

Aus dem Bereich für Nephrologie, Dialyse und Hochdruckkrankheiten
(Bereichsleiterin: Frau Prof. Dr. med. Sylvia Stracke, MME)

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A
der Universitätsmedizin Greifswald
(Klinikdirektor: Herr Prof. Dr. med. Markus M. Lerch)

**Einfluss der Serumharnsäure auf die Nierenfunktion (eGFR, ACR) in der
Allgemeinbevölkerung über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren
(Study of Health in Pomerania)**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
Greifswald
2019

vorgelegt von:
Ildikó Tóth
geboren am 24.02.1978
in Schkeuditz

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Sylvia Stracke, Greifswald

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Girndt, Halle

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A

Tag der Disputation: 13.07.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung	12
1.1 Serumharnsäure, Niere und assoziierte Erkrankungen.....	12
1.1.1 Pathophysiologie der Hyperurikämie	12
1.1.2 Rolle der Nieren bei der Hyperurikämie.....	13
1.2 Hyperurikämie und Nierenfunktion – was ist Henne und was ist Ei?.....	15
1.2.1 Kein Einfluss der Serumharnsäure auf die Nierenfunktion	16
1.2.2 Einfluss der Serumharnsäure auf die Nierenfunktion	16
1.2.3 Einfluss von Xanthinoxidasehemmern auf die Nierenfunktion.....	16
1.2.4 Einfluss anderer, nicht Gicht-bezogener Medikamente auf die Serumharnsäure	17
1.2.5 Schmerzmittel zur Behandlung der Gicht	17
1.3 Aktuelle Erkenntnisse wie eine Hyperurikämie zu renalen Schäden beitragen kann.....	19
1.4 Definition und Prävalenzen.....	20
1.4.1 Definition der Nierenfunktion und der Änderung derselben.....	20
1.4.2 CKD Prävalenz in Deutschland	22
1.4.3 Definition und Prävalenz der Hyperurikämie und Gicht in Deutschland ..	23
1.5 Fragestellung	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign und Probandenkollektiv.....	25
2.2 Datenerhebung	27
2.3 Phänotyp Hyperurikämie	29
2.4 Statistische Methoden	30
2.4.1 Imputation fehlender Daten	30
2.4.2 Darstellung der Daten.....	30
2.4.3 Modellbildung.....	31
2.4.4 Random Slope Random Intercept Modell.....	33
3 Ergebnisse	36

3.1	Vergleiche der Baselinecharakteristika.....	36
3.2	Deskriptive Ergebnisse	40
3.2.1	Deskriptive Ergebnisse Serumharnsäure	40
3.2.2	Deskriptive Ergebnisse eGFR im Kontext Phänotyp Hyperurikämie und erhöhte Serumharnsäure	48
3.2.3	Deskriptive Ergebnisse ACR im Kontext Phänotyp Hyperurikämie und erhöhte Serumharnsäure	51
3.3	Ergebnisse des Modells.....	54
3.3.1	Gemischtes Modell für Exposition Serumharnsäure und Zielgröße glomeruläre Filtrationsrate	54
3.3.2	Gemischtes Modell für die Zielgröße Albumin-Kreatinin-Verhältnis	58
4	Diskussion.....	61
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	61
4.2	Diskussion der deskriptiven Ergebnisse	61
4.2.1	Prävalenz chronische Nierenerkrankung in SHIP-0	61
4.2.2	Prävalenz Hyperurikämie und Gicht in SHIP-0.....	63
4.3	Diskussion der Ergebnisse im Modell.....	65
4.3.1	Modell eGFR über die Zeit.....	65
4.3.2	Modell eGFR und Serumharnsäure in unterschiedlichen Höhen über die Zeit	66
4.3.3	Modell eGFR und Phänotyp Hyperurikämie über die Zeit	70
4.3.4	Modell ACR, Modell ACR und Phänotyp Hyperurikämie und Modell Serumharnsäure in unterschiedlichen Höhen über die Zeit	72
4.4	Diskussion der Methoden	73
4.4.1	Diskussion von SHIP	73
4.4.2	Diskussion der statistischen Methoden	73
5	Zusammenfassung.....	78
	Literaturverzeichnis.....	80
	Anhang	90
	Eidesstattliche Erklärung	97
	Danksagung.....	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Zeiträume und Probandenanzahl von SHIP-0 bis SHIP-3	26
Tabelle 2.	Charakterisierung der gesamten Studienpopulation (n = 4042) sowie der Probanden mit validen eGFR Werten von SHIP-0 bis SHIP-3 (n = 1476). Ergebnisse kategorischer Variablen (,(%)' hinter Variablenname) sind als Prozentsätze und 95% Konfidenzintervall und kontinuierliche Variablen als Median und Interquartilsabstand dargestellt	36
Tabelle 3.	Serumharnsäure ($\mu\text{mol/l}$): Anzahl Beobachtungen (n) sowie Mittelwert und 95% Konfidenzintervall pro Studienwelle nach konstant eingehaltener Gruppierung in SHIP-0.....	46
Tabelle 4.	Serumharnsäure: Zu den Längsschnittgraphiken zugehörigen P-Werte der Vergleiche der betrachteten Gruppen innerhalb einer Welle sowie über den Gesamtzeitraum hinweg.....	48
Tabelle 5.	eGFR ^a (ml/min): Anzahl Beobachtungen (n) sowie Mittelwert und 95% Konfidenzintervall pro Studienwelle nach konstant eingehaltener Gruppierung in SHIP-0	49
Tabelle 6.	eGFR: Zu den Längsschnittgraphiken zugehörigen P-Werte der Vergleiche der betrachteten Gruppen innerhalb einer Welle sowie über den Gesamtzeitraum hinweg.....	51
Tabelle 7.	ACR ^a (mg/g): Anzahl Beobachtungen (n) sowie Median und Interquartilsabstand (IQA) pro Studienwelle nach konstant eingehaltener Gruppierung in SHIP-0	52
Tabelle 8.	ACR: Zu den Längsschnittgraphiken zugehörigen P-Werte der Vergleiche der betrachteten Gruppen innerhalb einer Welle sowie über den Gesamtzeitraum hinweg.....	54
Tabelle 9.	Prozentsatz fehlender Werte der Zielgröße eGFR und Confounder pro Welle.....	54
Tabelle 10.	Effektschätzer des Random Intercept und Slope Modells für die Veränderung der eGFR pro Jahr nach Adjustierung für Alter (zentriert auf 50 Jahre) und Geschlecht (4.036 Gruppen; 11.015 Beobachtungen)	55
Tabelle 11.	Prozentsatz fehlender Werte der Zielgröße ACR und Confounder pro Welle.....	58

Tabelle 12. Effektschätzer des Random Intercept und Slope Modells für die Veränderung der ACR pro Jahr nach Adjustierung für Alter (zentriert auf 50 Jahre) und Geschlecht (4.036 Gruppen; 11.015 Beobachtungen).	59
Tabelle 13. Zielgröße eGFR (ml/min) stratifiziert nach Altersgruppen: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle pro Jahr seit Baseline (Jahr 0) (11.015 Beobachtungen von 4.036) *	90
Tabelle 14. Zielgröße eGFR (ml/min) stratifiziert nach Hyperurikämie: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle pro Jahr seit Baseline (Jahr 0) (10.524 Beobachtungen von 3.927 Probanden)*	91
Tabelle 15. Zielgröße eGFR (ml/min) stratifiziert nach Serumharnsäure: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle pro Jahr seit Baseline (Jahr 0). (10.524 Beobachtungen von 3.927 Probanden)*	92
Tabelle 16. Zielgröße ACR logarithmiert (mg/g) stratifiziert nach Altersgruppen: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle pro Jahr seit Baseline (Jahr 0). Adjustiert für Geschlecht (11.015 Beobachtungen von 4.036 Probanden)	93
Tabelle 17. Zielgröße ACR entlogarithmiert (mg/g) stratifiziert nach der Alterskategorien: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle pro Jahr seit Baseline (Jahr 0). Adjustiert für Geschlecht (11.015 Beobachtungen von 4.036 Probanden)	94
Tabelle 18. Zielgröße ACR <i>logarithmiert</i> (mg/g) stratifiziert nach Hyperurikämie: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle (10.507 Beobachtungen von 3.927 Probanden)*	95
Tabelle 19. Zielgröße ACR <i>entlogarithmiert</i> (mg/g) stratifiziert nach Hyperurikämie: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle (10.507 Beobachtungen von 3.927 Probanden)*	96

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.	Stadieneinteilung der CKD nach KDIGO 2009 (Levey et al. 2011)	22
Abbildung 2.	a) Ein Confounder ist assoziiert mit dem Exposure (E) und Outcome (O) ohne auf dem kausalen Pfad zu liegen, b) ein Mediator liegt auf dem kausalen Pfad zwischen E und O, c) ein Collider ist eine Folge von E und O.....	32
Abbildung 3.	Kausaldiagramm (DAG) zum Einfluss der Serumharnsäure als kontinuierliche Variable auf die Nierenfunktion mit möglichen Confoundern	33
Abbildung 4.	Erläuterung des Random Intercept Random Slope Modells anhand des Abfalls der eGFR im Zeitverlauf gruppiert nach der Serumharnsäure.....	34
Abbildung 5.	Hypothetisch mögliche Grafenverläufe der eGFR bei Patienten mit unterschiedlichen Serumharnsäurekonzentrationen zu SHIP-0, welche eine Analyse durch das Random Intercept Random Slope Modell zulässt	35
Abbildung 6.	Serumharnsäure stratifiziert nach Altersgruppe im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub).....	41
Abbildung 7.	Serumharnsäure stratifiziert nach Geschlecht im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub).....	41
Abbildung 8.	Serumharnsäure stratifiziert nach Schulbildung im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub).....	41
Abbildung 9.	Serumharnsäure stratifiziert nach Diabetes im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub).....	42
Abbildung 10.	Serumharnsäure stratifiziert nach BMI im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub); Kategorien: hoch: > 30 kg/m ² ; mittel: 25 - 30 kg/m ² ; niedrig: < 25 kg/m ²	42
Abbildung 11.	Serumharnsäure stratifiziert nach Phänotyp Hypertonie im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)	43
Abbildung 12.	Serumharnsäure stratifiziert nach Hyperlipidämie im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub).....	43
Abbildung 13.	Serumharnsäure stratifiziert nach metabolischem Syndrom im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)	43

Abbildung 14. Serumharnsäure stratifiziert nach Raucherstatus im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub).....	44
Abbildung 15. Serumharnsäure stratifiziert nach problematischen Alkoholkonsum im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub).....	44
Abbildung 16. Serumharnsäure stratifiziert nach Phänotyp Hyperurikämie im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)	45
Abbildung 17. erhöhte Serumharnsäure im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)	45
Abbildung 18. eGFR stratifiziert nach Phänotyp Gicht im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub).....	48
Abbildung 19. eGFR stratifiziert nach Hyperurikämie im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)	48
Abbildung 20. ACR stratifiziert nach Phänotyp Hyperurikämie im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub).....	51
Abbildung 21. ACR stratifiziert nach erhöhten Serumharnsäurewerten im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)	51
Abbildung 22. Zielgröße eGFR: Marginsplot der Interaktion „Alter“ und „Zeit seit Basisuntersuchung“ (4.036 Gruppen; 11.015 Beobachtungen). Adjustiert für Geschlecht.....	55
Abbildung 23. Zielgröße eGFR: Marginsplot der Interaktion „Phänotyp Hyperurikämie“ und „Zeit seit Basisuntersuchung“ a) mit und b) ohne Adjustierung für Alter zu SHIP-0 (3.927 Gruppen; 10.524 Beobachtungen). Adjustiert für Geschlecht, Schulbildung, Partnerschaft, Einkommen, Ernährung, LDL, BMI und Alkohol.....	56
Abbildung 24. Zielgröße eGFR: Marginsplot der Interaktion Serumharnsäure ($\mu\text{mol/l}$) und „Zeit seit Basisuntersuchung“ a) mit und b) ohne Adjustierung für Alter zu SHIP-0 (3927 Gruppen; 10.524 Beobachtungen). Adjustierung für Geschlecht, Schulbildung, Partnerschaft, Einkommen, Ernährung, LDL, BMI und Alkohol.....	57
Abbildung 25. Zielgröße eGFR: Histogramm standardisierter Residuen für die Exposition a) „Phänotyp Hyperurikämie“ (3.927 Gruppen; 10.524 Beobachtungen) und b) „Serumharnsäure“ (3927 Gruppen; 10.524 Beobachtungen)	57
Abbildung 26. Zielgröße ACR: Marginsplot für verschiedene Altersgruppen zu	

