

behandling efter 1. trimester synes derfor hensigtsmæssig hos gravide kvinder med hypertension og andre med stor risiko for at udvikle hypertensive komplikationer i graviditeten. Tilskud af vitaminer og antioxidant har ikke vist sig at kunne forebygge præeklamsi. Kolesterol-sænkende medikamenter såsom statiner anvendes ofte hos kvinder med kronisk hypertension, men er kontraindicerede under graviditet, idet de påvirker lipidsyntesen hos mor og foster.

VALGET AF ANTIHYPERTENSIVA VED AMNING

Metyldopa kan anvendes under amning [8]. Atenolol og metoprolol opkoncentreres i ammelmælk og bør så vidt muligt undgås, mens dette ikke er tilfældet for labetalol og propranolol, hvorfor disse kan anvendes. Både captopril og enalapril udskilles kun i meget små mængder i ammelmælk, og anvendelse af disse præparater skønnes at være forenelige med amning [8]. Erfaringer med andre ACE-hæmmere og ARB er sparsomme. Diuretika kan mindske mælkeproduktionen, men dette er i praksis ikke det store problem hos kvinder, der allerede er i behandling med diuretika. De hypertensive forandringer, der er induceret af graviditeten, kan forværres i de første fem dage efter fødslen, men svinder spontant i de fleste tilfælde i løbet af få uger.

KONKLUSION

Hypertension i graviditeten opdeles i kronisk hypertension, gestationel hypertension, præeklamsi og

kronisk hypertension kompliceret af præeklamsi. Gravide med kronisk hypertension med høj risiko for komplikationer i graviditeten skal identificeres og tilbydes omhyggelig antihypertensiv behandling og tæt obstetrisk overvågning. Metyldopa og labetalol er førstevalgspræparater, calciumantagonister kan anvendes, mens ACE-hæmmere og angiotensinreceptorblokkere og reninhæmmere er kontraindicerede under graviditeten.

KORRESPONDANCE: Elisabeth R. Mathiesen, Endokrinologisk Afdeling 2132, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: em@rh.dk

ANTAGET: 4. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:51-522.
2. Sibai BM, Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
3. Abalos E, Duley L, Steyn D et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002252.
4. Helewa ME, Burrows RF, Smith J et al. Report of the Canadian hypertensive society consensus conference: Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders of pregnancy. *CMAJ* 1997;157:715-25.
5. Brown MA, Hague WM, Higgins J et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:139-55.
6. Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER. Improved pregnancy outcome in type 1 diabetes with microalbuminuria or diabetic nephropathy – Effect of intensified antihypertensive treatment? *Diabetes Care* 2009;32:38-44.
7. Sibai BM. Caring for women with hypertension in pregnancy. *JAMA* 2007;298:1566-8.
8. Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14:178-90.
9. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
10. Ruano R, Fontes RS, Zugliab M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin – a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics* 2005;60:407-14.

Mikroalbuminuri

Overlæge Michael Hecht Olsen, professor Hans Ibsen & professor Carl Erik Mogensen

Ved hjælp af følsomme immunoassay kan man bestemme små mængder af albumin i urin (UAE), kaldet mikroalbuminuri (MAU), hvilket igennem mange år har været brugt til evaluering og behandling af diabetisk nyresygdom [1].

I løbet af de seneste ti år har man erfaret, at MAU også er associeret med øget kardiovaskulær og renal risiko blandt ikkediabetikere [2]. Derfor er bestemmelse af MAU anbefalet i de nye europæiske kliniske retningslinjer for behandling af hypertension [3].

