

مقایسه نسبت آلبومین به کراتینین ادرار بیماران مبتلا به فشارخون با هیپرتروفی بطن چپ و بیماران فاقد آن

مصطفی انصاری (M.D.)⁺ شهرام همایونفر (M.D.)^{**} قاسم شفیعی (M.D.)^{***}

چکیده

سابقه و هدف: روش استاندارد برای تشخیص هیپرتروفی بطن چپ، اکوکاردیوگرافی است ولی تست دیگری که در سال‌های اخیر به عنوان نشانه‌ای برای هیپرتروفی مورد ارزیابی قرار گرفته اندازه‌گیری نسبت البومین به کراتینین در یک نمونه ادراری می‌باشد. در این مطالعه آینده‌نگر تفاوت میزان نسبت البومین به کراتینین ادراری در بیماران مبتلا به فشارخون با هیپرتروفی بطن چپ و بیماران مبتلا به فشارخون بدون هیپرتروفی بررسی می‌شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۲۴ بیمار مبتلا به فشار خون بالا مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از انجام E.C.G (۱۲ lead) و اکوکاردیوگرافی، بیماران به دو گروه؛ با هیپرتروفی بطن چپ و بدون هیپرتروفی بطن چپ تقسیم شدند. قندخون ناشتا، اوره و کراتینین سرم و نمایه توده بدن (BMI) اندازه‌گیری شد و تست ادراری آلبومین و کراتینین درخواست گردید. آلبومین ادرار با روش نفلومتری اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: حساسیت و ویژگی بررسی UACR بالای ۱۰۰ در بیماران مبتلا به هیپرتروفی بطن چپ با $RavI > 11mm$ ۳۲/۵ درصد و ۹۲ درصد، با شاخص کورنل ۳۷/۱ و ۸۷/۷ درصد و با $Rv6 > 25$ یا $Rv5$ ، ۳۳/۸ و ۹۲ درصد بود. مقایسه نسبت آلبومین به کراتینین ادرار UACR نشان داد در گروه با هیپرتروفی بطن چپ (بر اساس LVM index) فراوانی موارد $UACR > 100$ بیشتر از گروه بدون هیپرتروفی بطن چپ است.

استنتاج: می‌توان از UACR در تشخیص و غربالگری بیماران دارای هیپرتروفی بطن چپ استفاده کرد. ضمناً با همراه کردن ECG به UACR، حساسیت بالاتری به دست خواهد آمد.

واژه‌های کلیدی: فشارخون، هیپرتروفی بطن چپ، پروتئین در ادرار

مقدمه

قلبی عروقی همراه بوده و درمان آنها باشیوه‌های تهاجمی آغاز می‌گردد (۲،۱). تأثیر فشارخون بر قلب به اشکال متفاوتی از قبیل هیپرتروفی بطن چپ، نارسایی قلبی و

نکته مهم در مبتلایان به فشار خون این است که آیا این بیماری موجب آسیب انتهایی به اعضاء شده است یا نه؟ آسیب انتهایی در این بیماران با افزایش خطر مشکلات

* متخصص بیماری‌های داخلی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی همدان
** متخصص بیماری‌های قلب، استادیار دانشگاه علوم پزشکی همدان
*** متخصص بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
✉ تاریخ دریافت: ۸۴/۸/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۱/۱۹ تاریخ تصویب: ۸۵/۴/۲۷