Baseline (11.015 Beobachtungen von 4.036). Adjustierung für Geschlecht.....	59
Abbildung 27. Zielgröße ACR: Marginsplot der Interaktion „Phänotyp Hyperurikämie“ und „Zeit seit Basisuntersuchung“ a) mit und b) ohne Adjustierung für Alter zu SHIP-0 (10.507 Beobachtungen von 3.927 Probanden). Adjustierung für Geschlecht, Schulbildung, Partnerschaft, Einkommen, Ernährung, LDL, BMI und Alkohol.....	60
Abbildung 28. Zielgröße ACR: a) Histogramm standardisierter Residuen für den Risikofaktor „Hyperurikämie“ (n = 10.507 Beobachtungen von 3.927 Probanden) und b) Streudiagramm prädizierter Werte und standardisierter Residuen.....	60

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio
AIC	Akaikes Informationskriterium
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification
ATP	Adenosintriphosphat
BIC	Bayesianisches Informationskriterium
BIS	Berlin Initiative Study
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COX-2	Cyclooxygenase-2
DAG	Directed Acyclic Graph (deutsch: Kausaldiagramm)
DBP	Diastolic blood pressure
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
eGFR	geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate
et al.	et alii
etc.	et cetera
exp	Exponentialfunktion
FAVORIT-Studie	Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation
GWAS	genome-wide association study
HR	Hazard Ratio
IDMS	isotope dilution mass spectrometry
IL-1b	Interleukin1-beta
iNOS-NO	inducible nitric oxide synthase
IQA	Interquartilabstand

KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KI	95% Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
lb	lower boarder (unterer Grenzwert)
N	number
ns	nicht signifikant
NADPH	Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosphat Hydrogen
NF- κ B	nucler factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NLRP3	Nucleotide-binding domain (NOD)-like receptor protein 3
NSAR	Nicht-steroidale-Antirheumatika
p-Wert	Signifikanzwert (<i>englisch</i> „p“ von <i>probability</i>)
RAS	Renin-Angiotensin-System
RI	Random Intercept
RIS	Random Intercept und Slope
RNA	Ribonucleic acid
SBP	Systolic blood pressure
SHIP	Study of Health in Pomerania
TLR4	Toll-like-Receptor 4
u.a.	unter anderem
ub	upper boarder (oberer Grenzwert)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Serumharnsäure, Niere und assoziierte Erkrankungen

Gicht ist die bekannteste Manifestation einer symptomatischen Hyperurikämie und einer der häufigsten Gründe für inflammatorische Gelenkerkrankungen. Gichtarthritis ist charakterisiert durch starke und stärkste Schmerzen in den betroffenen Gelenken – oft als Monarthritis, oft im Großzehengrundgelenk als Podagra, aber auch in allen anderen Gelenken vorkommend – begleitet von Rötung, Überwärmung und Schwellung. Gichtarthritis ist seit mindestens 2640 v. Chr. bekannt und wurde in ägyptischen medizinischen Papyri als schmerzhaft geschwollene Zehenerkrankung dokumentiert (Nuki et al., 2006). Die inflammatorischen Manifestationen der Gicht werden durch Ablagerungen von Natrium-Urat-Kristallen in verschiedenen Geweben verursacht. Hyperurikämie im Serum prädisponiert für die Gichterkrankung und ist assoziiert mit weiteren Erkrankungen wie Diabetes, metabolisches Syndrom Bluthochdruck, Nierenerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen und mit einer erhöhten Gesamtmortalität (Zhu et al., 2012). Die Rolle der Hyperurikämie bei und für Nierenerkrankungen ist von besonderer Wichtigkeit, weil viele große, prospektive Studien Assoziationen zwischen Serumharnsäure und Nierenfunktion aufgezeigt haben (Jalal et al., 2013). Hierunter ist eine Studie an 177.570 Probanden, die für mehr als 25 Jahre beobachtet wurden und die eine unabhängige Assoziation von erhöhter Serumharnsäure und terminaler Niereninsuffizienz – also Dialysepflichtigkeit – zeigte (Hsu et al., 2009). Dies gilt unabhängig von der bekannten Assoziation zwischen Hyperurikämie und Nierensteinen – sowohl Urat-Steinen als auch Calcium-Oxalat-Steinen (Curhan et al., 2007).

1.1.1 Pathophysiologie der Hyperurikämie

Die Serumharnsäure entsteht durch Abbau von endogenen Purinen, nur zu einem Drittel durch den Abbau von Nahrungs-Purinen (Jalal et al., 2016). Purine sind wichtige Komponenten von DNA, RNA, ATP und anderen kritischen Elementen in jeder Zelle. Sie sind beteiligt bei der Neurotransmission und bei der Regulation von kardiovaskulären und zentralnervösen Systemfunktionen. Im menschlichen Organismus finden sich im Vergleich mit allen anderen Organismen unseres Planeten die höchsten Serumharnsäurewerte. In den meisten Säugetieren wird die Serumharnsäure durch das Enzym Uricase zu Allantoin konvertiert, ein

wasserlösliches Produkt, welches komplett über den Urin ausgeschieden wird. Im Gegensatz dazu haben Menschen keine Uricase und im menschlichen Organismus ist Serumharnsäure bereits das Endprodukt des Purinmetabolismus. Der Verlust der Uricase in Primaten war das Ergebnis von Mutationen, welche evolutionär auftraten und das Enzym nicht-funktional hinterließen (Jalal et al., 2016). Die charakteristische Kristallformation und Aggregation in Gelenken, Weichteilgeweben und Organen wie die Nieren sind das Ergebnis langfristig erhöhter Serumharnsäure > 6.8 mg/dl (404 µmol/l). Dies ist die Löslichkeitsgrenze der Serumharnsäure bei 37 °C und pH 7,40 (Martillo et al., 2014). Gesunde Individuen haben Serumharnsäurewerte zwischen 4,0 mg/dl (238 µmol/l) und 6,8 mg/dl (404 µmol/l) bei einem Gesamtharnsäurepool im Körper von ca. 1000 mg bzw. 59,5 mmol Serumharnsäure.

1.1.2 Rolle der Nieren bei der Hyperurikämie

Hyperurikämie ist das Ergebnis einer verschobenen Urat-Homöostase. Diese wird primär durch die Balance zwischen Re-Absorption und Sekretion in den Nieren aufrechterhalten. Etwa zwei Drittel der Serumharnsäure, die im Menschen produziert wird, wird über die Nieren ausgeschieden. Das letzte Drittel wird über intestinale Uricolyse eliminiert (Jalal et al., 2016). In den Nieren erfolgt die Serumharnsäure-Elimination über vier Prozesse: glomeruläre Filtration, tubuläre Re-Absorption, tubuläre Sekretion in den Urin und postsekretorische Resorption. Natrium-Urat ist aufgrund seiner geringen Größe und geringen Eiweißbindung frei glomerulär filtrierbar in den Tubulusapparat. Der proximale Tubulus ist hauptverantwortlich für den Urat-Transport und somit auch die Urat-Reabsorption. Bei gesunden Personen werden ca. 5-10 % des filtrierte Urats mit dem Urin ausgeschieden – dieser Wert variiert sowohl bei Änderungen der exogenen als auch der endogenen Urat-Menge. Gichtanfälle werden vor allem über exogene Faktoren wie z.B. Alkoholexzesse, erhöhte Fructosezufuhr oder auch durch Fasten (Konkurrenz der Fettstoffwechselabbauprodukte und der Serumharnsäure am gleichen Transportsystem in den Nieren) ausgelöst. Hyperurikämie an sich ist allerdings zu einem Teil auch genetisch determiniert. In einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) an > 140.000 Personen wurden 18 Loci gefunden, die mit der Serumharnsäure assoziiert waren (Köttgen et al., 2013). Die Mehrzahl dieser Loci enthielt Gene des renalen Urat-Transportsystems. Obwohl die Serumharnsäure in den Nieren sowohl tubulär sezerniert als auch reabsorbiert wird, ist die resorptive Funktion

der Tubuli der Hauptmechanismus der renalen Serumharnsäure-Elimination. In der apikalen (luminalen, dem Urin zugewandten) Seite des proximalen Tubulus finden sich die meisten Urat-Transporter für die Reabsorption. Der bekannteste Vertreter ist der Urat-Transporter 1 (URAT1), welcher ein Urat/Anionen-Austauscher ist und vom SLC22A12 Gen („solute carrier gene family 22, 12 th member“) kodiert wird. URAT1 transportiert Urat aus dem glomerulären Ultrafiltrat zurück in das Zytosol der epithelialen proximalen Tubuluszelle. Eine loss-of-function-Mutation des URAT1 führt zu reduziertem Rücktransport des Urats ins Blut und findet sich bei Familien mit renaler Hypourikämie (Serumharnsäurewerte ≤ 2 mg/dl [≤ 119 $\mu\text{mol/l}$]) (Ichida et al., 2004). Urikosurika wie Benzbromaron und Probenecid, aber auch Losartan, hemmen URAT1 und senken so die Serumharnsäure (Jalal et al., 2016). Weitere Urat-Transporter sind GLUT9 (Glucose transporter 9), OAT4 (Organic anion transporter) und OAT10. GLUT9 - eigentlich ein Fruktosetransporter - wird im proximalen Tubulus vor allem an der basolateralen, dem Blut zugewandten Seite und zu einem geringeren Anteil an der apikalen Membran exprimiert und von SLC2A9 kodiert. Bis zu 5 % der ungleich hohen Serumharnsäurewerte gesunder Menschen sind durch Polymorphismen im SLC2A9 Gen bedingt (Vitart et al., 2008). Loss-of-function Mutationen von GLUT9 führen zu einer stärkeren Hypourikämie als loss-of-function Mutationen von URAT1. OAT4 und OAT10 werden wiederum an der apikalen Seite des proximalen Tubulus exprimiert. Ihre Funktionsweise ist noch nicht so klar erforscht. NPT1 (SLC17A1/NaPi-1) und NPT4 (SLC17A3) (Natrium-Phosphat-Transporter) liegen ebenfalls an der apikalen Membran der proximalen Tubuluszelle und sezernieren neben organischen Anionen Serumharnsäure in die proximalen Tubuli. Sie gehören der SLC 17 Transporterfamilie an, die soweit der aktuelle Wissensstand besagt, aus neun Proteinen besteht. Von ihnen wurde zunächst angenommen, lediglich am Phosphattransport beteiligt zu sein. Wie man heute weiß, nehmen sie an verschiedenen wichtigen anderen Abläufen wie beispielsweise am Uratstoffwechsel, Abbau von Glykoproteinen und Speichern von Neurotransmittern Teil (Reimer et al., 2013, Xu et al., 2017). Im Bereich der basolateralen Oberfläche, den Blutgefäßen zugewandten Seite der proximalen Tubuluszellen finden sich als weitere Transporter OAT1 und OAT3. Diese transportieren als sogenannte „multispezifische Anion/Medikamenten Transporter“ zu einem Großteil die Serumharnsäure aus dem Blut in die Tubuluszelle (Eraly et al., 2008). Als weitere Funktion befördern sie organisch-anionische Medikamente und physiologische Metabolite wie zum Beispiel Methotrexat, P-Aminohippursäure,

Gallensäuren kurzkettige Fettsäuren, NSAR oder β -Lactamantibiotika (Eraly et al., 2008). In der apikalen Membran der proximalen Tubulusepithelien finden sich die Transporter MRP2 (ABCC2) und MRCP4 (ABCC4), sogenannte „Multidrug-resistant Proteins“, die dafür bekannt sind P-Aminohippurat und andere organische Anione zu transportieren. In der Niere überlappen sich ihre Substrate mit denen von OAT1 und OAT3. Sie bewirken dort ATP abhängig den Ausstrom von Serumharnsäure aus den Tubuluszellen in das Lumen der proximalen Tubuli. Zu einem geringeren Anteil bewirken sie über denselben Mechanismus auch eine Ausscheidung über das Darmepithel. Ein weiterer wichtiger Urattransporter ist ABCG2. Dieser ist in beinahe allen Gewebearten anzutreffen und hat verschiedene Substrate. ABCG2 wirkt auf die Urathomöostase vor allem über den Darm, seltener über die Nieren. Über ABCG2 in den Darmepithelzellen werden bis zu 1/3 der Gesamtharnsäure ausgeschieden. Das Darmepithel wird dadurch zum wichtigsten extrarenalen Uratausscheidungsort (Xu et al., 2016). Yano et al. zeigten 2014 in einem CKD - Rattenmodell mit 5/6 Nephrektomie, dass im Falle einer Nierenfunktionsverminderung und damit Abnahme der renalen Uratexkretion, die Expression von ABCG2 im Darm anstieg und dadurch die Serumharnsäurewerte weitestgehend konstant blieben.