BESTEMMELSE AF MIKROALBUMINURI

Tilstedeværelse af MAU kan undersøges på principielt tre forskellige måder: 1) Ved hjælp af urinstiks kan man få en hurtig semikvantitativ vurdering af, om der er MAU tilstede, men det er en usikker metode. 2) Ved kvantitativ bestemmelse af albumin i en døgnurinopsamling, hvilket er den gyldne standard, er MAU defineret som $UAE \geq 30-300$ mg/24 timer eller 20-200 mikrogram/min. 3) Endelig kan tilstedeværelsen af MAU vurderes på en morgenspot-urin, hvor MAU er defineret som en urinalbumin/kreati-

STATUSARTIKEL

Glostrup Hospital, Medicinsk Afdeling M, Kardiologisk Sektion, Den Kardiovaskulære Forskningsenhed, Holbæk Sygehus, Kardiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling M

nin-ratio (UACR) $\geq 3,5$ mg/mmol hos kvinder og 2,5 mg/mmol hos mænd. Der er stor dag-til-dag-variation i UAE, hvorfor man uanset analysemetode anbefaler to uafhængige målinger efterfulgt af en tredje, hvis der er stor forskel mellem de to første. Metode tre anbefales, hvis døgnurinopsamling volder problemer. Pågående urinvejsinfektion bør altid udelukkes.

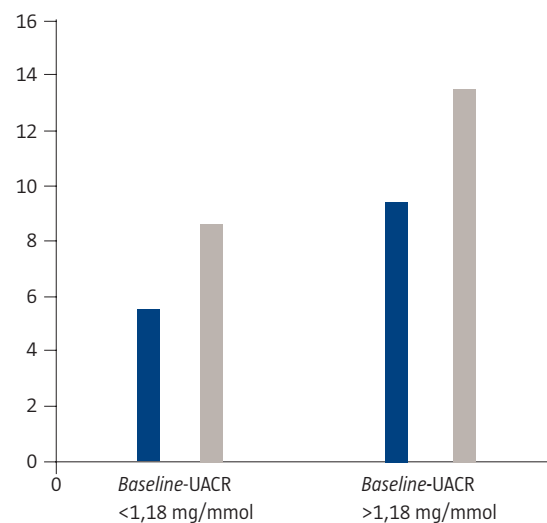
HVAD AFSPEJLER MIKROALBUMINURI?

UAE og UACR er gradvist øget hos patienter med hypertension, kardiovaskulær sygdom og diabetes og har vist sig at være relateret til både rygning, hæmodynamiske og metaboliske kardiovaskulære risikofaktorer. Blandt patienter med hypertension tiltager risikoen for at udvikle MAU med varigheden af hypertension samt med tilstedeværelsen af insulinresistens og nefrosklerose. MAU skyldes øget transglomerulær passage af albumin, der sandsynligvis er medieret af et øget filtrationstryk og/eller strukturel/funktionel skade på den glomerulære barriere. Personer med MAU har en øget transkapillær *escape rate* [4], hvilket understøtter, at øget MAU ikke bare er markør for lokal glomerulær skade, men tillige markør for generaliseret mikrovaskulær skade og endotel-dysfunktion med mulighed for lipidinsudation [5] og udvikling af aterosklerose. MAU bliver derfor også en tidlig markør for aterosklerose.

FIGUR 1

Hændelsesrater efter et års randomiseret antihypertensiv behandling i LIFE-studiet. Pearson χ^2 $p < 0,001$. Kilde: [9].

Kardiovaskulær død, nonfatal myokardieinfarkt eller apopleksi (%)



■ Et år UACR >0,65 mg/mmol ■ Et år UACR <0,65 mg/mmol

UACR = urinalbumin/kreatinin-ratio.



FAKTABOKS

Mikroalbuminuri er defineret som en albuminudskillelse $\geq 20-200$ mikrogram/min eller en urinalbumin/kreatinin-ratio $\geq 3,5$ mg/mmol hos kvinder og 2,5 mg/mmol hos mænd.

1. Albuminuri ≥ 5 mikrogram/min ≥ 1 mg/mmol er forbundet med øget kardiovaskulær risiko og foreslås betegnet hyperalbuminuri.
2. Ændringer i albuminuri under antihypertensiv behandling har prognostisk betydning uafhængigt af blodtryksændringer og anbefales derfor monitoreret.

