,0) og MI HR 3,0 (justeret 2,1).	Der er ikke nogen unik grænse for hvornår risikoen for hjertekarsygdom og død starter, da gradvis øgning af MAU medfører gradvis stigning i risiko. Risikoen for kardiovaskulær sygdom og død ved MAU starter under den konventionelle værdi for MAU.

*UACR = urinalbumin/kreatinin ratio.

*ACR = albumin/kreatinin ratio

*HT = hypertension

*MAU = mikroalbuminuri

*CVD = cardiovascular disease