1.2 Hyperurikämie und Nierenfunktion – was ist Henne und was ist Ei?

Da die Nieren eine derart dominante Rolle bei der Urat-Elimination spielen, ist es nicht überraschend, dass Hyperurikämie, Gicht und Nierenerkrankungen miteinander assoziiert sind – es ist allerdings eine „two-way-street“: bei manchen Patienten geht die Hyperurikämie einer Nierenfunktionsverschlechterung voraus, bei anderen bewirkt die Nierenerkrankung eine Hyperurikämie. Es ist daher schwierig, Kausalitäten zu erkennen. Ist eine erhöhte Serum-Serumharnsäure nur ein Marker für eine schlechte Nierenfunktion oder kann eine Hyperurikämie eine bestehende Nierenerkrankung verschlechtern oder gar hervorrufen?

Welchen Einfluss hat eine Hyperurikämie und deren Behandlung auf die Nierenfunktion? In der Literatur finden sich widersprechende Evidenzen, welche im Folgenden erörtert werden sollen.

1.2.1 Kein Einfluss der Serumharnsäure auf die Nierenfunktion

Serumharnsäure war nach zehn Jahren ohne Einfluss auf Verschlechterung der Nierenfunktion in einer Kohorte von 838 chronisch Nierenkranken (MDRD-Studie 1989-93) mit einer mittleren geschätzten GFR von 33 ml/min (Madero et al., 2009), aber Serumharnsäure prädizierte die Gesamtmortalität (HR 1,57).

Auch in einer Kohorte von 3512 Nierentransplantierten der FAVORIT-Studie wurde kein Einfluss der Serumharnsäure auf kardiovaskuläre Endpunkte, Mortalität oder Transplantatversagen gesehen (Kalil et al., 2017).

1.2.2 Einfluss der Serumharnsäure auf die Nierenfunktion

Epidemiologische Studien in denen eine Assoziation zwischen Hyperurikämie und Nierenfunktionsverschlechterung belegt wurden, finden sich in jüngerer Zeit in zunehmender Anzahl. So berichteten unter anderem Hsu und Kollegen 2009 über N = 177.570 Probanden, die über einen Zeitraum von 25 Jahren mit dem Ziel neue Risikofaktoren für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz zu identifizieren, beobachtet wurden. Anerkannte Risikofaktoren einer terminalen Niereninsuffizienz wurden bekräftigt (männliches Geschlecht, höheres Lebensalter, Proteinurie, Diabetes mellitus, geringere Bildung, afroamerikanische Herkunft, höherer BMI, Arterielle Hypertonie und ein erhöhter Serum-Kreatininwert) und weitere Neue detektiert. Es zeigte sich, dass ein niedriger Hämoglobinwert (HR 1,33 [95% KI 1,08 – 1,63]), eine erhöhte Serumharnsäure (HR 2,14 [95% KI 1,65 – 2,77]) die Nykturie (HR 1,36 [95% KI 1,17 – 1,58]) und eine positive Familienanamnese für Nierenerkrankungen (HR, 1,40 [95% KI 1,02–1,90]) unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz darstellten. Tiermodellstudien liefern mehr und mehr Hinweise auf die unterschiedlichen Pathomechanismen über die eine Hyperurikämie in der gesunden und in der kranken Niere zu einer Funktionsverschlechterung beiträgt (Johnson et al., 2013). Die genauen Mechanismen werden unter 1.3. näher erläutert.

1.2.3 Einfluss von Xanthinoxidasehemmern auf die Nierenfunktion

Welchen Effekt hat die Serumharnsäure und welchen Effekt haben Medikamente, die die Serumharnsäure senken – auch möglicherweise unabhängig von der Serumharnsäuresenkung?

Allopurinol senkte in einer prospektiven, randomisierten Studie an 113 Patienten mit

chronischer Nierenerkrankung (CKD; "chronic kidney disease") sowohl die Progression der Nierenfunktionsverschlechterung als auch kardiovaskuläre Ereignisse (Goicoechea et al., 2010). Xanthinoxidasehemmer wie Allopurinol senken nicht nur die Serumharnsäure, sondern verbessern unabhängig davon auch die durch Rauchen hervorgerufene Endotheldysfunktion (Guthikonda et al., 2003). Andere Autoren zeigten eine Dosisabhängigkeit dieses Allopurinoleffekts und eine deutliche Verbesserung der Endothelfunktion bei 600 mg vs. 300 mg Allopurinol (George et al. 2006). Dieser Effekt war allerdings nicht auf eine Serumharnsäuresenkung zurückzuführen, sondern auf eine Reduktion des vaskulären oxidativen Stresses. Zudem wurde in einer weiteren Studie gezeigt, dass Allopurinolgabe den Blutdruck verbessert (Beattie et al., 2014). Bei 365 Patienten mit Allopurinol wurde im Vergleich zu 6678 Kontrollpatienten (UK Clinical Practice Research Datalink) eine Senkung des Blutdrucks um 2,1 mmHg (systolisch) bzw. 1,7 mmHg (diastolisch) gesehen. Es wurde ein Trend zu stärkerer Blutdrucksenkung bei höherer Allopurinoldosis gesehen, aber die Blutdrucksenkung war unabhängig vom Ausgangsharnsäurewert.

1.2.4 Einfluss anderer, nicht Gicht-bezogener Medikamente auf die Serumharnsäure

Die Serumharnsäure kann durch verschiedene andere Medikamente beeinflusst werden. So erhöhen folgende Medikamente die Serumharnsäure: z.B. Acetylsalicylsäure niedrig dosiert (bis 2,5 g / Tag), Diuretika, Calcineurininhibitoren, Metoprolol. Und folgende Medikamente erniedrigen die Serumharnsäure: Acetylsalicylsäure hoch dosiert (> 2,5 g / Tag), der Calciumantagonisten Amlodipin, Losartan (Moriwaki et. al., 2014).

1.2.5 Schmerzmittel zur Behandlung der Gicht

Bestimmte Schmerzmittel wie z.B. NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) sind selbst potentiell nephrotoxisch und können bei Gichtpatienten zur Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen. Die Nephrotoxizität ist hauptsächlich durch eine Prostaglandin-vermittelte renale Vasodilatation bedingt. NSAR eignen sich in höherer Dosierung zur Linderung der akuten Gichtarthritis und zur Anfallsprophylaxe. Nicht-selektive und selektive NSAR, welche isoliert die Cyclooxygenase 2 (COX-2) hemmen, sind ähnlich wirksam und bergen beide das Risiko einer akuten oder chronischen Nierenschädigung. Sie haben das Potential zu einer renalen Natrium- und

Wasserretention, zu einer akuten Tubulusnekrose, einer akuten interstitiellen Nephritis einer Proteinurie, einer Hyperkaliämie / renal-tubuläre Azidose Typ IV, einer Hypertonie und sehr selten zu einer Nierenpapillennekrose zu führen. Die meisten genannten Erscheinungen sind potentiell reversibel außer der Papillennekrose, die jedoch eine Rarität darstellt (Cheng et al., 2005) und aus Sicht der Dialysepopulation ein häufigeres Phänomen ist. Schwarz und Kollegen berichteten 1999, dass die Anzahl an neu dialysepflichtigen Patienten seit dem Verbot von Phenacetin im Jahr 1986 gesunken war. Hatten in West-Berlin in den Jahren 1981 - 1982 noch 30 % der neu dialysepflichtigen Patienten eine Analgetika Nephropathie so sank der prozentuale Anteil auf bis 12 % in den darauffolgenden Jahren 1991 - 1992. In der Bundesrepublik Deutschland lag der Anteil der Analgetika Nephropathie an neu Dialysepflichtigen im Zeitraum 1979 - 1985 zwischen 5-15 % (Drukker et al., 1986). Zu den neueren NSARs gibt es kaum genaue epidemiologische Zahlen.

Die Empfehlungen der deutschen rheumatologischen, der deutschen allgemeinmedizinischen sowie der europäischen und US-amerikanischen rheumatologischen Leitlinien sind eindeutig: bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz sollte auf jedwede hoch dosierte nicht selektive oder selektive NSAR Gabe verzichtet werden (Engel et al., 2013, Kiltz et al., 2016, Khanna et al., 2012, Richette et al., 2017). Wird die Medikamentengruppe bei gleichzeitigem Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung dennoch verwendet, wird eine engmaschige Nierenfunktionsüberwachung, sowie die Wahl eines kurzwirksamen NSARs und eine generell kurze Therapiedauer empfohlen.

Über Verwendung von NSAR in Gicht-Kohorten wird nur wenig berichtet (El-Zawawy et al., 2010). Annemans und Kollegen publizierten 2007 ihre epidemiologischen Ergebnisse über eine deutsche internistisch-allgemeinmedizinische Gicht-Kohorte (N = 4006) in der 80,3 % der Probanden NSAR zur Therapie der Gicht erhielten. In der parallel untersuchten englischen Gichtkohorte (N = 7443) wurde sogar 89,4 % der Probanden ein NSAR verschrieben, wobei 4,8 % der deutschen und 9,5 % der englischen Probanden eine chronische Nierenerkrankung hatten.

2011 berichteten Keenan et al. eine geringere Prozentzahl von 18 % an NSAR Verordnungen in einer beinahe ausschließlich männlichen Gicht Kohorte (N = 575 Durchschnittsalter $72 \pm 11,8$ Jahre) aus den USA (New York Harbor Health Care

System, New York campus of the VA, Studienzeitraum Juli 2007 bis Dezember 2008). 93,6 % der Teilnehmer der größten Subkohorte (Kohorte I, N = 538) der Studienpopulation wiesen hierbei mindestens eine Kontraindikation gegen eine NSAR Therapie auf. Bei 9 % (N = 49) der Probanden bestanden sogar erhebliche Kontraindikationen gegen eine Medikation mit NSAR. In Kohorte I lagen bei 47,1 % der Probanden aggravierend eine chronische Niereninsuffizienz (als mild definiert, wenn Kreatinin > 1,2 mg/dl (106,2 µmol/l) und geschätzte GFR ≥ 60 ml/min lagen und als schwer definiert, wenn die geschätzte GFR < 60 ml/min betrug) vor. Im gesamten Untersuchungszeitraum wurde der Studienpopulation zu einem großen Teil kontraindizierte Medikamente zur Behandlung der Gicht verschrieben. Dies wurde seitens der Autoren als Beleg für die eingeschränkten medikamentösen Therapieoptionen einer Gichterkrankung gewertet.

1.3 Aktuelle Erkenntnisse wie eine Hyperurikämie zu renalen Schäden beitragen kann

Lange war nicht klar, auf welche Art eine Hyperurikämie zur Nierenfunktionsverschlechterung beiträgt. In den letzten Jahren wurden jedoch immer mehr Details zu den zugrundeliegenden Pathomechanismen bekannt. So zeigte sich im Tiermodell, dass eine Hyperurikämie über den verursachten oxidativen Stress zu einer endothelialen Dysfunktion führt. Diese bedingt in Folge einen erhöhten renalen Gefäßwiderstand und eine verminderte renale Perfusion. Hierdurch kann eine systemische und auch glomeruläre arterielle Hypertonie entstehen. Über den Anstoß der Proliferation von glatten Muskelzellen in Gefäßwänden kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit Entstehung einer Arteriopathie im afferenten Schenkel und konsekutiver Arteriiosklerose und glomerulärer Hypertrophie. Der weitere Übergang in eine interstitielle Nephritis und Glomerulosklerose ist ebenfalls möglich. Erstaunlich ist auch, dass eine Hyperurikämie die Umwandlung von Tubulusepithelzellen in mesenchymale Zellen induzieren kann. Über die Umkehr der antioxidativen Funktion zum „Pro-Oxidanz“ kommt es durch die Stimulation von NADPH Oxidasen zur mitochondrialen Dysfunktion. Hyperurikämie induziert in tubulären Zellen zusätzliche Chemokine, die weitere inflammatorische Prozesse im Tiermodell bedingen können (Johnson et al., 2013). Möglicherweise werden TLR4-abhängig NLRP3 und IL-1b hochreguliert und führen darüber zur

verminderten mesenchymalen Kontraktilität und zum mesangialen und tubulärzellulären Schaden. Über die Anhäufung von Serumharnsäure in den ableitenden Harnwegen können außerdem Nierensteine entstehen, die nach Ablagerung ebenfalls zu einer Nierenfunktionsverschlechterung beitragen können. Serumharnsäuresteine machen circa 10 % der Urolithen aus (El Ridi et al., 2017).

