

Mikroalbuminuri er en stærk determinant for iskæmisk hjertesygdom – også hos personer uden diabetes

Klinisk forskningslektor Jan Skov Jensen

Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling P, og Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Klinisk Institut for Intern Medicin

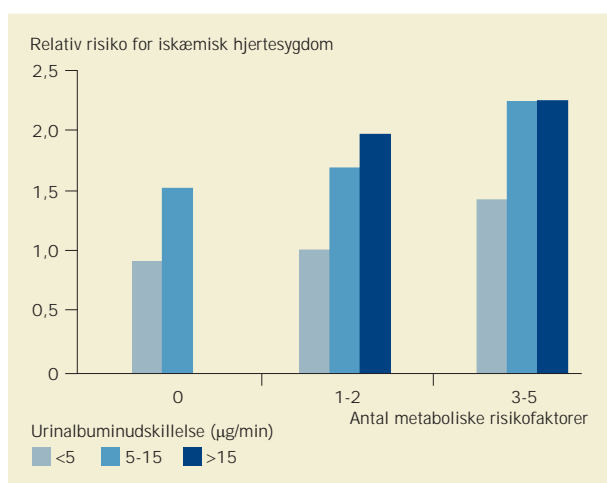
Mikroalbuminuri blev oprindeligt defineret af diabetologer som 20-200 mg albumin udskilt i urinen pr. minut (15-150 µg pr. minut i naturin) og fandtes at være associeret med øget risiko for diabetisk nefropati. Senere blev det klart, at mikroalbuminuri hos diabetespatienter er en markør for en generel karskade, som inkluderer transvaskulær albuminlækage og medfører en øget risiko for iskæmisk hjertesygdom uafhængigt af nyrefunktionen [1]. Mikroalbuminuri forekommer hos ca. 30% af de midaldrende patienter med type 1- eller type 2-diabetes mellitus.

Epidemiologiske undersøgelser

Hos personer uden diabetes er urinalbuminudskillelsen generelt langt mindre udtalt end hos diabetespatienter. Ikke desto mindre har epidemiologiske undersøgelser af personer uden diabetes klart vist, at selv små mængder albumin udskilt i urinen er associeret med øget risiko for iskæmisk hjertesygdom iht. de oplysninger, der er registreret i Landspatientregisteret og Dødsattestregisteret [2, 3]. Siden de præliminære originale iagttagelser af *Yudkin et al* og *Damsgaard et al* er flere store, populations-baserede, prospektive undersøgelser gennemført inklusive to vigtige, danske undersøgelser. I befolkningsundersøgelsen i Glostrup (MONICA), som inkluderede 2.085 deltagere uden diabetes fulgt i ti år, var en urinalbumin/kreatinin-koncentrationsratio over blot 0,65 mg pr. mmol (i en morgenurin) prædiktiv for udvikling af iskæmisk hjertesygdom med en relativ risiko på 2,3 sammenlignet med deltagere med lavere urinalbumin/kreatinin-koncentrationsratio [2]. Denne prædiktive effekt var uafhængig af alder, køn, blodtryk, lipoproteiner, rygning og vægt. For at bekræfte dette fund blev et lignende studie foretaget i forbindelse med Østerbrounderøgelsen (The Copenhagen City Heart Study), hvor det samme mikro-ELISA-*assay* blev anvendt til måling af urinalbuminkoncentrationen, men sat op i et andet laboratorium. Blandt 2.762 deltagere fulgt i 4-6 år var en urinalbuminudskillelse over kun 5 µg pr. minut (i en naturin) prædiktiv for udvikling af iskæmisk hjertesygdom med en relativ risiko på 2,0 sammenlignet med deltagere med lavere urinal-

buminudskillelse [3]. Denne prædiktive effekt var uafhængig af alder, køn, renal kreatinin-*clearance*, diabetes mellitus og hypertension. I Østerbrounderøgelsen har man derudover beregnet den relative mortalitetsrisiko i en delpopulation på 491 deltagere med iskæmisk hjertesygdom eller apoplexia cerebri i anamnesen fulgt i 8-10 år. En urinalbuminudskillelse over 5 µg pr. minut var associeret med en relativ risiko for død på 2,0 uafhængigt af alder, køn, blodtryk, diabetes mellitus, lipoproteiner, renal kreatinin-*clearance*, rygning og vægt [4].