HVAD KAN MAN BRUGE MICROALBUMINURI TIL?

Prognostisk markør

I de senere år har man forsøgt at forbedre den kardiovaskulære risikostratificering, idet både indikation for forebyggende behandling af kardiovaskulær sygdom og behandling af hypertension er baseret på risiko-stratificering [3]. Øget UACR prædikerer kardiovaskulær død, akut myokardieinfarkt eller apopleksi uafhængigt af etablerede risikofaktorer blandt patienter med hypertension og elektrokardiografisk venstre ventrikel hypertrofi [6] samt i baggrundsbefolkningen [7] uafhængigt af alder, køn og kardiovaskulær risiko [8].

Behandlingsvalg og effekt

Tidligere hypertensionstudier har ikke fundet, at forskellige behandlingsregimer har signifikant forskellig effekt på UAE, så længe de anbefalede blodtryksmål nås. Men blandt patienter med hypertension og venstre ventrikelhypertrofi reducerede angiotensin II-receptorantagonist-baseret behandling UACR mere end betareceptorantagonist-baseret behandling, og i den diabetiske subgruppe så det ud til, at høj UACR ved *baseline* kunne identificere de patienter, der havde størst gavn af angiotensin II-receptorantagonistbaseret antihypertensiv behandling. Normalisering af UAE eller bare reduktion af UACR er associeret med forbedret prognose hos patienter med essentiel hypertension (Figur 1) [9] uafhængigt af ændringer i blodtryk og venstre ventrikel hypertrofi [6]. Generelt må man anbefale blokering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet med enten angiotensinkonverterende enzymhæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister.

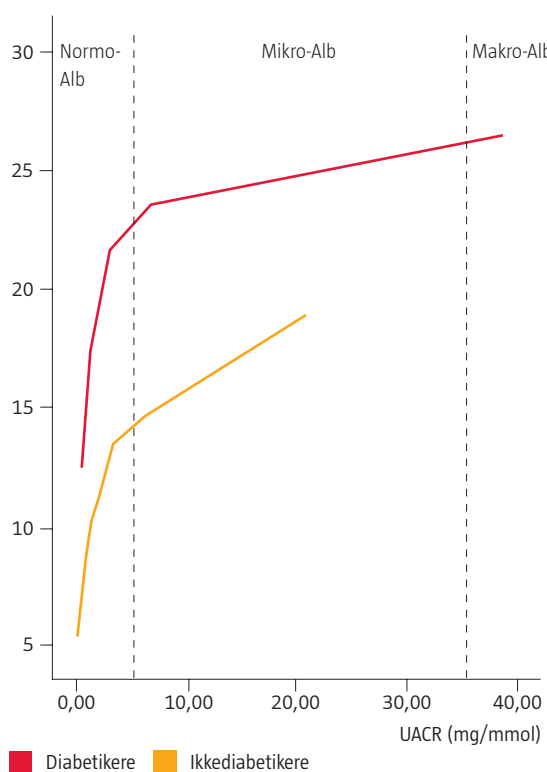
GRÆNSEVÆRDIER

I flere studier har man vist, at selv lav udskillelse af albumin i urinen (UAE ≥ 5 mikrogram/min) er associeret med øget kardiovaskulær risiko i forskellige grupper [10]. UACR over 0,5 mg/mmol er kontinuert


FIGUR 2

Kombineret endepunkts rate i deciler og kvartiler af *baseline*-urinalbumin/kreatinin-ratio (UACR) for ikkediabetikere og diabetikere i LIFE-studiet. Den kardiovaskulære risiko stiger betydeligt allerede i det normoalbuminuretiske område. Kilde: [11].