1.4 Definition und Prävalenzen

Bei allen Analysen und Studien ist wichtig, wie die entsprechenden Krankheitsentitäten definiert und bestimmt werden. Die jeweilige Definition beeinflusst sowohl die Prävalenz einer angenommenen Erkrankung als auch deren Wahrnehmung in der Gesellschaft und somit die Notwendigkeit therapeutischen Handelns.

1.4.1 Definition der Nierenfunktion und der Änderung derselben

In der Nephrologie kam es 2002 zu einem Paradigmenwechsel, als KDIGO („Kidney Diseases: Improving Global Outcome“) das Konzept der chronischen Niereninsuffizienz durch das Konzept der chronischen Nierenerkrankung (CKD) ersetzte. Neben einer Stadieneinteilung waren die größten Neuerungen einerseits das Einschließen der Albuminurie in die Definition der CKD (gemessen als Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) im Spontanurin) sowie die Pflicht zur Angabe von Ursachen und Komorbiditäten der CKD: Diabetes, Bluthochdruck, glomeruläre Erkrankung komorbide Erkrankungen, unbekannte Ursache der CKD, Vorhandensein eines Transplantats.

Von KDIGO wurde die CKD-Stadieneinteilung G1-G5 anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate ($eGFR_{\text{Kreatinin}}$) und A1-A3 anhand der ACR vorgenommen. Um die Chronizität der Erkrankung zu belegen, sollen Serumkreatinin- und ACR-Messungen im Abstand von 3 Monaten wiederholt werden. Die Stadien CKD G1 oder G2 liegen nur vor, wenn eine Albuminurie nachgewiesen ist oder Strukturabweichungen der Nieren vorliegen. Die GFR kann mit Hilfe verschiedener Formel geschätzt werden. Bei Anwendung der Definition CKD G1–5 mit $eGFR < 60$ ml/min und/oder $ACR > 30$ mg/g ist die Prävalenz der CKD in Vorpommern mit 25.6% am höchsten in ganz Europa (Brück et al., 2016). Die niedrigste Prävalenz fand sich Norwegen mit 6.3%. Derart große Unterschiede lassen sich durch verschiedene Bedingungen erklären:

- (1) Die Definition der CKD war nicht einheitlich.
- (2) In populationsbasierten Studien gibt es oft keine zweite Messung von Kreatinin und Albuminurie.
- (3) Die Albuminurie wird häufig nicht in die CKD-Definition einbezogen bzw. gar nicht gemessen.
- (4) In den Studien finden sich unterschiedliche Prävalenzen von Risikofaktoren und Komorbiditäten in Bezug auf Hyperurikämie, Diabetes, Bluthochdruck Adipositas, Diät/ Proteinmenge, körperliche Aktivität, Nikotin sozioökonomischer Status.
- (5) Die Repräsentativität der Studienpopulationen ist nicht immer vergleichbar: Wie wurde rekrutiert? Wie war die „response rate“? Bestand ein „oversampling“ bestimmter Gruppen?
- (6) Die Messmethode des Serumkreatinins kann verschieden sein. Der aktuelle Standard ist das „IDMS-traceable“ (isotope dilution mass spectrometry) Kreatinin mittels enzymatischem Assay. In vielen Studien wurde das Kreatinin jedoch noch nach Jaffé gemessen, die die Nierenfunktion zum Teil unterschätzt.
- (7) Es existieren verschiedene Schätzformeln für die eGFR, welche unterschiedliche Werte für die eGFR hervorbringen:
 - Die **Cockcroft-Gault-Formel** ($eGFR_{\text{Kreatinin}}$) wurde 1973 an 249 Männern (Kauasiern) entwickelt. Die Formel verwendet das Idealgewicht und zieht für Frauen pauschal 15 % ab. Die zugrundeliegende Kreatininmessung erfolgt nach Jaffé und ist nicht-enzymatisch (Cockcroft et al., 1976).
 - Die **MDRD-2-Formel** („modification of diet in renal disease“) wurde im Jahr 1999 als $eGFR_{\text{Kreatinin}}$ an 1698 CKD-Patienten entwickelt und gilt nur bei einer GFR <60 ml/min; sie unterschätzt die Nierenfunktion tendentiell (Levey et al., 1999)
 - Die **CKD-EPI-Formeln** wurden als $eGFR_{\text{Kreatinin}}$ entwickelt und ergeben bei einer GFR >60 ml/min genauere Schätzwerte als bei einer GFR <60 ml/min. Die CKD-EPI-Formeln beziehen sich auf ein Serumkreatinin, welches IDMS-traceable mittels enzymatischem Assay gemessen wurde. Die CKD-EPI-Formeln wurden 2009 an 8254 Probanden mit und ohne CKD entwickelt (Levey et al., 2009). Seit 2012 gibt es auch CKD-EPI-Formeln für die $eGFR_{\text{Cystatin}}$.

Composite ranking for relative risks by GFR and albuminuria (KDIGO 2009)

				Albuminuria stages, description and range (mg/g)				
				A1		A2		A3
				Optimal and high-normal		High		Very high and nephrotic
				<10	10–29	30–299	300–1999	≥2000
GFR stages, description and range (ml/min per 1.73 m ²)	G1	High and optimal	>105					
			90–104					
	G2	Mild	75–89					
			60–74					
	G3a	Mild-moderate	45–59					
	G3b	Moderate-severe	30–44					
	G4	Severe	15–29					
G5	Kidney failure	<15						

Abbildung 1. Stadieneinteilung der CKD nach KDIGO 2009 (Levey et al. 2011)

1.4.2 CKD Prävalenz in Deutschland

Für die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008 - 2011 (DEGS1) wurden 7115 Probanden untersucht und das Kreatinin enzymatisch gemessen. $eGFR_{\text{Kreatinin}}$ und $eGFR_{\text{CystatinC}}$ wurden mit den CKD-EPI-Formeln berechnet, die Albuminurie wurde mittels Teststreifen und anschließender Korrektur nach Parikh und Corresh semiquantitativ bestimmt (Girndt et al., 2016).

In dieser Studie wiesen 12,7 % der Teilnehmer eine reduzierte eGFR (2,3 %) und/oder eine Albuminurie (11,5 %) auf – entsprechend ca. 10 Millionen Menschen in Deutschland. Die Häufigkeit der CKD zeigte in der DEGS-1-Studie eine starke Altersabhängigkeit: in der Altersgruppe der 70 bis 79 - jährigen wiesen in dieser Studie sogar 28 % der Menschen eine reduzierte eGFR oder Albuminurie auf. In einer US-amerikanischen Studie findet sich sogar eine CKD-Prävalenz von > 43 % in der Gruppe der über 70 - Jährigen (Levey et al., 2011). In Berlin wurde eine Studie zur Nierenfunktion im Alter durchgeführt (BIS; Berlin Initiative Study). Hier wurde die GFR nicht mittels Formeln geschätzt, sondern bei 610 im Mittel 78,5 Jahre alten Probanden

mittels Iohexol-Clearance gemessen. Anschließend wurde daraus eine GFR-Schätzformel für über 70 - Jährige entwickelt, basierend auf einer enzymatischen Kreatininmessung und dem Serum-Cystatin C. Die geschätzte GFR war bei Verwendung der BIS1-Formel (Kreatinin-basiert), der BIS2-Formel (Cystatin-basiert) und der Cockcroft-Gault-Formel der gemessenen GFR am nächsten. MDRD und CKD-EPI überschätzten die Nierenfunktion im Alter – anders als bei Jüngeren und anders als erwartet. Die gemessene GFR lag bei über 45 % der Teilnehmer – je nach angewandter Schätzformel zwischen 47 % und 50 % – unter 60 ml/min und somit im CKD-Stadium > G3a (Schaeffner et al., 2012).

In allen Formeln zur Berechnung der GFR ist das Alter und Geschlecht enthalten, bei der Setzung des Grenzwertes zwischen nierenkrank und nierengesund jedoch nicht. Da bleibt es bei 60 ml/min für alle, um zwischen nierenkrank und nierengesund zu unterscheiden. Die Nierenfunktion nimmt pro Jahr um ca. 1 ml/min ab. Ab wann diese physiologische Alterung krank zu nennen ist, ist umstritten.

Allerdings ist eine im Alter schlechtere Nierenfunktion natürlich bei jeder Medikamentengabe zu beachten. Sei die schlechtere Nierenfunktion nun alters- oder krankheitsbedingt ist: Dosisanpassungen müssen erfolgen und Polypharmazie vermieden werden. Alters- und geschlechtsspezifische Grenzwerte müssen insbesondere für Ältere neu definiert werden (Glassock et al., 2008).

In der vorgelegten Promotionsarbeit werden das enzymatisch gemessene, IDMS-traceable Serumkreatinin, Serum-Cystatin-C und die CKD-EPI-Formeln sowie die ACR in einer Spontan-Urinprobe zur Definition der CKD verwendet.

1.4.3 Definition und Prävalenz der Hyperurikämie und Gicht in Deutschland

Das Vorliegen einer Hyperurikämie wird bei Männern mit einem Serumharnsäurewert von > 428 $\mu\text{mol/l}$ (7,19 mg/dl) und bei Frauen mit einem Serumharnsäurewert von > 357 $\mu\text{mol/l}$ (6mg/dl) definiert (Desideri et al., 2014). Etwa 20 % der Bevölkerung haben in Deutschland eine Hyperurikämie (Engel et al., 2017). Eine manifeste Gicht mit einer gichtspezifischen Therapie liegt bei 1,4% der Deutschen vor. Ähnliche Daten wurden für das Vereinigte Königreich beschrieben. Insgesamt fiel auf, dass die aus Großbritannien berichteten Gicht-Prävalenzen sich in den zurückliegenden 30 Jahren verfünffacht haben (Annemans et al., 2007). Es ist anzunehmen, dass dies auch für das Gebiet der Bundesrepublik zutrifft.

1.5 Fragestellung

Die vorgelegte Arbeit bedient sich einer Multilevelanalyse in einem gemischten Modell zur Klärung einer möglichen Assoziation von Hyperurikämie und Nierenfunktionsverschlechterung (eGFR, ACR) in einer nierengesunden Allgemeinbevölkerung („Study of Health in Pomerania“ SHIP), welche über einen Zeitraum von 15 Jahren beobachtet wurden. Wir stellen die Hypothese auf, dass eine Hyperurikämie über die Zeit zu einer stärkeren Abnahme der Nierenfunktion bei Nierengesunden führt und dass es einen Unterschied in der Stärke dieses Effektes je nach Höhe der Serumharnsäure gibt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Probandenkollektiv

Für die vorgelegte Arbeit wurden Daten aus der populationsbasierten Kohortenstudie „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) Wellen 0 bis 3 herangezogen. Ziel von SHIP ist es das gesamte Spektrum subklinischer und klinisch manifester Erkrankungen, ihre Prävalenzen, Inzidenzen und die dazugehörigen Risikofaktoren sowie mögliche Zusammenhänge zu erfassen.

Einschlusskriterien für die Studie waren Hauptwohnsitz in dem 2024 km² großen Studiengebiet Nordostvorpommern, Alter zwischen 20 und 79 Jahren und deutsche Staatsangehörigkeit. Die Größe der Studienpopulation war 212.157 (Referenzjahr 1996) (Schmidt et al., 2011). Einwohner jünger als 20 oder älter als 79 Jahre wurden von der Studie ausgeschlossen.

In einem zweistufigen Prozess (Two-Stage-Cluster-Sampling) wurden Probanden stichprobenartig nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. (Völzke et al., 2012).

Die Studienregion wurde zunächst in fünf große Regionen bestehend aus Landkreis Stralsund, Hansestadt Stralsund, Landkreis Greifswald, Hansestadt Greifswald und Landkreis Anklam aufgeteilt. Anschließend wurden Orte mit mehr als 1.500 Einwohner als sogenannte „PSU“ - primary sampling Units – definiert. Aus den verbliebenen Ortschaften mit weniger als 1.500 Einwohnern wurde ein Teil der Orte per Zufall als möglicher Studienort bestimmt.