Mens diabetologer for længst har implementeret mikroalbuminuri i den daglige klinik, er betydningen af mikroalbuminuri som en uafhængig prædiktør for iskæmisk hjertesygdom hos personer uden diabetes langt mindre accepteret blandt andre klinikere som kardiologer, internmedicinere og almen medicinere. Dette skyldes måske manglen på interventionsundersøgelser af personer uden diabetes. Men den kliniske værdi af mikroalbuminuri til stratificering af risikoen for iskæmisk hjertesygdom blev yderligere underbygget i en analyse foretaget i Østerbrounderøgelsen: Den prædiktive effekt af mikroalbuminuri blev sammenlignet med den prædiktive effekt af det metaboliske syndrom for udvikling af iskæmisk hjertesygdom. Det metaboliske syndrom blev defineret i henhold til the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEPATP III) med mindre modifikationer ved tilstedeværelse af mindst tre af følgende fem komponenter: 1) adipositas, 2) hypertension, 3) diabetes



Figur 1. Relativ risiko for iskæmisk hjertesygdom stratificeret ved urinalbuminudskillelse og antal metaboliske risikofaktorer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

eller nedsat glukosetolerans, 4) forhøjet triglycerid og 5) lav højdensitetslipoproteinkolesterol. Analyserne viste, at en urinalbuminudskillelse på over 5 µg pr. minut er associeret med øget risiko for iskæmisk hjertesygdom til samme niveau som det metaboliske syndrom (**Figur 1**). Overraskende nok er tilstedeværelse en urinalbuminudskillelse over kun 5 µg pr. minut således forbundet med samme risiko for iskæmisk hjertesygdom som tilstedeværelse af 3-5 veletablerede risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom. Siden der også er konstateret er stærk sammenhæng mellem antallet af komponenter i det metaboliske syndrom og urinalbuminudskillelse, har the World Health Organisation (WHO) for nylig besluttet at inkludere mikroalbuminuri i definitionen af det metaboliske syndrom. Det er ikke utænkeligt, at en reduktion i de metaboliske risikofaktorer f.eks. ved vægttab eller brug af anti-hypertensiva og lipidsænkende farmaka reducerer albuminudskillelsen i urinen.

Patofysiologiske undersøgelser

Flere hypoteser har været fremsat til forklaring af den patofysiologiske sammenhæng mellem mikroalbuminuri og aterosklerose. En mulig hypotese er, at mikroalbuminuri er associeret med systemisk transvaskulær lækage af makromolekyler inklusive lipoproteiner, hvilket kunne føre til lipidakkumulation i karvæggen. For at undersøge om mikroalbuminuri er associeret med systemisk transvaskulær lækage af albumin, målt den fraktionelle forsvindingshastighed (FER_{albumin}) af radioaktivt, jod-125-mærket albumin fra det intravaskulære rum i en time efter intravenøs injektion. Klinisk raske personer med mikroalbuminuri havde øget FER_{albumin} til samme niveau som patienter med svær aterosklerose [5, 6]. For yderligere at teste ovennævnte hypotese