Kardiovaskulær død, nonfatal myokardieinfarkt eller apopleksi (%)



UACR = urinalbumin/kreatinin-ratio; Alb = albuminuri.

associeret med øget kardiovaskulær risiko både i befolkningen [7] og blandt patienter med hypertension (Figur 2) [7], og risikoen er betydeligt forøget allerede omkring 1 mg/mmol, som svarer til 90%-percentilen i en rask befolkningsgruppe fra 40 til 70 år [8]. Flere forskellige forskergrupper har anbefalet, at man sænker grænserne for MAU [10], men det kan forekomme problematisk i forhold til den tilgrundliggende forskning i albuminuri hos patienter med diabetes. En løsning kunne være, at man bibeholder de traditionelle grænser for MAU med henblik på at forudsige diabetisk nyresygdom, men at UACR \geq 1 mg/mmol eller UAE \geq 5 mikrogram/min, som klart er associeret med øget kardiovaskulær risiko, betegnes som hyperalbuminuri og således opfattes som markør for subklinisk kardiovaskulær skade samt som prædiktør for kardiovaskulær sygdom. Men da resultaterne fra nyere undersøgelser blandt patienter med diabetes tyder på, at risikoen for diabetisk nefropati

faktisk også er øget ved UAE-værdier, der er betydeligt lavere end de traditionelle grænser for MAU, kunne man alternativt overveje at omdefinere grænserne for MAU for at undgå indførelse af det nye begreb, hyperalbuminuri.

KLINISK ANVENDELSE

I den daglige klinik anbefaler vi, at alle patienter med hypertension får bestemt UACR to gange med 1-2 ugers mellemrum og yderligere en gang, hvis forskellen mellem de to målinger overstiger 50% af den højeste værdi. Hvis gennemsnittet for UACR \geq 1 mg/mmol under antihypertensiv behandling, anbefaler vi intensiveret behandling af hypertension i henhold til de europæiske kliniske retningslinjer for hypertension og MAU [3] suppleret med optimeret behandling af andre kardiovaskulære risikofaktorer med henblik på normalisering af UACR. Albuminurien bør kontrolleres hver 3-6 måned, indtil den optimalt ved maksimal intervention er $<$ 1 mg/mmol eller $<$ 5 mikrogram/min. Efter normalisering anbefaler vi rutinemæssig kontrol med flere års interval.

SAMMENFATNING

Mikroalbuminuri er hyppig hos patienter med hypertension, og selv ganske små mængder albumin i urinen afspejler ofte subklinisk kardiovaskulær skade, som er associeret med en betydeligt øget kardiovaskulær risiko. Da reduktion af albuminurien er forbundet med forbedret prognose uafhængigt af reduktion af blodtryk og venstre ventrikel hypertrofi, bør albuminuri monitoreres, og interventionen rettes mod en intensiveret behandling af blodtryk og andre kardiovaskulære risikofaktorer.

KORRESPONDANCE: Michael Hecht Olsen, Den Kardiovaskulære Forskningsenhed, Kardiologisk Sektion, Medicinsk Afdeling M, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup.

E-mail: mho@dadlnet.dk

ANTAGET: 29. januar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93.
- Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-7.
- Mancia G De BG, Dominiczak A, Giffkova R et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G et al. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci (Colch)* 1995;88:629-33.
- Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K et al. Increased transvascular lipoprotein transport in diabetes: association with albuminuria and systolic hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4441-5.
- Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775-81.
- Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, but not high sensitivity C-reactive protein, improves cardiovascular risk prediction in the general population. *Eur Heart J* 2007;28:1374-81.

8. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK et al. Cardiovascular risk prediction by N-terminal pro brain natriuretic peptide and high sensitivity C-reactive protein is affected by age and sex. *J Hypertens* 2008;26:26-34.
9. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198-202.
10. Klausen KP, Scharling H, Jensen G et al. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005;46:33-7.
11. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. *Nephrol* 2008;21:566-9.