In einem zweiten Schritt erfolgte die Stratifizierung nach Geschlecht und Alter (in 5 Jahresgruppen), so dass insgesamt 24 stratifizierte Einheiten (je 12 Altersgruppen für Männer und je 12 Altersgruppen für Frauen) entstanden. Aus diesen Straten wurden Probanden zufällig gezogen. Die jeweilige Probandenanzahl war hierbei proportional zur Einwohnerzahl der PSU. Eine Ausnahme bildeten die PSU Hansestadt Stralsund und PSU Hansestadt Greifswald. Hier fanden aufgrund der Einwohneranzahl jeweils zwei Ziehungen in den Jahren 1996 und 1998 statt (Schmidt et al., 2009).

Die Ziehung innerhalb einer PSU erfolgte in zwei Schritten, um so Teilnahmeausfälle durch Tod und Wegziehen aus dem Studiengebiet zu verringern. Insgesamt wurden 7008 potentielle Probanden verteilt auf 24 Alters- und Geschlechtsgruppen

ausgewählt. Nach Abzug aller Verstorbenen und weggezogenen Einwohnern verblieben 6297 potentielle Studienteilnehmer in der Stichprobenauswahl.

Nach bis zu drei persönlichen Anschreiben, Anrufen oder bei Nichterreichbarkeit auch Hausbegehungen (Latzka et al., 2004) konnten insgesamt 4308 Studienteilnehmer rekrutiert werden. Die Responserate betrug somit 68.8%.

Die Datenerhebung für SHIP-0 erfolgte zwischen 1997 und 2001. Die Follow-Up Untersuchungen in ca. 5-6 Jahresintervallen fanden zwischen 2002 und 2006 (SHIP-1, N = 3300), 2008 und 2012 (SHIP-2, N = 2333) sowie 2014 bis 2016 (SHIP-3, N = 1718) statt (Ewert R. et al., 2017).

Tabelle 1. Zeiträume und Probandenanzahl von SHIP-0 bis SHIP-3

Wellen	SHIP-0	SHIP-1	SHIP-2	SHIP-3
Zeitraum	1997-2001	2002-2006	2008-2012	2014-2016
N	4308	3300	2333	1718

Für die hier vorgelegte Analyse zum möglichen Einfluss der Serumharnsäure auf die glomeruläre Filtrationsrate wurden von den 4308 verfügbaren Probanden in SHIP-0 all diejenigen ausgeschlossen, die entweder eine chronische Nierenerkrankung (CKD) (N = 159) im Interview angaben oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von $eGFR_{Krea} < 60\text{ml/min}$ (N = 109) im Studienlabor aufwiesen. Schwangere und Probanden mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wurden ausgeschlossen. Somit standen für die Analysen zu Baseline Daten von insgesamt 4042 Probanden (davon 1986 Männer und 2056 Frauen) zur Verfügung.

Aus dem 5 Jahres Follow-Up (SHIP-1) lagen 3125 Probandendaten für die Analyse (davon 1507 Männer und 1618 Frauen) vor. Zum 11 Jahres Follow-Up oder SHIP-2 erschienen 2236 Studienteilnehmer (davon 1055 Männer und 1181 Frauen), und im 17 Jahres Follow-Up oder SHIP-3 standen 1657 Probanden (davon 769 Männer und 888 Frauen) zur Verfügung.

Jede Studienteilnehmerin und jeder Studienteilnehmer gaben ihre schriftliche Zustimmung zur wissenschaftlichen Aufarbeitung ihrer erhobenen Daten. Die Studie

wurde durch die Ethikkommission der Universität Greifswald bewilligt und entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Datenerhebung

In diesem Abschnitt werden die für die Fragestellung relevanten Datenerhebungsschritte näher erläutert.

Von den Erfahrungen zurückliegender nationaler und internationaler Studien (ARIC-Studie FRAMINGHAM-Studie, MONICA/Augsburg-Survey und ROTTERDAM-Studie) profitierend, wurden die Methoden ausgewählt, die beste Vergleichbarkeit garantierten (The ARIC Investigators 1989; Namboodiri et al., 1984; Higgins et al., 1984; Bothig et al., 1989; Hense et al., 1995; Bots et al., 1997; Bots et al., 1998).

Die für die Fragestellung relevanten Variablen entstammen einem umfassenden computergestützten Interview und Selbstangabe Fragebogen, der medizinischen Untersuchung sowie der Labordiagnostik von Blut- und Urinproben.

Antworten auf die viele Lebensbereiche (u.a. gesundheitliches Risikoverhalten Ressourcen im Alltag und Berufsleben sowie Fragen zur Veränderung der persönlichen Situation nach der Wiedervereinigung) umfassenden computergestützten Interviewfragen wurden mit dem Einverständnis der Probanden auch als Audiodatei aufgezeichnet und später mit den Computereingaben der Probanden korreliert. Falls nötig, erhielten Probanden auch Unterstützung bei der Beantwortung der Fragebögen durch Studienmitarbeiter, um so das Auftreten fehlender Werte oder Angaben zu reduzieren (John et al., 2001).

Ebenfalls mit erfasst wurden alle in den vorausgegangenen sieben Tagen eingenommenen Pharmaka. Die Dokumentation erfolgte mittels der amtlichen deutschen Fassung der anatomisch-therapeutischen Klassifikation (ATC) der Wirkstoffnamen zugeordnet.

Bei der Vermessung der Probanden fand die Körperlängenbestimmung an einem festgelegten Standort im Untersuchungszentrum mit einem SOEHNLE Körperlängenmessgerät statt. Die Ergebnisse wurden auf 1cm genau festgehalten. Das Körpergewicht wurde im bis auf die Unterwäsche entkleideten Zustand mittels einer Personenwaage des Typs SOEHNLE-S20 auf 100 g genau bestimmt und notiert.

Angeschlossen wurde die Messung des Hüft- und Taillenumfangs unter Zuhilfenahme eines unelastischen Maßbandes auf 0.5 cm genau. Aus den erhobenen Daten wurden dann der „body-mass-index“ ($BMI = \frac{KG[kg]}{KH[m]^2}$) sowie die „waist-to-hip ratio“ ($WHR = \frac{\text{Taillenumfang}}{\text{Hüftumfang}}$) berechnet. Durch die Auswahl von selbsteichenden Messinstrumenten oder Geräten mit Eichvorlagen wurde die Maßnahme der täglichen Referenzmessung zur Sicherung der Studienqualität erleichtert.

Die Blutdruckbestimmung erfolgte mittels eines Blutdruckmessgerätes vom Typ OMRON HEM705CP in sitzender Körperhaltung mit einer zum Oberarmumfang passenden Blutdruckmanschette am etwa 45° angewinkelten rechten Arm. Der Unterarm befand sich auf Herzhöhe. Die Markierung der Manschette sollte entsprechend den Vorgaben über der A. brachialis ca. 2.5cm oberhalb der Ellenbeuge zu liegen kommen. Die Messung erfolgte nach 5 Minuten entspanntem Sitzen. Insgesamt wurden drei Messungen von Systole, Diastole und Herzfrequenz im Abstand von jeweils drei Minuten durchgeführt. Der für die Auswertung herangezogene Blutdruckwert ist der Mittelwert der 2. und 3. Messung. Der in SHIP verwendete Gerätetypus wurde von verschiedenen Fachgesellschaften z.B. AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, USA) und der BHS (British Hypertension Society (O'Brien et al., 1990; O'Brien et al., 1994) empfohlen und erfüllte nachweislich die Standard Anforderungen für die Anwendung in klinischen Untersuchungen (O'Brien et al. 1996).

Mittels eines differenzierten Protokolls der täglichen sequenziellen „Kreuzmessungen“ an den zwei verfügbaren Blutdruckmessgeräten, einer wöchentlichen sequentiellen Kreuzmessung und einer halbjährlichen Eichkontrolle wurde die Qualität der Blutdruckmessungen in SHIP sicher gestellt. (Atkins et al. 1990). Fand nach durchgeführtem Protokoll ein Geräteausschluss statt, so wurde ein Ersatzgerät nach vorheriger Testung bereitgestellt.

Blut wurde stauungsfrei aus einer Kubital- oder einer anderen Armvene gewonnen und zusammen mit weiteren biologischen Materialien (Urin- und Speichelproben) in einer Biobank asserviert. Aus der Blutprobe erfolgten Bestimmungen für Hämostaseologie Hämatologie und diverse Serumparameter u.a. für klinische Chemie aber auch Hormone etc. Ebenfalls mituntersucht wurden mikrobiologische und virologische

Parameter. Die entnommenen Blutproben wurden für die Probenbank und die Genbank speziell aufbereitet und zur Verfügung gestellt.

Die Originalmessungen für Kreatinin erfolgten von SHIP-0 bis SHIP-2 mittels der Jaffé-Methode. Nach einem Methodenwechsel in der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate zur aktuell anerkannten Formel CKD-EPI(REFF) in der Zeit nach SHIP-2 mussten die Originalmessungen enzymatisch nachbestimmt werden. Das Serumkreatinin wurde seit dem enzymatisch mittels IDMS (traceable isotope dilution mass spectrometry) (Levey et al., 2009) gemessen.

Die Qualitätssicherung der Laborparameter erfolgte zum einen laborintern aber auch über laborexterne Programme unter anderem über halbjährliche Ringtests mit INSTAND-Proben, um den Laborvergleich an Standardproben zu prüfen.

Studienmitarbeiter erhielten jeweils für die ihnen zugeteilten Bereiche (Blutdruckmessung, Interview Betreuung etc.) eine Einstiegsschulung und wurden ggf. zertifiziert.

2.3 Phänotyp Hyperurikämie

Der Phänotyp Hyperurikämie lag vor, wenn Probanden erhöhte Serumharnsäurewerte als bekannt berichteten oder diese im Labor aufwiesen. Der Phänotyp lag auch vor, sobald eine Gicht als Vorerkrankung genannt oder gichtspezifische Medikamente im Interview dokumentiert wurden. Die Serumharnsäure galt als erhöht, wenn ihr Wert bei Frauen $> 357 \mu\text{mol/l}$ und bei Männern $> 428 \mu\text{mol/l}$ betrug. Anhand der zugehörigen ATC Codes wurden gichtspezifische Medikamente in den Interviewfragebögen erkannt. Im Speziellen wurde nach den ATC Codes: M04AA01 (Allopurinol), M04AA03 (Febuxostat), M04AB03 (Benzbromaron), M04AB01 (Probenecid) und M04AC01 (Colchicum) gesucht, wobei vor allem M04AA01 (Allopurinol), seine Kombinationspräparate und M04AC01 (Colchicum) gefunden wurden. Falls keine detaillierten Medikamentendaten vorlagen, war dies entweder dadurch bedingt, dass keine Medikamente eingenommen oder keine Medikamentendaten erfasst wurden. Falls für einen Probanden keine Medikamentendaten vorlagen wurde die Variable Gichtmedikamente als „Nein“ kategorisiert, falls im Interview angegeben wurde, dass keine Medikamente in den letzten 7 Tagen eingenommen wurden bzw. als „Weiß

nicht“, falls gemäß Interview Medikamente eingenommen wurden, aber keine detaillierten Medikamentendaten erfasst waren.

2.4 Statistische Methoden

Die Arbeit wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien des STROBE Statements („Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology“) durchgeführt, einem Leitfaden zur Aufarbeitung von Beobachtungsstudien (Von Elm et al., 2007). Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Statistik-Software Stata Version 14 (Stata Corp., College Station, Texas, USA) sowie das online Analysetool Dagitty (www.dagitty.net).

2.4.1 Imputation fehlender Daten

Fehlende nachbestimmte Kreatininwerte wurden basierend auf den Originalkreatininwerten (SHIP-0 bis SHIP-2) imputiert. Zunächst wurden nachbestimmte Werte mittels Streudiagrammen gegenüber den Originalwerten dargestellt, um Ausreißer zu identifizieren (SHIP-0: n = 9; SHIP-1: n = 4, SHIP-2: n = 1). Bei der Prädiktion der imputierten Werte wurde für das Datum der Blutentnahme und falls zutreffend Untersuchungszentrum adjustiert.

In SHIP-3 gab es keine mittels *Jaffé* bestimmten Kreatinin-Werte. Stattdessen wurden Cystatin C Werte für die Imputation genutzt. Da es sich hierfür nicht um denselben Laborwert handelt, wurden neben Datum und Untersuchungszentrum folgende Variablen im vollen Modell berücksichtigt: ACR, Alter, Geschlecht Blutdruckmedikation, systolischer Blutdruck, Diabetes, BMI und Schulbildung.