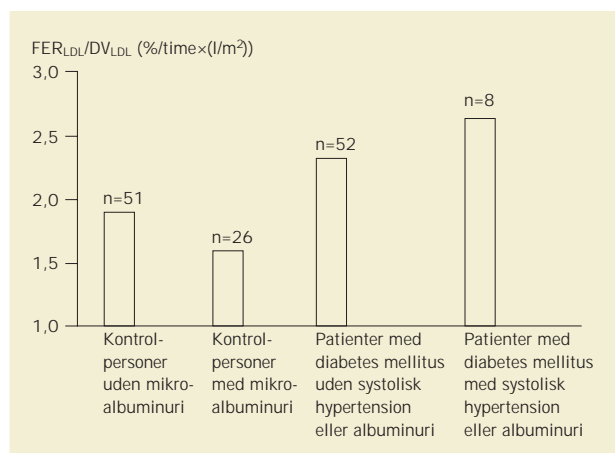
udvikledes dernæst en metode til måling af den fraktionelle forsvindingshastighed af lavdensitetslipoprotein (FER_{LDL}) [7]. I modsætning til radioaktivt mærket albumin, som er kommercielt tilgængeligt til intravenøs injektion, må LDL isoleres fra hver enkelt forsøgsperson og dernæst joderes, før intravenøs reinjektion kan foretages. Sundhedsmyndighederne tillod, at der blev undersøgt to forsøgspersoner om ugen efter følgende skema: dag 1: blodprøvetagning; dag 1-2: LDL (densitet 1,019-1,050 g/ml) blev isoleret ved sekventiel ultracentrifugering i 2×18 timer; dag 3: LDL-partiklerne blev radioaktivt mærket med jod-131; dag 4: Det autologe ^{131}I -LDL blev reinjiceret intravenøst, og blodprøver blev taget hvert tiende minut i den følgende time; dag 4-5: radioaktiviteten i plasmaprøverne blev talt i en gammataæller, og FER_{LDL} blev beregnet ved den fraktionelle faldhastighed i radioaktivitet gennem en time efter reinjektion. Det var dog ikke muligt at finde en association mellem mikroalbuminuri og FER_{LDL} hos personer uden diabetes [8]. Derimod var FER_{LDL} klart forhøjet hos patienter med diabetes, og dette var særlig udtalt, hvis senkomplikationer som makroalbuminuri eller hypertension var til stede [9] (**Figur 2**).

Ultrasonografiske undersøgelser

En anden mulig forklaring på den sammenhæng mellem mikroalbuminuri og udvikling af iskæmisk hjertesygdom, som man har set i adskillige befolkningsundersøgelser, kan være, at mikroalbuminuri ved studierne begyndelse afspejler en udtalt – men stadig subklinisk – grad af aterosklerose. Således har man i enkelte undersøgelser med brug af ultralyd påvist en sammenhæng mellem mikroalbuminuri og fortykkede tunica intima og media i arteriae carotides både hos personer med og uden diabetes mellitus. I overensstemmelse med dette fandtes reduceret flowmedieret såvel som nitroglycerininduceret vasodilatation i arteriae brachiales målt med ultralyd hos klinisk raske individer med mikroalbuminuri [10].

Definition og terminologi

Som beskrevet ovenfor er risikoen for iskæmisk hjertesygdom hos personer uden diabetes øget, hvis urinalbuminudskillelsen blot overstiger 5 µg pr. minut. Selv om der er betydelig intraindividuel dag til dag-variation i urinalbuminudskillelse, er dette et faktum, selv om der kun måles urinalbuminudskillelse i en enkelt urinopsamling. For praktiske formål svarer 5 µg pr. minut i en tidsopsamlet naturin godt til 5 mg/l i en morgenurin, hvilket kan anvendes i den daglige klinik. Anvendeligheden af udtrykket »mikroalbuminuri« for et så lavt niveau af albumin udskillelse i urinen er diskuteret en del på det seneste. Diabetologer har hidtil foretrukket at forbeholde udtrykket »mikroalbuminuri« det traditionelle niveau af urinalbuminudskillelse på 30-300 mg pr. døgn (= 20-200 µg pr. minut (eller 15-150 µg pr. minut om natten)) hos diabetespatienter. Måske burde en anden terminologi anvendes hvis urinalbuminudskillelsen er over 5 mg pr. l i den generelle population,



Figur 2. Fraktionel forsvindingshastighed af lavdensitetslipoprotein (FER_{LDL}) korrigeret for fordelingsrummet (DV_{LDL}) blandt kontrolpersoner uden diabetes ± mikroalbuminuri og diabetespatienter ± makroalbuminuri eller systolisk hypertension. Mikroalbuminuri hos personer uden diabetes blev defineret som urinalbumin/kreatinin-koncentrationsratio >0,65 mg pr. mmol. Makroalbuminuri hos diabetespatienter blev defineret som urinalbumin/kreatinin-koncentrationsratio >25 mg pr. mmol.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

f.eks. *low level albuminuria* eller *low grade albuminuria*, eller blot »forhøjet urin albumin«. Der bør opnås konsensus om dette, da »forhøjet urinalbumin« er blevet mere accepteret som en kardiovaskulær risikofaktor i den generelle befolkning.