مواد و روش ها

در این مطالعه مقطعی - توصیفی ۱۲۴ بیمار مبتلا به فشار خون مراجعه کننده به درمانگاه داخلی و قلب بیمارستان اکباتان، پس از تأیید با اکوکاردیوگرافی و ECG (روش متداول دوازده Lead) که توسط ۲ کاردیولوژیست به صورت مجزا از هم انجام گرفت و پس از اخذ رضایت نامه وارد طرح شده و سپس به دو گروه فشارخون با هیپرتروفی بطن چپ و بدون هیپرتروفی بطن چپ تقسیم شدند. افرادی که فشارخون سیستولیک آنها بیش تر از ۱۴۰ میلی متر جیوه یا دیاستولیک بالای ۹۰ میلی متر جیوه داشتند وارد مطالعه گردیدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: اختلالات دریچه‌ای قلبی، کاردیومیوپاتی، مصرف دارو طی هفته اخیر (کوآریموکسازول، سایمتدین، کورتیکواستروئید، مهارکننده‌های ACE و کلسیم بلوکر)، افراد سیگاری، ماکروآلبومین ادرار (Urine Albumin/creatinin, Ratio > ۳۰۰) ، دیابت قندی، کراتینین سرم بالای ۱/۶ میلی گرم/دسی لیتر و بیماری‌های کلیوی بود.

اندازه گیری آلبومین و کراتینین از نمونه ادرار به طور تصادفی انجام و نسبت آن محاسبه گردید. قندخون ناشتا، اوره و کراتینین سرم و نمایه توده بدن (Body Mass Index) به صورت هم‌زمان اندازه گیری شد.

اندازه گیری میکروآلبومین ادرار به روش نفلومتری با دستگاه Minineph و با استفاده از کیت‌های Binding site بر روی نمونه تصادفی ادرار انجام گرفت (میزان البومین قابل بررسی توسط این دستگاه بین ۱۵-۲۳۵ mg/dl می‌باشد). کراتینین ادرار به صورت تصادفی با روش ژافه بررسی و سپس نسبت میکرو-آلبومین ادرار به کراتینین محاسبه و این نسبت در هر دو گروه مقایسه گردید در افرادی که میزان آلبومین ادرار ۱۰۰ میلی گرم/دسی لیتر بود نسبت البومین ادرار و کراتینین ادراری محاسبه گردید.

و انفارکتوس میوکارد می‌باشد (۳). از طرفی، علل دیگری مثل تنگی دریچه انورت، نارسائی دریچه میترال و کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک نیز ممکن است موجب هیپرتروفی بطن چپ گردد. فشار خون بالا موجب افزایش فشار بر میوکارد بطن چپ شده که این مسئله زمینه را برای ایجاد هیپرتروفی و سفت شدن بطن چپ فراهم می‌کند (۵-۳).

در گذشته از E.C.G برای تشخیص هیپرتروفی بطن چپ استفاده می‌گردید، ولی به تدریج اکوکاردیوگرافی جایگزین آن شد، که بسیار حساس تر از E.C.G در این زمینه می‌باشد (۱۰-۶). شدت افزایش توده عضلانی قلب، یک فاکتور خطر مستقل برای مورتالیتی قلبی است (۳، ۴، ۱۱). به علاوه خطر آریتمی در بیماران با هیپرتروفی بطن چپ حداقل دو برابر افراد فاقد آن می‌باشد (۳، ۴، ۱۲).

براین اساس تشخیص هیپرتروفی بطن چپ در بیماران مبتلا به فشارخون بسیار مهم است. روش استاندارد برای یافتن هیپرتروفی بطن چپ اکوکاردیوگرافی است (۶، ۷، ۱۰).

تست دیگری که اخیراً به عنوان نشانه‌ای برای هیپرتروفی بطن چپ مورد ارزیابی قرار گرفته بررسی نسبت آلبومین به کراتینین در یک نمونه ادراری می‌باشد در سال‌های اخیر تحقیقات نشان داده که این تست می‌تواند به عنوان یک یافته پاراکلینیک و ارزان تر از اکوکاردیوگرافی مورد استفاده قرار گیرد (۱۶-۱۳).

در این تحقیق که در بیمارستان اکباتان شهر همدان انجام شد تفاوت میزان نسبت آلبومین و کراتینین ادراری در افراد مبتلا به فشارخون دارای هیپرتروفی بطن چپ و افرادی مبتلا به فشارخون بدون هیپرتروفی بطن چپ مورد بررسی قرار گرفته است.