In beiden Fällen wurden multivariable fraktionelle polynomische Modelle (mfp regress Befehl) für eine schrittweise Rückwärtsselektion genutzt, bis alle Variablen P-Werte von $<0,05$ hatten. Werte wurden anschließend mittels dem `uvis regress` Befehl imputiert.

2.4.2 Darstellung der Daten

Für die deskriptiven Graphiken wurden nur diejenigen Teilnehmer einbezogen, die an allen vier Untersuchungen (SHIP-0 bis SHIP-3) teilgenommen und die keine fehlenden

eGFR Werte hatten ($n = 1476$), damit die Ergebnisse über die Wellen hinweg vergleichbar waren.

Für Längsschnittgraphiken wurden die Teilnehmer gemäß der Ausprägung in SHIP-0 eingruppiert und diese Eingruppierung wurde auch in SHIP-1 bis SHIP-3 konstant gehalten. Graphisch wurden eGFR Werte der Längsschnittgraphiken als Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle dargestellt.

2.4.3 Modellbildung

Für die Analyse der Daten und Modellbildung legen wir ein linear gemischtes Modell, eine Sonderform der Regressionsmodelle, zugrunde. Für das gemischte Modell (*mixed Befehl*) wurden alle Teilnehmer aus SHIP-0 ($n = 4042$) eingeschlossen, unabhängig davon, ob sie an einer Follow-Up Untersuchung teilgenommen hatten. Der Vorteil des linearen gemischten Modells ist, dass unregelmäßige Abstände zwischen den Follow-Ups kein Problem verursachen und Probanden mit fehlenden Werten berücksichtigt werden können.

Bei der Modellauswahl wurden der Einschluss eines linearen Zeittrends mit transformierten Zeittrends (quadriert, logarithmiert, Wurzel) mittels Akaikes (AIC) und Bayesianischem Informationskriterium (BIC) verglichen. Zudem wurde der LikelihoodRatio Test genutzt, um ein Random Intercept (RI) Modell mit dem Random Intercept und Slope (RIS) Modell zu vergleichen. Bei dem RI Modell variieren nur die Intercepts, so dass die Regressionslinien für einzelne Probanden auf unterschiedlichen Niveaus verlaufen. Bei dem RIS Modell variiert nicht nur der Intercept sondern auch der Regressionskoeffizient (Steigung / Slope) für einzelne Probanden. Beim RIS Modell wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur genutzt.

Die Zielgröße der Modellierung war die Nierenfunktion: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eGFR und Albuminurie/Kreatinin Quotient (ACR). Es wurden zwei Modelle gebildet, a) für die Exposition Phänotyp Hyperurikämie (binäre Variable) und b) für die Exposition Serumharnsäure (kontinuierliche Variable). Zudem wurde der mögliche Einfluss von Confoundern berücksichtigt.

Insbesondere für komplexe Fragestellungen finden gerichtete azyklische Graphen oder DAGs (Directed acyclic graphs) in der modernen Epidemiologie zunehmend Verwendung (Suttorp et al., 2015), um zwischen Confoundern, Collidern und

Mediatoren zu unterscheiden. Ein *Confounder* ist assoziiert mit dem Outcome und dem Exposure ohne auf dem kausalen Pfad zwischen Exposure und Outcome zu liegen (Abbildung 2). Dadurch verzerren *Confounder* den tatsächlichen Effekt des *Exposure* (Serumharnsäure) auf das *Outcome* (Nierenfunktion), so dass für deren Effekt im Modell adjustiert wird. *Mediatoren* und *Collider* hingegen werden nicht in das Modell aufgenommen, da sie auf dem kausalen Pfad zwischen Exposure und Outcome liegen (*Mediator*, Abbildung 2b) beziehungsweise einen gemeinsamen Effekt von Confounder und Outcome darstellen (*Collider*, Abbildung 2c). Die Erstellung der DAGs oder des Kausaldiagramms fand unter Zuhilfenahme von DAGitty.net einem online-Tool statt.

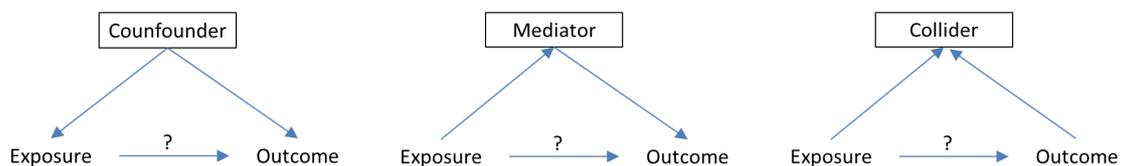


Abbildung 2. a) Ein *Confounder* ist assoziiert mit dem Exposure (E) und Outcome (O) ohne auf dem kausalen Pfad zu liegen, b) ein *Mediator* liegt auf dem kausalen Pfad zwischen E und O, c) ein *Collider* ist eine Folge von E und O.

In der vorgelegten Arbeit wurden Geschlecht, sozioökonomischer Status, Alter problematischer Alkoholgebrauch, Fleischkonsum, Medikation mit Schleifendiuretika Body-Mass-Index (BMI) als kontinuierliche Variable und LDL (LDL-Cholesterin ≥ 4.2 mmol/l) als mögliche *Confounder* identifiziert und im multilinenen Regressionsmodell berücksichtigt. Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie wurden im Kontext der Fragestellung als Mediatoren festgelegt, für die nicht adjustiert wird. Auch das metabolische Syndrom (MetS) wurde nicht im Modell implementiert, da es verschiedene Komorbiditäten subsumiert, die bereits entweder als *Confounder* (Taillenumfang als Surrogat Parameter für BMI) oder als Mediatoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie) berücksichtigt wurden. In der SHIP Studie wurde das metabolische Syndrom über die transformierte Variable METSYN_S0 erfasst. Dabei wurde sie durch das gemeinsame Auftreten von abdomineller Adipositas, erhöhtem Blutdruck, erhöhter Nüchternplasmaglukose, erhöhten Serumtriglyzeriden und niedrigem HDL-Cholesterin definiert (Schipf et al., 2010).

Die Abbildung 3 stellt das endgültige Kausaldiagramm dar und enthält nur Confounder – keine Mediatoren und keine Collider.

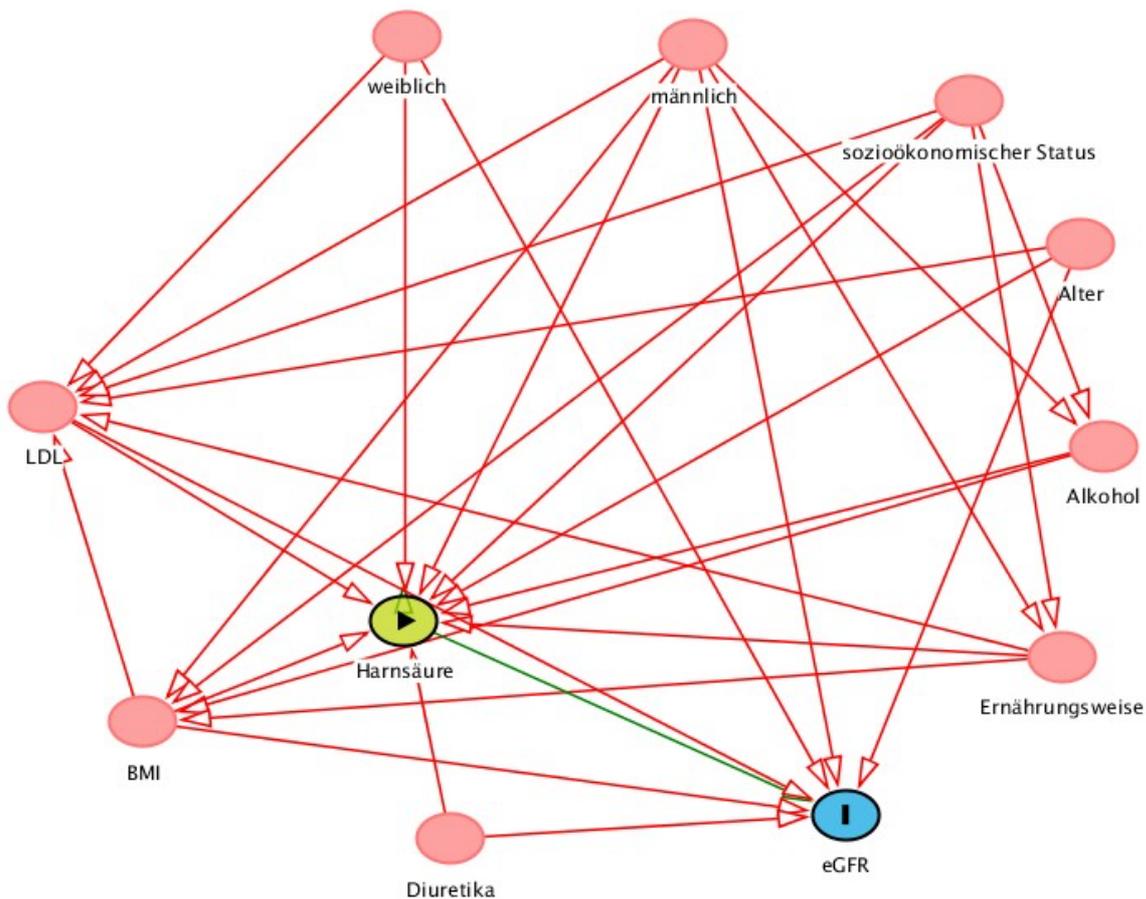


Abbildung 3. Kausaldiagramm (DAG) zum Einfluss der Serumharnsäure als kontinuierliche Variable auf die Nierenfunktion mit möglichen Confoundern

2.4.4 Random Slope Random Intercept Modell

Das Random Intercept Random Slope Modell ist ein gemischtes Modell. Es gehört zur Gruppe der Mehrebenenanalysen und bezeichnet ein multivariantes statistisches Verfahren. Ähnlichkeit besteht zur linearen Regression, jedoch können im Gegensatz hierzu in Rahmen des Random Intercept Random Slope Modells Beziehungen von hierarchisch geordneten Daten auf mehreren Ebenen gleichzeitig analysiert werden. Eine direkte Berechnung der Parameter ist allerdings nicht möglich; es erfolgt daher eine Schätzung jener durch Maximum-Likelihood-Methode. Voraussetzung hierfür sind Daten, die zum einen im Rahmen einer Längsschnittanalyse gewonnen wurden und zum anderen gruppiert vorliegen bzw. in Ebenen angeordnet werden können. In der vorliegenden Studie soll u.a. die eGFR im Zeitverlauf gruppiert nach der

Serumharnsäure betrachtet werden. Die erste Ebene (Individualebene) stellt hier der Abfall der eGFR dar, für die notwendige Normalverteilung erfüllt ist. Durch die Gruppierung nach der Serumharnsäure wird die zweite Ebene (Gruppenebene) gebildet. Durch die Regression der Mittelwerte der Serumharnsäure erhält man die Gerade der Gruppenebene mit einem positiven Anstieg. Im Vergleich zur linearen Regression können bei Random Intercept Random Slope Modell beide Regressionen simultan analysiert werden. Hierdurch können die Interaktion der Zusammenhänge dargestellt und Verzerrungen der einzelnen Effekte reduziert werden.

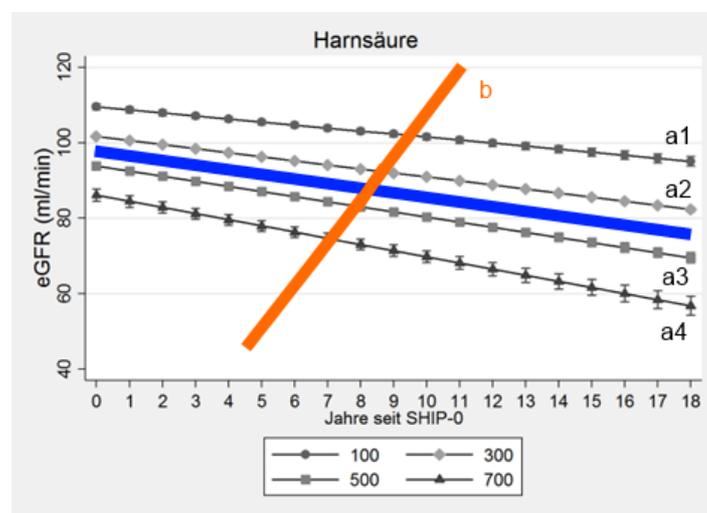


Abbildung 4. Erläuterung des Random Intercept Random Slope Modells anhand des Abfalls der eGFR im Zeitverlauf gruppiert nach der Serumharnsäure. Auf Individualebene folgen die Graphen a1-a4 im Allgemeinen dem negativen Zusammenhang der blauen Gerade. Hingegen weist die Gruppenebene einen positiven Zusammenhang auf

Hinzukommend lässt das Modell einen unterschiedlichen Verlauf der einzelnen Kurven zu. In der linearen Regression entsteht eine Gerade nach der Formel:

$$y = mx + n$$

Hierbei sind der Anstieg (slope) m sowie der Achsenschnittpunkt (intercept) n stets konstant. Im vorliegenden Modell hingegen kann jede einzelne Gerade einen unterschiedlichen Achsenschnittpunkt aufweisen und jeder einzelne Anstieg positiv oder negativ werden, unabhängig vom Verhalten der anderen Graphen (siehe Abb. 3). Hierdurch kann die Komplexität des Modells weiter gesteigert werden.

