

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. J. Marquardt

Epidemiologische Auswertung von Harnsäurewerten aus der labormedizinischen Routineversorgung in Deutschland

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von
Merian Ranjbaryan
aus Hamburg

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jan Kramer
2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Klaus Wagner

Tag der mündlichen Prüfung: 23.9.2022
zum Druck genehmigt. Lübeck, den 23.9.2022
- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1. EINLEITUNG.....	3
1.1. HARNSÄURE-METABOLISMUS UND -HOMÖOSTASE	3
1.2. URSACHEN DER HYPERURIKÄMIE	6
1.2.1. PRIMÄRE HYPERURIKÄMIE.....	6
1.2.2. SEKUNDÄRE HYPERURIKÄMIE	7
1.3. EXOGENE EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE HARNSÄUREKONZENTRATION.....	8
1.3.1. ERNÄHRUNG	8
1.3.2. MEDIKAMENTE.....	10
1.3.3. LIFESTYLE-FAKTOREN.....	10
1.4. PATHOPHYSIOLOGIE DER HYPERURIKÄMIE	10
1.5. FOLGEN VON HYPERURIKÄMIE	11
1.5.1. GICHT	11
1.5.2. METABOLISCHES SYNDROM.....	12
1.5.3. CHRONISCHE NIERENERKRANKUNGEN	14
1.5.4. WEITERE FOLGEN	17
1.6. LEITLINIEN BEI HYPERURIKÄMIE	18
1.7. EPIDEMIOLOGIE	19
1.8. FRAGESTELLUNG	21
2. METHODIK	22
2.1. PSEUDOANONYMISIERUNG UND VERARBEITUNG DER LABORPROBEN.....	22
2.2. BESTIMMUNG VON HARNSÄURE.....	23
2.3. BESTIMMUNG VON SERUMKREATININ.....	24
2.4. ANALYSE DER DATEN	24
2.5. ZUORDNUNG DER HARNSÄUREWERTE.....	25
2.6. ZUORDNUNG DER KREATININWERTE	26
2.7. STATISTIK	27
3. ERGEBNISSE	28

3.1. ALTERSVERTEILUNG DER HARNSÄUREKONZENTRATION	28
3.2. HARNSÄUREKONZENTRATION BEZOGEN AUF GESCHLECHTER	30
3.3. HARNSÄUREKONZENTRATION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER NIERENFUNKTION.....	31
3.4. HARNSÄUREKONZENTRATION BEI MODERATER NIERENFUNKTIONSEINSCHRÄNKUNG	33
3.5. HARNSÄUREKONZENTRATION NACH KREATININ IN ALTERSGRUPPEN - WEIBLICH	34
3.6. HARNSÄUREKONZENTRATION NACH KREATININ IN ALTERSGRUPPEN - MÄNNLICH	36
3.7. HARNSÄUREKONZENTRATION IN DEN JAHREN 2008-2019	38
3.8. HARNSÄUREKONZENTRATION ÜBER DIE MONATE JANUAR-DEZEMBER	40
3.9. UNTERSCHIEDE DER HARNSÄUREKONZENTRATION NACH PLZ-BEREICHEN	42
3.10. EINZUGSGEBIET DER HARNSÄUREWERTE	44
 4. DISKUSSION	 45
4.1. URSACHEN ALTERS- UND GESCHLECHTERABHÄNGIGER UNTERSCHIEDE.....	45
4.2. DIE AKKURATESSE DER REFERENZBEREICHE BEI ERWACHSENEN.....	47
4.3. EPIDEMIOLOGIE DER HYPERURIKÄMIE	48
4.4. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN NIERENERKRANKUNG UND HYPERURIKÄMIE	49
4.5. SAISONALE SCHWANKUNGEN VON HARNSÄUREKONZENTRATIONEN	52
4.5. LOKALE UNTERSCHIEDE IN DER HÖHE DER HARNSÄUREKONZENTRATIONEN	54
4.6. AUSBLICK	55
 5. ZUSAMMENFASSUNG	 57
 6. LITERATURVERZEICHNIS	 59
 7. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	 75
 8. ANHANG	 77
 9. ETHIKANZEIGE.....	 97
 10. DANKSAGUNGEN	 102

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
Bzw.	Beziehungsweise
°C	Celsius
CGM	Firma Compugroup
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonucleic acid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
Et al.	Et alii (lat.)
G	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	Guanosinmonophosphat
h	Stunden
HGPRT	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase
i.d.R.	In der Regel
IL	Interleukin
IMP	Inosinmonophosphat
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit

LADR	Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung
LIS	Laborinformationssoftware
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Mio.	Millionen
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
N. Chr.	Nach Christus
NAFLD	Non alcoholic fat liver disease
NRW	Nordrhein-Westphalen
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PLZ	Postleitzahl
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
pH-Wert	Ponsu-hydrogenii-Wert
PRPP	Phosphoribosylpyrophosphat
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RiliBÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer
RNA	Ribonucleic acid
S.	Seite
Tgl.	Täglich
TLR	Toll-Like-Rezeptor
U.a.	Unter anderem
USA	United States of America
V. a.	Vor allem
V. Chr.	Vor Christus
Vgl.	Vergleich
WHO	World Health Organisation
Z. B.	Zum Beispiel

1. Einleitung

In unserer heutigen Gesellschaft gilt die Hyperurikämie längst nicht mehr nur als Auslöser von Gicht, womit sie allerdings am häufigsten assoziiert ist.

Hyperurikämie stellt nach aktueller Datenlage auch einen Risikofaktor für zahlreiche chronische Erkrankungen dar: so ist Hyperurikämie u.a. ein nachgewiesener Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (DM), Dyslipidämie und arterieller Hypertonie, u.a. im Rahmen eines metabolischen Syndroms (1,2). Die Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland beträgt bei Erwachsenen von 18-99 Jahren abhängig von der Datenlage zwischen 19,8 % und 23,8 % (3).

Darüber hinaus ist Hyperurikämie als Risikofaktor für zahlreiche weitere internistische Erkrankungen, wie z.B. eine Fettlebererkrankung (*Non alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), kardiovaskuläre Erkrankungen und chronische Nierenerkrankungen anerkannt (1,2). Insbesondere renale Folgeerkrankungen, wie die akute und chronische Urat-Nephropathie oder eine Urat-Nephrolithiasis, bedingen eine hohe Morbidität der Hyperurikämie (4).

Die Kristallarthropathie bleibt die häufigste Manifestation einer Hyperurikämie (5). Bereits im 4. Jahrhundert v. Chr. wurde die Gicht als Folge einer Hyperurikämie von Hippokrates als „Arthritis der Reichen“ beschrieben und vor allem älteren Männern zugerechnet. Mittlerweile ist eine Vielzahl von Risikofaktoren identifiziert, welche Personen mit einem hohen Risiko gut charakterisieren. So sind inzwischen deutlich mehr Risikofaktoren für Hyperurikämie bekannt, z.B. das Geschlecht, Genetik und die Ernährungsweise (6,7).

Während die Verteilung anderer Risikofaktoren des metabolischen Syndroms innerhalb Deutschlands - wie z.B. Übergewicht - bereits wissenschaftlich gut aufgearbeitet ist, ist dies für Hyperurikämie noch nicht umfassend geschehen.

1.1. Harnsäure-Metabolismus und -Homöostase

Harnsäure entsteht als Abbauprodukt aus dem Purinstoffwechsel. Purin- und Pyrimidinbasen spielen eine zentrale Rolle im Zellorganismus. Sie sind Bestandteil der Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA), Teil von Adenosintriphosphat (ATP) als Energieträger und fungieren als Bestandteil von Coenzymen in der Signaltransduktion biochemischer Prozesse. Sie werden hauptsächlich über die Nahrung aufgenommen, jedoch auch de-novo

synthetisiert, sowie durch einen *salvage pathway* beim Abbau von Nucleinsäuren wiederverwertet (8).

Als kontinuierlich produziertes Endprodukt des Purinkatabolismus' ist die Homöostase der Harnsäurekonzentration maßgebend für seine physiologische Rolle. Hierbei muss eine Balance zwischen Produktion und intestinaler sowie renaler Sekretion herrschen.

Die De-novo-Biosynthese der Purinnukleotide läuft über mehrere Zwischenschritte ab, die dazu führen, dass Inosinmonophosphat (IMP) gebildet wird, welches als Vorstufe zur Synthese der Purine Adenosin-5-Monophosphat (AMP) und Guanosin-5-Monophosphat (GMP) dient (8). Das geschwindigkeitsbestimmende Schlüsselenzym ist v.a. 5-Phosphoribosyl-1- α -pyrophosphat (PRPP-Amidotransferase) (8,9). Da die Biosynthese unter einem hohen Energieaufwand abläuft, wird ein Verlust der Purine beim intrazellulären Abbau von Nucleosiden vermieden und es erfolgt die Wiederverwertung über den *salvage pathway* (8–11). Beim Abbau der Purinnukleotide entsteht über mehrere Zwischenschritte zunächst Xanthin, welches dann durch die Xanthinoxidase in Harnsäure umgewandelt wird (8–10). Die Synthese von Harnsäure findet zum größten Teil in der Leber statt (11). Allopurinol und Febuxostat werden als reversible kompetitive Inhibitoren von Xanthinoxidase in der klinischen Praxis therapeutisch verwendet. Ein geringerer Teil Harnsäure sammelt sich im Dünndarm durch die Nahrungsaufnahme purinhaltiger Lebensmittel an, wie z.B. Fleisch, Meeresfrüchten, Alkohol und zuckerhaltigen Getränken (12–14). Die hier aufgenommenen Purine werden zu Harnsäure abgebaut und gelangen daraufhin über die Pfortader zur Leber (15).

Harnsäure zeigt eine Keto-Enol-Tautomerie auf und ist in seiner typischen Enolform eine Säure und schlecht wasserlöslich. Dies macht eine effiziente Elimination nötig (11). Täglich werden durch den Purinabbau circa 4-6 mmol Harnsäure an das Blut abgegeben, was einem Harnsäureanfall von 0,65-1 g/Tag entspricht. Zu circa 80 % wird dieser Harnsäurepool über die Nieren eliminiert, wodurch eine tägliche physiologische renale Elimination von etwa 800 mg (4,76 mmol) stattfindet. Weniger als 20 % wird über den Gastrointestinaltrakt eliminiert. Harnsäure, die in den Dickdarm gelangt, wird bakteriell zu CO₂ und NH₃ abgebaut (16–18). Möglich ist bei verminderter renaler Harnsäureausscheidung bis zu einem gewissen Grad eine Kompensation durch gesteigerte enterale Harnsäureausscheidung und vice versa (19).

Um eine konstante physiologische Harnsäurekonzentration zu halten, muss die täglich synthetisierte und aufgenommene Menge an Purinen relativ genau der Menge an Harnsäureausscheidung entsprechen. Die renale Elimination findet vorwiegend über folgende

in Abb. 1 dargestellten Prozesse statt: Harnsäure, bzw. seine ionisierte Form Urat, wird glomerulär filtriert, gefolgt von einer fast vollständigen Reabsorption im proximalen Tubulus. Daraufhin kommt es zu einer 50 %-igen Sekretion, auf die wiederum eine 40-50 %-ige postsekretorische Rückresorption stattfindet. Die Folge ist, dass nur ca. 10 % der filtrierten Menge über den Urin ausgeschieden wird. Durch diese hohe Rate an Rückresorption wird verhindert, dass Harnsäure bei der Urinkonzentrierung ausfällt (19,20).

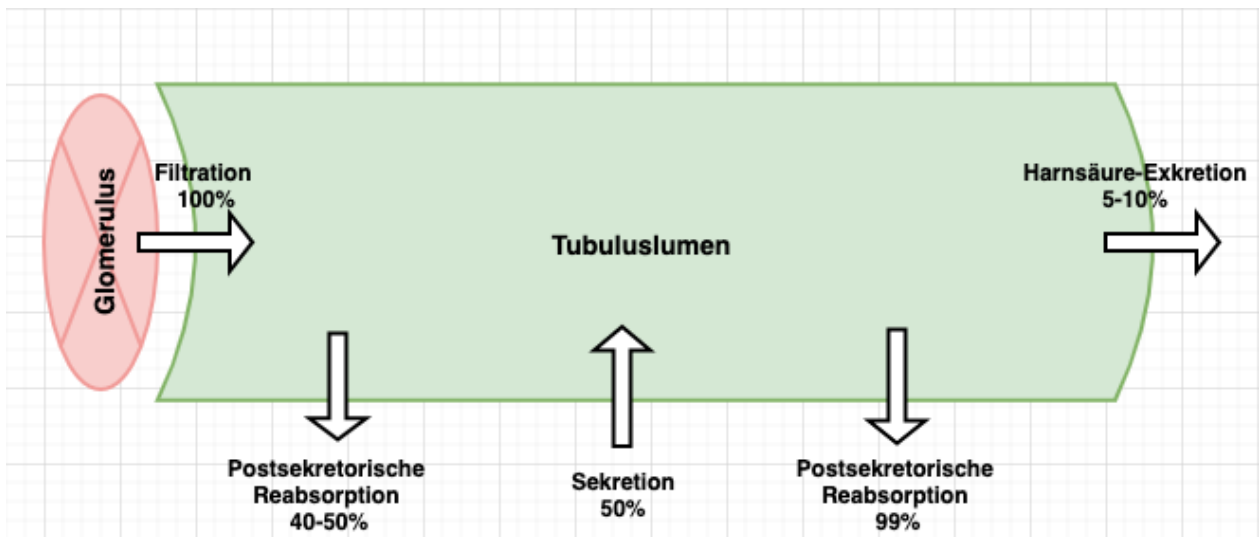


Abbildung 1: Darstellung der in den Nierentubuli stattfindenden und zur Harnsäure-Homöostase-beitragenden Prozesse, modifiziert nach Ofensberger (19)

Urat ist als schwache Säure auf Transportproteine angewiesen, die das transmembranäre Durchtreten ermöglichen. Entscheidend sind hier v.a. drei Transportproteine: URAT-1/SLC22A, GLUT-9/SLC2A9 und ABCG2/BCRP (21). Die Resorption von Harnsäure erfolgt zunächst v.a. im proximalen Tubulus, wo der Antiporter URAT-1 Urat-Ionen luminal aufnimmt (21–23). Der Urat-Uniporter GLUT-9 wiederum sorgt für die Reabsorption von Urat, während der Effluxtransporter ABCG2 für die Sekretion von Urat sorgt (19,22,24–26). Während *Loss-of-function*-Mutationen des URAT-1-Transporters und des GLUT-9-Transporters zu Hypourikämie führen, kann solch eine Mutation des ABCG2-Transporters das Risiko einer Hyperurikämie steigern (19,27).

Eine regulierende Rolle bei der Expression renaler Transportproteine kommt nicht zuletzt Hormonen zu. So konnte z. B. in vorherigen Studien bereits aufgezeigt werden, dass bei Mäusen Testosteron die Zahl der URAT-1-Transporter erhöht, während Estradiol diese mindert und

somit urikosurisch wirkt (28–30). Dies spielt vor dem Hintergrund geschlechtsabhängiger Unterschiede in Harnsäurespiegeln eine wichtige Rolle.

1.2. Ursachen der Hyperurikämie

Hyperurikämie repräsentiert keine Krankheit, sondern stellt zunächst nur einen Laborbefund dar. Es existieren jedoch Erkenntnisse, die u.a. eine Assoziation zu Erkrankungen zeigen (17). Es kann zwischen zwei Formen der Hyperurikämie unterschieden werden: der primären (familiären bzw. idiopathischen) und der sekundären Form. Primäre Hyperurikämien machen ca. 90 % aller Hyperurikämien aus, sekundäre Formen nur etwa 10 % (31). Beide Formen können nicht immer deutlich voneinander abgegrenzt werden; eine genetische Disposition kombiniert mit sekundären Faktoren kann erst entscheidend für eine Manifestation der Hyperurikämie sein (17).

1.2.1. Primäre Hyperurikämie

Die primäre Form der Hyperurikämie beruht auf einer zumeist hereditären, polygenetisch determinierten Störung des Purinstoffwechsels. Dies kann z.B. entweder die Enzyme oder die Ausscheidung der Harnsäure, abhängig u.a. von renalen Transportproteinen, betreffen (8,9).

In über 99 % der Fälle ist die Ursache für primäre Hyperurikämie auf eine renale Störung der Harnsäureausscheidung zurückzuführen. Hierbei liegen Variationen der Transportmoleküle von Urat vor, die die tubuläre Sekretion mindern (sog. „*underexcreter*“). In diesen Fällen erfolgt die Ausscheidung normaler Harnsäuremengen erst bei erhöhten Harnsäureplasmakonzentrationen aufgrund der verminderten Harnsäureclearance; d.h. dass diese Patienten eine 1–2 mg/dl (59–119 µmol/l) höhere Konzentration von Harnsäure im Plasma benötigen als Gesunde, um gleiche Mengen an Harnsäure auszuscheiden. Diese Form der primären Hyperurikämie ist eine polygen vererbte Störung, die sich in Kombination mit purinreicher Ernährung und Übergewicht manifestieren kann. Eine Mehrheit der Gichtkranken zeigt familiäre Disposition. Als Beispiel kann hier die gesteigerte Rückresorption von Harnsäure infolge einer gesteigerten Aktivität des URAT-1-Transporters angeführt werden (17,19,31).

Weniger als 1 % der primären Hyperurikämien ist auf eine Störung des Purin-Stoffwechsels selbst zurückzuführen, in deren Folge es zu einer gesteigerten Purinbiosynthese und folglich Harnsäure kommt (sog. „*overproducer*“) (31). Ein Beispiel ist ein Gendefekt im X-

chromosomal codierten Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT), dessen Mangel sich in unterschiedlichen Ausprägungen bei zwei Krankheiten äußert (32). Beim Kelley-Seegmiller-Syndrom ist die Aktivität der HGPRT vermindert, woraus ein Überschuss von PRPP und eine gesteigerte Purin-Synthese resultieren. Die Folgen sind Hyperurikämie, Nephrolithiasis und neurologische Störungen (33). Eine schwerwiegendere Form ist das Lesch-Nyhan-Syndrom, bei dem HGPRT stark vermindert ist ($<1\%$) oder sogar gänzlich fehlt. Das klinische Bild ist hier durch gravierende Gicht, progressiven Nierenfunktionsverlust, neurologische Auffälligkeiten, motorische und geistige Entwicklungsverzögerungen sowie eine Neigung zur Selbstverstümmelung gekennzeichnet. Auch andere Enzyme des Harnsäure-Metabolismus können betroffen sein, wie z.B. der seltene Defekt der PRPP-Synthetase, die in ihrer Aktivität gesteigert sein kann (8,9,19,31).

1.2.2. Sekundäre Hyperurikämie

Die sekundäre Hyperurikämie ist als Folge von Vorerkrankungen oder begünstigender Faktoren anzusehen. So kann eine erhöhte Aufnahme purinhaltiger Lebensmittel, aber auch ein erhöhter Nukleinsäuren-Turnover bei myeloproliferativen Krankheiten (wie z.B. bei Leukämie, Polyzythämie, hämolytischen Anämien) zugrundeliegen.

Ein Zellzerfall bei einem Tumorlysesyndrom (i.d.R. durch Therapien mit Zytostatika oder Strahlentherapie) kann eine Hyperurikämie bedingen. Dieses stellt einen onkologischen Notfall dar, da durch massive Freisetzung von intrazellulären Bestandteilen wie Kalium, Phosphat und Nukleinsäuren eine bedrohliche Hyperurikämie entstehen kann, die zu einer obstruktiven bzw. parenchymatösen Urat- oder Harnsäurenephropathie führen kann. Entsprechende Präventionsmaßnahmen sind z.B. ausreichend Hydrierung, um Harnsäurepräzipitation zu reduzieren und die Gabe von Urolytika wie Allopurinol und Rasburicase (34,35).

Auch eine verminderte renale Ausscheidung kann sekundäre Hyperurikämie verursachen. Als Ursache kommen sowohl chronische Nierenfunktionsstörungen infrage, als auch Pharmaka wie Schleifendiuretika, Thiazide und Acetylsalicylsäure (ASS), Schwermetallvergiftungen und Schwangerschaftstoxikosen (36). Einfluss haben zudem metabolische Azidosen, wie im Rahmen eines manifesten Diabetes mellitus Typ 1, fortgeschrittener Alkoholabusus und Fasten. Lactatämie und Ketonämie führen hierbei zu einer Stimulation des URAT-1-Antiporters, sodass vermehrt Urat rückresorbiert wird (8,9,31).

1.3. Exogene Einflussfaktoren auf die Harnsäurekonzentration

Neben vielen unveränderlichen Faktoren, wie z.B. Alter, Geschlecht, genetischer Prädisposition, Vorerkrankungen und Ethnizität, sind auch eine Anzahl an beeinflussbaren Faktoren zur Entwicklung einer Hyperurikämie bekannt (vgl. Abb. 2).

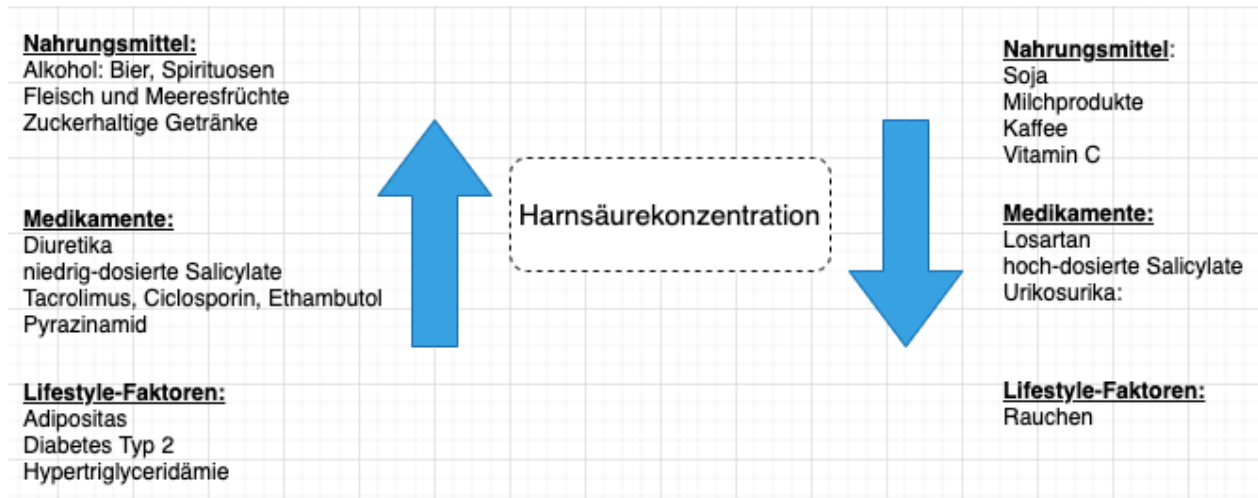


Abbildung 2: Exogene Einflussfaktoren auf die Harnsäureplasmakonzentration, modifiziert nach Pascart et al. (37)

1.3.1. Ernährung

Bereits Galen beschrieb im 2. Jahrhundert n. Chr. die Assoziation von symptomatischer Hyperurikämie und einem maßlosen Lebensstil mit maßloser Ernährung und Alkoholkonsum (38). So führt Alkoholkonsum zu einer Steigerung der Harnsäureplasmakonzentration: zum einen erhöht Ethanol die endogene Produktion von Laktat mit nachfolgender Hemmung der Harnsäureausscheidung im proximalen Tubulus (39). Zum anderen wird durch Alkoholkonsum vermehrt ATP zu AMP verstoffwechselt, woraus letztlich Harnsäure entsteht (40,41). Bier hat einen stärkeren Anstieg zur Folge, da es sowohl zu einer Ethanol-, als auch Purinbelastung (mittlerer Gehalt bei regulärem Bier 225.0-580.2 mmol/L) kommt; Spirituosen und Wein hingegen führen nur zu einem geringeren Anstieg der Harnsäureplasmaspiegel (13,42–44). Auch alkoholfreies Bier zeigt aufgrund seines Puringehalts einen Anstieg der Harnsäurespiegel (42,45).

Fleisch und Meeresfrüchte steigern bei regelmäßigem Konsum den Serumspiegel von Harnsäure (12,43). Insbesondere Innereien und rotes Fleisch, sowie Krustentiere und Muscheln gelten hier als besonders wichtige Auslöser für Hyperurikämie und akute Gichtanfälle (46).

Andere purinreiche Lebensmittel wiederum steigern trotz hohem Puringehalt die Harnsäurekonzentration nicht (43). Hierzu gehören z.B. Karotten, Pilze, Hülsenfrüchte und Spinat (19). Soja scheint sogar günstig für die Harnsäurekonzentration zu sein (47).

Choi et al konnten in einer 2005 veröffentlichten Studie mit Daten von 14.809 Teilnehmern zeigen, dass eine inverse Korrelation zwischen dem Konsum von Milchprodukten und dem Harnsäurespiegel besteht. Hierbei zeigte sich, dass jene Teilnehmer, die Milchprodukte mindestens täglich konsumierten, niedrigere Harnsäurespiegel aufwiesen als jene, die es nicht taten (12). Auch eine von Dalbeth et al durchgeführte randomisiert kontrollierte Studie an 16 Männern zeigte bei Männern einen akut harnsäuresenkenden Effekt durch Milchkonsum. Dies führt zur Annahme, dass Milchprodukte einen “Gicht-protektiven” antiinflammatorischen Nutzen haben könnten (43,48).

Choi et al konnten in einer retrospektiven Studie an einer national-repräsentativen Gruppe von 14.761 US-Amerikanern aufzeigen, dass zuckerhaltige Getränke die Harnsäurekonzentration steigern. Zurückzuführen sei dies v.a. auf den Gehalt an Fruktose (14). Demnach führt die Verstoffwechselung von Fruktose durch Verbrauch von ATP zur Produktion von Harnsäure. Zugleich führt Fruktose zu einer gesteigerten renalen Reabsorption von Harnsäure über den Transporter GLUT-9 und es wird davon ausgegangen, dass es Insulinresistenz fördert (43). Für sog. “Softgetränke”, die keine Fruktose enthalten und oft als “Diät-Softdrinks” klassifiziert werden, ließ sich kein Effekt auf den Harnsäurespiegel nachweisen (14).

Da Kaffee einen diuretischen Effekt hat, gilt eine Harnsäuresenkung als ausreichend belegt. Choi et al zeigten an einer retrospektiven Datenauswertung an über 14.000 Teilnehmern über 20 Jahren, dass die Gruppe mit 4-5 und >6 Gläsern Kaffeeconsum pro Tag im Vergleich zu Probanden, die keinen Kaffee konsumierten, eine relevante Senkung der Harnsäurekonzentration um 0,26 mg/dL erreichen konnte. Dieser Effekt war unabhängig vom Koffeingehalt. Der gleiche Effekt konnte nicht für Teekonsum nachgewiesen werden (49,50).

Ein harnsäuresenkender Effekt durch Vitamin C ist nachgewiesen und geht auf dessen urikosurische Wirkung zurück, wodurch es zu einer Erhöhung der renalen Clearance für Harnsäure kommt (51). Huang et al konnten in einer 2005 veröffentlichten randomisiert-kontrollierten doppelblinden Studie zeigen, dass die Supplementation von 500 g/ Tag bereits einen relevanten Effekt durch die Steigerung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zeigt (52).

1.3.2. Medikamente

Arzneimittel können eine sekundäre Hyperurikämie begünstigen. Sog. „antiurikosurische“ Arzneimittel, die zu einer vermehrten Resorption von Harnsäure in der Niere führen, sind u.a. Diuretika, niedrig dosierte Salicylate, Immunsuppressiva, wie z.B. Calcineurininhibitoren, Ethambutol sowie das Tuberkulostatikum Pyrazinamid. Hingegen haben der Lipidsenker Fenofibrat, der Angiotensin-Rezeptor-Antagonist Losartan und hochdosierte Salicylate einen „urikosurischen“, d.h. harnsäuresenkenden Effekt (19). Auch die Wirkung des essenziellen Transporters URAT-1 im proximalen Tubulus wird durch einige Arzneimittel so beeinflusst, dass es zu einer harnsäuresteigernden Wirkung kommt. Der paradox wirkende bivalente Effekt von ASS ist stark dosisabhängig: in geringer Dosis wirkt ASS auf den URAT-1-Transporter retinierend, über 3g ist die Wirkung urikosurisch (92). Chemotherapeutika, die durch einen Tumorzerfall eine Freisetzung von Purinen bewirken können, wirken hierüber Hyperurikämie-fördernd (93).

1.3.3. Lifestyle-Faktoren

Choi et al. zeigten prospektiv an 47.150 Männern, dass starke Adipositas und Gewichtszunahme mit dem Gichtisiko korrelieren, aber Gewichtsabnahme einen protektiven Effekt aufweist (53). Williams veröffentlichte 2008 eine Studie, die aufzeigte, dass mit größerer Laufdistanz sowie Fitness das Risiko für die Entwicklung einer Gicht abnimmt (54).