Perspektiver

Som nævnt vil måling af urinalbuminudskillelsen formentlig være nyttig til risikostratificering ved primær profylakse – og måske tillige i hjerterehabileringsklinikker ved sekundær profylakse – af iskæmisk hjertesygdom. Observationelle undersøgelser bør gennemføres med henblik på at måle, om urinalbuminudskillelsen falder, når der intervereres mod de konventionelle aterosklerotiske risikofaktorer. Desuden bør der foretages randomiserede interventionsundersøgelser for at vurdere, om en reduktion i urinalbuminudskillelsen fører til lavere incidens af iskæmisk hjertesygdom.

Korrespondance: Jan Skov Jensen, Kardiologisk Afdeling P, post 163, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: jaje@geh.regionh.dk

Antaget: 29. oktober 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E et al. Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996;312:871-4.
2. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Urinary albumin excretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-7.
3. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32-5.
4. Klausen K, Scharling H, Jensen JS. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular disease. *J Intern Med* 2006;260:231-7.
5. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G et al. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci* 1995;88:629-33.
6. Jensen JS. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1324-9.
7. Kornerup K, Nordestgaard BG, Feldt-Rasmussen B et al. Transvascular low density lipoprotein transport in patients with diabetes mellitus (type 2): a non-invasive in vivo isotope technique. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1168-74.
8. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Jensen KS et al. Transendothelial lipoprotein exchange and microalbuminuria. *Cardiovasc Res* 2004;63:149-54.
9. 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.
10. Clausen P, Jensen JS, Jensen G et al. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired conduit arterial dilatatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001;103:1869-74.

Kan fisk være skadeligt for hjertet?

Hvis ja, kan et højt indhold af methylkviksølv i visse fiskearter gøre gængse kostanbefalinger problematiske

Stud.med. Diana Mathilde Røpcke, stud.med. Mikkel Tøttrup & stud.med. Tue Wenzel Kragstrup

Aarhus Universitet

Resume

Nyere studier viser en association mellem myokardieinfarkt og indtag af methylkviksølv (MeHg) via fisk i mængder, som ligger i nærheden af den nuværende grænseværdi. Resultaterne af biokemiske studier sandsynliggør associationen. Denne artikel indrager resultater fra de nye epidemiologiske studier i en vurdering af grænseværdi og kostråd. Koncentrationen af MeHg i visse danske spisefisk sammen med det anbefalede fiskeindtag kan give anledning til skadelige doser. Reviderede kostråd bør bygge på en risiko-nytte-vurdering af hver fiskearts indhold af MeHg.

Methylkviksølvs (MeHg) neurotoksiske skadevirkninger har længe været kendt og har dannet grundlag for fastsættelsen af den nuværende grænseværdi. I de seneste år har man i nye

studier påvist, at MeHg også har kardiovaskulær toksicitet [1, 2]. Biokemiske mekanismer tyder på, at dette er plausibelt. Nye kostråd bør fastsættes ud fra den ny viden.

I december 2002 udkom Global Mercury Assessment i tilknytning til United Nations Environment Programme (UNEP) [3]. Konklusionen var, at MeHg's skadevirkninger er mange, kviksølv (Hg)-udslip bør mindskes (MeHg dannes ud fra Hg), og nærmere undersøgelser anbefales.

I 2005 udkom Community Strategy Concerning Mercury på forespørgsel fra Europa Parlamentet. Tonen i 2005 var blevet skarpere. I rapporten anførtes det, at MeHg var meget skadeligt, og eksponeringen var alt for høj i udsatte populationer. Trods evidens for uacceptable niveauer i kosten, konkluderedes det, at der endnu ikke er fokus nok på området [4].

I sidstnævnte rapport opfordres European Food Safety Agency (EFSA) til at påbegynde et testprogram for Hg-indhold i fisk i Europa. Ud fra resultaterne skal nye anbefalinger udstedes med særligt fokus på udsatte grupper. Ny viden skal udbredes til befolkninger i større grad end hidtil.