تست L.V.M index نشان داد که بیمارانی که فشار خون با هیپرتروفی بطن چپ داشتند، ۱۹/۳ درصد آنها درست تشخیص داده شده و در بیماران فشارخونی بدون هیپرتروفی بطن چپ، ۹۶/۷ درصد درست تشخیص داده شده است.

جهت تشخیص هیپرتروفی بطن چپ و با استفاده از E.C.G و شاخص Cornell ($SV3+Ravl>28mm$) و در مقایسه (male and more than 20 for female) و در مقایسه این تست با L.V.M index مشاهده شد که موارد فشار خون با هیپرتروفی بطن چپ ۳۲ درصد آن صحیح تشخیص داده شده و فشار خون بدون هیپرتروفی بطن چپ ۸۷/۸ درصد صحیح تشخیص داده شده است و هم‌چنین با استفاده از E.C.G و شاخص های $Rv6>26$ یا $RV5$ و مقایسه این تست با L.V.M index نتایج به دست آمده نشان داد در موارد فشارخون با هیپرتروفی بطن چپ، ۲۱ درصد صحیح تشخیص داده شد و در موارد فشارخون بدون هیپرتروفی ۹۳/۵ درصد درست تشخیص داده شد، جدول شماره ۱.

با استفاده از U.A.C.R^۲ جهت تشخیص هیپرتروفی بطن چپ و در مقایسه با تست LVM index نتایج نشان داد در مواردی که فشارخون و هیپرتروفی بطن چپ وجود داشت و ۱۰۰ میلی گرم / گرم $UACR>$ بود،

جهت تشخیص هیپرتروفی بطن چپ از E.C.G، Ravl استفاده شد که چنان چه بیشتر از 11mm باشد نشانه هیپرتروفی بطن چپ است و جهت تایید تشخیص از تست L.V.M index^۱ استفاده شد.

یافته ها

از ۱۲۴ نمونه ۶۲ بیمار مبتلا به فشارخون با هیپرتروفی بطن چپ و ۶۲ بیمار دیگر مبتلا به فشارخون بدون هیپرتروفی بطن چپ بودند. میانگین سنی بیماران ۶۶ سال و ۶۶ درصد مونث بودند که در گروه مبتلایان به فشارخون با هیپرتروفی بطن چپ، ۲۳ نفر مرد و ۳۹ نفر زن و در گروه مبتلایان به فشارخون بدون هیپرتروفی بطن چپ، ۱۹ مرد و ۴۳ نفر زن بودند. میانگین اوره و کراتینین به ترتیب در دو گروه با هیپرتروفی بطن چپ ۲۳/۸ و ۱/۳۳ میلی گرم / دسی لیتر و بدون هیپرتروفی بطن چپ ۲۰/۶ و ۱/۲۵ میلی گرم / دسی لیتر بود. میانگین نمایه توده بدن در بیماران مبتلا به فشارخون با هیپرتروفی بطن چپ ۲۴/۱۷ کیلوگرم / مترمربع و در بیماران مبتلا به فشارخون بدون هیپرتروفی بطن چپ ۲۴/۳۸ میلی گرم / مترمربع بود و بین متغیرهای دو گروه اختلاف معنی داری آماری مشاهده نشد.