Bei Patienten mit DM Typ 2 und mindestens Übergewicht ab WHO (World Health Organisation) Grad 2 konnte zudem eine klinisch relevante Senkung der Serum-Harnsäure durch bariatrische Operationen festgestellt werden. Eine Studie an einer Kohorte von 60 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) und einem Body-Mass-Index (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, zeigte, dass präoperativ 58 % der Probanden über der von der Studie festgelegten Hyperurikämie-Grenze von $\geq 0,36 \text{ mmol/L}$ lagen, während ein Jahr postoperativ nur noch 17 % darüber lagen (55).

1.4. Pathophysiologie der Hyperurikämie

Im gesamten Organismus findet sich physiologisch ein Harnsäurepool von etwa 1 Gramm (g). Dieser Harnsäurepool kann sich auf bis zu 30 g Harnsäure vergrößern (17,56). Harnsäure ist eine schwache zweiprotonige Säure mit einem $\text{pK}_{a1} \approx 5.4$ und $\text{pK}_{a2} \approx 10.3$. Bei einem

physiologisch im Organismus vorliegenden pH von 7,4 dissoziieren ca. 99 % der Harnsäuremoleküle, weshalb Harnsäure zumeist im Extrazellularraum als monovalentes, ionisiertes Urat-Anion vorliegt (als Mononatriumurat oder Monokaliumurat). Nur ein geringer Anteil liegt als freie Säure vor. Da das Verhältnis von Harnsäure zu Urat im Körper bei konstantem pH-Wert gleich bleibt, werden die Begriffe synonym verwendet, um auf den Gesamtpool an Harnsäure zu verweisen - sowohl in der ionisierten/ nicht-dissoziierten, als auch nicht-ionisierten/ dissoziierten Form (15,15,17).

Das Löslichkeitsprodukt der Säure befindet sich bei 6,8 mg/dl (400 µmol/l); das der Salze bei 8,4 mg/dl (500 µmol/l). Eine Hyperurikämie liegt vor, wenn die im Plasma befindliche Harnsäure die Löslichkeitsgrenze von Mononatriumurat von 6,8 mg/dl (400 µmol/l) bei 37°C übersteigt. Durch die erhöhte Konzentration kommt es ggf. zu einer Übersättigung des Plasmas und einer Ausfällung des Mononatriumurats. Diese Ausfällung ist wahrscheinlicher in weniger gut durchbluteten Geweben, bei Abkühlung und pH-Verschiebungen in Richtung Azidose (17).

1.5. Folgen von Hyperurikämie

1.5.1. Gicht

Gicht ist die häufigste entzündliche Arthropathie und wohl bekannteste Manifestation einer symptomatischen Hyperurikämie (57). Hierbei kommt es zu einer Ausfällung von Mononatriumuratkristallen in Gelenken und anderen Geweben mit nachfolgenden Entzündungsprozessen. Bedingt wird dies durch dauerhaft erhöhte Harnsäurekonzentrationen über der physiologischen Löslichkeitsgrenze. Verstärkt wird dieser Effekt durch einen niedrigen pH und niedrige Temperaturen, da dadurch die Löslichkeitsgrenze noch weiter herabgesetzt wird (58).

Sog. Gichtanfälle treten meist erst nach einer 20-40 Jahre andauernden Hyperurikämie auf. Bei Patienten mit hereditären Enzymdefekten können Gichtanfälle bereits im jugendlichen Alter auftreten. So ist die Inzidenz von Gicht bei einer Harnsäure zwischen 7,0–8,9 mg/dl (416–529 µmol/l) bei etwa 0,5 %, und bei einer Harnsäure von >9,0 mg/dl (535 µmol/l) bei ca. 4,9 % (17). Die Kristalldepositionen finden sich vor allem an Orten mit höherem Gehalt an sauren Proteoglykanen und Kollagenen, wie z.B. in der Gelenkflüssigkeit und in Weichteilstrukturen wie Bindegewebe und Sehnenscheiden. Bevorzugt werden mesenchymale Gewebe, in denen niedrigere Temperaturen herrschen und die schlechter durchblutet sind (58,59). Durch die

Ablagerungen kommt es pathophysiologisch zur Einwanderung von Leukozyten und folglich über Toll-Like-Rezeptoren (TLR-2 und -4) und das intrazelluläre Inflammassom vermittelt zu einer Entzündungskaskade, die die Freisetzung lysosomaler Entzündungsmediatoren zur Folge hat. Das Interleukin-1 β (IL-1 β), welches hierbei aktiviert ist, gilt als zentraler Mediator für die Symptomatik der Gicht, weshalb auch therapeutisch auf dessen Hemmung abgezielt werden kann (19,58,59).

Die einzelnen Mononatrium-Uratkristalle können knotige Hautveränderungen, sog. Tophi, bilden. Obwohl die Gelenke am stärksten von den Uratablagerungen betroffen sind (Arthritis urica), gibt es auch andere Lokalisationen, an denen die Uratkristalle lokale Schäden verursachen: So kann es z. B. zu Urat- oder Harnsäurenephropathie, urogenitaler Harnsäuresteinbildung und Gichtknoten in inneren Organen kommen. Häufig ist Hyperurikämie jedoch jahrelang asymptomatisch. Auslöser von Gichtanfällen sind purinhaltige Nahrung, Fasten, Infektionen, Operationen oder lokale Unterkühlung. Häufig sind das Großzehengrundgelenk, der Vorfuß und das Kniegelenk betroffen.

Die Arthritis urica hat eine spontane Heilungsaussicht; eine gesicherte Gichterkrankung sollte laut der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie aber „möglichst rasch mit einer kausalen, harnsäuresenkenden Therapie begonnen werden“ (60). Dies kann auch unterstützend mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoiden oder Colchicin geschehen. Bei Chronifizierung drohen Gelenks- und Knochendestruktionen und Weichteilinfektionen. Eine adäquate Therapie kann das Fortschreiten des Krankheitsgeschehens verhindern (Vgl. Abschnitt 1.6.) (58,61).

1.5.2. Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom bezeichnet das simultane Auftreten von Hypertension, einem erhöhten Nüchternblutzucker bzw. DM Typ 2, stammbetonter Adipositas und Dyslipoproteinämie (62,63). US-amerikanische Daten zeigen insgesamt eine steigende Tendenz mit steigender Harnsäure. Ähnliche Ergebnisse konnten an einer koreanischen Kohorte beobachtet werden (64,65).

Zahlreiche Autoren postulieren eine Assoziation von Hypertension und Hyperurikämie, wobei Hyperurikämie als unabhängiger Risikofaktor für Hypertension gilt. Kuwabara et al veröffentlichten 2017 eine Studie an einer japanischen Kohorte von 5.899 Probanden ohne Komorbiditäten, die nach fünf Jahren zeigte, dass asymptomatische Hyperurikämie signifikant

das Risiko für kardiometabolische Erkrankungen erhöht (66). Auch Wang et al kamen bei einem systematischen Review und der Metaanalyse beobachtender Studien zu der Erkenntnis, dass Hyperurikämie das Risiko für Hypertension erhöht, gemäß eines Dosis-Wirkungs-Prinzips (67). Die Metaanalyse konnte zeigen, dass bei einem Anstieg der Harnsäure um 1 mg/dl das Risiko für Hypertension sich um 13 % erhöht (67). Die Beobachtung einer japanischen Kohorte zeigte sogar eine Risikoerhöhung für Hypertension von 19 % und für Diabetes mellitus um 27 % (68). Zudem konnten Feig et al. 2008 anhand einer randomisierten kontrollierten doppelblinden Studie zeigen, dass eine Allopurinol-Therapie über vier Wochen eine Reduktion des Blutdrucks zur Folge hatte (69). Möglich ist jedoch auch eine inverse Korrelation, in dem Sinne, dass Hypertonie erhöhte Harnsäurewerte bedingt. Diese kann darauf zurückgeführt, dass Hypertonie eine verminderte renale Durchblutung und somit eine gesteigerte Uratreabsorption fördert (70). Weiterhin ist auch eine Assoziation von Diabetes mellitus und Hyperurikämie bekannt: Während einst zwar davon ausgegangen wurde, dass Hyperurikämie als Folge von Diabetes mellitus auftritt, zeigen Studien der letzten Jahre auch eine umgekehrte Kausalität auf (71). So zeigte sich, dass die Entwicklung von Hyperurikämie der Entwicklung von DM Typ 2 oft vorausgeht (65). Zurückzuführen ist dies u.a. auf Inflammation, oxidativen Stress, der die Expression von Insulingenen und eine Abnahme von Insulinsekretion verursacht, sowie auch eine Hemmung des Insulin-Pathways über Phosphodiesterase-1 (72). Gleichzeitig gibt es jedoch auch Studien, die postulieren, dass zwischen beiden Befunden keine unidirektionale, sondern eine bilaterale Kausalität herrscht und sie sich gegenseitig bedingen (73). Haydn und Tyagi postulieren in einem Review, dass Hyperinsulinämie zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führt, was wiederum zu einer verminderten renalen Durchblutung und damit gehemmten Urat-Exkretion und Xanthinoxidase-Produktion führt (69,73,74). Vuorinen-Markkola et al. folgerten aus Erkenntnissen an 37 Probanden, dass Harnsäure die Funktion der pankreatischen β -Zellen beeinträchtigt. Auch Carnethon et al. konnten anhand einer klinischen Studie an Nicht-Diabetikern nachweisen, dass Hyperurikämiker später ein höheres Risiko für Hyperinsulinämie aufwiesen als normourikämische Patienten (65,73,75).

Auch findet sich eine Assoziation zwischen Übergewicht und Hyperurikämie. Ali et al. entdeckten an einer Untersuchung an 260 Blutproben aus Bangladesch einen signifikanten Anstieg der Prävalenz von Übergewicht mit steigender Serumharnsäure (76). Auch eine longitudinale Kohortenstudie aus China von Tianshu et al. konnte aufzeigen, dass mit

steigendem Serumurat sowohl Übergewicht, als auch DM Typ 2 vermehrt auftraten (77). Viele Publikationen gehen hierbei davon aus, dass Übergewicht eine förderliche Rolle auf Hyperurikämie hat. Unklar ist, ob eventuell vielmehr eine bidirektionale Beziehung besteht (78).

Auch Veränderungen des Lipidstoffwechsels beim metabolischen Syndrom werden in Zusammenhang mit Hyperurikämie gebracht und könnten dadurch begünstigt sein (1,2). So konnte die 2017 von Kuwabara et al. veröffentlichte retrospektive Studie an einer japanischen Kohorte von 9.721 Patienten zeigen, dass asymptomatische Hyperurikämie ohne weitere Komorbiditäten einen signifikanten Effekt auf sowohl die bereits genannte Hypertension und DM Typ 2 hat, als auch Dyslipidämie fördert (68).

1.5.3. Chronische Nierenerkrankungen

Circa zwei Millionen Menschen in Deutschland sind von einer chronischen Nierenerkrankung betroffen (79). Laut den Umsetzungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) zu Diagnose- und Therapieleitlinien bei chronischen Nierenerkrankungen ist dies definiert als ein Nierenschaden, der durch bildgebende Verfahren, Marker für Nierenschäden in Urin oder Blut oder eine verminderte Glomeruläre Filtrationsrate nachgewiesen wird, wobei die Grunderkrankung, die zu diesem Nierenschaden führt, keine Bedeutung für die Diagnose hat (80).

Zu den häufigsten Erkrankungen, die zu einer Dialysebedürftigkeit bei *Chronic Kidney Diseases* (CKD) führen, gehören vaskuläre hypertensive Nephropathie (23%), primäre Glomerulonephritis (19%) und diabetische Nephropathie (15%) (81). Die Einteilung in Schweregrade erfolgt anhand der Bestimmung der GFR, welche auch ausschlaggebend für die Stadieneinteilung der CKD nach KDIGO (Kidney Disease – Improving Global Outcomes) in die Grade I-V ist und in Tabelle 1 dargestellt ist.

GFR (ml/min/1,73m ²)	Stadium	Funktionseinschränkung
≥90	G1	keine
60-89	G2	geringgradig
45-59	G3a	gering- bis mittelgradig
30-44	G3b	mittel- bis hochgradig

15-29	G4	hochgradig
<15	G5	Nierenversagen

Tabelle 1: Stadien der chronischen Nierenfunktionseinschränkung nach glomerulärer Filtrationsrate modifiziert nach KDIGO-Leitlinien 2012 (82)

Die GFR leitet sich von der Kreatininclearance ab, da Kreatinin glomerulär filtriert wird und tubulär nicht wesentlich sezerniert und rückresorbiert wird. Zudem ist Kreatinin ein im Körper physiologisch vorkommender Stoff als Produkt des Muskel-Kreatinin-Metabolismus, weshalb keine Infusion einer Testsubstanz nötig ist. Es existieren zahlreiche Formeln zur Berechnung der GFR, wie z.B. die Cockcroft-Gault-Formel, die MDRD-Formel, die CKD-EPI-Formel, sowie die Formel zur Kalkulation der GFR aus Kreatinin und Cystatin C. Cystatin C ist ein nicht glykolysiertes basisches Protein, das endogen konstant gebildet wird. Da es glomerulär filtriert, nicht resorbiert oder sezerniert wird und auch extrarenal nicht eliminiert wird, eignet es sich als Marker zur Nierenfunktion. Hierbei wird es zudem weniger von der Muskelmasse beeinflusst als Kreatinin (17). Berechnet wird die GFR jedoch standardmäßig mit der Formel für die endogene Kreatininclearance (Vgl. Abb. 3), für die die Parameter Kreatininkonzentration im Urin, Kreatininkonzentration im Serum und Urinvolumen in 24h nötig sind. Bestimmt werden diese Werte mithilfe des 24h-Sammelurins und des Serums (81,83,84).

$$C \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{U \cdot UV}{S \cdot t}$$

U = Kreatininkonzentration im Urin
 S = Kreatininkonzentration im Serum
 UV = Urinvolumen in 24h
 T = Sammelzeit in Min. (24 · 60 = 1.440)

Abbildung 3: Formel für die endogene Kreatininclearance, modifiziert nach Herold et al. (77)

Der Vorteil der GFR-Bestimmung aus der Kreatininclearance besteht u.a. in der Möglichkeit, eine Nierenfunktionseinschränkung bereits im frühen Stadium zu detektieren. Jedoch besteht ein hoher technischer Aufwand, da sowohl Serum als auch 24-h-Sammelurin benötigt werden, der vom Patienten korrekt gesammelt werden muss. Einen guten Screeningparameter für Nierenfunktionseinschränkungen stellt daher das Serumkreatinin mit entsprechenden

Schätzformeln der GFR anhand dessen dar, da es bei Routinekontrollen allein im Serum bestimmt werden kann. Das Serumkreatinin steigt erst bei einer GFR-Einschränkung von mindestens 50 % an, weshalb der vorherige Bereich auch als „Kreatinin-blinder Bereich“ bezeichnet wird. Jedoch hat eine erhöhte Kreatininserumkonzentration eine deutliche Aussagekraft bezüglich der Nierenfunktion. Außerdem ist bereits eine leichte Erhöhung des Serumkreatinins assoziiert mit einer Risikoerhöhung für einen vorzeitigen Tod, u.a. aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (85). Zudem ist Kreatinin ein häufig gemessener Laborparameter und hat für epidemiologische Auswertungen einen Vorteil gegenüber dem viel seltener gemessenen Cystatin C. Dieses zeigt zwar auch im sog. „Kreatininblinden Bereich“ Veränderungen an, ist allerdings aufgrund fehlender Verfügbarkeit und höherer Kosten nicht überall verfügbar (19,81,83).

Mehrere Studien zeigen eine Korrelation zwischen Harnsäure und Nierenfunktionseinschränkungen an. Eine Studie, die an 348 hyperurikämischen Patienten die Beziehung zwischen Serumkreatinin und Serumharnsäure untersuchte, zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einer Serumharnsäure von >6 mg/dL und denen darunter bezogen auf das Serumkreatinin. Zwischen den untersuchten Kohorten zeigte sich ein im Durchschnitt um 0,18 mg/dL höheres Serumkreatinin bei der Kohorte mit höheren Harnsäurewerten (87). Auch eine japanische Studie kam zu ähnlichen Erkenntnissen bei Untersuchungen an zwei Kohorten, von denen eine an Gicht litt und die andere nicht. Die Gicht-Kohorte zeigte hier ein signifikant höheres Serumkreatinin von 106 $\mu\text{mol/l}$ auf im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Serumkreatinin von 80 $\mu\text{mol/l}$ (88).

Harnsäure ist ein Risikofaktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion: Eine epidemiologische Studie von Obermayer et al an 21.475 gesunden Individuen konnte aufzeigen, dass mit steigender Hyperurikämie eine niedrigere GFR vorzufinden war (89). Eine weitere longitudinale Analyse von Tsai et al an Patienten mit Hyperurikämie zeigte, dass diese eine stärkere Abnahme der Estimated glomerular filtration rate (eGFR) im Verlauf aufzeigten als jene mit niedrigeren Harnsäurewerten im Serum. Mit jedem 1 mg/dL steige das Risiko für Nierenversagen um 7 % (90). In einer Studie von Kanji et al zur Auswirkung Urat-senkender Therapie in Form von Allopurinol bei Patienten mit CKD, zeigte die Anwendung von Allopurinol eine signifikante Verbesserung der eGFR um 3,2ml/min/1,73m² und des Serumkreatinins (37,91). Auch eine 2010 veröffentlichte kontrolliert randomisierte Studie

zeigte anhand 113 Patienten mit bekannter CKD (GFR 60 ml/min), dass eine Behandlung mit Allopurinol eine Progression dieser verlangsamt (92,93).

Zudem hat Hyperurikämie wesentliche Veränderungen der histologischen Struktur der Niere zur Folge (94). Diese Veränderungen können u.a. segmentale Glomerulosklerose oder tubuläre Atrophie/ interstitielle Fibrose sein (95). Weitere Studien zeigen, dass eine Reduktion von Harnsäure die Progression von Nierenerkrankungen verlangsamt (94). Ein aktuelles Cochrane Review von Sampson et al an zwölf Studien kommt zu dem Schluss, dass ein gewisser auf die Nierenfunktion verbessernder Effekt vorhanden sei, weist jedoch auf die Unsicherheit dieser Erkenntnis aufgrund eines Datenmangels hin (96). Nicht zuletzt zeigt ein Review von Giordano et al., dass Harnsäure als Surrogatparameter für die eGFR bezüglich kardiovaskulärer Mortalität genutzt werden könnte (94).

1.5.4. Weitere Folgen

Neben den bereits genannten Folgen von Hyperurikämie existieren auch Assoziationen zu kardiologischen Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit (KHK), Herzversagen und Herzrhythmusstörungen (97,98). Kim et al zeigten in einem systemischen Review und einer Metaanalyse an 26 Studien, dass Hyperurikämie das Risiko für KHK steigert und v.a. bei Frauen die Mortalität steigert (99). Eine über 11,8 Jahre lange prospektive Studie von Holme et al konnte ebenfalls eine Zunahme von Herzversagen und Myokardinfarkten aufzeigen, sodass Harnsäure sogar als zusätzlicher Indikator für das kardiovaskuläre Risiko in der Population gesehen werden kann (100). Auf hepatischer Ebene konnte u.a. eine über fünf Jahre retrospektive Studie von Lee et al an 4.954 Koreanern aufzeigen, dass die Inzidenz von NAFLD mit steigender Harnsäure steigt (98,101). Neurologisch ist das Risiko an Schlaganfällen und verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen zu erkranken erhöht (97). 2009 veröffentlichten Kim et al ein Review bzw. eine Metaanalyse, die 16 Studien beinhaltete. Hier zeigte sich, dass Hyperurikämie die Inzidenz von Schlaganfällen erhöht (Relatives Risiko 1,41) (97,102). Auch die Rolle als prokarzinogener Faktor verschiedener Krebserkrankungen wird diskutiert (103).

1.6. Leitlinien bei Hyperurikämie

Die Therapie symptomatischer Hyperurikämie wird laut S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) ab zwei Gichtanfällen pro Jahr und bei Patienten mit Uratablagerungen im Sinne von Tophi und Uratnephrolithiasis empfohlen (104).

Zunächst ist eine nichtmedikamentöse Therapie im Sinne einer Lebensstiländerung empfohlen: hier wird eine vegetarische, milchproduktthaltige Diät mit Meidung von zuckerhaltigen Getränken, hochprozentigem Alkohol, Bier und fettigem Essen empfohlen. Als harnsäuresenkende Pharmakotherapie der Wahl wird Allopurinol aufgrund der aktuellen Datenlage und des günstigeren Nebenwirkungsprofils Febuxostat vorgezogen. Probenecid und Benzbromaron kommen als Mittel der zweiten Wahl in Betracht. Zu beachten ist, dass die harnsäuresenkende Therapie in den ersten sechs Monaten zu einer Steigerung der Anfälligkeit für Gichtanfälle führen kann. Für diese Zeit können NSAR (z.B. Naproxen 500mg 1 x tgl.) und Colchicin (z.B. 0,5mg 1 x tgl.) als Anfallsprophylaxe verwendet werden. Ein Nutzen ist erst nach etwa einem Jahr zu erwarten. Ein allgemeingültiger Harnsäuregrenzwert für die Beendigung der Therapie existiert nicht. Die Beendigung der Therapie kann nach fünf Jahren effektiver Therapie erwogen werden (104).

Während die S1-Handlungsempfehlung der DEGAM sich bei symptomatischer Hyperurikämie für eine medikamentöse Therapie ausspricht, besteht derzeit keine Therapieempfehlung für eine asymptomatische Hyperurikämie (92,104). Bei einer Befragung in Nordrhein-Westfalen (NRW) zeigte sich, dass in der Praxis dennoch etwa 60 % der Hausärzte einer befragten Kohorte asymptomatische Patienten behandelte, die einen Harnsäurespiegel über 8 mg/dL aufwiesen (92,105). Ob eine asymptomatische Hyperurikämie medikamentös behandelt werden soll, wird kontrovers diskutiert. Hier ist zum einen unklar, welcher Harnsäurespiegel erzielt werden soll und ob Harnsäure als kardiovaskulärem Risikofaktor eine zu große Bedeutung zukommt (106). In der Abwägung ist zum anderen das Nutzen-Risiko-Profil von Medikamenten wie Allopurinol zu beachten (107).

Andererseits wird der womöglich präventive Effekt harnsäuresenkender Medikamente in Hinblick auf Gicht, kardiovaskuläre Ereignisse und Niereninsuffizienz als Argument für eine medikamentöse Behandlung herangezogen (92). Es existieren Studien, die zudem einen förderlichen Effekt von Allopurinol auf die Nierenfunktion aufweisen (108): Bei einer retrospektiven Kohortenstudie an 50 US-Amerikanern mit Harnsäurewerten >7mg/dL konnte

durch eine im Durchschnitt 3,4 Jahre andauernde Behandlung mit Allopurinol eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion festgestellt werden. Schwächen der Studie bestehen in der Tatsache, dass alle Probanden männliche Veteranen einer Institution waren, weshalb unklar ist, ob eine Generalisierung möglich ist (109). Eine randomisiert kontrollierte Studie aus Neuseeland an 369 Patienten mit fortgeschrittener CKD und ohne Gicht zeigte wiederum, dass Allopurinol verglichen mit einem Placebo die Abnahme der eGFR nicht verlangsamen konnte (110). Möglich ist, dass die verschiedenen Kohorten nicht die gleichen Ausgangsbedingungen hatten und daher diese unterschiedlichen Schlussfolgerungen zustande kamen.

Es existieren wenige prospektive randomisierte Studien mit ausreichender Power, die sich mit der Behandlung von Hyperurikämie bei asymptomatischen Patienten beschäftigt haben, sodass zum jetzigen Zeitpunkt keine klare Aussage über deren Nutzen getroffen werden kann (92).

1.7. Epidemiologie

Die Prävalenz der Hyperurikämie und die Höhe von Harnsäurewerten hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen (111). Während in den 1920er Jahren die Konzentration von Harnsäure in den Industrienationen unter 3,5 mg/dl (210 µmol/l) lag, kam es in den darauf folgenden 50 Jahren zu einer kontinuierlichen Zunahme auf das Doppelte (17). In einer 1989 veröffentlichten deutschen Studie wurde die Prävalenz von Hyperurikämie bei bayrischen Blutspendern ermittelt: hier wiesen Frauen eine Prävalenz von 2,6 % und Männer eine Prävalenz von 28,6 % auf (112). Aktuellere Studien, die sich isoliert auf die Inzidenz und Prävalenz von Hyperurikämie in Deutschland beziehen und diese in Bezug zu unabhängigen Risikofaktoren setzen, ohne die Symptomatik zu beachten, sind nicht vorhanden.

Eine deutlich konkretere Datenlage gibt es zur Gicht. Kongruent zur beobachteten Zunahme der Hyperurikämie über die Jahrzehnte, verzeichnen Studien auch hier eine steigende Prävalenz weltweit, die sich nicht nur auf westliche Staaten, sondern auch Südostasien bezieht und in engem Zusammenhang mit Übergewicht und dem metabolischem Syndrom steht (37). Weltweit sind mehr als 1 % der Bevölkerung westlicher Staaten von Gicht betroffen (113,114). In einer von 2000 bis 2005 durchgeführten Studie in Großbritannien und Deutschland zeigte sich für Gicht eine Prävalenz von 1,4 %, was leicht über diesem Wert liegt (115). In einer 2016 durchgeführten Studie zur Epidemiologie von Gicht zeigte sich wiederum eine Prävalenz von 1,71 %, was einem leichten Anstieg entspricht. Die Studie zeigte zudem eine Geschlechterverhältnis (Männer-Frauen-Ratio) der Prävalenz von 3,2 und der Inzidenz von 2,7

und die höchste Prävalenz und Inzidenz der Gicht in der Altersgruppe der 80-89-jährigen (116). Jing et al werteten an einer Kohorte von 5.085 deutschen Patienten mit chronischem Nierenleiden aus, dass bei einer GFR von 30-60 mL/min/1.73 m² oder eGFR ≥ 60 eine Gicht-Prävalenz von 24,3 % bestand, was einer starken Assoziation entspricht. Die Studie stellte somit fest, dass chronisch Nierenkranke eine Hochrisikogruppe für Gicht darstellen. Diese Prävalenz sank auf 16,0 % bei steigender GFR (117).

Weitere Assoziationen zu unabhängigen Risikofaktoren sind das Geschlecht und Alter: Laut einer Studie ist die Prävalenz symptomatischer Hyperurikämie unter 65 Jahren bei Männern vierfach so hoch wie bei Frauen. Dieses Verhältnis mindert sich auf 3:1 bei über 65-jährigen. Das mittlere Alter für das Einsetzen von Gicht ist zudem bei Frauen 10 Jahre später als bei Männern (43). Frauen zeigen hierbei circa 0,5 - 1 mg/dL (30–60 μ mol/l) niedrigere Werte auf als Männer, was auf den urikosurischen Effekt von Östrogenen zurückgeht. Dieser Effekt geht postmenopausal zurück (17). Bezüglich des Alters zeigt sich eine steigende Prävalenz von Gicht und Hyperurikämie bei steigendem Alter. Hier konnte die Framingham Heart Studie eine unterschiedlich starke Assoziation zwischen Männern und Frauen nachweisen (43,117).

Zuletzt ist auch die Ethnie/ Herkunft ein unabhängiger Risikofaktor, der Einfluss auf Gicht und Hyperurikämie nimmt. Hierzu konnte die Bogalusa Heart Studie 1992 Unterschiede zwischen weißen und schwarzen US-Amerikanern aufzeigen. Während die Unterschiede im Kindesalter noch nicht stark waren, zeigte sich mit der Adoleszenz, dass schwarze Männer weniger hohe Harnsäurewerte als weiße aufwiesen; der gleiche ethnische Unterschied zeigte sich bei Frauen (17). Diese herkunftsabhängigen Unterschiede erschweren die Vergleichbarkeit mit der Sachlage in der deutschen Bevölkerung.

Daten aus Asien (u.a. China) weisen unabhängig von Gicht eine genauere Epidemiologie von Harnsäurewerten auf, bezogen auf Geschlecht, Alter und Region (118). Auch in westlichen Ländern wie Irland und den USA, die aufgrund der höheren Kaukasierdichte ethnisch vergleichbarer mit Deutschland sind, ist die Verteilung von Hyperurikämie besser erfasst. So zeigte sich für Irland von 2006 bis 2014 ein Anstieg der Prävalenz von Hyperurikämie von 19,7% auf 25,0 % bei Männern und 20,5 % auf 24,1 % bei Frauen (119). Ob ein Anstieg der Prävalenz von 2008 bis 2019 auch in Deutschland in solch einem Maße stattgefunden hat oder dies nur ein nationales Phänomen ist, wird u.a. in der folgenden Studie betrachtet.