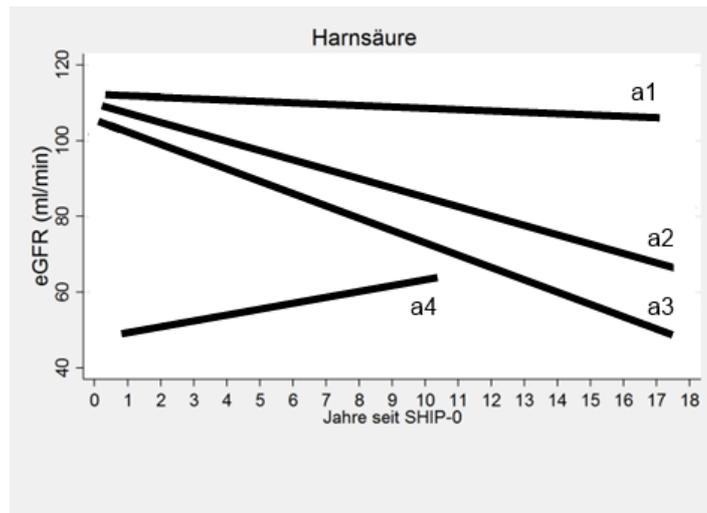


Abbildung 5. Hypothetisch mögliche Grafenverläufe der eGFR bei Patienten mit unterschiedlichen Serumharnsäurekonzentrationen zu SHIP-0, welche eine Analyse durch das Random Intercept Random Slope Modell zulässt. Die Anstiege m_{1-3} der Geraden a1-a3 sind negativ, der des Graphen a4 positiv. Alle Achsenschnittpunkte n_{1-4} sind unterschiedlich. Im Modell kann dies berücksichtigt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleiche der Baselinecharakteristika

Im Folgenden betrachten wir sowohl die Gesamtstudienpopulation zu SHIP-0 (n = 4042) als auch die Population derjenigen Probanden, die zu allen Terminen erschienen waren und für die in SHIP-0 bis SHIP-3 jeweils valide eGFR Daten dokumentiert wurden (n = 1476). Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation zu SHIP-0 (n = 4042) und der Studienpopulation von SHIP 0-3 sind in Tabelle 2 abgebildet. In Tabelle 2 erfolgt die Darstellung der kategorischen Variablen in Prozent mit den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen und die Darstellung aller kontinuierlichen Variablen als Median mit dem dazugehörigen Interquartilabstand (IQA). Im Weiteren werden immer zuerst die Ergebnisse einer Variablen der Studienpopulation SHIP-0 gefolgt von den Ergebnissen zur selben Variable in der Studienpopulation SHIP 0-3 genannt.

Tabelle 2. Charakterisierung der gesamten Studienpopulation (n = 4042) sowie der Probanden mit validen eGFR Werten von SHIP-0 bis SHIP-3 (n = 1476). Ergebnisse kategorischer Variablen („(%)“ hinter Variablenname) sind als Prozentsätze und 95% Konfidenzintervall und kontinuierliche Variablen als Median und Interquartilsabstand dargestellt

Variable	Kategorie / Einheit	Missing	Alle (n = 4042)	Missing	SHIP-0 bis SHIP-3 (n = 1476)	p-Wert
Soziodemografie						
Geschlecht (%)	Weiblich	0,0%	50,9 (49,3 - 52,4)	0,0%	53,6 (51,0 - 56,1)	ns
Alter	Jahre	0,0%	49 (35 - 62)	0,0%	45 (34 - 55)	<0,001
Schulbildung (%)	<10 Jahre	0,7%	38,5 (37,0 - 40,0)	0,1%	21,6 (19,5 - 23,8)	<0,001
	10 Jahre		44,8 (43,3 - 46,4)		56,3 (53,8 - 58,8)	<0,001
	> 10 Jahre		16,7 (15,6 - 17,9)		22,1 (20,1 - 24,3)	<0,001
In Partnerschaft (%)	Ja	0,4%	75,6 (74,2 - 76,9)	0,1%	81,3 (79,3 - 83,3)	<0,001
Einkommen (%)	<700 €	5,7%	29,3 (27,8 - 30,7)	3,7%	22,6 (20,5 - 24,8)	<0,001
	700 - 999 €		27,8 (26,4 - 29,3)		26,1 (23,9 - 28,5)	<0,001
	1000 - 1349 €		23,2 (21,9 - 24,6)		23,7 (21,6 - 26,0)	<0,001
	≥1350 €		19,7 (18,4 - 21,0)		27,6 (25,3 - 30,0)	<0,001
Einkommen	€	5,7%	949 (637 - 1214)	3,7%	1007 (703 - 1356)	<0,001
Risikoverhalten						
Rauchen (%)	Nie	0,5%	35,6 (34,1 - 37,1)	0,1%	40,4 (37,9 - 42,9)	0,001
	Früher		33,3 (31,9 - 34,8)		34,5 (32,1 - 37)	ns
	Derzeit		31,1 (29,7 - 32,5)		25,1 (22,9 - 27,4)	<0,001
Problemat, Alkoholkonsum (%)	Ja	0,5%	27,2 (25,9 - 28,6)	0,1%	28 (25,8 - 30,4)	ns
Fleisch- oder Fischkonsum (%)	fast täglich	0,5%	57,7 (56,1 - 59,2)	0,0%	58,3 (55,8 - 60,8)	ns
	mehrmals pro Woche		37,5 (36 - 39)		37,2 (34,8 - 39,7)	ns
	1x/Woche		4,4 (3,9 - 5,1)		4,2 (3,3 - 5,4)	ns
	≤1x/Monat		0,4 (0,2 - 0,6)		0,3 (0,1 - 0,7)	ns
Somatometrie						
Taillenumfang (%)	M: > 102 cm;	0,2%	30,1 (28,7 - 31,6)	0,1%	22,8 (20,7 - 25)	<0,001
	F: > 88 cm					
Männer (M) ^a	> 102 cm	0,2%	27,3 (25,4 - 29,3)	0%	21,0 (18,1 - 24,2)	0,001
Frauen (F) ^a	> 88 cm	0,1%	32,9 (30,9 - 34,9)	0,3%	24,3 (21,5 - 27,5)	<0,001
Body Mass Index (%)	25 - 30kg/m ²	0,2%	40,2 (38,7 - 41,7)	0,1%	38,8 (36,4 - 41,3)	ns
	> 30 kg/m ²	0,2%	25,5 (24,3 - 26,9)	0,1%	20,8 (18,9 - 22,9)	<0,001
Body Mass Index	kg/m ²	0,2%	27 (24 - 30)	0,1%	26 (23,3 - 29,2)	<0,001

Variable	Kategorie / Einheit	Missing	Alle (n = 4042)	Missing	SHIP-0 bis SHIP-3 (n = 1476)	p-Wert
Komorbiditäten						
Hypertonie (%)	Ja	0,4%	51,3 (49,7 - 52,8)	0,1%	41,1 (38,6 - 43,6)	<0,001
Antihypertensiva (%)	Ja	0,5%	24 (22,7 - 25,4)	0,1%	17,1 (15,2 - 19,1)	<0,001
Systol. Blutdruck	mmHg	0,0%	134 (121 - 149)	0,1%	130 (118 - 143)	<0,001
Diastol. Blutdruck	mmHg	0,2%	83 (76 - 91)	0,1%	83 (76 - 90)	ns
Diabetes (%)	Ja	0,4%	10,3 (9,4 - 11,3)	0,1%	4,3 (3,4 - 5,5)	<0,001
HbA1c		0,5%	5 (5 - 6)	0,3%	5,2 (4,8 - 5,5)	ns
Hyperlipidämie (%)	≥ 4,2 mmol/l	1,3%	25,9 (24,6 - 27,3)	0,9%	24,8 (22,7 - 27,1)	ns
LDL-Cholesterol	mmol/l	1,3%	3,0 (3,0 - 4,0)	0,9%	3,4 (2,7 - 4,2)	ns
Metabolisches Syndrom (%)	Ja	2,4%	26,3 (25,0 - 27,7)	1,8%	20,6 (18,6 - 22,8)	<0,001
Serumharnsäure / Gicht						
Phänotyp	Ja	0,7%	8,4 (7,5-9,3)	0,20%	6,3 (5,1-7,6)	0,0118
Hyperurikämie (%)						
Männer ^a	Ja	0,9%	10,8 (9,5-12,3)	0,4%	10,1 (8,1-12,6)	0,6094
Frauen ^a	Ja	0,6%	6,0 (5,0-7,1)	0,0%	2,9 (1,9-4,3)	0,0012
Serumharnsäure	µmol/l	0,3%	257 (208-313)	0,1%	248 (201-302)	0,001
Männer ^a	µmol/l	0,3%	301 (260-351)	0,3%	297 (260-343)	0,2776
Frauen ^a	µmol/l	0,3%	217 (181-256)	0,0%	210 (181-246)	0,0043
Erhöhte S.Harnsäurewerte (%)	>428 (M)/>357 (F) µmol/l	100%	3,6 (3,1-4,2)	0,1%	2,7 (2,0-3,7)	0,0979
Männer (M) ^a	>428 µmol/l	0,3%	4,5 (3,7-5,6)	0,4%	4,1 (2,8-5,9)	0,6223
Frauen (F) ^a	>357 µmol/l	0,3%	2,7 (2,1-3,5)	0,0%	1,5 (0,9-2,7)	0,0586
Nierenfunktion						
Kreatinin	µmol/l	0,2%	68 (58 - 77)	0,0%	67 (58 - 76)	ns
eGFR	ml/min	0,2%	101,2 (89,5 - 113,0)	0,0%	104,6 (94,3 - 114,1)	ns
ACR (%)	30-300mg/g	0,2%	12,3 (11,3 - 13,4)	0,0%	8,7 (7,4 - 10,3)	<0,001
	>300 mg/g		1,3 (1,0 - 1,7)		0,7 (0,4 - 1,3)	0,028
ACR	mg/g	0,2%	8 (5 - 17)	0,0%	7 (5 - 13)	0,004

^a Alle (n = 4042); Männer: n = 1982; Frauen: n = 2053; SHIP-0 bis SHIP-3 (n = 1476); Männer: n = 685; Frauen: n = 789

Beide Studienpopulationen unterschieden sich hinsichtlich der Geschlechter- und Altersverteilung nicht (50,9 %; 95% KI 49,3 – 52,4 %; versus 53,6 %; 95% KI 51,0 – 56,1 %; p = 0,07; 49 Jahre; IQA 35-62; versus 45 Jahre; IQA 34-55; p < 0,001).