جدول شماره ۱: حساسیت و ویژگی شاخص ها در تشخیص هیپرتروفی بطن چپ (LV.H*)

تشخیص براساس شاخص RV5 or Rv6 \geq 25mm تعداد (درصد)		تشخیص براساس شاخص Cornell تعداد (درصد)		تشخیص براساس شاخص Ravl > 11mm تعداد (درصد)		تشخیص براساس شاخص L.V.M index**
بدون LVH	دارای LVH	بدون LVH	دارای LVH	بدون LVH	دارای LVH	
۴۹ (۷۹/۰۴)	۱۳ (۲۰/۹۶)	۴۲ (۶۷/۷)	۲۰ (۳۲/۵)	۵۰ (۸۰/۶)	۱۲ (۱۹/۳۵)	دارای LVH
۵۸ (۹۳/۵۵)	۴ (۶/۴۵)	۵۴ (۸۷/۸)	۸ (۱۲/۹)	۶۰ (۹۶/۷)	۲ (۳/۲)	بدون LVH
حساسیت ۲۰/۹۶٪ و ویژگی ۹۳/۵۵٪ تعداد ۱۲۴		حساسیت ۳۲/۲۵٪ و ویژگی ۸۷/۷٪ تعداد ۱۲۴		حساسیت ۱۹/۳۵٪ و ویژگی ۹۶/۷٪ تعداد ۱۲۴		

* (L.V.H) Left ventricular Hypertrophy

** Left ventricular Mass index (L.V.M index)

1. left ventricular mass index
2. Urine Albumine/creatinine Ratio

چپ صحیح تشخیص داده شد، جدول شماره ۳.

بحث

نتایج به دست آمده نشان داد که در گروه هیپرتانسیون با هیپرتروفی بطن چپ تعداد موارد مثبت از گروه فشار خون بدون هیپرتروفی بطن چپ بالاتر بود یعنی این که می توان از UACR در تشخیص و غربالگری بیماران دارای هیپرتانسیون و هیپرتروفی بطن چپ استفاده نمود.

در برخی مطالعات از اندازه گیری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته استفاده شد اما بررسی UACR در مقایسه با ادرار ۲۴ ساعته کم هزینه تر و عملی تر می باشد (۱۴، ۱۳).

دیگر بررسی ها نشان می دهد میزان LVM index با میزان UACR ارتباط مستقیم دارد. بنابراین UACR افزایش یافته در یک نمونه ادرار تصادفی، یک نشانه افزایش L.V.M (Left ventricular mass) ذکر شده است. در این بررسی در مقایسه با (left ventricular mass index) حساسیت ۷۵ میلی گرم/گرم، UACR ۱۷ درصد و ویژگی آن ۹۱ درصد گزارش شد (۱۸، ۱۷، ۱۵).

در بررسی انجام شده دیگری بر روی ۱۰۹ بیمار مبتلا با فشارخون که نمونه ادرار آنان به طور تصادفی گرفته شد و UACR نیز محاسبه شد. نتایج نشان داد در دو گروه، فشارخون با هیپرتروفی بطن چپ LVM index و میزان UACR ارتباط مستقیم داشت. بنابراین UACR

۱۲/۹ درصد با این تست درست تشخیص داده شد و در موارد فشارخون بدون هیپرتروفی بطن چپ ۹۲ درصد صحیح تشخیص داده شد (p value = 0.01)، جدول شماره ۲.

جهت افزایش حساسیت تست ۱۰۰ میلی گرم/گرم >UACR و با استفاده از E.C.G مشخص شد که ۱۰۰ میلی گرم/گرم >UACR، میلی لیتر >11 در >Rav1 ۳۲ درصد فشارخون و هیپرتروفی بطن چپ درست تشخیص داده شد.

جدول شماره ۲: حساسیت و ویژگی شاخص نسبت آلبومین به کراتینین ادرار در تشخیص LVH

تشخیص براساس شاخص	تشخیص براساس شاخص نسبت آلبومین به کراتینین برحسب میلی گرم/گرم		جمع
	< 100	> 100	
تشخیص براساس شاخص LVH index	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
دارای LVH	۸ (۱۲/۹)	۵۴ (۸۷/۱)	۶۲ (۱۰۰)
بدون LVH	۵ (۸)	۵۷ (۹۲)	۶۲ (۱۰۰)
جمع	۱۳ (۱۰/۴)	۱۰۳ (۸۹/۶)	۱۲۴ (۱۰۰)
حساسیت = ۱۲/۹٪	ویژگی = ۸۷/۱٪		