1.8. Fragestellung

In den letzten Jahrzehnten ist es zu einem Anstieg der Prävalenz und Inzidenz von Hyperurikämie weltweit gekommen. Gleichzeitig steigt auch weiter die Prävalenz vieler Krankheiten, die durch Hyperurikämie verursacht werden können, wie z. B. chronischer Nierenerkrankungen. All diese Krankheiten sind in Deutschland hoch prävalent und können zum einen immense Folgen für die Gesundheit des Patienten zur Folge haben, verursachen zum anderen aber auch immense Kosten für das Gesundheitssystem. Gerade deshalb ist es wichtig, die Epidemiologie von Hyperurikämie genügend aufzuklären und auch mit allgemeingültigen Referenzwerten zu vergleichen.

Während eine Vielzahl von Studien sich bis jetzt vor allem mit der Epidemiologie von Gicht als symptomatische Hyperurikämie beschäftigt hat und andere Studien zur Epidemiologie von Hyperurikämie veraltet und ungenau sind, ist es also vor der großen Zahl an Komorbiditäten als Verursacher oder Folge von Hyperurikämie sinnvoller, den Laborwert Harnsäure isoliert zu betrachten. Auch die Tatsache, dass nicht jeder Patient mit Hyperurikämie eine Gicht entwickelt, ist nennenswert, um zu erkennen, dass die Epidemiologie von Gicht nicht der Epidemiologie von Hyperurikämie gleichgesetzt werden kann. Während in anderen Industrienationen wie z.B. Australien, den USA, Irland und Italien diese isolierte Betrachtung des Parameters Harnsäure in Studien erfolgt ist, existiert keine Datenlage in Deutschland. Besonders routinemäßig gesammelte Labordaten bieten aufgrund ihrer Größe und der Möglichkeit retrospektiv häufig auch weit zurückliegende Daten verschiedener Regionen zurückgreifen zu können, epidemiologisch immense Möglichkeiten an Rückschlüssen, die als Grundlage weiterer Forschung zunutze gemacht werden können. Auch können unabhängige Risikofaktoren, die historisch als prädestiniert gelten - wie männliches Geschlecht und hohes Alter - mithilfe der ausführlichen Datenanalyse auf ihren Wahrheitsgehalt und ihr Ausmaß überprüft werden (120).

Das Ziel der folgenden Arbeit ist es zum einen erstmals die deutschlandweite Höhe von Harnsäure aufzuzeigen und zum anderen ins Verhältnis zu unabhängigen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Postleitzahl (PLZ), Monat, Jahr und Kreatinin als Parameter für die Nierenfunktion zu setzen.

2. Methodik

Die Primärdaten für die epidemiologisch retrospektive Datenanalyse stammen aus einem Zeitraum von circa 11 Jahren und 7 Monaten (01.01.2008-29.07.2019). Es wurden die Labordaten von 1.003.148 Patienten (davon 471.384 weiblich, 531.764 männlich) aus dem Einzugsgebiet der Bundesrepublik Deutschland ausgewertet. Die Laborproben stammen sowohl aus der ambulanten als auch aus der stationären Versorgung. Hierbei handelt es sich ausschließlich um Labordaten, die auf Anforderung des jeweiligen Arztes generiert worden sind.

Die Messungen erfolgten im medizinischen Routinelabor LADR (Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung) GmbH, Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) Dr. Kramer & Kollegen, Lauenburger Str. 67, 21502 Geesthacht. Dieses Laboratorium ist nach DIN EN ISO 15189 bzw. 17025 akkreditiert. Es bestand keine finanzielle Förderung der Studie.

2.1. Pseudoanonymisierung und Verarbeitung der Laborproben

Nach Eingang werden die Proben mit einem Barcode und einer 10-stelligen Nummer versehen, um eine Anonymisierung zu ermöglichen. Eine Zuordnung des Patienten zum Untersuchungsmaterial ist möglich durch einen Barcode, der sowohl auf dem vorgeschriebenen Anforderungs- bzw. Überweisungsschein des Patienten vorhanden ist als auch auf den zugehörigen Probenröhrchen. Ermöglicht wird diese Zuordnung über die elektronische Datenverarbeitung (EDV).

Die Laboranalysen im akkreditierten LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen finden unter den bestehenden Richtlinien für medizinische Laboratorien, wie u.a. den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK) zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, statt. Die generierten Laborergebnisse werden mittels der Laborinformationssoftware (LIS) MOLIS der Firma Compugroup (CGM) unter Einhaltung des geltenden Datenschutzes entsprechend den Richtlinien für medizinische Laboratorien gesichert. Der in der LIS entstehende Routine-Laborbefund wird mitsamt der laborärztlichen Kommentierung in der Folge an den anfordernden Arzt übermittelt. Das ursprüngliche Probenmaterial wird routinemäßig 5-7 Tage gekühlt aufbewahrt und im Anschluss verworfen.

Liegen auffällige oder besondere Laborbefunde vor, wird das Labormaterial für gegebenenfalls im weiteren Verlauf erfolgende Untersuchungen eingefroren. Dieses Vorgehen findet unabhängig von der hier aufgeführten Studie routinemäßig statt.

Über ein Statistikprogramm (Deltamaster der Firma Bissantz) konnten aus der LIS die für die Studie angeforderten Daten abgefragt und letztlich im Format einer anonymisierten Liste (MS Excel, Fa. Microsoft) generiert werden. Anhand der entstandenen pseudoanonymisierten Liste ist keine Zuordnung der Resultate zu persönlichen Patientendaten möglich. Die im Excel-Format übermittelten Laborergebnisse wurden getrennt nach Geschlecht bezüglich verschiedener Parameter sortiert, um somit als Grundlage zur Auswertung zu dienen.

2.2. Bestimmung von Harnsäure

Die Bestimmung der Harnsäurekonzentrationen wurde bis zum 05.11.2018 mithilfe des Analysegeräts AU 5800 der Firma Beckmann Coulter durchgeführt. Hierbei erfolgte der quantitative Nachweis von Harnsäure durch einen enzymatischen Farbstest, der an den Proben an Serum, EDTA oder heparinisiertem Plasma durchgeführt wird. Eine regelrechte Lagerung der Proben sowie die Kalibrierung und Qualitätskontrolle des Geräts wurde gemäß Herstellerangaben durchgeführt. Bei dem in-vitro-Verfahren wird mithilfe eines System-Reagenz von Beckmann Coulter die in den Proben enthaltene Harnsäure durch Uricase in Allantoin und Wasserstoffperoxid umgewandelt. Das entstehende Wasserstoffperoxid wird mithilfe der Trinder-Reaktion gemessen. Es reagiert in Gegenwart des Enzyms Peroxidase zusammen mit 3,5-Dichlor-2-Hydroxybenzensulfonsäure und 4-Aminophenazon und bildet hierbei rot-violettes Chinoneimin. Die Absorption dieses Chromophors wird anschließend bei 520/660 nm gemessen. Die Menge des Farbstoffs verhält sich proportional zur Harnsäurekonzentration.

Ab dem 6.11.2018 erfolgte die quantitative Bestimmung von Harnsäure durch Nutzung des Geräts Roche Cobas 8000 (der Firma Roche Diagnostics GmbH). Auch die Funktionsweise dieses Geräts basiert auf einem enzymatischen Farbstest, der leicht abgewandelt von dem vorherigen Verfahren stattfindet. Auch hier wird Harnsäure durch Uricase zu Allantoin und Wasserstoffperoxid gespalten. Durch Zugabe von Peroxidase wird daraufhin 4-Aminophenazon mit Wasserstoffperoxid zu einem Chinodiimfarbstoff, dessen Farbintensität erneut proportional zur Harnsäurekonzentration steht. Diese Proportionalität wird anhand der Messung der Extinktionszunahme des Farbstoffs erfasst. Für dieses Gerät werden ebenfalls Serum- und

Plasmaproben verwendet. Ebenfalls erfolgte eine den Herstellerangaben folgende Kalibrierung und Qualitätskontrolle des Geräts.

2.3. Bestimmung von Serumkreatinin

Auch für die Bestimmung der Kreatininkonzentration wurde mit den zwei Geräten gemessen, die zur quantitativen Bestimmung der Harnsäurekonzentration verwendet wurden. Bis zum 5.11.2018 wurde der AU 5800 (der Firma Beckmann Coulter) verwendet, danach folgte die Messung der Werte durch das Gerät Roche Cobas 8000 (der Firma Roche Diagnostics GmbH). Für das Gerät der Firma Beckmann Coulter wurden als Proben Serum, EDTA-Plasma oder Lithiumheparinplasma verwendet. Die quantitative Bestimmung erfolgte hier durch einen kinetischen Farbstest, basierend auf der Jaffé-Methode. Hierbei bildet Kreatinin in Anwesenheit eines alkalischen Mediums zusammen mit Pikrinsäure einen gelborangen Kreatinin-Pikrat-Komplex. Da die Absorptionsabweichungsrate proportional zur Kreatininkonzentration in einem bestimmten Bereich von circa 520/880nm ist, kann durch Messung hier die Kreatininkonzentration quantitativ bestimmt werden.

Auch die Funktionsweise des Roche-Hitachi cobas c Systems basiert auf diesem kinetischen Farbstest, der Jaffé-Methode. Durch die Interferenz von Bilirubin kann die Reaktion gestört werden. Um die Reaktion weniger störanfällig und sensitiver zu machen, wurde hier „Rate-Blanking“ angewendet. Die Ergebnisse für Serum und Plasma wurden um $-26 \mu\text{mol/L}$ (-0.3 mg/dL) korrigiert, um unspezifische Reaktionen, ausgelöst durch Pseudo-Kreatinin-Chromogene (wie Proteine und Ketone), zu kompensieren, welches der kompensierten Form der Jaffé-Reaktion entspricht. Als Proben wurden hier Serum und Plasma verwendet. Für die genutzten Geräte wurden die Kalibrierung und Qualitätskontrolle gemäß Herstellerangaben regelrecht durchgeführt.

2.4. Analyse der Daten

Der über circa 11 Jahre und 7 Monate erhobene Datensatz ($n=1.003.150$) wurde zu Anfang geschlechterspezifisch aufgeteilt (weiblich $n=471.385$, männlich $n = 531.765$). Hierauf folgte eine weitere Einteilung nach weiteren Kriterien. So wurde der Datensatz zunächst nach Altersdekaden aufgeteilt (1-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, ≥ 91 Lebensjahre). Weiterhin erfolgte eine Unterteilung nach Kreatininwerten (<1 , 1-1,5, 1,5-2,5,

$\geq 2,51$ mg/dL), um Aufschluss über den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Harnsäurewerten zu geben. Durch die Größe des Datensatzes und dessen großem Einzugsgebiet wurde zudem eine Einteilung anhand aller vorhandenen Postleitzahlen vorgenommen, wobei sich diese vor allem auf den norddeutschen bis mitteldeutschen Raum konzentrieren (Haupteinzugsgebiet LADR-Labors). Zudem wurde eine zeitliche Einteilung nach Monaten ('01 Januar bis '12 Dezember) und Jahren (2008 bis 2019) vorgenommen. Die Zahl der Harnsäurewerte in der Studie entspricht der Zahl an Patienten, da keine Patienten eingeflossen sind, bei denen Mehrfachmessungen stattfanden.

Durch die zusätzliche Messung des Kreatininwerts bei 94,18 % aller weiblichen und 95,20 % aller männlichen Proben, können Aussagen über die Nierenfunktion gemacht werden. Diesbezüglich zeigte sich auf das Gesamtkollektiv bezogen bei 9,50 % aller weiblichen und 30,80 % aller männlichen Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion, wenn ab einem Kreatininwert von ≥ 1 mg/dL davon ausgegangen wird. Darüber hinaus lagen keine weiteren klinischen Angaben vor, die Rückschlüsse auf Krankengeschichte oder andere persönliche Lebenszustände zulassen.

2.5. Zuordnung der Harnsäurewerte

Die Einteilung der Harnsäure-Werte erfolgte nach publizierten und anerkannten Referenzwerten, die in Tabelle 2 dargestellt sind. Hierbei ist eine klare Unterscheidung nach Geschlechtern vorhanden; bei Kindern variieren die Referenzwerte ebenfalls stark altersabhängig.

	♀	♂
Erwachsene	2,3–6,1 (137–363)	3,6–8,2 (214–488)
16–18 J	2,4–6,6 (142–389)	2,1–7,6 (124–448)
13–15 J	2,2–6,4 (130–378)	3,1–7,0 (183–413)
10–12 J	2,5–5,9 (148–348)	2,2–5,8 (130–342)
7–9 J	1,8–5,5 (106–325)	1,8–5,4 (106–319)
4–6 J	2,0–5,1 (118–301)	1,8–5,5 (106–325)
≥ 1–3 J	1,8–5,0 (106–295)	2,1–5,6 (124–330)
31–365 Tage	1,1–5,4 (65–319)	1,2–5,6 (71–330)

1-30 Tage	1,0–4,6 (59–271)	1,2–3,9 (71–230)
------------------	------------------	------------------

Tabelle 2: Referenzwerte von Harnsäure (Angaben in mg/dL, Umrechnung $\text{mg/dL} \times 59,485 = \mu\text{mol/l}$) (2,3)

2.6. Zuordnung der Kreatininwerte

Die Einteilung der Kreatinin-Werte bei einer kompensierten Messung nach Jaffé erfolgte in vier festgelegte Bereiche, die sich grob an einer Einteilung auf dem Jahr 2010 orientiert, laut der ab 1,0mg/dl bis 1,17 mg/dL von einer pathologischen Erhöhung der Kreatininkonzentration gesprochen wird und die sich spezifisch auf Laborwerte in Deutschland und Italien bezog (17,121). Zwar ist laut dieser Einteilung eine weitere Unterteilung nach Geschlecht und Alter gegeben, der Einfachheit halber wurden die Kreatininbereiche jedoch für beide Geschlechter und jedes Alter gemeinsam festgelegt. Ebenfalls soll hiermit eine einfachere Einteilung in keine, eine milde, moderate oder schwere Nierenerkrankung leichter erfolgen.

Tabelle 3 zeigt, dass der Bereich <1 mg/dL Kreatinin hierbei für ein normwertiges Kreatinin steht, während der Bereich 1,0-1,5 mg/dL Kreatinin als leicht erhöhtes Kreatinin mit anfänglicher renaler Dysfunktion gewertet werden kann, obgleich es hier geschlechterabhängige Unterschiede gibt. Der Kreatininbereich zwischen 1,51-2,5 mg/dL kann als Anzeichen einer stärker eingeschränkten Nierenfunktion gewertet werden, während ab einem Kreatinin von $\geq 2,51$ mg/dL von einer sehr starken Erhöhung mit ausgeprägter Einschränkung der Nierenfunktion ausgegangen wird. Diese Einteilung soll einen ungefähren Maßstab für die verschiedenen KDIGO-Stadien darstellen.

	Kreatinin (mg/dL)
Normwertiges Kreatinin	<1
Leicht erhöhtes Kreatinin	1,0—1,5
Erhöhtes Kreatinin	1,51—2,5
Stark erhöhtes Kreatinin	$\geq 2,51$

Tabelle 3: Einteilung und Interpretation verschiedener Kreatininbereiche in mg/dl
Umrechnung: $\text{mg/dl} \times 88,4 = \mu\text{mol/l}$; $\text{mg/dl} \times 0,0884 = \text{mmol/l}$ (17,121)

2.7. Statistik

Die statistische Auswertung des Datensatzes erfolgte mithilfe des Programms Sigma Plot (Systat) und die Erstellung von Grafiken mit Corel DRAW X5 (Corel Corp.). Für die Auswertung und Erstellung Grafik, die sich auf die PLZ-abhängige Verteilung im Bundesland spezialisiert, wurde das Programm Microsoft Excel verwendet. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden alle Daten auf eine Normalverteilung geprüft. Da keiner der Datensätze diese aufzeigte, wurde der Mann-Whitney-U-Test als Alternative zum t-Test für jeden der Datensätze durchgeführt, um die statistische Signifikanz im Vergleich aufzuzeigen. Die Ergebnisse dieser Tests sind im Fließtext und Anhang vorzufinden. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde hier eingeteilt nach den Signifikanzwerten/ p-Werten $p < 0,001$ als ****, $p < 0,01$ als *** und $p < 0,1$ als ** und $p > 0,1$ als *.

3. Ergebnisse

3.1. Altersverteilung der Harnsäurekonzentration

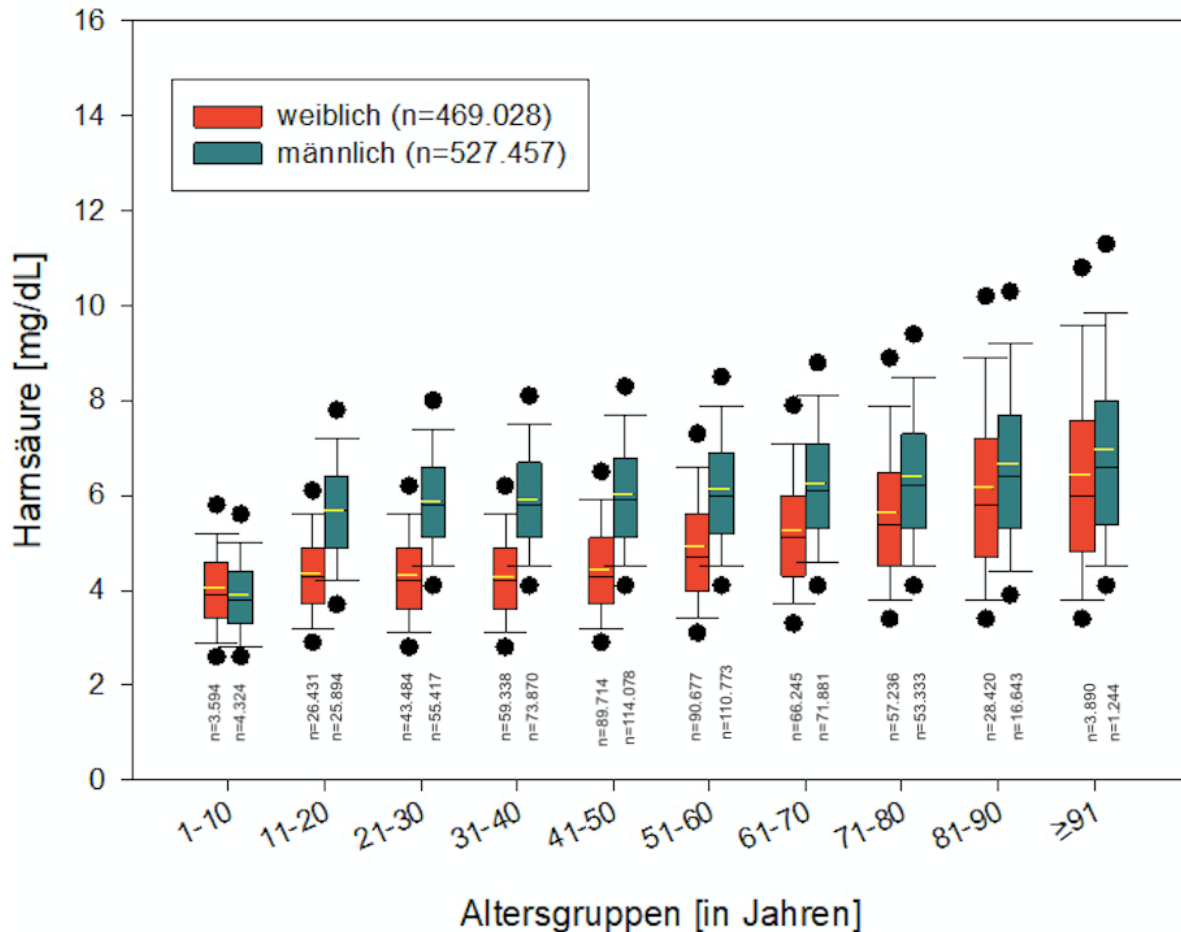


Abbildung 4: Harnsäurekonzentration in Abhängigkeit von Altersdekaden und Geschlecht mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwert (gelbe Linie), Median (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt). Das obere Ende der Box zeigt die 3. Quartile an, unter der 75% aller Werte liegen. Das untere Ende der Box zeigt die 1. Quartile an, unter der 25% aller Werte liegen. Die Whisker zeigen den Minimal- und Maximalwert an. Entspricht ein Wert dem mehr als 1,5-fachen der Box, ist er als Ausreißer dargestellt.

Für Abb. 4 konnten insgesamt Daten von 469.028 weiblichen und 527.457 männlichen Patient:innen analysiert werden. Die meisten Daten wurden bei den Gruppen der 41-50-jährigen und den 51-60-jährigen erhoben.

Mit den gelben Strichen innerhalb der Boxen sind die Mittelwerte dargestellt. Die niedrigsten Mittelwerte sind in der Gruppe der 1-10-jährigen zu verzeichnen, während die höchsten Mittelwerte bei der Gruppe der ≥91-jährigen erfasst wurden. Ein starker Anstieg zeigt sich

zwischen der Gruppe der 1-10-jährigen und der Gruppe der 11-20-jährigen. Hierbei steigen die Werte bei weiblichen Probandinnen von 4,03 mg/dL auf 4,37 mg/dL, was einem Anstieg um ca. 8,43 % entspricht. Bei den männlichen Probanden besteht hier ein Anstieg von 3,92 mg/dL auf 5,70 mg/dL, was einem Anstieg von etwa 45,40 % entspricht. In den folgenden Altersgruppen bleiben die Mittelwerte auf einem ähnlichen Niveau mit einem kontinuierlichen leichten Anstieg bis zur ältesten Gruppe. Beim Vergleich der jüngsten mit der ältesten Altersgruppe zeigt sich bei weiblichen Probanden prozentual ein Anstieg um 58,94 %, bei den männlichen um 77,58 %.

Die Mittelwerte der männlichen Probanden liegen grundsätzlich innerhalb des Referenzbereichs. Bei den erwachsenen Probanden, also etwa ab der Altersgruppe 21-30-jähriger, sind konstant Werte unter 8,2 mg/dL zu verzeichnen. Bei einer Hyperurikämie-Grenze von 6,8 mg/dL liegt die Gruppe ≥ 91 -jähriger Männer als einzige über diesem Wert.

Bei den weiblichen Probanden zeigt sich, dass der Referenzbereich mit über 6,1 mg/dL für erwachsene weibliche Probanden in den Gruppen der 81-90-jährigen und der ≥ 91 -jährigen überschritten wird. Die Mittelwerte liegen alle jeweils unter der Schwelle von 6,8 mg/dL für Hyperurikämie.

Geschlechtsabhängige Unterschiede zeigen sich verschieden stark in den Altersgruppen. Nur in der jüngsten Altersgruppe 1-10 weisen männliche Probanden um 3,14 % niedrigere Harnsäurewerte auf als weibliche. In den übrigen Altersgruppen sind die Werte bei männlichen Probanden in unterschiedlichem Maße höher: Zwischen der Gruppe 11-20 und 41-60 sind die prozentualen Unterschiede zwischen 30,59 % und 38,24 %. Mit 38,24 % weist die Gruppe der 31-40-jährigen die größten Unterschiede auf. Danach kommt es bis zur ältesten Altersgruppe wieder zu einem Abfall der prozentualen Unterschiede. So ist der prozentuale Unterschied bei den 51-60-jährigen nur noch bei 24,71 % und verkleinert sich bis zur ältesten Gruppe weiter auf 8,22 %.

Bei der Errechnung der p-Werte zwischen den Altersgruppen ergab sich sowohl bei den männlichen als auch weiblichen Probanden eine sehr hohe Signifikanz mit einem $p < 0,001$ (****) (siehe Tab. 6 und 7, Anhang S. 79).

3.2. Harnsäurekonzentration bezogen auf Geschlechter

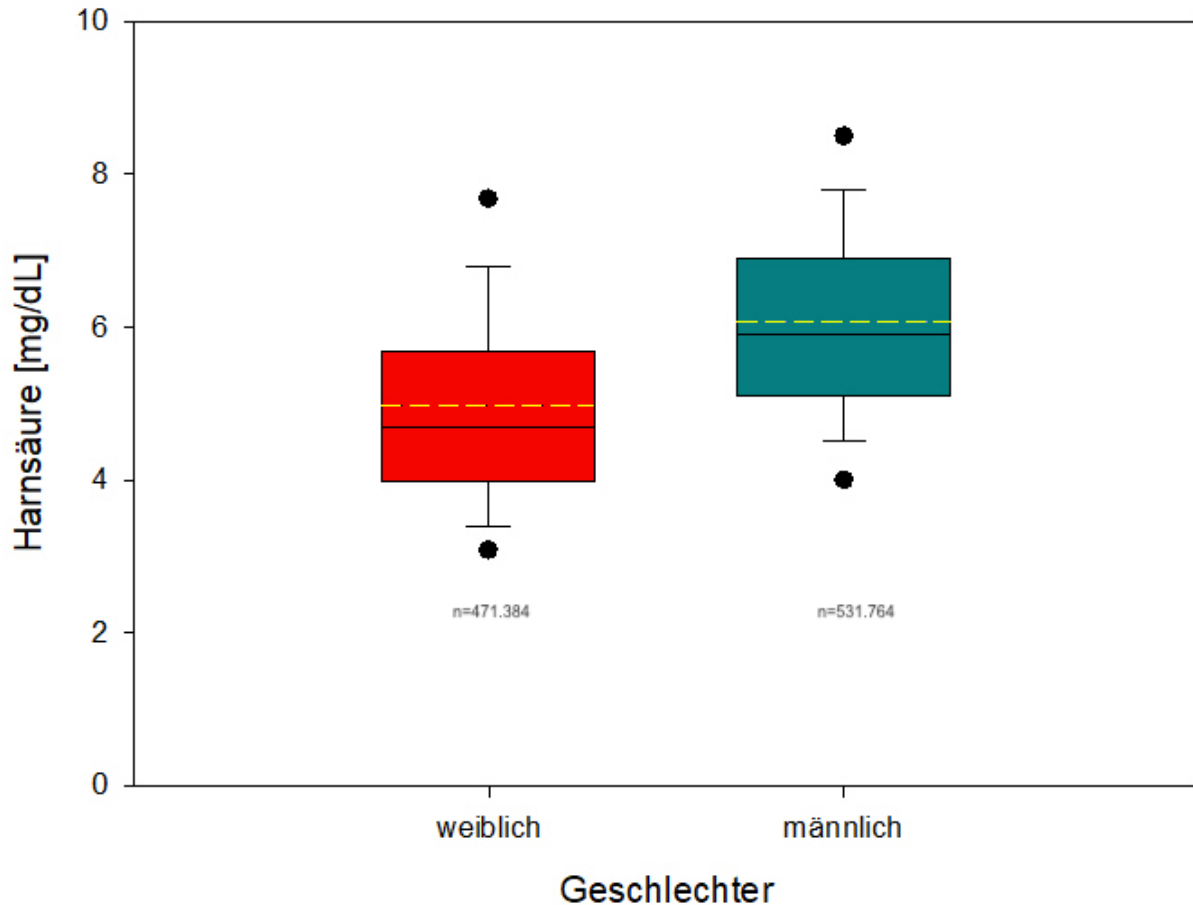


Abbildung 5: Harnsäurekonzentration in Abhängigkeit vom Geschlecht mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt).

Abbildung 5 zeigt den Geschlechterunterschied in der Höhe der Harnsäureplasmakonzentrationen an. Es findet sich eine Geschlechterverteilung mit 47 % weiblichen Probandinnen und 53 % männlichen Probanden (siehe Abb. 14, Anhang S. 80).

Weibliche Patientinnen wiesen im Mittel eine Harnsäurekonzentration von 4,881 mg/dL auf, während männliche einen Mittelwert von 6,076 mg/dL aufwiesen. Bei der Übertragung der Werte auf den Wert 6,8 mg/dL, ab dem laut Literatur von Hyperurikämie gesprochen wird, zeigt sich hier eine ungleiche Verteilung der Geschlechter (17).

In Bezug zu diesem Wert wiesen 19 % der Probanden eine Hyperurikämie auf, während 81 % der Probanden normourikämisch waren. Von diesen 19 % Hyperurikämikern machten

männliche Probanden mit etwa 73 % den Großteil aus. Den Anteil der 81 % normourikämischen Patienten machten jedoch mit 52 % überwiegend weibliche Probandinnen aus.

Die Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern wurden miteinander verrechnet, sodass sich ein p-Wert von $<0,001$ (***) ergab, was einer sehr hohen Signifikanz entspricht.