Endokrin hypertension

Overlæge Per Løgstrup Poulsen & professor Hans Ibsen

STATUSARTIKEL

Holbæk Hospital,
Kardiologisk Afdeling

Hos et lille mindretal af hypertensive patienter har blodtryksforhøjelsen baggrund i hypersekretion af aldosteron, katekolaminer eller kortisol. Rettidig opsporing af disse patienter er vigtig: De har ofte svær og behandlingsresistent hypertension, er i risiko for livstruende komplikationer, og der er malignitetsrisiko. Ydermere er tilstandene med moderne kirurgiske metoder potentielt kurable gennem relativt små indgreb med lav komplikationsrisiko, f.eks. laparoskopisk adrenalectomi. Ingen af vores nuværende screeningsprøver er imidlertid så sensitive og specifikke, at de egner sig til bred screening. Screeningen må derfor begrænses til populationer med øget risiko for endokrin hypertension, der selekteres på basis af kliniske kriterier og almene undersøgelser. Det skal pointeres, at både hvad angår hypofyse og binyrer, er benigne nonsecernerende adenomer hyppige i bag-

grundsbeholdningen, ligesom secernerende adenomer ofte er små og evt. ikke påviselige ved billeddiagnostik. For at undgå fejlslutninger må biokemisk diagnostik derfor gå forud for billeddiagnostik, ligesom endelig klassifikation af ætiologi ofte vil inkludere funktionsundersøgelser før anbefaling af kirurgi. I det følgende beskrives udvikling, status samt perspektiver for området.

PRIMÆR HYPERALDOSTERONISME

Primær hyperaldosteronisme blev tidligere betragtet som en særdeles sjælden lidelse, hvor hypokalæmi var et obligat fund. Der opereres i Danmark omkring 5-7 patienter pr. år for aldosteronproducerende binyreadenom.

Forekomsten af primær hyperaldosteronisme blandt såvel uselekerede som selekterede patienter med hypertension er fortsat omdiskuteret: Nye data tyder på, at 10-13% af patienter med svær eller terapiresistent hypertension har biokemiske holdepunkter for primær hyperaldosteronisme med forøget aldosteronproduktion og nedsat plasmarenin-aktivitet (eller -koncentration) [1, 2]. Blandt disse patienter vil ca. en tredjedel have unilateralt aldosteronproducerende adenom (Conn's adenom), mens ca. to tredjedele har bilateral adrenal hyperplasi (idiopatisk hyperaldosteronisme). Korrekt differentiering mellem disse to kategorier er af afgørende betydning, idet patienter med unilaterale aldosteronproducerende binyreadenom vil kunne tilbydes laparoskopisk adrenalectomi med god effekt på såvel hypokalæmitendens som hypertension. Omvendt vil patienter med bilateral adrenal hyperplasi ikke profitere af kirurgi, men skal i stedet tilbydes medicinsk behandling med aldosteronantagonister. Hyperaldosteronisme er associeret med myokardiel hypertrofi/fibrose, og synes at være tæt relateret til kardiovaskulære komplikationer.

Differentiering mellem unilateralt adenom og bilateral hyperplasi er en specialstopgave, der oftest



FAKTABOKS

10-13% af patienter med svær eller resistent hypertension synes at have biokemiske holdepunkter for primær hyperaldosteronisme.

Hypokalæmi er et vigtigt, men ikke obligat fund ved primær hyperaldosteronisme.

Nye diagnostiske muligheder ved fækromocytom: plasma-metanefrin-bestemmelse har højere sensitivitet end urin-katekolamin bestemmelse.

Fusionering af computertomografi- og skintigrafibilleder (SPECT-CT) letter diagnostik af atypiske fækromocytomlokalisationer.

Andelen af patienter med genmutationer som baggrund for fækromocytom er større end tidligere antaget.

Tabt døgnvariation for sekretion af kortisol ved Cushings syndrom kan anvendes diagnostisk i form af midnat P-kortisol- eller spyt-kortisolbestemmelser

Udviklingen af nye somatostatinanaloger åbner mulighed for medicinsk behandling af visse patienter med adrenokortikotrop hormon-producerende hypofyseadenom.