هم چنین هنگامی که میلی گرم/گرم >100 UACR بود به همراه شاخص Cornell، ۳۷ درصد موارد فشار خون و هیپرتروفی بطن چپ صحیح تشخیص داده شد و در بررسی انجام شده >100 mg/g UACR به همراه >25mm RV6 یا RV5، نتایج به دست آمده در ۳۳ درصد در افرادی که با فشارخون و هیپرتروفی بطن

جدول شماره ۳: حساسیت و ویژگی شاخص نسبت آلبومین به کراتینین ادرار به همراه شاخص ها در تشخیص LVH

شاخص نسبت آلبومین به کراتینین بالای ۱۰۰ mg/g		شاخص نسبت آلبومین به کراتینین بالای ۱۰۰ mg/g		شاخص نسبت آلبومین به کراتینین بالای ۱۰۰ mg/g		تشخیص براساس شاخص L.V.M index
به همراه Ra5 or Rv6 ≥ 25mm		به همراه شاخص Cornell		به همراه Rv1 > 11mm		
بدون LVH	دارای LVH	بدون LV.H	دارای LVH	بدون LVH	دارای LVH	
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۴۱ (۶۶/۱)	۲۱ (۳۳/۸)	۳۹ (۶۲/۹)	۲۳ (۳۷/۱)	۴۲ (۶۷/۷)	۲۰ (۳۲/۵)	دارای LVH
۵۷ (۹۲)	۵ (۸)	۵۴ (۸۷/۸)	۸ (۱۲/۹)	۵۷ (۹۲)	۵ (۸)	بدون LVH
	٪۲۰/۹۶		٪۳۲/۲۵		٪۱۹/۳۵	حساسیت (درصد)
	٪۹۳/۵۵		٪۸۷/۷		٪۹۶/۷	ویژگی (درصد)

مطالعات جدید نشان می‌دهد که کاهش UACR با مصرف داروهای ضد فشار خون می‌تواند در پیشگیری از عوارض بیماری‌های قلبی عروقی بسیار موثر باشد که می‌توان به مطالعه LIFE¹ اشاره نمود (۲۷-۲۴). نسبت آلبومین و کراتینین نمونه تصادفی ادرار در افراد دارای هیپرتروفی بطن چپ بالاتر است و میلی‌گرم/گرم $UACR > 100$ را می‌توان علامت تشخیصی هیپرتروفی بطن چپ دانست و مخصوصاً با همراه کردن UACR و E.C.G ویژگی و حساسیت افزایش می‌یابد.

افزایش یافته در یک نمونه تصادفی ادرار یک نشانه برای افزایش LVM می‌باشد (۱۹).

هیپرتروفی بطن چپ و آلبومین در ادرار یکی از تظاهرات آسیب عضو هدف در فشارخون شناخته شده که ارتباط با مدت و شدت فشارخون دارد (۲۰، ۱۸، ۲) و بر بیماری‌های قلبی و عروقی و تأثیر می‌گذارد (۲۲، ۲۱، ۲). هم‌چنین آلبومین ادرار و فشارخون با هیپرتروفی بطن چپ پیش‌آگهی مرگ‌ومیر و نواقص ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی را مشخص می‌نماید (۲۳، ۲۰).