3.3. Harnsäurekonzentration in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

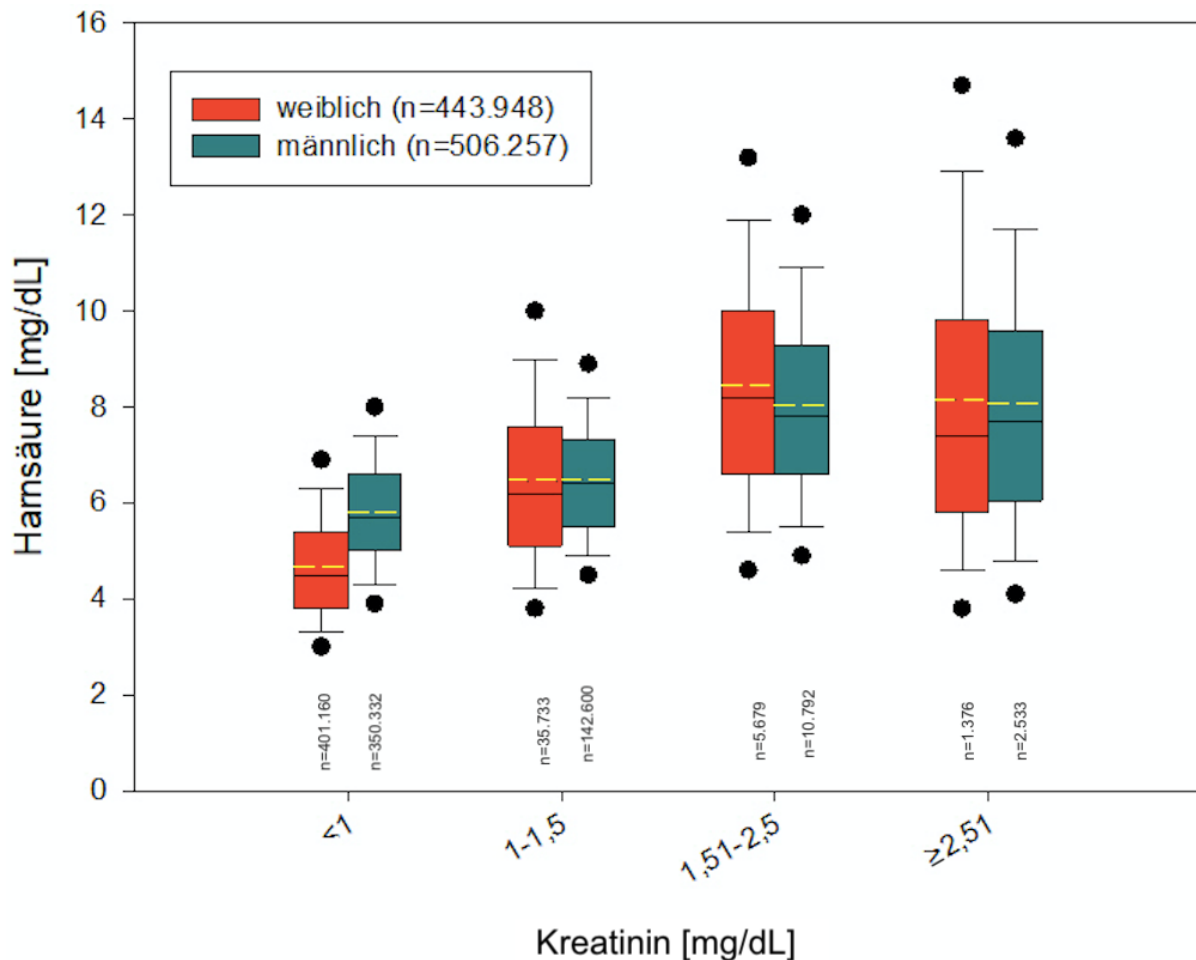


Abbildung 6: Harnsäurekonzentrationen bezogen auf das Geschlecht und aufgeteilt nach Kreatininbereichen mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt).

Für die Beurteilung der Abhängigkeit von Harnsäure von der Nierenfunktion wurde die Beziehung der Harnsäurewerte zu Kreatinin beobachtet. Ausgewertet wurden hierfür in Abb. 6 die Proben von 443.948 weiblichen und 506.257 männlichen Proband:innen aus einem Zeitraum von 11 Jahren und 7 Monaten.

Für das Boxplot wurden die Kreatininbereiche der Probanden in vier Bereiche eingeteilt, die die Schwere einer Niereninsuffizienz anzeigen sollen. Insgesamt lagen mit 401.160 weiblichen und 350.332 männlichen Proben die meisten Proben im normwertigen Kreatininbereich unter 1 mg/dL. Im niedrigen Kreatininbereich lagen also hauptsächlich Proben weiblicher Probandinnen, während in den folgenden höheren Kreatininbereichen (1-1,5 mg/dL, 1,51-2,5 mg/dL und $\geq 2,51$ mg/dL), männliche Proben den größeren Anteil ausmachen. Der Bereich $\geq 2,51$ mg/dL Kreatinin weist die wenigsten Proben unter allen Bereichen auf.

Das Boxplot zeigt, dass eine positive Assoziation zwischen hohen Kreatininwerten und hohen Harnsäurewerten besteht. Mit steigendem Kreatinin sind sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Proben höhere Harnsäurewerte erfasst worden. Bis zum Kreatininbereich 1,51-2,5 mg/dL ist ein kontinuierlicher Anstieg der Harnsäuremittelwerte und der -mediane zu verzeichnen (siehe Tab. 12 und 13, Anhang S. 81). Ab dem Kreatininbereich $\geq 2,51$ mg/dL hält dieser Anstieg jedoch an und die Harnsäuremittelwerte sinken bei beiden Geschlechtern.

Bemerkenswert ist auch das unterschiedliche Verhältnis der Geschlechter beim Bezug von Harnsäure zu Kreatinin. Während im niedrigsten Kreatininbereich <1 mg/dL männliche Probanden höhere Harnsäuremittelwerte aufweisen als weibliche, kommt es ab dem Kreatininbereich 1-1,5 mg/dL zu einer verstärkten Annäherung der Mittelwerte und letztlich im Kreatininbereich 1,51-2,5 mg/dL dazu, dass weibliche Probandinnen höhere Mittelwerte aufweisen als männliche. Niereninsuffiziente Frauen gleichen sich bezogen auf die Harnsäurewerte niereninsuffizienten Männern also an, bzw. überragen diese sogar.

3.4. Harnsäurekonzentration bei moderater Nierenfunktionseinschränkung

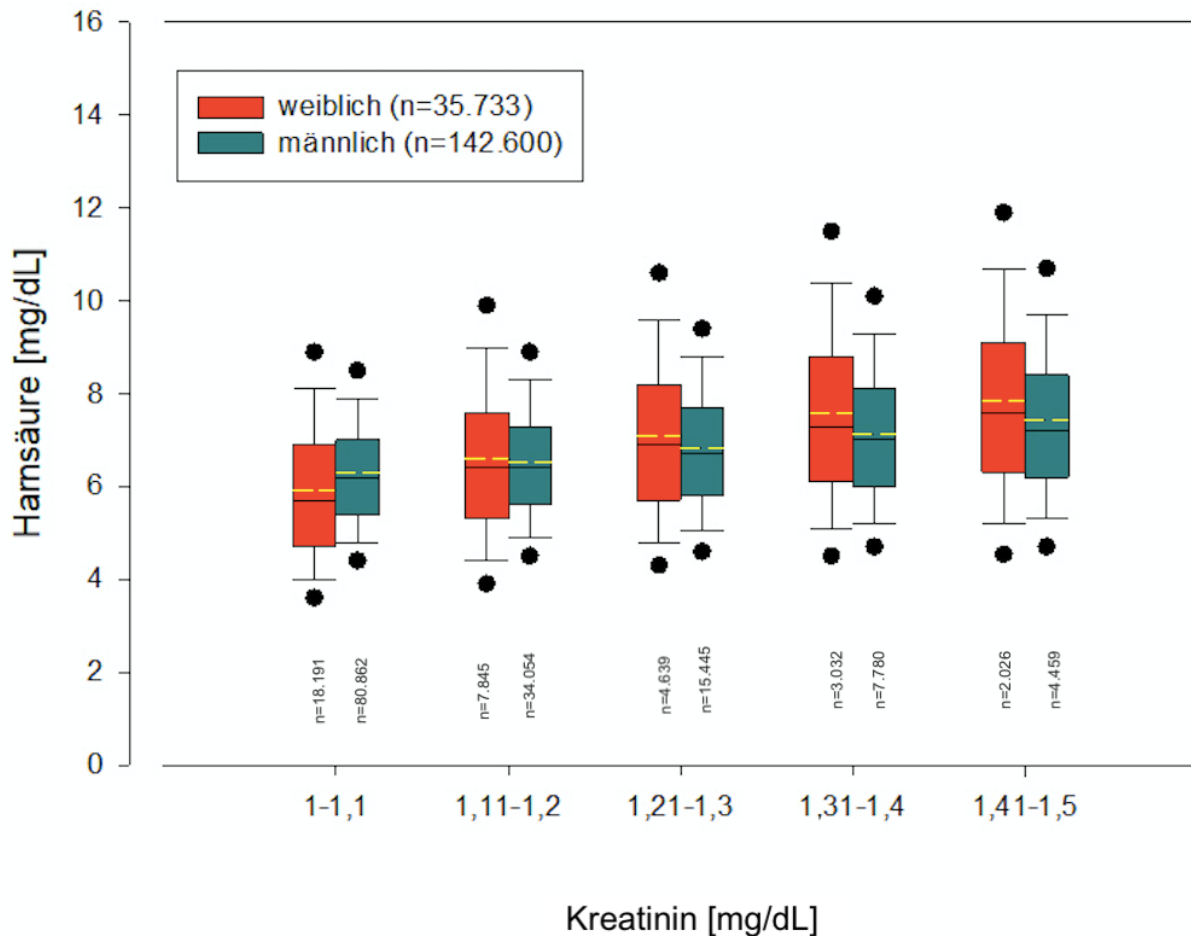


Abbildung 7: Harnsäurekonzentrationen aller Probanden bezogen auf das Geschlecht und aufgeteilt nach den Kreatininbereichen zwischen 1,0-1,5 mg/dL mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt).

Sowohl bei Frauen als auch Männern ist mit abnehmender Nierenfunktion ein Anstieg der Harnsäurekonzentration erkennbar (Abb. 6). Bei der Gruppe der Probanden mit leichter Nierenfunktionseinschränkung im Kreatininbereich zwischen 1,0–1,5 mg/dL zeigen weibliche Probandinnen erstmals höhere Mittelwerte als männliche Probanden auf. Abb. 7 zeigt eine genauere Unterteilung dieses Bereiches. Hierfür wurden die Daten von 36.733 weiblichen und 142.600 männlichen Probanden genutzt. Zu erkennen ist, dass der Anteil an Probanden mit steigenden Kreatininwerten sinkt.

Erkennbar ist zunächst bei beiden Geschlechtern ein Anstieg der Harnsäure mit dem Kreatinin. Im Bereich zwischen 1,0–1,11 mg/dL Kreatinin ist der Mittelwert der weiblichen Proben mit 5,92 mg/dL Harnsäure im Vergleich zu männlichen mit 6,29 mg/dL um 6,25 % niedriger. Der Mittelwert der weiblichen Probandinnen ist zum ersten Mal höher als der Mittelwert der männlichen Probanden in dem Kreatininbereich zwischen 1,11–1,2 mg/dL. Hier liegt der Mittelwert bei 6,59 mg/dL bei den Proben von Frauen im Vergleich zu 6,54 mg/dL bei den Proben von Männern und damit um 3,81 % höher. Dieses Verhältnis setzt sich auch in den folgenden Kreatininbereichen 1,21–1,3 mg/dL, 1,31–1,4 mg/dL und 1,41–1,5 mg/dL fort, wobei sich die Differenz bis zum Bereich 1,31–1,4 mg/dL vergrößert und dann im höchsten Bereich 1,41–1,5 mg/dL wieder leicht verringert. Im Bereich 1,21–1,3 mg/dL ist die gleiche Differenz mit 3,81 % vorhanden. Im Bereich 1,31–1,4 mg/dL Kreatinin ist die Differenz bei 6,02 %, während zwischen 1,41–1,5 mg/dL Kreatinin der Mittelwert der Frauen um 5,66 % höher ist als bei Männern.

3.5. Harnsäurekonzentration nach Kreatinin in Altersgruppen - weiblich

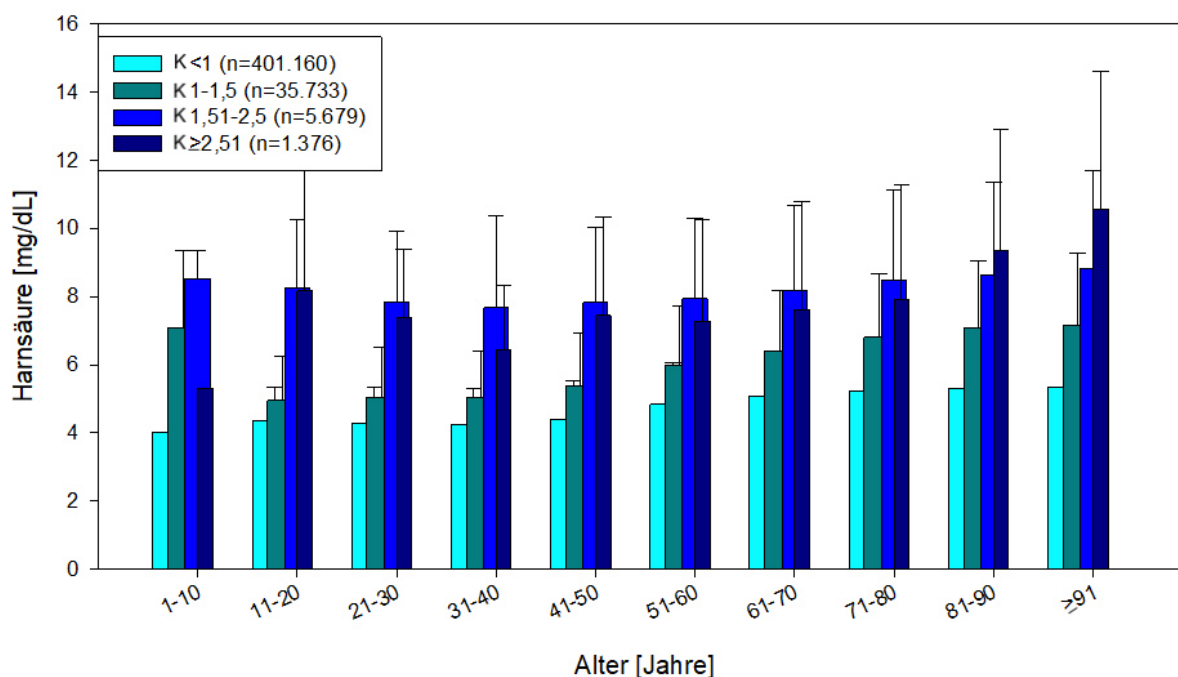


Abbildung 8: Harnsäurekonzentrationen in Abhängigkeit von Kreatinin in verschiedenen Altersgruppen bei weiblichen Probandinnen mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt).

Abb. 8 zeigt eine Auftragung von Harnsäure zu Kreatininkonzentration nach Altersgruppen. Dies geschah für weibliches und männliches Geschlecht separat, wobei bei den weiblichen Probandinnen die Daten von 443.948 Probandinnen verwendet wurden.

In allen Altersdekaden ist eine positive Assoziation zwischen der Höhe der Harnsäure- und Kreatininwerte zu erkennen. Mit steigendem Alter steigt trotz gleichem Kreatininbereich die Harnsäure in den Altersgruppen an. Deutlich wird dies u.a. in der niedrigsten Kreatininingruppe $<1,0$ mg/dL, die sich im physiologischen Bereich befindet. Wenngleich alle Probanden im gleichen Kreatininbereich $<1,0$ mg/dL liegen, ist ein Anstieg der Harnsäure über die Altersdekaden hier zu verzeichnen. Hier ist der Mittelwert der jüngsten Probandinnen in der Dekade 1-10 Jahre bei 4,02 mg/dL und steigt bis zur ältesten Dekade der ≥ 91 -jährigen kontinuierlich auf 5,36 mg/dL an.

Dieser Anstieg der Harnsäure mit dem Alter ist im höheren Kreatininbereich 1,0-1,5 mg/dL noch deutlicher zu erkennen.

Beide Kreatininbereiche weisen relativ viele Probanden auf. In den höheren Kreatininbereichen ist die Zahl der Probandinnen niedriger. Vor allem in den niedrigen Kreatininbereichen 1-10 Jahre, 11-20 Jahre und 21-30 Jahren sind stark erhöhte Kreatininwerte nur bei vergleichsweise wenigen Probandinnen zu beobachten, sodass z. B. in der Gruppe 1-10-jähriger mit Kreatinin $\geq 2,51$ nur eine Probe vorhanden ist (siehe Tab. 20, Anhang S. 83). Somit ist vor allem in den jüngeren Altersgruppen die Korrelation zwischen hohem Kreatinin und hoher Harnsäure weniger stark vorhanden.

In den höheren Altersdekaden ab 31-40 Jahren, ab denen ausreichen Probandinnen mit hohen Kreatininwerten vorhanden sind, zeigt sich erneut verstärkt eine positive Assoziation zwischen Kreatinin und Harnsäure.

Im Kreatininbereich $\geq 2,51$ mg/dL sind nicht in jeder Altersgruppe die höchsten Harnsäurewerte zu verzeichnen; ab der Altersgruppe 81-90 wiederum ist eine verstärkte Korrelation wieder zu beobachten.

3.6. Harnsäurekonzentration nach Kreatinin in Altersgruppen - männlich

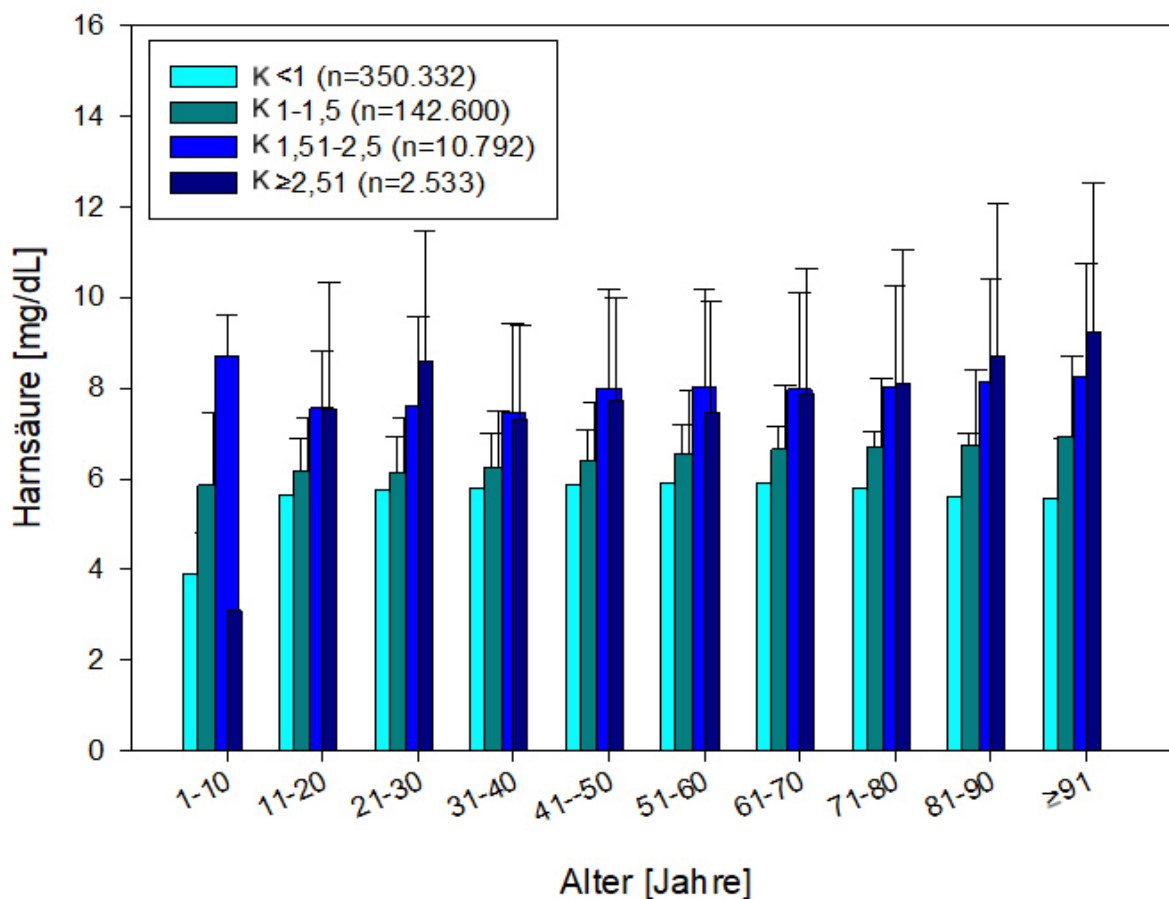


Abbildung 9: Harnsäurekonzentrationen in Abhängigkeit von Kreatinin in verschiedenen Altersgruppen bei männlichen Probanden mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (Symbol für Punkt).

Bei den männlichen Probanden wurden insgesamt 506.257 Proben genutzt, um das Verhältnis von Harnsäure zu Kreatinin in den verschiedenen Altersdekaden aufzuzeigen (Abb. 9).

Ähnlich wie bei den weiblichen Probandinnen ist zu sehen, dass bei gleichen Kreatininbereichen die Harnsäurewerte mit dem Alter dennoch steigen, wie z.B. an der Subgruppe 1,0-1,5 mg/dL zu erkennen ist. Im Gegensatz zu den weiblichen Probandinnen ist diese Korrelation jedoch weniger stark ausgeprägt. Mit Hinblick auf die Subgruppe <1,0 mg/dL, die den niedrigsten Kreatininbereich darstellt, ist zwischen den Altersgruppen 1-10 Jahre und 11-20 Jahre zwar ein Anstieg der Harnsäure von 3,9 mg/dL zu 5,63 mg/dL zu erkennen, jedoch steigen die Harnsäurewerte von da an zwischen Altersgruppen 21-30 und 61-70 nur verhältnismäßig leicht

um 2,43 % an und bleiben in einem in einem relativ gleichen Bereich zwischen 5,76 mg/dL und 5,90 mg/dL. Ab dann ist ein Abfall der Harnsäurewerte um 3,3 % in diesem Kreatininbereich zu beobachten, der sich bis in die höchste Altersgruppe ≥ 91 Jahre zieht.

Für die höchsten Kreatininbereiche gilt auch hier, dass im Bereich $\geq 2,51$ mg/dL in den niedrigsten Altersgruppen 1-10 Jahre, 11-20 Jahre nur relativ wenige Probanden vorhanden waren. Die wenigsten Proben waren vorhanden in der Gruppe männlicher Kinder zwischen 1-10 Jahren mit Kreatinin $\geq 2,51$ mg/dL mit allein einer Probe (siehe Tab. 21, Anhang S. 85).

Dennoch zeigt sich hier bereits ab der Altersgruppe 11-20-jähriger eine Korrelation zwischen hohen Kreatinin- und Harnsäurewerten, die vor allem in den höchsten Altersgruppen von 61-70 Jahren bis ≥ 91 Jahren besonders deutlich zu erfassen ist, ähnlich wie bei den weiblichen Probandinnen.

3.7. Harnsäurekonzentration in den Jahren 2008-2019

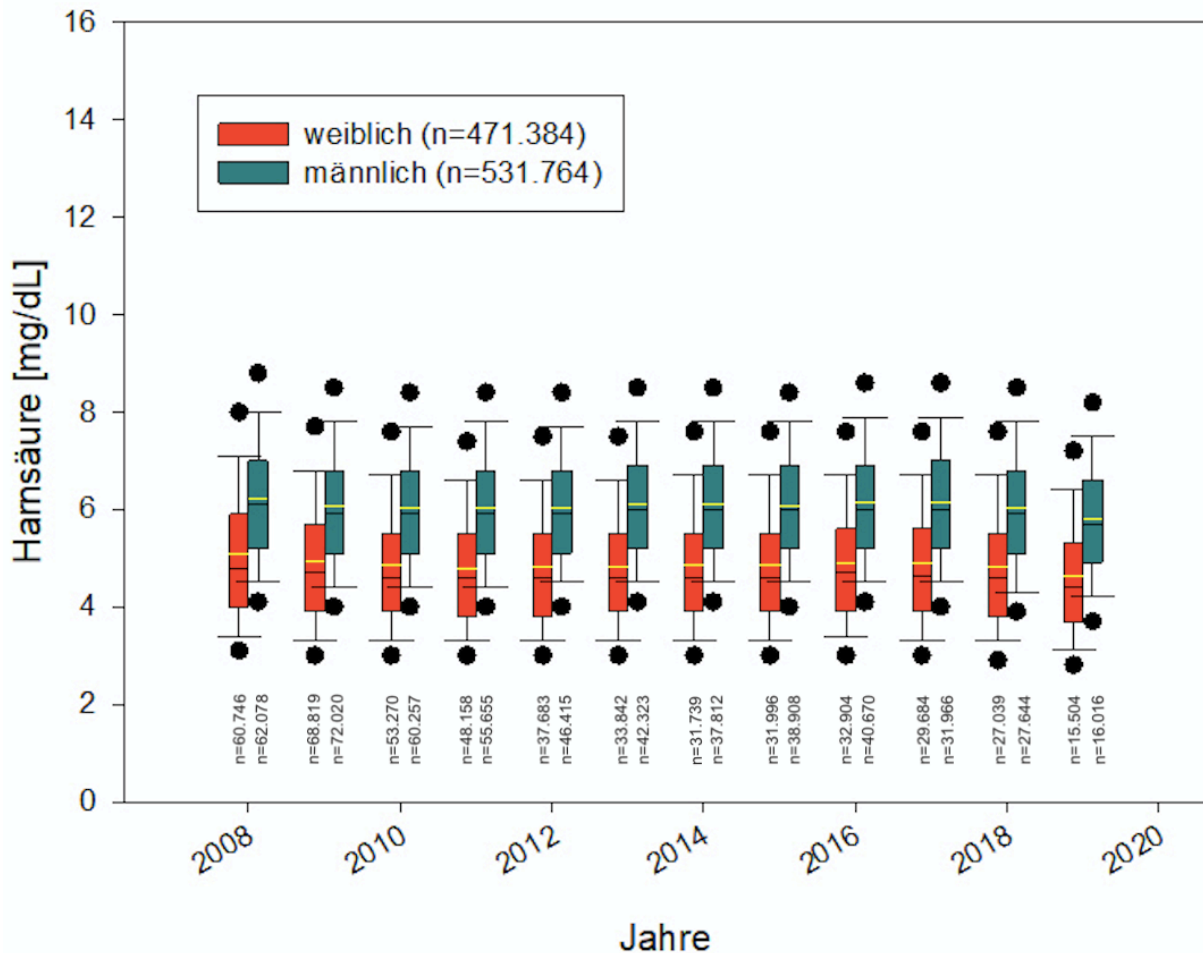


Abbildung 10: Harnsäurekonzentrationen aller Probanden abhängig von Geschlecht und nach den Jahren 2008-2019 aufgeteilt mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt).

Zur Erhebung von Schwankungen der Harnsäurewerte über den 11 Jahre und 7 Monate langen Erhebungszeitraum wurden die Harnsäurewerte 471.384 Werte weiblicher und die 531.764 Werte männlicher Probanden für jedes Jahr erfasst. Die Anzahl erfasster Werte liegt für die weiblichen Probandinnen über die Jahre zwischen 15.504 bis 68.819 Werten; bei den männlichen Probanden liegen 16.016 bis 72.020 Werte vor. Insgesamt liegen für jedes Jahr mehr Werte männlicher Probanden als weiblicher Probandinnen vor. Die meisten Proben wurden für beide Geschlechter im Jahr 2009 erfasst, während die wenigsten Proben 2019 erfasst wurden. In diesem Jahr wurden nur Daten bis zum 29.07.2019 für die Auswertung genutzt.

Abbildung 10 zeigt, dass geschlechterabhängige Unterschiede der Harnsäure in allen Jahren vorhanden sind. Die Mittelwerte der männlichen Probanden sind konstant höher als die der weiblichen Probandinnen. Die Streuweite der Harnsäurewerte ist dabei bei beiden Geschlechtern relativ ähnlich. Die Harnsäuremittelwerte aller Jahre befinden sich unterhalb der Grenze für eine Hyperurikämie von 6,8 mg/dL.

Insgesamt wird aus der Abbildung 10 ersichtlich, dass keine starken Schwankungen der Mittelwerte zu beobachten sind. Bei näherer Betrachtung der Mittelwerte zeigt sich jedoch tendenziell über den Zeitraum von 11 Jahren und 7 Monaten eine leichte Abnahme der Harnsäurewerte (siehe Tab. 22 und 23, Anhang S. 88-89). Die niedrigsten Mittelwerte sind für beide Geschlechter im Jahr 2019 erfasst worden, mit einer Harnsäure von 4,64 mg/dL für das weibliche und 5,82 mg/dL für das männliche Geschlecht. Der höchste Mittelwert für die weiblichen Probandinnen wurde im Jahr 2008 mit einer Harnsäure von 5,09 mg/dL erfasst; für die männlichen Probanden wurde ebenfalls in diesem Jahr mit einer Harnsäure von 6,20 der höchste Wert erfasst.