فهرست منابع

- Hantouche EG, Bourgeois M, Bouhassira M. et al. Hypertension and organ damage. *J.Hypertension*, 2000 Jun; 18(6): 757-62.
- Kristian Wachtell, Hanslbsen, Michael H Olsen, Knur Borch-Johnsen. Lars Hetal. Albumine and cardiovascular Risk in Hypertensive patient with left ventricular Hypertrophy: 2003; 139(11): 901-906.
- E Mil L, Daniel J, Marry N. Complication of hypertension. *American Heart Journal* 2001; 142: 1016-23.
- Frohlich E.D, Apstein C, Chobanian A.V, et al: the heart in hypertension. *N Engl. J.M.* 1992; 327: 998.
- Moed BR, Carr SE, Watson J.T: LVH in hypertension. *Annals of internal medicine.* 1993 Aug; 13(3): 156.
- Reichek N, Helak J. plappert T.Sutton Ms, weber KT: Anatomic validation of left ventricular mass estimates from clinical two-dimensionl echo cardiography: initial result. *Circulation* 1983; 67: 348-352.
- Collins HW. Kronenberg MW, Byrd BF 3d: Reproducibility of left ventricular mass measurements by two dimensional and M-Mode echocardiography. *J Am Coll- cardiology.* 1989; 14: 672-676.
- Diniz JB, Rosario Camposs MC, et al. *Echo Cardiography* 2004 Jan; 2: 7.
- Levy D, Labibs. B, Anderson K.M, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli W. Determinants of sensitivity and specificity of electro cardiographic criteria left Ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990; 81: 815-820.
- Hantouche E.G, Bourgeois M.Bouhassira M.D iagnostic Imagingm clinical cardiology. *Joxo Aclima:* 1998: 350.

1.Losartan Intervention For Endpoint reduction and hypertension

11. Nielsen J.R, Oxhøj H, Fabricius J. Left ventricular structural changes in Young men at increased risk of developing essential hypertension. Assessment by echo cardiography, *Am J. Hypertension*. 1989; 2: 885.
12. Post W.S, Larson M.G, Levy D, Impact of left Ventricular structure on the incidence of hypertension. *Circulation* 1994; 90: 179.
13. Cinsberg JM, Chang BS, Matrese RA, Garellas: use of single-void urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N. Engl. J. Med*. 1983; 309: 1543-1546.
14. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S: Quantification of Proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples: *Arch intern Med*. 1987; 147: 943-944.
15. Redon J, Gomez-Z-Sanches MA, Baldo E, Casal MC, Fernandez ML, Mirallesa, et al: Micro-albuminuria is correlated with left ventricular hypertrophy in male hypertensive patient: *J. Hypertension*, 1991; 9 (suppl 6): S148-S149.
16. Wathell K, Olsen MH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Micro-albuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *J. Hypertens*. 2002; 20: 405-12.
17. Bulatov VA, Stenehjem A, OSI. Left ventricular mass assessed by electrocardiography and albumine excretion rate as a continuum in untreated essential hypertension. *J. Hypertens*. 2001; 19: 1473-8.
18. Pontremoli R, Nicoletti G, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, Bezante G.P. et al: Micro albuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension *A.J.H.* 1998; 11: 430-438.
19. Wendy S. Post, Rogers S Blumental, James L: Spot urinary Albumine-creatinine ratio predicts left ventricular hypertrophy in young hypertensive African-American man. *AJH* 2000; 13: 1168-72.
20. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli, WP: Prognostic implications of echo cardiographically determined left ventricular mass in the Framingham. Heart study. *N. Engl. J. Med* 1990; 322: 1561-1566.
21. Cerasola G, Cottone S, D'Ignazio G, Grasso L, Mangano MT, Carapelle E et al: Micro-albuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *J Hypertension suppl*. 1989; 7: S332-3.
22. Ghali J.K, Liao Y, Simmons B, et al: The prognostic role of LV hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann. Intern Med*: 1992; 117: 831.

23. Lia Y, Cooper R.S, Mc Gee DL, Mensah GA, Ghal, JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA*. 1995; 273: 1592-7.
24. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE Study. *J Hypertens*. 2006 Apr; 24(4): 775-781.
25. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005 Feb; 45(2): 198-202. Epub 2005 Jan 17.
26. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y; LIFE substudy. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens*. 2004 Sep; 22(9): 1805-11.
27. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G, Nieminen MS, Dahlof B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens*. 2004 Jun; 18(6): 453-9.