Beim Vergleich der Jahre 2008 und 2019 stellt sich durch die Berechnung der p-Werte eine sehr hohe Signifikanz dar ($p < 0,001$) (siehe Tab. 24 und 25, Anhang S. 89-90).

3.8. Harnsäurekonzentration über die Monate Januar-Dezember

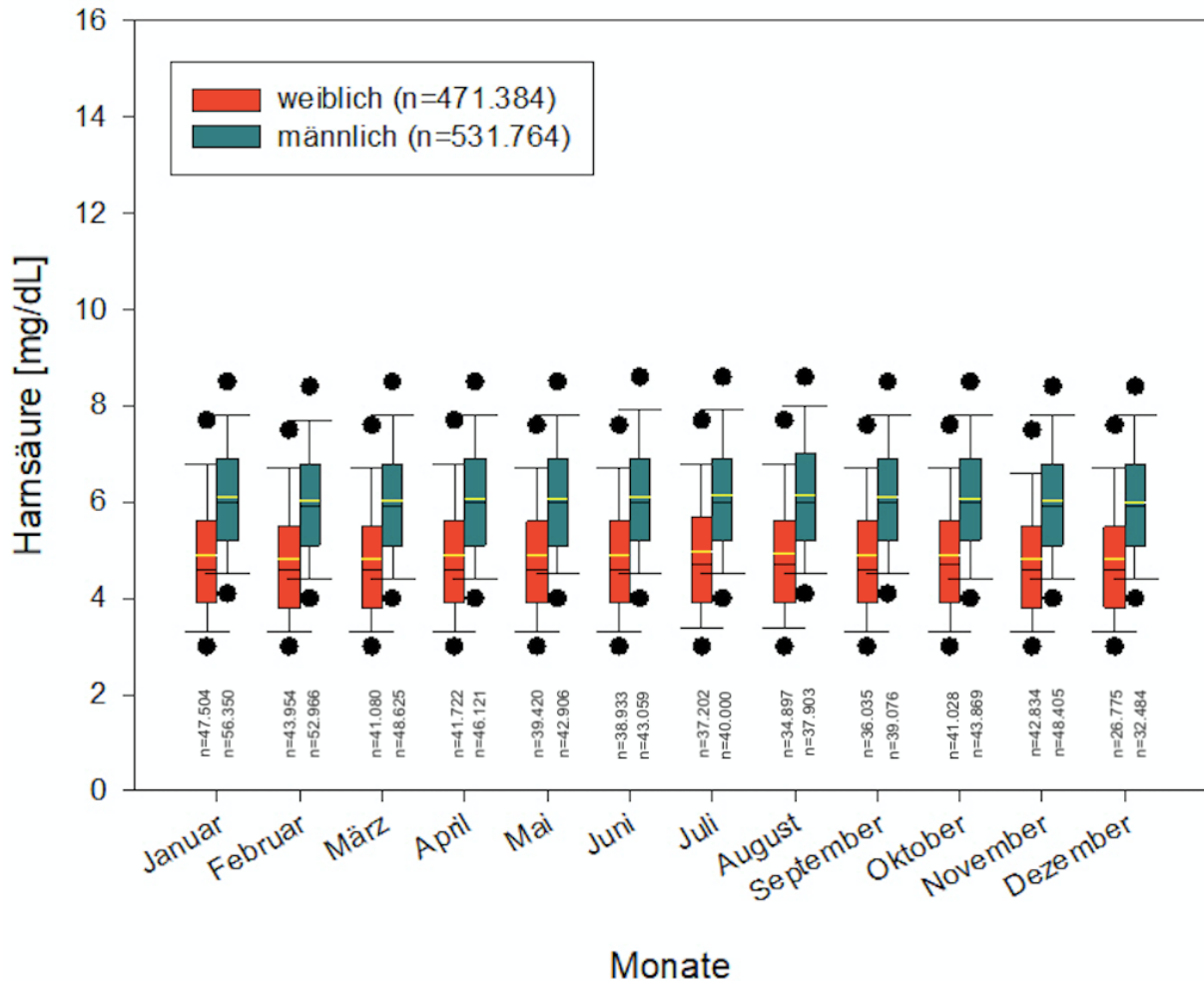


Abbildung 11: Harnsäurekonzentrationen bezogen auf das Geschlecht und nach Monaten aufgeteilt mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt).

In Abbildung 11 sind die Harnsäurewerte abhängig vom Monat bei 471.384 weiblichen und 531.764 männlichen Probanden dargestellt. Die meisten erhobenen Werte lagen für beide Geschlechter im Januar vor, während die wenigste Anzahl an Harnsäurewerten für beide Gruppen im Dezember erhoben wurde. In allen Monaten lagen mehr Proben männlicher als weiblicher Proband:innen vor.

Die Abbildung 11 zeigt zunächst erneut die geschlechterabhängigen Unterschiede in der Verteilung der Harnsäurewerte auf. In jedem Monat zeigt das männliche Geschlecht einen höheren Mittelwert und Median als das weibliche Geschlecht auf. Beide Geschlechter weisen eine ähnliche Streuung auf, was an der ähnlichen Größe der Boxen zu erkennen ist.

Insgesamt ist über die Monate eine relative Homogenität der Harnsäurewerte bei beiden Geschlechtern vorhanden. Die Harnsäuremittelwerte beim weiblichen Geschlecht bewegen sich zwischen 4,83 mg/dL bis 4,96 mg/dL, während sie bei den männlichen Proben zwischen 6,01 mg/dL bis 6,16 mg/dL liegen (siehe Tab. 26 und 27, Anhang S. 91-92). Der höchste Mittelwert wurde bei den weiblichen Probandinnen im Juli erhoben, der niedrigste im November. Bei den männlichen Probanden wurde der höchste Mittelwert im August erhoben, der niedrigste wurde im Dezember erhoben.

Alle Werte befinden sich unterhalb des Grenzwerts für eine Hyperurikämie. Es sind keine jahreszeitabhängigen Schwankungen zu erkennen.

3.9. Unterschiede der Harnsäurekonzentration nach PLZ-Bereichen

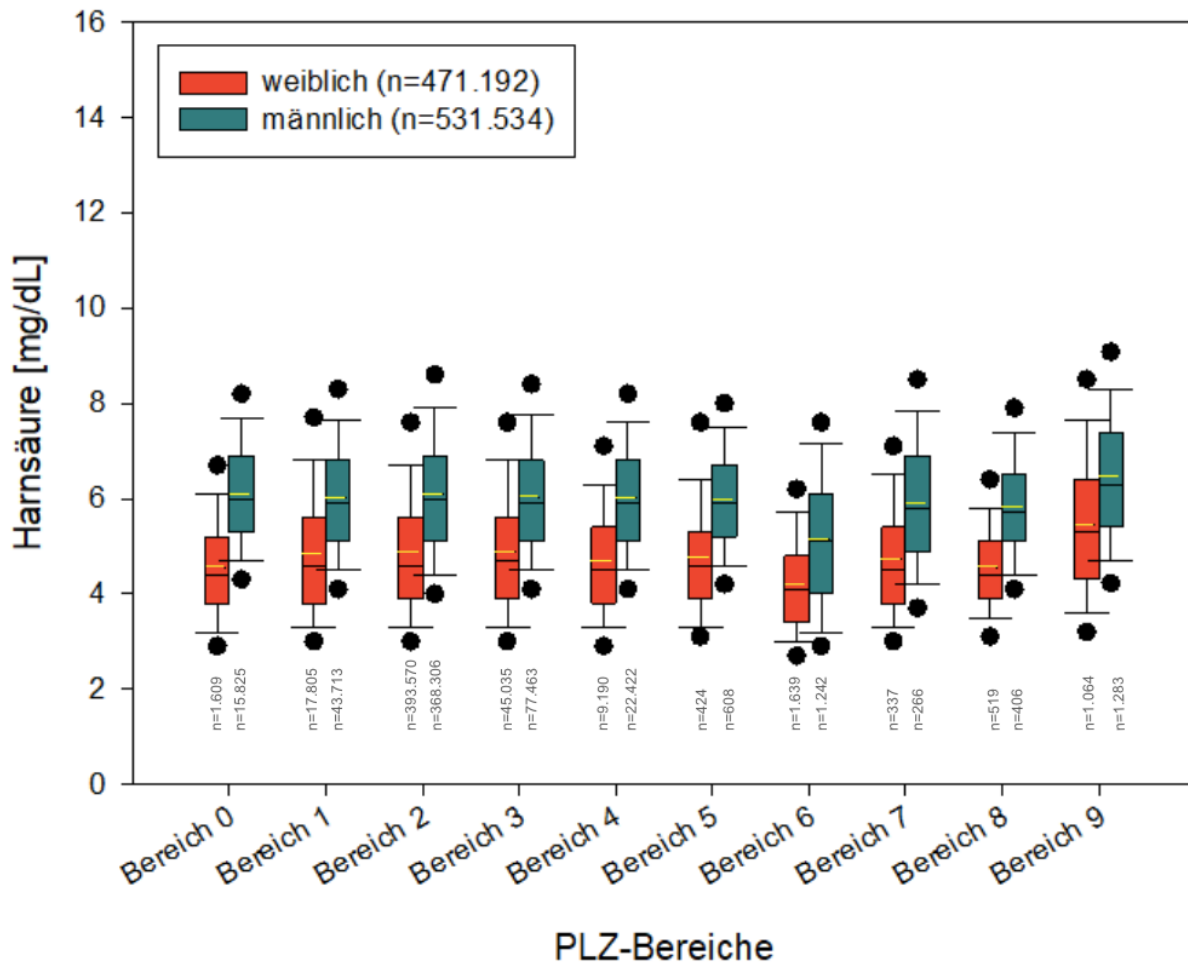


Abbildung 12: Harnsäurekonzentrationen aller Probanden bezogen auf das Geschlecht und nach PLZ-Bereichen aufgeteilt mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (Symbol für Punkt)

Für die Untersuchung von Schwankungen der Harnsäure anhand der PLZ-Bereiche wurden die PLZ-Bereiche der Bundesrepublik Deutschland anhand ihrer ersten Ziffer in zehn Bereiche aufgeteilt (Abb. 12). Hierfür wurden Daten von 471.192 weiblichen und 531.534 männlichen Patient:innen genutzt. Der Hauptteil dieser Daten stammt aus den PLZ-Bereichen Norddeutschlands. Somit stammen die meisten Daten aus dem PLZ-Bereich mit der Erstziffer 2, während Bereich 7 den PLZ-Bereich mit den wenigsten Daten darstellt. Obgleich das Einzugsgebiet der Daten v.a. norddeutsche Patientendaten einbezieht, sind ausreichend Daten aus allen zehn PLZ-Bereichen vorhanden. Die meisten PLZ-Bereiche weisen mehr männliche als weibliche Daten auf, jedoch stellen hier die Bereiche 2, 6, 7, 8 Ausnahmen dar.

Abb. 12 zeigt erneut geschlechterabhängige Unterschiede in der Höhe der Harnsäurewerte auf, wobei die Mittelwerte und Mediane der männlichen Probandengruppen in allen PLZ-Bereichen höher sind (siehe Tab. 31, Anhang Seite 95).

Die PLZ-Bereiche 0 bis 4, welche vor allem Norddeutschland umfassen, zeigen relativ ähnliche Mittelwerte an, die zwischen 4,56 mg/dL – 4,90 mg/dL bei den weiblichen und 6,01 mg/dL - 6,11 mg/dL bei den männlichen Proben liegen. Die niedrigsten Harnsäuremittelwerte sind wiederum für beide Geschlechter im PLZ-Bereich 6 zu finden, welcher das Saarland, Teile von Rheinland-Pfalz, den nördlichen Teil Baden-Württembergs und in kleinen Teilen Hessens und Bayerns umfasst. Der Mittelwert für den PLZ-Bereich 6 liegt bei 4,78 mg/dL bei weiblichen und 5,16 mg/dL bei männlichen Proben (siehe Tab. 30 und 31, Anhang S. 94-95).

Die höchsten Harnsäuremittelwerte sind im PLZ-Bereich 9 zu finden, welcher v.a. große Flächen Bayerns und Thüringens, sowie kleinere Teile Baden-Württembergs umfasst. Die Mittelwerte liegen hier bei 5,47 mg/dL bei weiblichen und 6,46 mg/dL bei männlichen Laborproben. Mit diesen Werten überschreiten die Werte nicht die jeweiligen Grenzen für Hyperurikämie. Im Süden Bayerns und Baden-Württembergs, welcher v.a. durch den PLZ-Bereich 8 umfasst wird, sind wiederum vergleichsweise niedrigere Mittelwerte erfasst worden. Für den PLZ-Bereich mit dem höchsten und niedrigsten Mittelwert wurden die p-Werte berechnet. Hier zeigt sich eine hohe Signifikanz ($p < 0,001$) (siehe Tab. 32 und 33, Anhang S. 96).

3.10. Einzugsgebiet der Harnsäurewerte

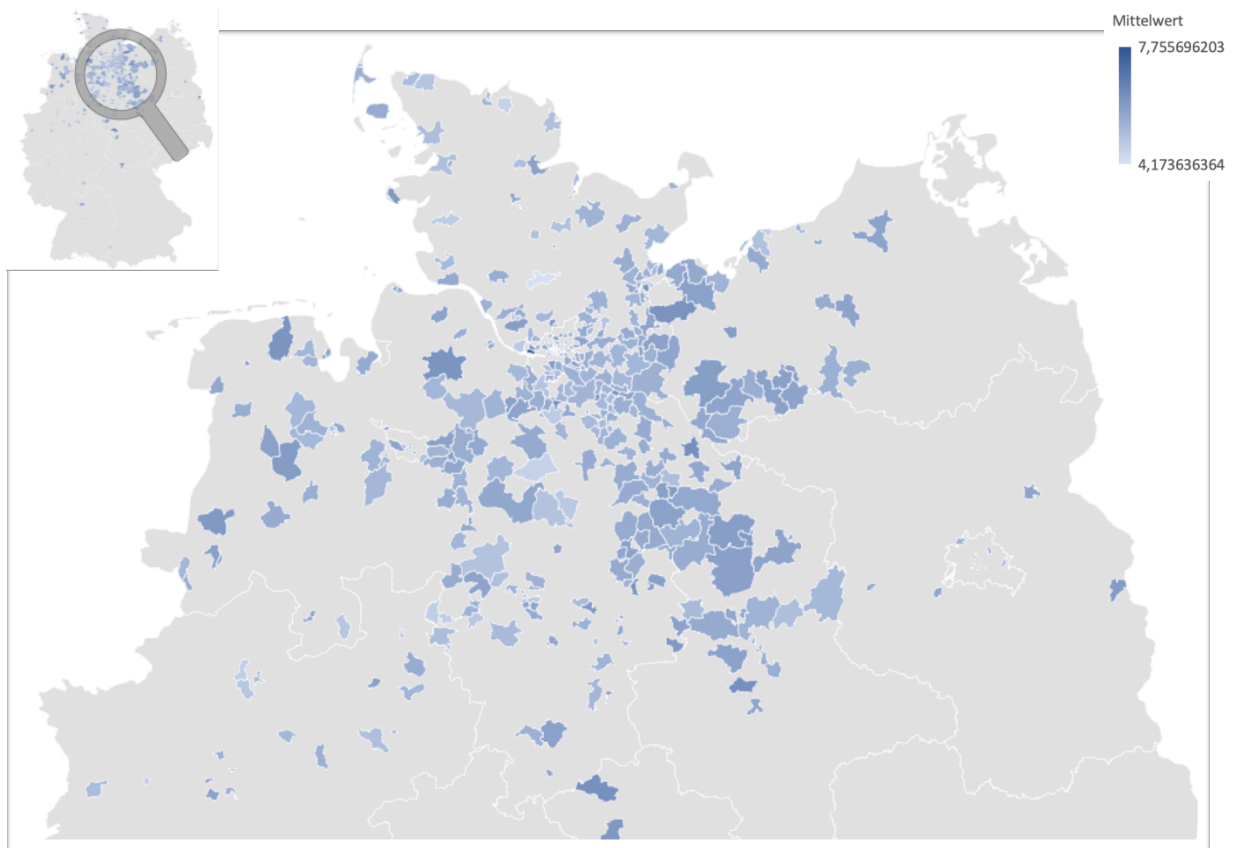


Abbildung 13: Harnsäurekonzentrationen aller Probanden nach fünfstelligen Postleitzahlen aufgeteilt

Abbildung 13 zeigt den Einzugsbereich der ausgewerteten Labordaten an und kennzeichnet anhand der Farbintensität den Mittelwert der Harnsäure in dem jeweiligen Gebiet. Eingeteilt wurden die Gebiete anhand ihrer 5-stelligen Postleitzahl. Genutzt wurden ausschließlich Gebiete mit ≥ 50 Laborwerten. Deutlich wird, dass die meisten Laborwerte aus Norddeutschland stammen, da hier dichte Flächen koloriert dargestellt sind.

Insgesamt zeigen sich keine starken Schwankungen zwischen den nördlichen PLZ-Bereichen, was im Einklang damit steht, dass in Abb. 12 aufgezeigt werden konnte, dass die nördlichen PLZ-Bereiche 0-4 ähnliche Harnsäuremittelwerte aufweisen. Im Raum um Hamburg zeigen sich etwas hellere Blautöne und damit niedrigere Werte, während dunklere Töne mit höheren Werten v.a. peripher zu finden sind.

4. Diskussion

4.1. Ursachen alters- und geschlechterabhängiger Unterschiede

Die Erkenntnis aus der vorliegenden Arbeit, dass die Harnsäurekonzentration mit der Altersdekade steigt, deckt sich mit Aussagen anderer Literaturquellen, die ebenfalls das gehäufte Auftreten von symptomatischer Hyperurikämie mit steigendem Alter beschreiben (122,123). Bereits eine von 1967-1970 durchgeführte Studie an 4.321 französischen Männern zwischen 20 bis 55 Jahren konnte steigende Harnsäurewerte mit zunehmendem Alter aufzeigen. So war in der dort angelegten Altersgruppe der 20-29-jährigen Männer der Harnsäuremittelwert 5,90 mg/dL gemessen worden, während bei der Gruppe 50-55-jähriger ein Mittelwert von 6,21 mg/dL vorlag, was einem Anstieg um 5,90 % entspricht (124). Im Vergleich zur Gruppe der 21-30-jährigen und 51-60-jährigen Kohorte der vorliegenden Promotionsarbeit zeigt sich ein ähnlicher Anstieg um 5,15 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine japanische Studie an einer nicht-kaukasischen Kohorte. Hier zeigte sich an 80.506 japanischen Frauen und Männern für beide Geschlechter ebenfalls ein Anstieg des Serumurats mit dem Alter (125).

Als Ursache für steigende Harnsäurewerte mit dem Alter kommt u.a. die veränderte Uratexkretion infrage. Eine Querschnittsstudie an 1.247 Individuen, die zwischen 2003-2010 durchgeführt wurde, konnte Unterschiede der Uratexkretion aufweisen. Während die Exkretion von Urat in den ersten Lebensmonaten sehr hoch war (27 ± 21 % bei männlichen und 29 ± 25 % bei weiblichen Kindern), nahm diese bis in die Kindheit auf circa 8 % ab. In den folgenden Lebensjahren blieb die Uratexkretion bei Frauen bis ins Erwachsenenalter auf annähernd gleichbleibendem Niveau, während bei den männlichen Probanden eine weitere Abnahme bis auf 5.3 ± 3.8 % mittlere Uratexkretion im Erwachsenenalter zu beobachten war. Die Querschnittsstudie kam zu der Erkenntnis, dass die Serumharnsäurekonzentration in der Kindheit v.a. durch das Alter und die Nierenfunktion beeinflusst wird, während erst im Erwachsenenalter das Geschlecht als zusätzlicher maßgeblicher Faktor hinzukommt (126).

Diese Aussage deckt sich mit den geschlechterabhängigen Unterschieden, die in der vorliegenden Promotionsarbeit festgestellt wurden: In den Altersdekaden, welche die jüngeren Patientinnen und Patienten repräsentieren, ist die Mittelwertdifferenz beider Geschlechter gering und der Mittelwert der weiblichen Probanden sogar höher. In allen älteren Dekaden wiederum ist der Mittelwert bei den männlichen Untersuchten höher und die Mittelwertdifferenz zwischen den Geschlechtern zudem stärker. Diese Differenz verringert sich in den höheren

Altersdekaden ab 61-70 wieder. Auch eine pakistanische Studie an etwa 200 Blutproben verschiedener Altersgruppen kam zu dem Ergebnis, dass in fast allen Altersgruppen die Harnsäurewerte männlicher Probanden höher waren als die der weiblichen, aber diese Differenz weniger stark bei Kindern vorhanden war. In dieser Studie lagen allerdings im Vergleich zur vorliegenden Promotionsarbeit nur wenige Daten und zudem eine andere Ethnizität vor (127). Weitere Studien zeigen jedoch, dass in der Kindheit v.a. weibliche Probanden höhere Werte nachweisen und präpubertär ab 10 Jahren zunächst eine Angleichung der Werte beider Geschlechter und dann eine Umkehr dieses Verhältnisses beschrieben werden kann (128). Die genauen endokrinen Mechanismen hierfür sind noch nicht vollkommen aufgeklärt (120). Im Vordergrund können aber u.a. hormonelle Unterschiede, die z.B. auf den urikosurischen Effekt von Östrogen zurückgehen, stehen. So führt Östrogen renal zu einer verminderten Harnsäurereabsorption (19,57,129,130). Dies wird vermittelt durch die post-transkriptionale Down-Regulation der Transporter GLUT-9 und ABCG2 (131,132). Jung et al. konnten in einer 2018 durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie an postmenopausalen Frauen aufzeigen, dass jene Frauen, die Östrogen, Progesteron und Tibolon zu sich nahmen, geringere Harnsäurelevel im Serum aufwiesen ($-0,38 \pm 0,29$ mg/dL, $p < 0,001$) als die Gruppen, die nur Östrogen oder nichts einnahmen (133). Auch konnte ein harnsäuresenkender Effekt bei Östrogentherapie von Transsexuellen, sowie Frauen mit Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) in Studien beobachtet werden (134,135). Weitere Analyse zeigen sogar ein über den Menstruationszyklus inverses Verhältnis von Östrogen und Progesteron zu Harnsäure auf (136). Die Daten der vorliegenden Promotionsarbeit ergeben eine valide Stichprobe der deutschen Bevölkerung und stellen daher erstmalig in dieser Datenqualität eine repräsentative Auswertung von Harnsäureserumkonzentrationen in Deutschland dar; denn eine wissenschaftliche Studie mit derart vielen Patientenproben über beide Geschlechter und alle Altersgruppen ist bisher nicht bekannt. Einschränkungen bestehen jedoch für die jüngste Altersdekade von 1-10 Jahren, da die Referenzwerte in dieser Altersgruppe zum einen sehr breit sind und zum anderen allein schon für unter einjährige Kinder zwei verschiedene Referenzbereiche existieren (2,3). Auch in der ersten Lebensdekade ist die Auswertung anhand der Referenzbereiche erschwert, da auch hier bereits unterteilt nach Alter drei verschiedene Referenzbereiche existieren, die sich nochmal spezifischer auf das Alter beziehen. Da diese verschiedenen Referenzgruppen in einer Dekade zusammengefasst wurden, bleibt unklar, wie viele dieser Proben in einem tatsächlich physiologischen Bereich für das entsprechende Alter liegen.

Zwar sind die in der vorliegenden Promotionsarbeit dargestellten Ergebnisse umfassend, empfehlenswert ist jedoch für eine noch weiterführende Datenanalyse eine noch gezieltere Unterteilung, v.a. in den Gruppen der Kinder und Adoleszenten.

4.2. Die Akkuratessse der Referenzbereiche bei Erwachsenen

Die Ermittlung von Referenzbereichen erfolgt statistisch durch die Bestimmung des Bereichs, in dem 95 % aller gesunden Patienten liegen (137). Die in der vorliegenden Promotionsarbeit ausgewerteten Proben stellen keine optimale und zuverlässige Quelle zur Ermittlung von Referenzbereichen dar. Aufgrund der Pseudoanonymisierung der Daten und insbesondere wegen der per se nicht ausreichenden Übermittlung von klinischen Angaben an medizinische Labore bei der Testanforderung ist nicht ausreichend ermittelbar, ob die ausgewerteten Proben von Patienten stammen, die zu Hyperurikämie neigen, weitere Risikofaktoren aufweisen oder gar schon therapiert worden sind. Es ist damit auch nicht beschrieben, ob die verwendeten Proben von gesunden Patienten (z.B. als Präventionsuntersuchung) oder von akut kranken Patienten im Rahmen kurativer Behandlungen stammen.

Eine gewisse Bewertung lässt sich allerdings durch den Bezug auf die repräsentativen Mittelwerte für die jeweiligen Altersdekaden der in dieser Kohorte untersuchten Proben herstellen. Dieser Vergleich zu den herangezogenen Referenzbereichen zeigt, dass ein einheitlicher Referenzbereich für Harnsäure bei allen Erwachsenen ab 18 Jahren nicht der von uns aufgezeigten Tatsache entspricht und altersabhängig beträchtliche Unterschiede existieren (17). Während in der vorliegenden Auswertung bei der Altersdekade 21-30 Jahre beispielsweise bei Frauen ein Mittelwert von 4,31 mg/dL und bei Männern ein Mittelwert von 5,86 mg/dL besteht, liegen diese Werte bei der Dekade 81-90 Jahre bei Frauen bei 6,16 mg/dL und bei Männern bei 6,67 mg/dL. Die Erkenntnis, in welchem Maße Harnsäuremittelwerte in verschiedenen Altersdekaden voneinander abweichen, sollte Anlass zum Überdenken der aktuellen Referenzwerte geben, indem nicht für alle Erwachsenen ab 18 Jahren derselbe Referenzbereich angewandt wird. Schließlich wird sowohl geschlechterabhängig als auch bei Kindern nach Alter bereits ein differenzierterer Referenzbereich für die optimierte Patientenversorgung angegeben.

4.3. Epidemiologie der Hyperurikämie

Die repräsentative Auswertung des in der vorliegenden Promotionsarbeit erhobenen Datensatzes von über eine Millionen Daten aus ganz Deutschland zeigt über beide Geschlechter bei einer Definition von Hyperurikämie ab einem Wert von $\geq 6,8$ mg/dL eine Hyperurikämie-Prävalenz von circa 19 % an. Aufgeteilt nach Geschlechtern weisen 9,8 % aller Frauen und 27,6 % aller Männer eine Hyperurikämie auf.

In einer 1989 veröffentlichten deutschen Studie an 3.200 bayrischen Blutspendern, die Hyperurikämie schon ab einem Wert von $\geq 6,5$ mg/dL determinierte, lag Hyperurikämie bei 2,6 % der Frauen und 28,6 % der Männer vor. Im Vergleich dieser Daten zu den jetzt in der vorliegenden Arbeit erhobenen Werten zeigt sich, dass nahezu vergleichbar viele männliche Probanden hyperurikämisch waren, während der Anteil an hyperurikämischen Frauen in der Kohorte dieser Doktorarbeit mit 9,8 % Anteil an allen Frauen um einiges höher ist. Zu beachten ist das Ansetzen unterschiedlicher Schwellenwerte für die Labordiagnose Hyperurikämie. Zum einen ist Hyperurikämie in unserer Studie erst ab einem höheren Wert definiert, der sich an der Überschreitung der Löslichkeitsgrenze im Plasma für Mononatriumurat bei 37°C orientiert (17). Eine universell akzeptierte Diskriminationsgrenze der Laborwerte für die Diagnose der Hyperurikämie existiert nicht (4). Zum anderen sind geschlechtsabhängige Unterschiede beim Ansetzen des Hyperurikämie-Schwellenwertes weder in der vorliegenden noch in den anderen angegebenen Studien beachtet worden.

Ein Vergleich der Daten lässt sich auch zur Framingham-Studie in den USA ziehen, bei der Hall et al. 1967 bei einer 5.127 Personen umfassenden Gruppe und einer Definition von Hyperurikämie ab einem Wert von $\geq 7,0$ mg/dL bei 9,2 % der Männer und 0,4 % der Frauen eine Hyperurikämie feststellten (138). Trotz der Definition von Hyperurikämie ab einer höheren Diskriminationsgrenze, liegen diese Laborergebnisse unter den Werten der jetzt hier untersuchten Studienpopulation.

Vergleichen lässt sich zudem der in der vorliegenden Promotionsarbeit beschriebene Anteil von 19% der untersuchten Patientinnen und Patienten mit einer Hyperurikämie als Laborwert mit in den Jahren 2000-2005 erhobenen klinischen Daten aus Deutschland und England (115). Diese wiesen eine Prävalenz von 1,4 % an Patienten mit symptomatischer Kristallarthropathie auf. Dies entspricht nur einem Bruchteil des von uns bestimmten Anteils an Patienten mit Hyperurikämie, was nahelegt, dass nur etwa 7,4% der Patienten mit Hyperurikämie dann auch mit einer Gicht symptomatisch werden. Eine gute ähnliche Feststellung wurde in einer 2019

veröffentlichten Studie aus den USA beschrieben, die ebenfalls eine Hyperurikämie ab einem Wert von $\geq 6,8$ mg/dL definierte. Hierbei ergab sich eine Prävalenz für Hyperurikämie von 14,6 % und eine Prävalenz für Gicht von 3,9 % (139).

Vor diesem Hintergrund kann es von weiterführender Bedeutung sein, festzulegen, ob oder ab wann eine asymptomatische Hyperurikämie, die allein auf Basis von Laborwerten diagnostiziert wurde, in Abwesenheit von Gicht behandelt werden sollte. Zu beachten ist dabei, dass Hyperurikämie nicht nur eine pathogenetische Rolle für Gicht, sondern auch weitere Komorbiditäten des renalen und kardiovaskulären Formenkreises spielt (70,140). Da der pathogenetische Einfluss von Hyperurikämie bei diesen Erkrankungen jedoch noch nicht umfassend geklärt ist und diese Erkrankungen auf dem Boden verschiedener Faktoren entstehen, ist die Korrelation schwerer zu erfassen.

4.4. Zusammenhang zwischen Nierenerkrankung und Hyperurikämie

Die in der vorliegenden Promotionsarbeit beschriebenen Ergebnisse zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Harnsäurewerte von der Nierenfunktion auf. Die Daten zeigen, dass eine abnehmende Nierenfunktion mit höheren Harnsäurekonzentrationen assoziiert ist. Diese Feststellung gilt für beide Geschlechter und diese Korrelation ist vor allem bei älteren Altersgruppen stark vorhanden.

Auch andere Studien zeigten eine Korrelation zwischen symptomatischer Hyperurikämie und Nierenfunktionseinschränkung. Die NHANES-Studie aus den Jahren 2009-2010 stellten eine Odds Ratio (OR) von 5,9 für Gicht und 9,58 für Hyperurikämie im Verhältnis zu schweren Nierenfunktionseinschränkungen dar. Zudem zeigte die Studie eine 2- bis 3-fach höhere Prävalenz für Gicht bei einer Abnahme der GFR um 30 ml/min/1.73 m² (60,141). Auch weitere Studien konnten ein höheres Risiko für Gicht bei chronisch Nierenkranke nachweisen (142). Eine von 2000 bis 2004 durchgeführte Studie konnte zudem bei deutschen Gichtpatienten feststellen, dass 4,8 % der Probanden eine Niereninsuffizienz aufwiesen (115). Auch die *German Chronic Kidney Disease* Studie aus dem Jahr 2015 konnte bei 5.058 chronisch Nierenkranke nachweisen, dass die Gichtprävalenz bei einer Nierenfunktion mit eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² bei 16 % liegt, während bei einer Nierenfunktion mit eGFR <30 mL/min/1.73 m² eine erhöhte Prävalenz von 35,6 % besteht (117).

Vergleichbar ist dies mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zur Hyperurikämieprävalenz bei Nierenkranke, welche durch erhöhte Kreatininwerte gekennzeichnet sind. Auch bei den

hier untersuchten Patientinnen und Patienten zeigte sich mit steigendem Kreatinin eine steigende Uratkonzentration im untersuchten Blutmaterial. Die Kausalität ist allerdings nicht eindeutig, da es sich womöglich um einen bidirektionalen Effekt handelt. Zum einen sind erhöhte Harnsäurewerte Folge von Nierenfunktionsstörungen, zum anderen bedingen hohe Harnsäurewerte Nierenerkrankungen und gelten als deren Ursache (60,143).

Einige andere Studien sprechen dafür, dass Harnsäure in der Folge von Nierenerkrankungen erhöht ist. Kausal lässt sich diese Annahme u.a. über den ABCG2-Transporter in der Niere erklären, der physiologisch eine Elimination von Harnsäure bewirkt und bei renalen Schäden in seiner Funktion gehemmt ist (144). Auch konnte an Mausmodellen nachgewiesen werden, dass der URAT1-Transporter bei Mäusen mit Nierenschäden vermindert exprimiert wird (145). Diese verminderte Exkretion führt zu ansteigenden Harnsäurespiegeln (146). Harnsäure wird deshalb als eine Art Marker für eine abnehmende Nierenfunktion gesehen (147), was allerdings diagnostisch in der Patientenversorgung von keiner Bedeutung ist.

Es gibt zudem wichtige Erkenntnisse, die dafür sprechen, dass Hyperurikämie eine Ursache verschiedener Nierenerkrankungen ist. Einerseits hat Harnsäure zwar einen nachgewiesenen antioxidativen Effekt (148,149), andererseits heftet sich Harnsäure an Tubulusepithelzellen und hat entzündungsfördernde Effekte, wie z.B. Cytokin- und Chemokinproduktion (150,151), sowie Xanthinoxidase-induzierte Stressauslösung (152). Weiterhin gibt es Studien, die eine Verbesserung der Nierenfunktion bei der Nutzung harnsäuresenkender Therapien beschreiben. Kanbay et al. konnten an einer randomisiert prospektiven Studie bei einer kleinen Probandenzahl einen Anstieg der GFR durch eine vier Monate dauernde Therapie mit Allopurinol aufzeigen (153,154). Ähnliche Effekte konnte durch eine Therapie mit Febuxostat beobachtet werden (155). Komparative Studien konnten nachweisen, dass Febuxostat noch effektiver bei der Hemmung der Progression einer CKD als Allopurinol ist (156). Auch an Ratten wurde innerhalb einer 2018 veröffentlichten Studie mithilfe von Urikase-Inhibitor eine Hyperurikämie getriggert und der Effekt auf die Nieren beobachtet. Es zeigten sich hier mikrovaskuläre und entzündliche Veränderungen an den Nieren, die zu einer CKD führen können und womöglich auf den Menschen übertragbar sind (157). Diese Studien sprechen für eine kausale Rolle von Harnsäure bei CKD, weshalb es sich empfiehlt, Patienten mit Hyperurikämie möglichst frühzeitig und regelmäßig auf renale Folgeschäden zu untersuchen (60).

In Japan wird unlängst die Behandlung von asymptomatischer Hyperurikämie empfohlen, sogar bei Kindern. Als Begründung wird die Vermeidung von Gicht, renalen und kardiovaskulären Erkrankungen genannt (146,158). Dies ist ein Ansatz, der nicht den europäischen und US-amerikanischen Leitlinien entspricht, da die Therapie mit lebensbedrohlichen systemischen Risiken bezogen auf Haut und Organismus verbunden sein kann (159). Zudem ist der Nutzen harnsäuresenkender Therapien noch nicht ausreichend in klinischen Studien untersucht. Zwar rät die S1-Handlungsempfehlung der DEGAM von einer Therapie der asymptomatischen Hyperurikämie in Deutschland ebenfalls ab, bei einer Befragung von Hausärzten in Nordrhein-Westfalen wurde jedoch herausgefunden, dass etwa 60 % aller Hausärzte ihre Patienten bei asymptomatischer Hyperurikämie ab einem Wert $>8\text{mg/dL}$ dennoch mit harnsäuresenkenden Pharmaka behandeln (92,105).

Eine 2020 veröffentlichte Studie von Sellmayr et al. postuliert, dass asymptomatische Hyperurikämie die Progression von CKD nicht vorantreibt, sondern nur die Hyperurikämie in Kombination mit einer Kristallurie. Grund dafür sei, dass nur Uratkristalle einen triggernden Effekt auf M1-like *Macrophage-related Inflammation* und die Entstehung einer Fibrose haben (160). Ob die frühzeitige Therapie einer asymptomatischen Hyperurikämie vor dem Hintergrund, dass die meisten Hyperurikämiker keine Gicht entwickeln, sinnvoll ist, sei dahingestellt. Die bereits genannte Studie, bei der an Mäusen mit CKD Hyperurikämie induziert wurde, konnte jedoch nachweisen, dass trotz des Fehlens von Uratkristallen in der Niere die CKD bei diesen Mäusen rasch fortschritt (161). Ob Studien wie diese auf den Menschen übertragbar sind, steht noch offen. Die Frage, ob asymptomatische Hyperurikämie bei Patienten mit CKD behandelt werden sollte, bleibt damit noch offen, da die jetzige Datenlage nicht abschließend ist und in künftigen Studien noch weiter geklärt werden sollte. Erst dann sollten ggf. die klinische Leitlinien angepasst werden (92,146,162). Einen Beitrag dazu, wie häufig Hyperurikämie bei Nierenkranken vorliegt, liefert bereits jetzt die hier vorliegende Studie.

Eine wichtige Erkenntnis der hier vorliegenden Promotionsarbeit ist außerdem die geschlechterabhängige unterschiedliche Assoziation von Harnsäure zur Nierenfunktion. Je fortgeschrittener die Nierenfunktionseinschränkung ist, desto höher sind die Harnsäurewerte v.a. bei weiblichen Probanden. Hierbei übertreffen die Harnsäurewerte der weiblichen Probandinnen die der männlichen ab einem Kreatinin von $1,11\text{--}1,2\text{ mg/dL}$. In Konkordanz steht dies mit der Tatsache, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern schon ab niedrigeren Kreatininwerten eine Überschreitung der Referenzwerte gegeben ist. Somit können schon ab

niedrigeren Kreatininwerten stärkere Nierenfunktionseinschränkungen und damit höhere Harnsäurewerte vorhanden sein. Eine solche Assoziation ist ansonsten in der Literatur bisher wenig beschrieben. Li et al. berichteten z.B. in einer Studie an einer älteren chinesischen Population, dass die Assoziation zwischen Hyperurikämie und CKD stärker bei Männern als Frauen vorhanden sei (163,164).

Die 2017 veröffentlichte Jackson Heart Studie wiederum postuliert einen gegenteiligen Sachverhalt; untersucht an 3.702 Afroamerikanern: Sowohl CKD, als auch deren Progress würden eher bei Frauen mit erhöhter Harnsäure auftreten, als bei Männern mit ebenso erhöhter Harnsäure im Serum, bei denen diese Assoziation nicht in gleichem Ausmaß vorhanden sei (164,165). Auch eine von Yang et al. veröffentlichte Studie aus dem Jahr 2019 in China an Probanden mit CKD fand bei den dortigen Probanden, dass trotz der allgemein niedrigeren Harnsäurekonzentration bei Frauen die Assoziation zwischen CKD und Hyperurikämie signifikant stärker war als bei Männern (164). Diese Ergebnisse stehen in Konkordanz mit den Erkenntnissen aus der deutschen Kohorte der hier vorliegenden Promotionsarbeit und lassen zur Annahme verleiten, dass hyperurikämische Frauen eine stärkere Anfälligkeit für Nierenfunktionsstörungen haben als hyperurikämische Männer.

Unklar bleibt der genaue Pathomechanismus, der für diesen Sachverhalt verantwortlich sein könnte. Für die Frage, ob asymptotische Hyperurikämie bei gewissen Gruppen doch behandelt werden sollte, spielen derartige Themen jedoch eine wichtige Rolle und sollten in zukünftigen Studien erforscht werden.

4.5. Saisonale Schwankungen von Harnsäurekonzentrationen

Da Harnsäure ein Laborwert ist, der durch Ernährungsgewohnheiten beeinflusst wird, ist in der vorliegenden Arbeit eine Aufteilung der Laborwerte nach Monaten über das jeweils untersuchte Jahr vorgenommen worden. So sollte herausgefunden werden, ob Ähnlichkeiten zu anderen Laborwerten gefunden werden können, wie z.B. Cholesterin, welches saisonal schwankt (166). Die hierzu durchgeführte Datenauswertung zeigt keine relevanten saisonalen Schwankungen von Harnsäurewerten. Dies stellt einen Gegensatz zu den Verhältnissen bei Gichtanfällen dar, die sich im Frühjahr und Winter häufen (167). Eventuell sind Ernährungsveränderungen über die Jahreszeiten entweder nicht groß genug, um Veränderungen der Harnsäurewerte auszumachen oder der Körper und v.a. die Niere, die den Hauptteil der Elimination von Harnsäure bedingen, sind in der Lage, sich schwankenden Ernährungsgewohnheiten

anzupassen. Bei der Literaturrecherche fanden sich zu diesem Thema wenige Quellen; es könnten jedoch den verschiedenen Urattransporter in der Niere eine Bedeutung zukommen (168).

Des Weiteren liefern die Daten der vorliegenden Arbeit durch den langen Erhebungszeitraum von etwa 11 Jahren und 7 Monaten eine Aufklärung über die Entwicklung von Harnsäure über mehr als eine Dekade. Dabei ist eine leichte Tendenz zur Abnahme der Höhe der Harnsäurewerte aufzeigbar. Gründe für diese Abnahme könnten in Veränderungen des Konsumverhaltens der Deutschen bestehen, welche durch Daten des statistischen Bundesamtes belegt sind. Während der Fleischkonsum zwischen 2008-2018 fast unverändert war, kam es zwischen 2008-2019 zu einer Abnahme des Bierkonsums von 102,9 Mio. Hektoliter auf 92,2 Mio. Hektoliter (169,170). Von 2012 bis 2016 war zudem ein Rückgang des Konsums an zuckerhaltigen Getränken zu verzeichnen (171). Gleichzeitig ist es auch zu einer Zunahme des Konsums von Molkereiprodukten und Eiern gekommen, die mit i.d.R. geringeren Harnsäurekonzentrationen assoziiert sind (172).

Werden die in dieser Promotionsarbeit erhobenen Harnsäuremittelwerte aus dem Jahr 2019 mit älteren Daten verglichen, ergibt sich eine verändernde Dynamik in der Entwicklung der Höhe des Laborwertes. In den 1920er Jahren lag die Harnsäurekonzentration bei 3,5mg/dL und nahm in den folgenden 50 Jahren bis auf das doppelte zu (145). Genauere geschlechterbezogene Werte aus Deutschland zeigen nochmals Unterschiede zwischen Ost- und Westdeutschland auf: 1969 konnten an westdeutschen Männern Harnsäuremittelwerte von $6,02 \pm 1,38$ mg/dL und an Frauen $4,62 \pm 1,06$ mg/dL erfasst werden. Bei den ostdeutschen Männern lagen niedrigere Mittelwerte von 4,2 mg/dL bei Männern und 3,4 mg/dL bei Frauen vor. Vereinheitlichte Werte aus dem Jahr 1989, die von Gresser et al. allein an süddeutschen Blutspendern erhoben wurden, zeigen Mittelwerte von $5,90 \pm 1,16$ mg/dL bei Männern und $4,16 \pm 0,96$ mg/dL bei Frauen. Diese Werte liegen über den Werten ostdeutscher Probanden aus dem Jahr 1969, aber unter den Werten westdeutscher Probanden aus dem Jahr 1969 (112). Umfassendere und aktuellere Studien zur Epidemiologie von Harnsäure, die sich auf das ganze Bundesgebiet der Bundesrepublik Deutschland beziehen und Harnsäurewerte einzelner Gebiete genauer darstellen, existierten bisher nicht.

4.5. Lokale Unterschiede in der Höhe der Harnsäurekonzentrationen

Besonders zuverlässig sind hierzu die in dieser Arbeit erhobenen Daten aus Norddeutschland, die aufgrund des Einzugsgebietes des LADR Zentrallabors Dr. Kramer & Kollegen in Geesthacht, in besonders großer Zahl vorhanden sind. Die norddeutschen PLZ-Ziffern 0-4 weisen Harnsäuremittelwerte in einem ähnlichen Bereich auf und zeigen keine großen regionalen Unterschiede. Vor allem für Norddeutschland lagen zuvor keine Daten zur Verteilung der Höhe der Harnsäurewerte vor.

Die PLZ-Ziffer 6 (mit den Bundesländern Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz, Hessen, Saarland und in geringem Anteil Bayern) sticht durch besonders niedrige Werte hervor. Da sich diese PLZ auf Gebiete in mehreren Bundesländern bezieht, ist es schwierig hierfür eine allgemeine Begründung zu finden. Eine mögliche Erklärung für die niedrigeren Werte in diesem Bereich könnte jedoch in der Ernährung der dortigen Bevölkerung liegen. Von Bedeutung ist hierbei, dass das PLZ-Gebiet teilweise an der Grenze zu Frankreich liegt. Spezifische Daten zur Hyperurikämie-Prävalenz und Epidemiologie von Harnsäure liegen aus Frankreich nicht vor. Es liegen jedoch Unterschiede im Ernährungsverhalten vor, die sich u.a. im Anteil Übergewichtiger der jeweiligen Länder äußern. Während 2016 in Deutschland der mittlere BMI bei Männern bei $27,3\text{kg/m}^2$ und bei Frauen bei $25,8\text{kg/m}^2$ lag, lag der mittlere BMI bei französischen Männern und Frauen niedriger. Bei französischen Männern lag er im Mittel bei $25,9\text{kg/m}^2$ und bei Frauen bei $24,2\text{kg/m}^2$ (173).

Eine weitere Ursache für die niedrigen Harnsäurewerte im mitteldeutschen Gebiet der PLZ 6 könnte im Alkoholkonsum liegen. Die Bundesländer Hessen, Rheinland-Pfalz und Saarland, die den Großteil dieses PLZ-Bereiches ausmachen, zeigen für Spirituosen-Konsum im Vergleich zu anderen Bundesländern unterdurchschnittlichen Konsum an (174). Zudem gehören Hessen, Rheinland-Pfalz und Saarland zu den Bundesländer mit dem höchsten Kaffeekonsum in Deutschland, was von Bedeutung ist, da Kaffee durch seinen diuretischen Effekt ebenfalls einen harnsäuresenkenden Einfluss hat (49,50,175). Weitere ernährungsspezifische Unterschiede, sowie eventuell auch ethnische Unterschiede zu anderen Gebieten müssten noch in zukünftigen epidemiologischen Studien untersucht werden.

Die PLZ-Ziffer 9 (Thüringen, Bayern und zu geringem Anteil Baden-Württemberg) ist durch die höchsten Harnsäuremittelwerte hervorgestochen, die jedoch noch im normourikämischen Bereich liegen. Da dieser PLZ-Bereich flächenmäßig v.a. die Bundesländer Bayern und

Thüringen umfasst, befasste sich die Recherche v.a. mit diesen Bundesländern. Der Süden Bayerns wird von der PLZ 9 kaum umfasst.

Auch hier können Ursachen für die hohen Konzentrationen in der Ernährung der dortigen Bevölkerung gefunden werden. Möglich ist, dass ein höherer Konsum von Purinen, v.a. von Fleisch und Bier, für welches die fränkische Region bekannt ist, eine Ursache ist. Der Fleischkonsum ist besonders bei bayrischen Männern stärker ausgeprägt (176). Zudem gehören sowohl Oberfranken, als auch Thüringen zu den deutschen Regionen mit dem meisten Konsum von Bier und Biermixgetränken pro Person im Jahr (177). Kongruent sind diese Werte auch mit der Tatsache, dass in Bayern der deutschlandweit niedrigste Kaffeekonsum stattfindet und auch Thüringen sich diesbezüglich im unteren Bereich befindet (175).

In der 1989 von Gresser et al. veröffentlichten Studie an bayrischen Blutspendern waren ebenfalls innerbayrische Differenzen der Harnsäurewerte zu erkennen. Hier zeigten sich besonders hohe Harnsäurewerte im Bayrischen Wald, der auch im PLZ-Bereich 9 liegt. (112).

4.6. Ausblick

Hyperurikämie ist mit zahlreichen Krankheiten des metabolischen Formkreises assoziiert und damit ist Harnsäure ein wichtiger Laborparameter. Die in dieser Promotionsarbeit erzielten Ergebnisse helfen dabei, die Serumharnsäurekonzentration in Deutschland besser bewerten zu können. So gibt es sowohl beeinflussbare Faktoren, wie z.B. die Ernährung, als auch nicht-beeinflussbare Faktoren wie Alter, Geschlecht und Nierenfunktion, die maßgebend die Höhe im Blut beeinflussen. Ab welcher Harnsäurekonzentration im Blut sich zudem eine passende Symptomatik entwickelt, ist ebenfalls individuell. Referenzwerte bestimmen nach aktueller Leitlinie den Zeitpunkt der Therapie unabhängig davon, ob z.B. eine ältere übergewichtige Dame oder ob ein junges athletisches Mädchen behandelt wird.

Die hier vorliegende Studie macht deutlich, dass es eine große Anzahl an Einflussfaktoren auf Harnsäure gibt und die Mittelwerte stark nach diesen variieren. Vor dieser großen Anzahl an Einflussfaktoren ist es nicht sinnvoll für alle Erwachsenen des jeweiligen Geschlechts einen einzigen Referenzbereich festzulegen, sondern vielmehr auch einige der dargelegten Faktoren zu berücksichtigen. Deutlich wird, dass deshalb von einheitlichen und breiten Referenzwerten abgesehen werden sollte, da diese nicht der Individualität der Patientinnen und Patienten gerecht werden. Hierzu könnte in der Zukunft als Anlass für eine Therapie eine Kombination von Laborwerten mit alters- und geschlechtsadaptierten Referenzwerten sowie klinischen Angaben,

erhoben mit Fragebögen zum individuellen Lifestyle und Klinik, genommen werden. Dies würde eine individuelle Einschätzung bieten, inwiefern dann eine asymptomatische Hyperurikämie im Einzelfall behandelt werden muss. Möglicherweise wäre dies bereits ein erster Schritt zur heute gewünschten personalisierten Medizin.

5. Zusammenfassung

Eine erhöhte Serumharnsäurekonzentration im Blut (=Hyperurikämie) kann auf unterschiedliche Ursachen zurückgehen. Hierbei wird besonders die sekundäre Hyperurikämie durch exogene Faktoren wie die Ernährung, Medikamente und Lifestyle-Faktoren beeinflusst. Die Folgen einer Hyperurikämie sind zahlreich und umfassen entgegen ehemals verbreiteter Meinung nicht nur die Kristallarthropathie, sondern auch das metabolische Syndrom und chronische Nierenerkrankungen. Vor diesem Hintergrund rückt immer stärker die Frage in den Vordergrund, ab welchen Harnsäurekonzentrationen eine harnsäuresenkende Therapie nötig wird. Individualisierte Referenzbereiche finden gegenwärtig in der Definition und Therapieindikation der Hyperurikämie allerdings noch keine Verwendung.

Um sich dem Ziel individualisierter Referenzbereiche der Harnsäure zu nähern, wurden Messungen der Harnsäure bei über eine Millionen Patient:innen aus einem Laborkollektiv ausgewertet und in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Plasmakreatinin (als Surrogatparameter der Nierenfunktion), saisonale Schwankungen, Schwankungen über 11 Jahre und 7 Monate und in Bezug auf den jeweiligen PLZ-Bereich, aus dem die Proben stammen, ausgewertet.

Erhöhte Harnsäurewerte finden sich v.a. bei steigendem Alter und männlichem Geschlecht. Die höchsten Mittelwerte wurden für beide Geschlechter in der höchsten Altersdekade detektiert; zudem lag der Harnsäuremittelwert bei den männlichen Patienten 24,48 % höher als bei den weiblichen. Geschlechterunterschiede manifestieren sich v.a. mit Beginn der Adoleszenz und bei den weiblichen Patientinnen mit Beginn des Klimakteriums. Möglich ist, dass hierfür hormonelle Unterschiede verantwortlich sind. Des Weiteren konnte die Auswertung eine positive Korrelation zwischen Kreatinin und Harnsäure zeigen; besonders bei Frauen steigt die Harnsäureserumkonzentration mit abnehmender Nierenfunktion verstärkt an. V.a. ab einem Kreatininwert von 1,11-1,2 mg/dL überholen die Harnsäurewerte von weiblichen jene der männlichen Patienten. Saisonale Schwankungen sind den erhobenen Ergebnissen zufolge nicht vorhanden, während wiederum in den fast 12 Jahren der Datenerfassung eine leichte Abnahme der Werte über den Zeitverlauf zu beobachten war. Zuletzt konnten unterschiedliche Mittelwerte je nach PLZ-Bereich ausgewiesen werden. Hierbei fielen besonders der PLZ-Bereich 6 mit den niedrigsten und der PLZ-Bereich 9 mit den höchsten Harnsäurewerten auf, was auf verschiedene Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen sein könnte.

Die Ergebnisse erlauben die Aussage, dass die Angabe von individuell zu adaptierenden Referenzbereichen sinnvoll ist. Zukünftig wäre auch auf Basis solcher individuell adaptierter Referenzbereiche dann eine personalisierte Therapie von Hyperurikämie denkbar, ohne dass starr in Leitlinienempfehlungen eine „*one fits all*“-Zielwert-Definition in der Behandlung vorgegeben wird.

6. Literaturverzeichnis

1. King C, Lanaspá MA, Jensen T, Tolan DR, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. *Contrib Nephrol.* 2018;192:88–102.
2. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, u. a. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* April 2016;29:3–8.
3. Brönstrup et Hauner. Kohlenhydratzufuhr und Prävention des Metabolischen Syndroms (Metabolisches Syndrom DGE-Leitlinie). :9.
4. Medline ® Abstract for Reference 1 of „Uric acid renal diseases“ - UpToDate [Internet]. [zitiert 27. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/uric-acid-renal-diseases/abstract/1>
5. George C, Minter DA. Hyperuricemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert 16. November 2021]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>
6. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 12. April 2006;8(1):S1.
7. The Internet Classics Archive | Aphorisms by Hippocrates [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <http://classics.mit.edu/Hippocrates/aphorisms.6.vi.html>
8. Peter C. Heinrich, Lutz Graeve, Matthias Müller. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 9. Berlin - Heidelberg: Springer; 2014. 357–364 S.
9. Georg Löffler. Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 7. Heidelberg: Springer; 2008. 196–208 S.
10. Hans-Christian Pape, Armin Kurtz, Stefan Silbernagl. Physiologie. 9. Georg Thieme Verlag; 2019. 423–424 S.
11. Nucleotide: Abbau und Wiederverwertung [Internet]. via medici: leichter lernen - mehr verstehen. [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://viamedici.thieme.de/lernmodul/549709/subject/biochemie/molekularbiologie/nucleotide+und+nucleinsäuren/nucleotide+abbau+und+wiederverwertung>
12. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* Januar 2005;52(1):283–9.

13. Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 15. Dezember 2004;51(6):1023–9.
14. Choi JWJ, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 15. Januar 2008;59(1):109–16.
15. Bobulescu IA, Moe OW. Renal Transport of Uric Acid: Evolving Concepts and Uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* November 2012;19(6):358–71.
16. Sorensen LB, Levinson DJ. Origin and extrarenal elimination of uric acid in man. *Nephron.* 1975;14(1):7–20.
17. Prof. Dr. med. Lothar Thomas. Labor und Diagnose 2020. In 2020. (Kapitel 5 Stoffwechselfparameter). Verfügbar unter: <https://www.labor-und-diagnose-2020.de>
18. Löffler, W. Renale und extrarenale Harnsäureausscheidung. In: Hyperurikämie, Gicht und andere Störungen des Purinhaushalts. 2. Berlin - Heidelberg: Springer;
19. Melanie Ofensberger. Diplomarbeit Prophylaxe und Therapie der Hyperurikämie und Gicht - Neues zu einer alten Erkrankung [Internet]. 2016. Verfügbar unter: https://online.medunigraz.at/mug_online/wbAbs.showThesis?pThesisNr=52439&pOrgNr=14022
20. Lipkowitz MS. Regulation of Uric Acid Excretion by the Kidney. *Curr Rheumatol Rep.* 1. April 2012;14(2):179–88.
21. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 15. Juni 2016;213:8–14.
22. Molekulare Grundlagen der primär-renalen Hyperurikämie [Internet]. [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de). [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/molekulare-grundlagen-der-primar-renalen-hyperurikaemie/8385494>
23. Hediger. Physiologie und Biochemie der Harnsäure. *Ther Umsch.* 1. September 2004;61(9):541–5.
24. Anzai N, Jutabha P, Amonpatumrat-Takahashi S, Sakurai H. Recent advances in renal urate transport: characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies. *Clin Exp Nephrol.* Februar 2012;16(1):89–95.
25. Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout.

Nat Rev Rheumatol. Oktober 2012;8(10):610–21.

26. Cl  men  on B, L  scher BP, Fine M, Baumann MU, Surbek DV, Bonny O, u. a. Expression, purification, and structural insights for the human uric acid transporter, GLUT9, using the *Xenopus laevis* oocytes system. *PloS One*. 2014;9(10):e108852.
27. Chen C-J, Tseng C-C, Yen J-H, Chang J-G, Chou W-C, Chu H-W, u. a. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. *Sci Rep*. 16. Februar 2018;8(1):3137.
28. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, u. a. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med* [Internet]. 2018 [zitiert 18. Oktober 2020];5. Verf  gbar unter:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00160/full#B89>
29. Hosoyamada M, Takiue Y, Shibasaki T, Saito H. The Effect of Testosterone Upon the Urate Reabsorptive Transport System in Mouse Kidney. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 28. Juni 2010;29(7):574–9.
30. Takiue Y, Hosoyamada M, Kimura M, Saito H. The effect of female hormones upon urate transport systems in the mouse kidney. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. Februar 2011;30(2):113–9.
31. Herold, Gerd et al. Kapitel Hyperurik  mie und Gicht (Arthritis urica). In: *Innere Medizin*. 2019. S. 705 ff.
32. Brunner J, Lotsch  tz D. Kelley-Seegmiller-Syndrom. *Klin P  diatr*. Januar 2008;220(1):21–3.
33. Cossu A, Micheli V, Jacomelli G, Carcassi A. Kelly-Seegmiller syndrome in a patient with complete hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase deficiency. *Clin Exp Rheumatol*. 1. Dezember 2002;20:851–3.
34. Nussbag C, Fink S, Zeier M. Das Tumorlysesyndrom. *Nephrol*. 1. Januar 2016;11(1):6–13.
35. Nussbag C, Fink S, Zeier P. Prophylaxe und Therapie des Tumorlysesyndroms. *Im Focus Onkol*. 1. Juli 2016;19:50–7.
36. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2017;56(5):679–88.
37. Pascart T, Liot   F. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology*. 1. Januar 2019;58(1):27–44.

38. Schwartz SA. Disease of Distinction. EXPLORE. November 2006;2(6):515–9.
39. Torralba KD, De Jesus E, Rachabattula S. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *Int J Rheum Dis*. Dezember 2012;15(6):499–506.
40. Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med*. 23. Dezember 1982;307(26):1598–602.
41. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. Juni 2005;356(1–2):35–57.
42. Moriwaki Y, Ka T, Takahashi S, Tsutsumi Z, Yamamoto T. Effect of beer ingestion on the plasma concentrations and urinary excretion of purine bases: one-month study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2006;25(9–11):1083–5.
43. MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of non-modifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am*. November 2014;40(4):581–604.
44. Kaneko K, Yamanobe T, Fujimori S. Determination of purine contents of alcoholic beverages using high performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr BMC*. August 2009;23(8):858–64.
45. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M, u. a. Effect of beer on the plasma concentrations of uridine and purine bases. *Metabolism*. Oktober 2002;51(10):1317–23.
46. Sautner J, Eichbauer-Sturm G, Gruber J, Puchner R, Spellitz P, Strehblow C, u. a. Österreichische Ernährungs- und Lebensstilempfehlungen bei Gicht und Hyperurikämie. *Z Für Rheumatol*. 1. September 2015;74(7):631–6.
47. Messina M, Messina VL, Chan P. Soyfoods, hyperuricemia and gout: a review of the epidemiologic and clinical data. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20(3):347–58.
48. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, Horne A, Mason B, Pool B, u. a. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis*. September 2010;69(9):1677–82.
49. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum*. 15. Juni 2007;57(5):816–21.

50. Pham NM, Yoshida D, Morita M, Yin G, Toyomura K, Ohnaka K, u. a. The relation of coffee consumption to serum uric Acid in Japanese men and women aged 49-76 years. *J Nutr Metab.* 2010;2010.
51. Stein HB, Hasan A, Fox IH. Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy. *Ann Intern Med.* April 1976;84(4):385–8.
52. Huang H-Y, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP, u. a. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* Juni 2005;52(6):1843–7.
53. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med.* 11. April 2005;165(7):742–8.
54. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr.* Mai 2008;87(5):1480–7.
55. Dalbeth N, Chen P, White M, Gamble GD, Barratt-Boyes C, Gow PJ, u. a. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* Mai 2014;73(5):797–802.
56. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, u. a. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep.* 27. Januar 2016;6(1):19520.
57. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Symptomatische Hyperurikämie: Eine komplexe Systemerkrankung [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt.* 2014 [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/162678/Symptomatische-Hyperurikaemie-Eine-komplexe-Systemerkrankung>
58. Schewe S. Gicht. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, Sieber CC, Swoboda W, Neubauer A, u. a., Herausgeber. *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015 [zitiert 18. Oktober 2020]. S. 1–12. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-54676-1_419-1
59. Tausche A-K, Manger B, Müller-Ladner U, Schmidt B. Die Gicht als Systemerkrankung. *Z Für Rheumatol.* 1. April 2012;71.
60. Kiltz U, Alten R, Fleck M, Krüger K, Manger B, Müller-Ladner U, u. a. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. :108.

61. Schlesinger N. Management of Acute and Chronic Gouty Arthritis. *Drugs*. 1. November 2004;64(21):2399–416.
62. Redaktion. Special: Das Metabolische Syndrom – eine Herausforderung für die Ernährungsmedizin [Internet]. 2009 [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.ernaehrungs-umschau.de/print-artikel/16-04-2009-special-das-metabolische-syndrom-eine-herausforderung-fuer-die-ernaehrungsmedizin/>
63. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. Juli 1989;149(7):1514–20.
64. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. Mai 2007;120(5):442–7.
65. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, u. a. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. August 2005;69(8):928–33.
66. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, u. a. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017;69(6):1036–44.
67. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, u. a. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS One*. 2014;9(12):e114259.
68. Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, u. a. „Metabolically Healthy“ Obesity and Hyperuricemia Increase Risk for Hypertension and Diabetes: 5-year Japanese Cohort Study. *Obes Silver Spring Md*. 2017;25(11):1997–2008.
69. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 27. August 2008;300(8):924–32.
70. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, u. a. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertens Dallas Tex* 1979. Juni 2003;41(6):1183–90.
71. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 4. Dezember 1991;266(21):3008–11.
72. Xiong Q, Liu J, Xu Y. Effects of Uric Acid on Diabetes Mellitus and Its Chronic

Complications. *Int J Endocrinol*. 13. Oktober 2019;2019:e9691345.

73. Li C, Hsieh M-C, Chang S-J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. März 2013;25(2):210–6.
74. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab*. 19. Oktober 2004;1:10.
75. Robles-Cervantes JA, Ramos-Zavala MG, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Valencia-Sandoval C, Torres-Chávez A, u. a. Relationship between Serum Concentration of Uric Acid and Insulin Secretion among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:107904.
76. Ali N, Perveen R, Rahman S, Mahmood S, Rahman S, Islam S, u. a. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. *PloS One*. 2018;13(11):e0206850.
77. Han T, Meng X, Shan R, Zi T, Li Y, Ma H, u. a. Temporal relationship between hyperuricemia and obesity, and its association with future risk of type 2 diabetes. *Int J Obes* 2005. 2018;42(7):1336–44.
78. Gong M, Wen S, Nguyen T, Wang C, Jin J, Zhou L. Converging Relationships of Obesity and Hyperuricemia with Special Reference to Metabolic Disorders and Plausible Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 30. März 2020;13:943–62.
79. Fleig S, Patecki M, Schmitt R. Chronische Niereninsuffizienz. *Internist*. 1. Dezember 2016;57(12):1164–71.
80. Hoberg E. Therapieleitlinien bei chronischen Nierenerkrankungen. *Rehabil Prävent*. 2007;10.
81. Herold, Gerd et al. Chronische Nierenerkrankungen = Chronic Kidney Disease (CKD). In: *Innere Medizin*. 2019. S. 639 ff.
82. Chronische Niereninsuffizienz. *Ärztezeitung* [Internet]. Verfügbar unter: https://www.aerztezeitung.at/fileadmin/PDF/2015_Verlinkungen/21_State_Chronische_Niere_ninsuffizienz.pdf
83. Herold, Gerd et al. Kapitel VI. Nephrologie. In: *Innere Medizin*. 2019. Aufl. 2019. S. 599 ff.
84. Hosten AO. BUN and Creatinine. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, Herausgeber. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd Aufl.

- Boston: Butterworths; 1990 [zitiert 17. November 2021]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305/>
85. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke*. März 1997;28(3):557–63.
86. Nieren-VL Innere Medizin (ergänzen). 2019.
87. Yamamoto T, Xie J, Li Z, Field C, Block C, Taylor T. Effect of Uric Acid Control on Serum Creatinine. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. Oktober 2019;25(7):279–83.
88. Nishida Y. Relation between creatinine and uric acid excretion. *Ann Rheum Dis*. 1. Januar 1992;51(1):101–2.
89. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. Dezember 2008;19(12):2407–13.
90. Tsai C-W, Lin S-Y, Kuo C-C, Huang C-C. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLOS ONE*. 20. Januar 2017;12:e0170393.
91. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 19. April 2015;16(1):58.
92. Sönnichsen A. Asymptomatische Hyperurikämie: Gibt es einen Grenzwert, ab dem doch behandelt werden soll? - Online ZFA [Internet]. 2016 [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.online-zfa.de/archiv/ausgabe/artikel/zfa-12-2015/48751-asymptomatische-hyperurikaemie-gibt-es-einen-grenzwert-ab-dem-doch-behandelt-werden-soll/>
93. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, u. a. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. August 2010;5(8):1388–93.
94. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature [Internet]. Bd. 2015, Disease Markers. Hindawi; 2015 [zitiert 18. Oktober 2020]. S. e382918. Verfügbar unter: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2015/382918/>
95. Fan S, Zhang P, Wang AY, Wang X, Wang L, Li G, u. a. Hyperuricemia and its related

histopathological features on renal biopsy. *BMC Nephrol.* 18. März 2019;20:95.

96. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: [/CD009460/RENAL_uric-acid-lowering-therapies-preventing-or-delaying-progression-chronic-kidney-disease](#)
97. Jin M, Yang F, Yang I, Yin Y, Luo JJ, Wang H, u. a. Uric Acid, Hyperuricemia and Vascular Diseases. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1. Januar 2012;17:656–69.
98. Lee SJ, Oh BK, Sung K-C. Uric acid and cardiometabolic diseases. *Clin Hypertens* [Internet]. 15. Juni 2020 [zitiert 18. Oktober 2020];26. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294650/>
99. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* Februar 2010;62(2):170–80.
100. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). *J Intern Med.* Dezember 2009;266(6):558–70.
101. Lee JW, Cho YK, Ryan M, Kim H, Lee SW, Chang E, u. a. Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut Liver.* September 2010;4(3):378–83.
102. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 15. Juli 2009;61(7):885–92.
103. Mi S, Gong L, Sui Z. Friend or Foe? An Unrecognized Role of Uric Acid in Cancer Development and the Potential Anticancer Effects of Uric Acid-lowering Drugs. *J Cancer.* 2020;11(17):5236–44.
104. S1-Handlungsleitlinie DEGAM - Häufige Gichtanfälle und Chronische Gichtin der hausärztlichen Versorgung [Internet]. Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-032%20Gicht/S1-HE_chronische%20Gicht_Langfassung_2.pdf
105. © Deutscher Ärzte-Verlag | ZFA | Z Allg Med | 2014; 90 (6)nWie behandeln Hausärzte eine Gicht?Ergebnisse einer Befragung in NRW [Internet]. Verfügbar unter: [67](https://www.online-

</div>
<div data-bbox=)

zfa.de/fileadmin/user_upload/Heftarchiv/ZFA/article/2014/06/CC19CA1C-0EFD-47F0-92A4-3847EFDBC212/CC19CA1C0EFD47F092A43847EFDBC212_engel_hausaerztliche_gichttherapie_1_original.pdf

106. Hyperurikämie - Medikamente [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2006/oeaez-21-10112006/hyperurikaemie-medikamente.html>

107. Bei asymptomatischer Hyperurikämie wird zu häufig Allopurinol verordnet [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2014&S=46>

108. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Oktober 2015;83(4):475–82.

109. Krishnamurthy A, Lazaro D, Stefanov DG, Blumenthal D, Gerber D, Patel S. The Effect of Allopurinol on Renal Function. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. Januar 2017;23(1):1–5.

110. Badve SV, Pascoe EM, Tikun A, Boudville N, Brown FG, Cass A, u. a. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 25. Juni 2020;382(26):2504–13.

111. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol*. September 2011;31(5):410–9.

112. U. Gresser et al. Uric Acid Levels in Southern Germany in 1989. *Klinische Wochenschrift* [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.ursula-gresser.de/publikationen.html>

113. Epidemiology of Hyperuricemia and Gout [Internet]. *AJMC*. [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.ajmc.com/view/nov05-2216ps435-s442>

114. Roddy E, Choi H. Epidemiology of Gout. *Rheum Dis Clin North Am*. Mai 2014;40(2):155–75.

115. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaiere M, Malier V, Gilbert T, u. a. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis*. Juli 2008;67(7):960–6.

116. Tausche AK, Schmedt N, Karra R, Petersen G, Schönfelder T, Kiltz U. Prevalence and incidence of gout in Germany. In *German Medical Science* GMS Publishing House; 2019. S. DocEV.05.

117. Jing J, Investigators for the GS, Kielstein JT, Investigators for the GS, Schultheiss UT, Investigators for the GS, u. a. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant*. 1. April 2015;30(4):613–21.
118. Song P, Wang H, Xia W, Chang X, Wang M, An L. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China. *Sci Rep*. 12 2018;8(1):4314.
119. Kumar A U A, Browne LD, Li X, Adeeb F, Perez-Ruiz F, Fraser AD, u. a. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study. *PloS One*. 2018;13(5):e0198197.
120. Luk AJ, Simkin PA. Epidemiology of hyperuricemia and gout. *Am J Manag Care*. November 2005;11(15 Suppl):S435-442; quiz S465-468.
121. Arzideh F, Wosniok W, Haeckel R. Reference limits of plasma and serum creatinine concentrations from intra-laboratory data bases of several German and Italian medical centres: Comparison between direct and indirect procedures. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. Februar 2010;411(3–4):215–21.
122. Roddy E, Doherty M. Gout. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*. 21. Dezember 2010;12(6):223.
123. Raja S, Kumar A, Aahooja RD, Thakuria U, Ochani S, Shaukat F. Frequency of Hyperuricemia and its Risk Factors in the Adult Population. *Cureus*. 11(3):e4198.
124. Zalokar J, Lellouch J, Claude JR, Kuntz D. Epidemiology of serum uric acid and gout in Frenchmen. *J Chron Dis*. 27 :59 -75. 1974.
125. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of Aging on Serum Uric Acid Levels: Longitudinal Changes in a Large Japanese Population Group. *J Gerontol Ser A*. 1. Oktober 2002;57(10):M660–4.
126. Stiburkova B, Bleyer AJ. Changes in Serum Urate and Urate Excretion With Age. *Adv Chronic Kidney Dis*. 1. November 2012;19(6):372–6.
127. JPMA - Journal Of Pakistan Medical Association [Internet]. [zitiert 2. Juli 2021]. Verfügbar unter: <https://jpma.org.pk/article-details/6812>
128. Munan L, Kelly A, Petitcherc C. Serum urate levels between ages 10 and 14: changes in sex trends. *J Lab Clin Med*. Dezember 1977;90(6):990–6.
129. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Diagnose und Therapie der Gicht [Internet]. Deutsches Ärzteblatt. 2003 [zitiert 18. Oktober 2020]. Verfügbar unter:

<https://www.aerzteblatt.de/archiv/39139/Diagnose-und-Therapie-der-Gicht>

130. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of Gout. :19.
131. Imai Y, Ishikawa E, Asada S, Sugimoto Y. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of breast cancer resistance protein/ABCG2. *Cancer Res.* 15. Januar 2005;65(2):596–604.
132. Zeng M, Chen B, Qing Y, Xie W, Dang W, Zhao M, u. a. Estrogen receptor β signaling induces autophagy and downregulates Glut9 expression. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2014;33(7):455–65.
133. Jung JH, Song GG, Lee YH, Kim J-H, Hyun MH, Choi SJ. Serum uric acid levels and hormone therapy type: a retrospective cohort study of postmenopausal women. *Menopause.* Januar 2018;25(1):77–81.
134. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Uriol Rivera MG, Escobar-Morreale HF. Serum uric acid concentration as non-classic cardiovascular risk factor in women with polycystic ovary syndrome: effect of treatment with ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin. *Hum Reprod Oxf Engl.* Juli 2008;23(7):1594–601.
135. Yahyaoui R, Esteve I, Haro-Mora JJ, Almaraz MC, Morcillo S, Rojo-Martínez G, u. a. Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. *J Clin Endocrinol Metab.* Juni 2008;93(6):2230–3.
136. Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Cole SR, u. a. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Hum Reprod Oxf Engl.* Juli 2013;28(7):1853–62.
137. 2012_Referenzbereiche_Haring.pdf [Internet]. [zitiert 16. August 2021]. Verfügbar unter: https://www2.medizin.uni-greifswald.de/klinchem/fileadmin/user_upload/lehre/2012_Referenzbereiche_Haring.pdf
138. Gröbner W, Zöllner N. Hyperurikämie. In: Schuster H-P, Wilms K, Lydtin H, Lindner UK, Herausgeber. *Der Internist: Weiterbildung für Internisten Gastroenterologie und Stoffwechsel: Ihre Basis für die Facharztprüfung* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1999 [zitiert 1. Juli 2021]. S. 81–95. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-59925-5_7
139. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. *Rheumatol Oxf Engl.* 1. Dezember 2019;58(12):2177–80.
140. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* August 2006;54(8):2688–96.

141. Krishnan E. Reduced Glomerular Function and Prevalence of Gout: NHANES 2009–10. *PLOS ONE*. 27. November 2012;7(11):e50046.
142. Krishnan E. Chronic Kidney Disease and the Risk of Incident Gout Among Middle-Aged Men: A Seven-Year Prospective Observational Study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3271–8.
143. Nashar K, Fried LF. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? *Adv Chronic Kidney Dis*. November 2012;19(6):386–91.
144. Bhatnagar V, Richard EL, Wu W, Nievergelt CM, Lipkowitz MS, Jeff J, u. a. Analysis of ABCG2 and other urate transporters in uric acid homeostasis in chronic kidney disease: potential role of remote sensing and signaling. *Clin Kidney J*. Juni 2016;9(3):444–53.
145. Li X, Yan Z, Tian J, Zhang X, Han H, Ye F. Urate Transporter URAT1 in Hyperuricemia: New Insights from Hyperuricemic Models. *Ann Clin Lab Sci*. November 2019;49(6):756–62.
146. Shin DH. To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. September 2019;38(3):257–9.
147. Department of Nephrology, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Hospital Curry Cabral, Lisbon, Portugal, Barata R, Cardoso F, Department of Nephrology, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Hospital Curry Cabral, Lisbon, Portugal, Pereira T, Department of Nephrology, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Hospital Curry Cabral, Lisbon, Portugal. Hyperuricemia in Chronic Kidney Disease: a role yet to be explained. *Port J Nephrol Hypertens* [Internet]. 9. April 2020 [zitiert 3. Juli 2021];34(1). Verfügbar unter: <https://www.bbg01.com/cdn/rsc/spnefro/advaccess/230/Nefro341REVIEWHyperuricemiainChronicKidneyDisease.pdf>
148. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol*. Mai 2002;19(5):640–53.
149. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. Januar 2000;148(1):131–9.
150. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 1. Januar 2013;61(1):134–46.
151. Koka RM, Huang E, Lieske JC. Adhesion of uric acid crystals to the surface of renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. Juni 2000;278(6):F989–998.

152. Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A, Saitoh T, Yoshimori T. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Juni 2016;31(6):890–6.
153. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, u. a. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. August 2011;6(8):1887–94.
154. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang WX, Shibata S, Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol*. 1. April 2017;21(2):182–92.
155. Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. Januar 2011;17(1):7–13.
156. Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(12):102.
157. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspa MA, u. a. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Juni 2018;71(6):851–65.
158. Yamanaka H, Metabolism TGRCOJSOGANA. Essence of the revised guideline for the management of hyperuricemia and gout. *Jpn Med Assoc J JMAJ*. Juli 2012;55(4):324–9.
159. Ito S, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, Horiuchi H, u. a. Prevalence of gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database. *BMC Pediatr*. 15. Oktober 2020;20(1):481.
160. Sellmayr M, Hernandez Petzsche MR, Ma Q, Krüger N, Liapis H, Brink A, u. a. Only Hyperuricemia with Crystalluria, but not Asymptomatic Hyperuricemia, Drives Progression of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. Dezember 2020;31(12):2773–92.
161. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang D-H, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. September 2013;28(9):2221–8.
162. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol*. Januar 2020;32(1):71–9.
163. Li Z, Liu Q, Mao H, Li Z, Dong X, Liu Y, u. a. Gender difference in the association of

hyperuricemia with chronic kidney disease in southern China. *Kidney Blood Press Res.* 2012;36(1):98–106.

164. Yang Y, Zhou W, Wang Y, Zhou R. Gender-specific association between uric acid level and chronic kidney disease in the elderly health checkup population in China. *Ren Fail.* 1. Januar 2019;41(1):197–203.

165. Relation of uric acid level to rapid kidney function decline and development of kidney disease: The Jackson Heart Study. [zitiert 4. Juli 2021]; Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.13239>

166. Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek EJ, Harmatz MG, Nicolosi R, Saperia G, u. a. Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implications and possible mechanisms. *Arch Intern Med.* 26. April 2004;164(8):863–70.

167. Choi HJ, Moon KW, Kim H-O, Lee Y-A, Hong S-J, Jung J-Y, u. a. Seasonal Variations and Associated Factors of Gout Attacks: a Prospective Multicenter Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 25. März 2020;35(20):e133.

168. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:34.

169. Bierabsatz im Jahr 2019 um 1,9 % gegenüber dem Vorjahr gesunken [Internet]. Statistisches Bundesamt. [zitiert 4. Juli 2021]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/01/PD20_032_799.html

170. Aufwendungen privater Haushalte für Nahrungsmittel, Getränke und Tabakwaren in den Gebietsständen [Internet]. Statistisches Bundesamt. [zitiert 4. Juli 2021]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Einkommen-Konsum-Lebensbedingungen/Konsumausgaben-Lebenshaltungskosten/Tabellen/pk-ngt-evs.html>

171. Robert Koch-Institut. Konsum zuckerhaltiger Erfrischungsgetränke bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. 2018 [zitiert 4. Juli 2021]; Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=5665>

172. Jakše B, Jakše B, Pajek M, Pajek J. Uric Acid and Plant-Based Nutrition. *Nutrients.* 26. Juli 2019;11(8):1736.

173. WHO | World Health Organization [Internet]. [zitiert 6. Juli 2021]. Verfügbar unter: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/bmi/atlas.html

174. Pro-Kopf-Verbrauch_nach_Laendern-2017.pdf [Internet]. [zitiert 7. Juli 2021].

Verfügbar unter: https://www.spirituosen-verband.de/fileadmin/introduction/downloads/Pro-Kopf-Verbrauch_nach_Laendern-2017.pdf

175. Redaktion. Wo wird in Deutschland der meiste Kaffee getrunken? [Internet]. Kaffee Journal. 2020 [zitiert 7. Juli 2021]. Verfügbar unter: <https://www.kaffeetechnik-shop.de/kaffeejournal/wo-wird-in-deutschland-der-meiste-kaffee-getrunken/>

176. Bayerische_Verzehrsstudie_zwei.pdf [Internet]. [zitiert 7. Juli 2021]. Verfügbar unter: http://ernaehrungsdenkwerkstatt.de/fileadmin/user_upload/EDWText/TextElemente/Ernaehrungserhebungen/Bayerische_Verzehrsstudie_zwei.pdf

177. Knieps S. Bier-Atlas: Wo die Deutschen am meisten Bier trinken. DIE WELT [Internet]. 21. April 2016 [zitiert 7. Juli 2021]; Verfügbar unter: <https://www.welt.de/wirtschaft/bilanz/article161301420/Wo-die-Deutschen-am-meisten-Bier-trinken.html>

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der in den Nierentubuli stattfindenden und zur Harnsäure-Homöostase-beitragenden Prozesse, modifiziert nach Ofensberger (19)	S.5
Abbildung 2: Exogene Einflussfaktoren auf die Harnsäureplasmakonzentration, modifiziert nach Pascart et al. (37)	S.8
Abbildung 3: Formel für die endogene Kreatininclearance, modifiziert nach Herold et al. (77)	S.15
Abbildung 4: Harnsäurekonzentration in Abhängigkeit von Altersdekaden und Geschlecht mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwert (gelbe Linie), Median (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt) Das obere Ende der Box zeigt die 3. Quartile an, unter der 75% aller Werte liegen. Das untere Ende der Box zeigt wiederum 1. Quartile an, unter der 25% aller Werte liegen. Die Whisker zeigen den Minimal- und Maximalwert an. Entspricht ein Wert dem mehr als 1,5-fachen der Box, ist er als Ausreißer dargestellt.	S.28
Abbildung 5: Harnsäurekonzentration in Abhängigkeit vom Geschlecht mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt)	S.30
Abbildung 6: Harnsäurekonzentrationen bezogen auf das Geschlecht und aufgeteilt nach <u>Kreatinin</u> bereichen mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt)	S.31
Abbildung 7: Harnsäurekonzentrationen aller Probanden bezogen auf das Geschlecht und aufgeteilt nach den Kreatininbereichen zwischen 1,0-1,5 mg/dL mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt)	S.33
Abbildung 8: Harnsäurekonzentrationen in Abhängigkeit von Kreatinin in verschiedenen Altersgruppen bei weiblichen Probandinnen mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt)	S.34
Abbildung 9: Harnsäurekonzentrationen in Abhängigkeit von Kreatinin in verschiedenen Altersgruppen bei männlichen Probanden mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (Symbol für Punkt)	S.36

Abbildung 10: Harnsäurekonzentrationen aller Probanden abhängig von Geschlecht und nach den Jahren 2008-2019 aufgeteilt mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt)	S.38
Abbildung 11: Harnsäurekonzentrationen bezogen auf das Geschlecht und nach Monaten aufgeteilt mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (schwarzer Punkt)	S.40
Abbildung 12: Harnsäurekonzentrationen aller Probanden bezogen auf das Geschlecht und nach PLZ-Bereichen aufgeteilt mit Angabe der jeweiligen Probenanzahl (n). Gezeigt sind jeweils Mittelwerte (gelbe Linie), Mediane (schwarze Linie) und Spannweite (Symbol für Punkt)	S.42
Abbildung 13: Harnsäurekonzentrationen aller Probanden nach fünfstelligen Postleitzahlen aufgeteilt	S.44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der chronischen Nierenfunktionseinschränkung nach glomerulärer Filtrationsrate modifiziert nach KDIGO-Leitlinien 2012 (82)	S.14
Tabelle 2: Referenzwerte von Harnsäure (Angaben in mg/dL, Umrechnung $\text{mg/dL} \times 59,485 = \mu\text{mol/l}$) (2,3)	S.25
Tabelle 3: Einteilung und Interpretation verschiedener Kreatininbereiche in mg/dl Umrechnung: $\text{mg/dl} \times 88,4 = \mu\text{mol/l}$; $\text{mg/dl} \times 0,0884 = \text{mmol/l}$ (17,121)	S.26

8. Anhang

8.1. Tabelle 4: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Altersdekaden bei weiblichen Probanden	Seite 78
8.2. Tabelle 5: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Altersdekaden bei männlichen Probanden	Seite 78
8.3. Tabelle 6: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die weiblichen Altersgruppen	Seite 79
8.4. Tabelle 7: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die männlichen Altersgruppen	Seite 79
8.5. Abbildung 14: Darstellung der Geschlechterverteilung unter den verwendeten Proben	Seite 80
8.6. Tabelle 8: Aufteilung der Harnsäurewerte nach Geschlechtern	Seite 80
8.7. Tabelle 9: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Geschlechtern	Seite 80
8.8. Tabelle 10: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte in Prozentanteilen	Seite 80
8.9. Tabelle 11: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die Geschlechter	Seite 80
8.10. Tabelle 12: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Kreatininbereichen bei weiblichen Probandinnen	Seite 81
8.11. Tabelle 13: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Kreatininbereichen bei männlichen Probanden	Seite 81
8.12. Tabelle 14: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die Kreatininbereiche bei weiblichen Probandinnen	Seite 81
8.13. Tabelle 15: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die Kreatininbereiche bei männlichen Probanden	Seite 82
8.14. Tabelle 16: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Kreatininbereichen (1-1,5mg/dL) - bei weiblichen Probandinnen	Seite 82
8.15. Tabelle 17: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Kreatininbereichen (1-1,5mg/dL) - bei männlichen Probanden	Seite 82
8.16. Tabelle 18: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die Kreatininbereiche 1-1,5 bei weiblichen Probandinnen	Seite 83
8.17. Tabelle 19: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die Kreatininbereiche 1-1,5 bei männlichen Probanden	Seite 83
8.18. Tabelle 20: Harnsäuremittelwerte nach Kreatinin in verschiedenen Altersgruppen bei weiblichen Probandinnen	Seite 83
8.19. Tabelle 21: Harnsäuremittelwerte nach Kreatinin in verschiedenen Altersgruppen bei männlichen Probanden	Seite 85
8.20. Tabelle 22: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Jahren bei weiblichen Probandinnen	Seite 88
8.21. Tabelle 23: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Jahren - weiblich	Seite 89
8.22. Tabelle 24: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach Jahren bei weiblichen Probanden	Seite 89
8.23. Tabelle 25: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach Jahren bei den männlichen Probanden	Seite 90
8.24. Tabelle 26: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Monaten - weiblich	Seite 91
8.25. Tabelle 27: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Monaten - männlich	Seite 92
8.26. Tabelle 28: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach Monaten bei den weiblichen Probanden	Seite 93
8.27. Tabelle 29: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach Monaten bei den männlichen Probanden	Seite 94
8.28. Tabelle 30: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach PLZ - weiblich	Seite 94
8.29. Tabelle 31: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach PLZ - männlich	Seite 95
8.30. Tabelle 32: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach PLZ bei den weiblichen Probanden	Seite 96
8.31. Tabelle 33: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach PLZ bei den männlichen Probanden	Seite 96

8.1. Tabelle 4: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Altersdekaden bei weiblichen Probanden

Altersdekaden (in Jahren) - Weiblich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standard-abweichung (mg/dL)
1-10	3593	4,048	1,034
11-20	26431	4,367	1,041
21-30	43484	4,31	1,058
31-40	59338	4,289	1,069
41-50	89714	4,447	1,167
51-60	90677	4,918	1,315
61-70	66245	5,265	1,46
71-80	57236	5,66	1,778
81-90	28420	6,158	2,157
≥91	3890	6,434	2,407

8.2. Tabelle 5: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Altersdekaden bei männlichen Probanden

Altersdekaden (in Jahren) - Männlich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standard-abweichung (mg/dL)
1-10	4324	3,921	0,966
11-20	25894	5,703	1,278
21-30	55417	5,862	1,201
31-40	73870	5,929	1,248
41-50	114078	6,017	1,288
51-60	110773	6,133	1,367
61-70	71881	6,265	1,475
71-80	53333	6,413	1,675
81-90	16643	6,673	2,03
>90	1244	6,963	2,24

8.3. Tabelle 6: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die weiblichen Altersgruppen

Alter W	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
1-10										
11-20	<0,001									
21-30	<0,001	<0,001								
31-40	<0,001	<0,001	<0,001							
41-50	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001						
51-60	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001					
61-70	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001				
71-80	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001			
81-90	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		
≥91	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

p = >0,1

p = <0,1

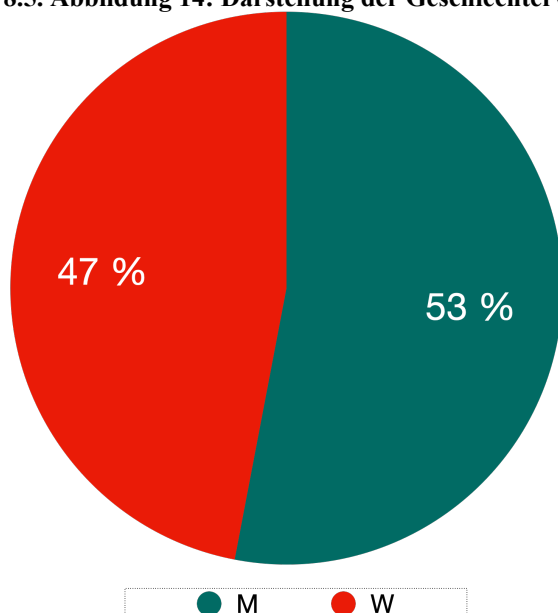
p = <0,01

p = <0,001

8.4. Tabelle 7: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die männlichen Altersgruppen

Alter M	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
1-10										
11-20	<0,001									
21-30	<0,001	<0,001								
31-40	<0,001	<0,001	<0,001							
41-50	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001						
51-60	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001					
61-70	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001				
71-80	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001			
81-90	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		
91-100	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

8.5. Abbildung 14: Darstellung der Geschlechterverteilung unter den verwendeten Proben



8.6. Tabelle 8: Aufteilung der Harnsäurewerte nach Geschlechtern

Geschlechter	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
weiblich	471384	4,881	1,508
männlich	531764	6,076	1,419

8.7. Tabelle 9: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Geschlechtern

	HS $\leq 6,7$ mg/dL	HS $\geq 6,8$ mg/dL	Summe
weiblich	425.034	46.350	471.384
männlich	385.145	146.619	531.764
Summe	810.179	192.969	1.003.148

8.8. Tabelle 10: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte in Prozentanteilen

	HS $\leq 6,7$ mg/dL (%)	HS $\geq 6,8$ mg/dL (%)	Summe (%)
weiblich	42	5	47
männlich	39	14	53
Summe	81	19	100

8.9. Tabelle 11: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die Geschlechter

Geschlechter	W
M	<0,001

8.10. Tabelle 12: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Kreatininbereichen bei weiblichen Probandinnen

Kreatininbereiche (mg/dL) - Weiblich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
<1	401160	4,674	1,241
1-1,5	35733	6,469	1,937
1,51-2,5	5679	8,455	2,653
≥2,51	1376	8,158	3,413

8.11. Tabelle 13: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Kreatininbereichen bei männlichen Probanden

Kreatininbereiche (mg/dL) - Männlich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
<1	350332	5,81	1,255
1-1,5	142600	6,49	1,396
1,51-2,5	10792	8,037	2,202
≥2,51	2533	8,075	2,937

8.12. Tabelle 14: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die Kreatininbereiche bei weiblichen Probandinnen

Kreatinin Weiblich	<1	1-1,5	1,51-2,5	≥2,51
<1				
1-1,5	<0,001			
1,51-2,5	<0,001	<0,001		
≥2,51	<0,001	<0,001	<0,001	

8.13. Tabelle 15: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die Kreatininbereiche bei männlichen Probanden

Kreatinin Männlich	<1	1-1,5	1,51-2,5	≥2,51
<1				
1-1,5	<0,001			
1,51-2,5	<0,001	<0,001		
≥2,51	<0,001	<0,001	0,007	

8.14. Tabelle 16: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Kreatininbereichen (1-1,5mg/dL) bei weiblichen Probandinnen

Kreatininbereiche (mg/dL) -weiblich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
1,0-1,1	18191	5,924	1,662
1,11-1,2	7845	6,59	1,855
1,21-1,3	4639	7,081	1,954
1,31-1,4	3032	7,569	2,157
1,41-1,5	2026	7,838	2,259

8.15. Tabelle 17: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Kreatininbereichen (1-1,5mg/dL) bei männlichen Probanden

Kreatininbereiche (mg/dL) -männlich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
1,0-1,1	80862	6,293	1,26
1,11-1,2	34054	6,538	1,374
1,21-1,3	15445	6,819	1,521
1,31-1,4	7780	7,14	1,691
1,41-1,5	4459	7,42	1,849

8.16. Tabelle 18: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die Kreatininbereiche 1-1,5 bei weiblichen Probandinnen

Kreatinin Weiblich	1-1,1	1,11-1,2	1,21-1,3	1,31-1,4	1,41-1,5
1-1,1					
1,11-1,2	<0,001				
1,21-1,3	<0,001	<0,001			
1,31-1,4	<0,001	<0,001	<0,001		
1,41-1,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

8.17. Tabelle 19: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test für die Kreatininbereiche 1-1,5 bei männlichen Probanden

Kreatinin Männlich	1-1,1	1,11-1,2	1,21-1,3	1,31-1,4	1,41-1,5
1-1,1					
1,11-1,2	<0,001				
1,21-1,3	<0,001	<0,001			
1,31-1,4	<0,001	<0,001	<0,001		
1,41-1,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

8.18. Tabelle 20: Harnsäuremittelwerte nach Kreatinin in verschiedenen Altersgruppen bei weiblichen Probandinnen

Altersdekaden (in Jahren) - Weiblich	Kreatininbereich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)
1-10	<1	3388	4,018
11-20	<1	25093	4,353
21-30	<1	40459	4,292
31-40	<1	54660	4,263
41-50	<1	81038	4,404
51-60	<1	79662	4,841
61-70	<1	54864	5,087

71-80	<1	41379	5,216
81-90	<1	16557	5,3
≥91	<1	2048	5,36
1-10	1-1,5	27	7,074
11-20	1-1,5	381	4,942
21-30	1-1,5	895	5,04
31-40	1-1,5	1294	5,045
41-50	1-1,5	2756	5,367
51-60	1-1,5	4231	5,995
61-70	1-1,5	6162	6,395
71-80	1-1,5	10285	6,802
81-90	1-1,5	8216	7,069
≥91	1-1,5	1279	7,177
1-10	1,51-2,5	6	8,533
11-20	1,51-2,5	8	8,25
21-30	1,51-2,5	36	7,842
31-40	1,51-2,5	80	7,676
41-50	1,51-2,5	190	7,823

51-60	1,51-2,5	348	7,938
61-70	1,51-2,5	645	8,176
71-80	1,51-2,5	1783	8,471
81-90	1,51-2,5	2135	8,64
≥91	1,51-2,5	415	8,826
1-10	≥2,51	1	5,3
11-20	≥2,51	7	8,171
21-30	≥2,51	18	7,4
31-40	≥2,51	50	6,456
41-50	≥2,51	133	7,443
51-60	≥2,51	195	7,272
61-70	≥2,51	196	7,612
71-80	≥2,51	364	7,922
81-90	≥2,51	352	9,361
≥91	≥2,51	56	10,579

8.19. Tabelle 21: Harnsäuremittelwerte nach Kreatinin in verschiedenen Altersgruppen bei männlichen Probanden

Altersdekaden (in Jahren) - Männlich	Kreatininbereich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)
1-10	<1	4097	3,9

11-20	<1	21811	5,625
21-30	<1	41207	5,762
31-40	<1	53867	5,807
41-50	<1	81022	5,86
51-60	<1	75361	5,92
61-70	<1	40606	5,902
71-80	<1	23916	5,787
81-90	<1	5293	5,601
≥91	<1	352	5,571
1-10	1-1,5	29	5,862
11-20	1-1,5	3354	6,185
21-30	1-1,5	12353	6,142
31-40	1-1,5	16623	6,248
41-50	1-1,5	26787	6,387
51-60	1-1,5	28182	6,56
61-70	1-1,5	24354	6,65
71-80	1-1,5	21652	6,695
81-90	1-1,5	7455	6,735

≥91	1-1,5	546	6,932
1-10	1,51-2,5	243	8,7
11-20	1,51-2,5	260	222
21-30	1,51-2,5	332	7,608
31-40	1,51-2,5	422	7,458
41-50	1,51-2,5	480	7,996
51-60	1,51-2,5	1089	8,041
61-70	1,51-2,5	2076	7,972
71-80	1,51-2,5	3897	8,045
81-90	1,51-2,5	2621	8,128
≥91	1,51-2,5	259	8,253
1-10	≥2,51	1	3,1
11-20	≥2,51	6	7,533
21-30	≥2,51	39	8,603
31-40	≥2,51	71	7,321
41-50	≥2,51	184	7,731
51-60	≥2,51	397	7,476
61-70	≥2,51	462	7,884

71-80	$\geq 2,51$	775	8,101
81-90	$\geq 2,51$	524	8,691
≥ 91	$\geq 2,51$	55	9,249

8.20. Tabelle 22: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Jahren bei weiblichen Probandinnen

Jahre - Weiblich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
2008	60746	5,092	1,596
2009	68819	4,924	1,526
2010	53270	4,845	1,498
2011	48158	4,799	1,448
2012	37683	4,801	1,473
2013	33842	4,829	1,49
2014	31739	4,853	1,488
2015	31996	4,859	1,497
2016	32904	4,912	1,503
2017	29684	4,905	1,493
2018	27039	4,828	1,486
2019	15504	4,639	1,446

8.21. Tabelle 23: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Jahren - weiblich

Jahre - Männlich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
2008	62078	6,201	1,478
2009	72020	6,056	1,416
2010	60257	6,014	1,398
2011	55655	6,036	1,39
2012	46415	6,033	1,38
2013	42323	6,092	1,391
2014	37812	6,101	1,406
2015	38908	6,074	1,399
2016	40670	6,146	1,423
2017	31966	6,154	1,464
2018	27644	6,032	1,453
2019	16016	5,818	1,422

8.22. Tabelle 24: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach Jahren bei weiblichen Probanden

2008 - 2019 W	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
2008												
2009	<0,00 1											

2010	<0,00 1	<0,00 1										
2011	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1									
2012	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,618								
2013	<0,00 1	<0,00 1	0,130	0,035	0,014							
2014	<0,00 1	<0,00 1	0,245	<0,00 1	<0,00 1	0,016						
2015	<0,00 1	<0,00 1	0,038	<0,00 1	<0,00 1	0,001	0,418					
2016	<0,00 1	0,994	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1				
2017	<0,00 1	0,323	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,374			
2018	<0,00 1	<0,00 1	0,189	0,041	0,018	0,931	0,030	0,003	<0,00 1	<0,00 1		
2019	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	

8.23. Tabelle 25: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach Jahren bei den männlichen Probanden

2008- 2019 M	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
2008												
2009	<0,00 1											

2010	<0,00 1	<0,00 1										
2011	<0,00 1	0,024	<0,00 1									
2012	<0,00 1	0,011	0,003	0,718								
2013	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1							
2014	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,412						
2015	<0,00 1	0,004	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,094	0,015					
2016	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1				
2017	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,627			
2018	<0,00 1	0,004	0,104	0,283	0,453	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1		
2019	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	

8.24. Tabelle 26: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Monaten - weiblich

Monate weiblich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
Januar	47504	4,89	1,516
Februar	43954	4,826	1,49
März	41080	4,836	1,501

April	41722	4,893	1,529
Mai	39420	4,885	1,491
Juni	38933	4,895	1,51
Juli	37202	4,959	1,545
August	34897	4,938	1,508
September	36035	4,898	1,501
Oktober	41028	4,901	1,497
November	42834	4,825	1,479
Dezember	26775	4,833	1,531

8.25. Tabelle 27: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach Monaten - männlich

Monate männlich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
Januar	56350	6,089	1,419
Februar	52966	6,037	1,383
März	48625	6,032	1,41
April	46121	6,075	1,421
Mai	42906	6,08	1,415
Juni	43059	6,108	1,438
Juli	40000	6,136	1,448
August	37903	6,155	1,45

September	39076	6,093	1,435
Oktober	43869	6,077	1,408
November	48405	6,036	1,398
Dezember	32484	6,008	1,414

8.26. Tabelle 28: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach Monaten bei den weiblichen Probanden

Jan- Dez W	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez
Jan												
Feb	<0,00 1											
Mär	<0,00 1	0,531										
Apr	0,942	<0,00 1	<0,00 1									
Mai	0,693	<0,00 1	<0,00 1	0,645								
Jun	0,382	<0,00 1	<0,00 1	0,358	0,646							
Jul	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1						
Aug	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,194					
Sep	0,164	<0,00 1	<0,00 1	0,154	0,336	0,613	<0,00 1	<0,00 1				

Okt	0,016	<0,00 1	<0,00 1	0,016	0,054	0,145	<0,00 1	<0,00 1	0,359			
Nov	<0,00 1	0,969	0,509	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1		
Dez	<0,00 1	0,335	0,137	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,348	

8.27. Tabelle 29: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach Monaten bei den männlichen Probanden

Jan- Dez M	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez
Jan												
Feb	<0,00 1											
Mär	<0,00 1	0,090										
Apr	0,126	<0,00 1	<0,00 1									
Mai	0,402	<0,00 1	<0,00 1	0,531								
Jun	0,038	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,007							
Jul	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,011						
Aug	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	0,048					
Sep	0,682	<0,00 1	<0,00 1	0,074	0,249	0,132	<0,00 1	<0,00 1				
Okt	0,335	<0,00 1	<0,00 1	0,604	0,910	0,004	<0,00 1	<0,00 1	0,204			
Nov	<0,00 1	0,380	0,424	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1		
Dez	<0,00 1	<0,00 1	0,013	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	

8.28. Tabelle 30: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach PLZ - weiblich

PLZ 1. Ziffer - weiblich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
0	1609	4,563	1,181
1	17805	4,865	1,536
2	393570	4,887	1,515

3	45035	4,899	1,492
4	9190	4,699	1,297
5	424	4,778	1,309
6	1639	4,199	1,105
7	337	4,723	1,437
8	519	4,564	1,008
9	1064	5,469	1,665

8.29. Tabelle 31: Aufteilung der Harnsäuremittelwerte nach PLZ - männlich

PLZ 1. Ziffer - männlich	Anzahl der Werte	Mittelwerte (mg/dL)	Standardabweichung (mg/dL)
0	15825	6,113	1,206
1	43713	6,007	1,297
2	368306	6,096	1,46
3	77463	6,04	1,356
4	22422	6,01	1,279
5	608	5,996	1,219
6	1242	5,156	1,518
7	266	5,901	1,464
8	406	5,84	1,13
9	1283	6,463	1,574

8.30. Tabelle 32: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach PLZ bei den weiblichen Probanden

PLZ W	P0	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
P0										
P1	<0,001									
P2	<0,001	<0,001								
P3	<0,001	<0,001	0,001							
P4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001						
P5	0,011	0,548	0,233	0,126	0,388					
P6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001				
P7	0,170	0,137	0,043	0,021	0,841	0,472	<0,001			
P8	0,388	0,003	<0,001	<0,001	0,187	0,110	<0,001	0,538		
P9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

8.31. Tabelle 33: P-Werte nach Mann-Whitney Rank Sum Test nach PLZ bei den männlichen Probanden

PLZ M	P0	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
P0										
P1	<0,001									
P2	<0,001	<0,001								
P3	<0,001	<0,001	<0,001							
P4	<0,001	0,184	<0,001	0,185						
P5	0,024	0,774	0,263	0,807	1,000					
P6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001				
P7	0,003	0,156	0,029	0,087	0,118	0,184	<0,001			
P8	<0,001	0,024	<0,001	0,008	0,012	0,044	<0,001	0,902		
P9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

9. Ethikanzeige



Im Focus des Lebens
Universität zu Lübeck

Medizinische Klinik I
Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Ethikkommission der Universität zu Lübeck
Herr Prof. Dr. med. A. Katalinic
Vorsitzender der Ethikkommission

z.Hd. Frau Janine Erdmann
Ratzeburger Allee 160, Haus 2
23538 Lübeck

Medizinische Klinik I

Direktor: Prof. Dr. med. H. Lehnert

Prof Dr. med. Jan Kramer
Tel.: +49 (0)163 580 3834
j.kramer@ladr.de

Postadresse:

LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen
persönlich Herrn Prof. Dr. J. Kramer
Lauenburger Str. 67
21502 Geesthacht

15.12.2018

Nachrichtlich: Herrn Prof. Dr. med. H. Lehnert, Direktor der Medizinischen Klinik I, Herrn Dr. Stephan Werth

Betreff: Anzeige einer epidemiologischen Datenanalyse „Harnsäure“ als Kooperation mit Herrn Dr. Stephan Werth, Medizinische Klinik I

Sehr geehrte Frau Erdmann,
Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Katalinic,
sehr geehrte Mitglieder der Ethikkommission,

hiermit zeige ich eine epidemiologische retrospektive Datenanalyse bei der Ethikkommission an. Ich kooperiere bei der Datenauswertung mit meinem Institut LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen in Geesthacht sowie Herrn Dr. Stephan Werth, Medizinische Klinik I.

Die Datenanalyse soll im Rahmen einer Promotionsarbeit an der Universität zu Lübeck erfolgen. Bei der wissenschaftlichen Arbeit soll es sich um eine statistisch retrospektive Arbeit handeln, welche sich mit dem Krankheitsbild der Hyperurikämie beschäftigt. Diese stellt nach heutigem Wissensstand einen wichtigen Risikofaktor für verschiedenste Krankheitsbilder dar, wie zum Beispiel für das sogenannte metabolische Syndrom. Im Rahmen der Arbeit soll festgestellt werden, wie häufig labordiagnostisch nach PLZ-Regionen, alters- und Geschlechts-bezogen eine Hyperurikämie diagnostiziert werden kann. Weiterhin erfolgt unter Mitbeurteilung des renalen Retentionsparameters Kreatinin eine Bewertung der Nierenfunktion. Betrachtet werden u.a. die Fragestellungen, wie häufig bei Patienten mit Hyperurikämie eine gleichzeitige Erhöhung von CRP und Leukozyten als Entzündungsparameter einhergehen; ebenfalls untersucht werden soll ein möglicher Zusam-

menhang z.B. mit der Erhöhung des Herzinsuffizienz-Biomarkers NTproBNP sowie des kardialen Risikomarker hs-Troponin T.

Anhand einer retrospektiven Auswertung anonymer Daten soll die Verteilung der der genannten Laborwerte zum Referenzbereich ausgewertet werden sowie auch die Altersverteilung und Geschlechtsverteilung der Analyseergebnisse der LADR Routinelabore ausgewertet werden. Weiterhin ist vorgesehen in Bezug auf die Bevölkerungsdichte und Einsenderdichte eine Analyse PLZ-bezogen durchzuführen, wie häufig z.B. im ländlichen gegen städtisches Umfeld die Werte erhoben werden oder ob es weitere regionale Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit pathologischer Ergebnisse der genannten Laborparameter gibt.

Ich selbst bin neben meiner Tätigkeit in oben genanntem LADR MVZ auch wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Klinik I und seit meiner Habilitation im Jahr 2008 auch Mitglied des Lehrkörpers der Universität zu Lübeck. Seit 2014 führe ich meine Forschungstätigkeit und Lehre an der Universität zu Lübeck im Rahmen einer außerplanmäßigen Professur durch.

Im Rahmen der täglichen Laborroutine des LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen werden von Kolleginnen und Kollegen aus den niedergelassenen und stationären Bereich regelmäßig die Bestimmung auch von Parametern der Diabetologie mittels Anforderungs- bzw. Überweisungsschein angefordert (siehe Abb. 1, links). Die eingesendeten Materialien werden in der Routine mit einem Barcode und einer 10-stelligen Nummer versehen, die allein keine Patientenidentifikation ermöglicht. Eine Zuordnung des Patienten zum Untersuchungsmaterial wird in den Routinevorgängen der elektronischen Datenverarbeitung (EDV) über den Überweisungs-/Anforderungsschein erreicht. Dieser in der Routine eines niedergelassenen Labors vorgeschriebene Überweisungsschein trägt einen Barcode mit einer Nummer, die identisch zu der Nummer auf dem Probenröhrchen ist.

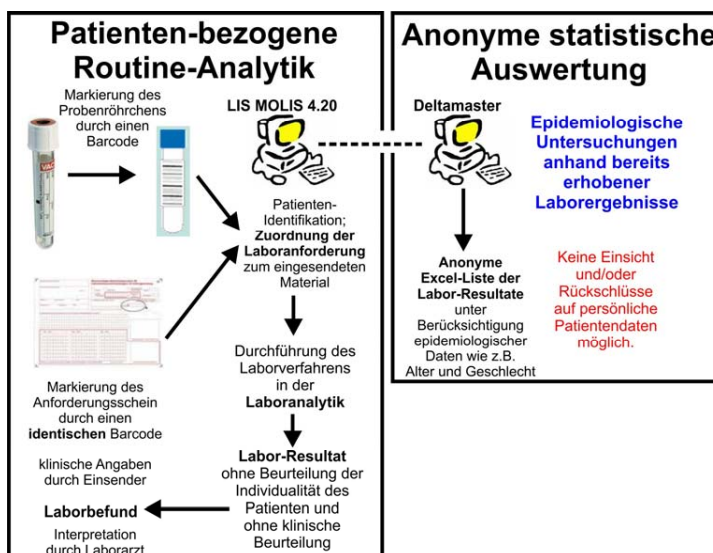


Abbildung 1: Labormedizinische Analytik und epidemiologische Datenauswertung im LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen unter Beachtung des Datenschutzes des Patienten. Hierbei werden in der Routine-Analytik nur Laborverfahren durchgeführt, die im Einverständnis des Patienten auch durch den behandelnden Arzt mittels eines Überweisungsscheins angefordert wurden. Die epidemiologische statistische Auswertung der Daten erfolgt retrospektiv und anonym.

Die Laboranalytik im akkreditierten LADR MVZ Dr. Kramer & Kollegen erfolgt unter Beachtung der für medizinische Laboratorien geltenden Richtlinien, wie z.B. den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK). Die Labor-Resultate werden in der Laborinformationssoftware (LIS) MOLIS der Firma Compugroup (CGM) unter Wahrung des geltenden Datenschutzes gemäß den geltenden Richtlinien für medizinische Laboratorien gespeichert. In Verbindung mit der laborärztlichen Interpretation sowie Kommentierung entsteht in der LIS der Routine-Laborbefund, der an den anfordernden Arzt/Kliniker umgehend übermittelt wird. Das Probenmaterial wird in der Routine 5-7 Arbeitstage gekühlt aufbewahrt und letztendlich dann verworfen. Bei besonderen Ergebniskonstellationen wird das Material in der Routine für ggfs. anstehende Folgeuntersuchungen eingefroren. Diese Routine wird im Labor unabhängig von der angezeigten Studie durchgeführt.

Aus der LIS kann über ein Statistikprogramm (Deltamaster der Firma Bissantz) anhand einer Abfrage eine letztendlich anonyme Liste in Excel-Format (Fa. Microsoft) generiert werden (Abb. 1, rechts), welche die Resultate z.B. sortiert nach Verfahrensbezeichnungen und Alter sowie Geschlecht und PLZ enthält. Eine Zuordnung der anonymisierten Resultate anhand der letztlich entstehenden Excel-Liste durch Abfrage aus dem LIS bzw. Deltamaster zu den persönlichen Patientendaten ist nicht möglich.

In der Analyse sollen epidemiologisch Labordaten, die seit dem Jahr 2008 bis aktuell erhoben wurden, retrospektiv analysiert werden. Da es sich um eine epidemiologische Fragestellung in einer retrospektiven Studie handelt und Patientenrechte und Datenschutz zu keinem Zeitpunkt der Studie verletzt werden, ist aus meiner Sicht die vorgestellte Datenanalyse ethisch ohne Probleme durchführbar.

Aufgrund auch der bereits bestätigenden Auskunft im Rahmen vorheriger ähnlicher von mir durchgeführter Studien gehe ich davon aus, dass das geschilderte Promotionsprojekt unter ethischen Gesichtspunkten lediglich anzeigepflichtig ist. Dieser Anzeigepflicht möchte ich hiermit bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck nachkommen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen,


Prof. Dr. med. Jan Kramer
Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Medizinische Klinik I

(bitte beachten Sie die oben von mir separat angegebene Postadresse rechts oben auf der ersten Seite dieses Schreibens)

10. Danksagungen

Istud, quod tu summum putas, gradus est - Seneca

Gerade zu Anfang dieses Projektes wirkte die auf mich zukommende Arbeit wie ein schwer erklimmbarer Gipfel, dessen Bewältigung mir durch einige wichtige Personen ermöglicht wurde, denen ich hiermit meinen besonderen Dank ausrichten möchte.

An erster Stelle möchte ich Herr Prof. Dr. Jan Kramer danken, der die Grundlage dieser wissenschaftlichen Arbeit legte, indem er mir die Erarbeitung dieses Themas anhand der in seinem Labor gewonnenen Daten ermöglichte. Vielen Dank für Ihre Zuverlässigkeit und die Möglichkeit, mich stets an Sie wenden zu können.

Ebenfalls bedanke ich mich herzlich bei seinen Mitarbeitern des LADR GmbH MVZ Dr. Kramer und Kollegen, durch die die Daten meiner Promotionsarbeit zustande gekommen sind.

Zudem möchte ich Herr Dr. Stephan Werth für seine andauernde Betreuung danken. Unsere Zusammenarbeit bestand stets in einem Dialog, bei dem ich sowohl auf seinen wertvollen Denkansätzen aufzubauen, als auch eigene Ideen einzubringen konnte. Vielen Dank für die aufrichtige Kritik, auf die ich stets größten Wert bei der Verfassung meiner ersten wissenschaftlichen Arbeit legte.

An letzter Stelle möchte ich meinen Eltern danken, ohne die es mir nicht möglich gewesen wäre, zu dieser wichtigen Karriereetappe zu gelangen. Ohne euch wäre mir dieser Lebensweg nicht möglich gewesen. Ich bin unglaublich dankbar und stolz, euch als meine Eltern zu haben.