Die Studienpopulation SHIP 0-3 zeichnete sich dadurch aus, dass sie signifikant häufiger Probanden mit einer Schulbildung von 10 Jahren (44,8 %; 95% KI 43,3 - 46,4 % versus 56,3 %; 95% KI 53,8 - 58,8 %; p < 0,001) oder mehr als 10 Jahren (16,7 %; 95% KI 15,6 - 17,9 % versus 22,1 %; 95% KI 20,1 - 24,3 %; p < 0,001) beinhaltete. Dahingegen hatten in der Studienpopulation SHIP-0 mehr Probanden eine kürzere Schulbildung von weniger als 10 Schuljahren (38,5 %; 95% KI 37,0 – 40,0 % versus 21,6 %; 95% KI 19,5 - 23,8 %; p < 0,001) vorzuweisen. Es zeigte sich, dass in der Studienpopulation SHIP 0-3 mehr Probanden eine feste Partnerschaft (81,3 %; 95% KI 79,3 - 83,3 %; p < 0,001) hatten als in der Studienpopulation SHIP-0 (75,6 %; 95% KI 74,2 - 76,9 %). Studienteilnehmer mit einem Monatseinkommen < 700 Euro fanden sich häufiger in der Studienpopulation SHIP-0 als in SHIP 0-3 (29,3 %; 95% KI 27,8 -

30,7 % versus 22,6 %; 95% KI 20,5 - 24,8 %; $p < 0,001$) und die Studienteilnehmer mit einem Monatseinkommen von > 1350 Euro häufiger (19,7 % ; 95% KI 18,4 - 21,0 % versus 27,6 %; 95% KI 25,3 - 30,0 %; $p < 0,001$) in SHIP 0-3 als in SHIP-0 wieder. Ehemalige Raucher waren in beiden Studienpopulationen gleich häufig anzutreffen (33,3 %; 95% KI 31,9 - 34,8 % versus 34,5 %; 95% KI 32,1 – 37 %; p – Wert ns). Im Gegensatz dazu war der Anteil der anhaltend Rauchenden in SHIP 0-3 niedriger (31,1 %; 95% KI 29,7 - 32,5 % versus 25,1 %; 95% KI 22,9 - 27,4 %; $p < 0,001$) und der Anteil der niemals Rauchenden in SHIP 0-3 höher als in SHIP-0 (35,6 %; 95% KI 34,1 - 37,1 % versus 40,4 %; 95% KI 37,9 - 42,9 %; $p < 0,001$).

Die Verteilung des BMI kg/m^2 war in beiden Studienpopulationen vergleichbar (27 kg/m^2 ; IQA 24 – 30 kg/m^2 versus 26 kg/m^2 ; IQA 23,3 - 29,2 kg/m^2 ; $p < 0,001$). Wenn genauer betrachtet zeigte sich jedoch, dass Probanden mit einem BMI $30 > \text{kg/m}^2$ (25,5 %; 95% KI 24,3 – 26,9 % versus 20,8 %; 95% KI 18,9 – 22,9 %; $p < 0,001$) seltener in SHIP 0-3 anzutreffen waren. Dies galt auch für diejenigen männlichen Studienteilnehmer mit einem Taillenumfang von über 102 cm (30,1 %; 95% KI 28,7 – 31,6 % versus 22,8 %; 95% KI 20,7 – 25 %; $p < 0,001$) und die Studienteilnehmerinnen mit einem Taillenumfang von über 88cm (32,9 %; 95% KI 30,9-34,9 % versus 24,3 %; 95% KI 21,5-27,5 %; $p < 0,001$).

Die Höhe des systolischen arteriellen Blutdrucks (134mmHg; IQA 121 – 149mmHg versus 130mmHg; IQA 118 – 143mmHg; $p < 0,001$) oder die des diastolischen arteriellen Blutdrucks (83mmHg; IQA 76 – 91mmHg versus 83mmHg; IQA 76 – 90mmHg; p -Wert ns) unterschied sich in beiden Studienpopulationen nicht. Jedoch fanden sich insgesamt signifikant weniger Probanden mit einer vordiagnostizierten arteriellen Hypertonie (51,3 %; 95% KI 49,7 - 52,8 % versus 41,1 %; 95% KI 38,6 - 43,6 %; $p < 0,001$) oder der Einnahme einer antihypertensiven Medikation (24 %; 95% KI 22,7 - 25,4 % versus 17,1 %; 95% KI 15,2 - 19,1 %; $p < 0,001$) in der Studienpopulation SHIP 0-3.

Ähnliches galt für den HbA1c, der in SHIP-0 bei 5% (IQA 5 – 6%) und in SHIP 0-3 bei 5,2% (IQA 4,8 - 5,5 % ns) lag. Dagegen waren Studienteilnehmer mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus signifikant häufiger in der Studienpopulation SHIP-0 (10,3 %; 95% KI 9,4 - 11,3 % versus 4,3 %; 95% KI 3,4 - 5,5 %; $p < 0,001$) anzutreffen. Dazu passend fanden sich auch mehr Probanden mit einem

metabolischen Syndrom in SHIP-0 als in SHIP 0-3 (26,3 %; 95% KI 25,0 - 27,7 % versus 20,6 %; 95% KI 18,6 - 22,8 %; $p < 0,001$).

Die Nierenfunktionsparameter eGFR (101,2 ml/min; IQA 89,5 – 113,0 ml/min; IQA) versus 104,6 ml/min; IQA 94,3 – 114,1 ml/min; IQA; ns), die ACR (8mg/g, IQA 5 – 17mg/g versus 7mg/g; IQA 5 – 13mg/g ns) und Kreatinin (67 μ mol/l; IQA 58 – 76 μ mol/l versus 67 μ mol/l; IQA 58 - 76 μ mol/l; ns) waren, wenn kontinuierlich betrachtet, sowohl in der Studienpopulation SHIP-0 als auch in SHIP 0-3 ähnlich verteilt. Eine Ausnahme bildete die ACR 30-300 g/g Krea, die in der Studienpopulation SHIP 0-3 (12,3 %; 95% KI 11,3 - 13,4 % versus 8,7 %; 95% KI 7,4 - 10,3 %; $p < 0,001$) seltener vorlag. Bei Betrachtung der Serumharnsäurewerte im Mittel, der erhöhten Serumharnsäure und des Phänotyps Hyperurikämie wurden nur für Probandinnen mit dem Phänotyp Hyperurikämie signifikante Unterschiede festgestellt: in SHIP 0-3 fanden sich weniger Probandinnen mit dem Phänotyp Hyperurikämie wieder (6 %; 95% KI 5 - 7,1 % versus 2,9 %; 95% KI 1,9 - 4,3 %; $p = 0,0012$). Der Phänotyp Hyperurikämie war, wenn nicht adjustiert nach Geschlecht prozentual betrachtet seltener in SHIP 0-3 anzutreffen. Der errechnete p-Wert war signifikant (8,4 %; 95% KI 7,5 - 9,3 % versus 6,3 %; 95% KI 5,1 - 7,6 %; P-Wert = 0,0118). Bezüglich der Serumharnsäurehöhe und dem Vorliegen einer erhöhten Serumharnsäure fanden sich in beiden Studienpopulationen keine Unterschiede.

Für die Variablen Fleischkonsum, Cholesterinspiegel, Hypercholesterinämie (definiert als LDL \geq 4,2mmol/l) und problematischer Alkoholkonsum fanden sich in den beiden Studienpopulationen keine Unterschiede (Tabelle 2).

Zum Zeitpunkt SHIP-0 lagen zu insgesamt 2688 von 4042 Probanden Medikamentenangaben vor. Anhand der ATC Codes wurden insgesamt 107 eingenommene Gichtmedikamente identifiziert. Allopurinol (ATC M04AA01) wurde insgesamt 102-mal, Benzbromaron (ATC M04AB03) einmal und Colchizin (ATC M04AC01) viermal angegeben. Die Angaben zur Medikamenteneinnahme waren in der Studienpopulation SHIP 0-3 auch nicht komplett. Vollständige Informationen lagen zu insgesamt 1366 Probanden vor. Über alle Studienwellen hinweg wurden folgende Gichtmedikamente an einem der vier Studienzeitpunkte angegeben: Allopurinol (ATC M04AA01) 112-mal, Febuxostat (ATC M04AA03) zweimal und Colchizin (ATC M04AC01) dreimal. Die Missings zu den einzelnen Variablen sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

3.2 Deskriptive Ergebnisse

3.2.1 Deskriptive Ergebnisse Serumharnsäure

Im folgenden Abschnitt werden longitudinale Serumharnsäuremittelwerte der Gesamtpopulation zu Studienbeginn und in der Probandengruppe SHIP 0-3 berichtet (n=1476).

Vergleicht man die unterschiedlichen Altersgruppen hinsichtlich ihrer Serumharnsäuremittelwerte (Abb. 5) fällt auf, dass in der jeweils nächst älteren Gruppe innerhalb einer SHIP Welle höhere Serumharnsäuremittelwerte und in der unmittelbar jüngeren Altersgruppe immer niedrigere Serumharnsäuremittelwerte zu finden sind. Beispielhaft bedeutet dies für die Gruppe der 40-49 Jährigen, dass der Serumharnsäurewert zum Zeitpunkt SHIP-0 im Mittel bei 259,5 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 251,4 - 267,6 $\mu\text{mol/l}$), in der Altersgruppe 30-39 Jahre bei 244,5 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 236,9 - 252,1 $\mu\text{mol/l}$) und in der Gruppe der 50 bis 59 Jährigen im Mittel bei 265,7 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 257,7 - 273,7 $\mu\text{mol/l}$) liegt. Nach 15 Jahren Beobachtungszeit zum Zeitpunkt SHIP-3 liegt außerdem der mittlere Serumharnsäurewert in allen Altersgruppen höher als zu Beginn der Studie. Die höchste Differenz der Serumharnsäuremittelwerte ΔHS (definiert als die Differenz aus dem Serumharnsäuremittelwert zum Zeitpunkt SHIP-3 und dem Serumharnsäuremittelwert zum Zeitpunkt SHIP-0) findet sich in der Gruppe der 50-59-Jährigen und beträgt 36,7 $\mu\text{mol/l}$. Zu Beginn der Studie ist in dieser Altersgruppe ein Serumharnsäuremittelwert von 265,7 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 257,7 - 273,7 $\mu\text{mol/l}$) und zum Zeitpunkt SHIP-3 einer von 302,4 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 293,6 - 311,2 $\mu\text{mol/l}$) festzustellen. Das geringste ΔHS ist für die Gruppe der < 30-Jährigen festzustellen und beträgt 13,1 $\mu\text{mol/l}$. Für die nächst ältere Gruppe der 30-40 Jährigen beträgt die Differenz ΔHS 19 $\mu\text{mol/l}$. Ab der Altersgruppe der 40-49-Jährigen liegen die Differenzen ΔHS jeweils > 30 $\mu\text{mol/l}$.

Adjustiert nach Geschlecht (Abb. 6) stellt sich der bekannte Unterschied im Serumharnsäurestoffwechsel zwischen den Geschlechtern dar, wobei Frauen niedrigere Serumharnsäuremittelwerte (SHIP-0 = 215,6 $\mu\text{mol/l}$; 95% KI 211,9 - 219,5 $\mu\text{mol/l}$) als Männer (SHIP-0 = 303,6 $\mu\text{mol/l}$; 95% KI 298,6 - 308,6 $\mu\text{mol/l}$) aufweisen.

*

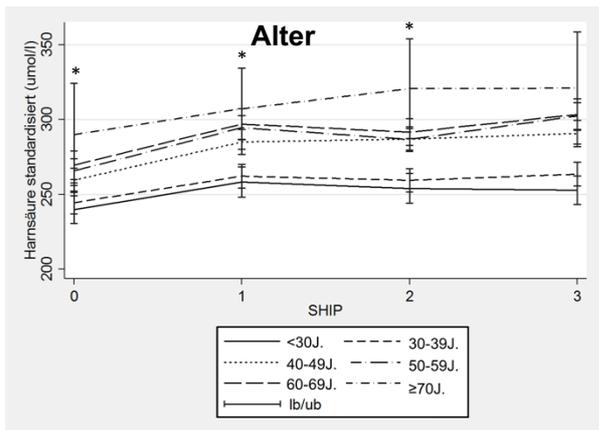


Abbildung 6. Serumharnsäure stratifiziert nach Altersgruppe im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

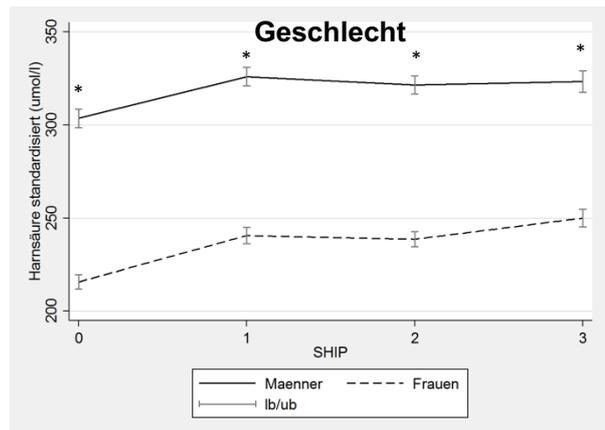


Abbildung 7. Serumharnsäure stratifiziert nach Geschlecht im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

Probanden mit einer Schulbildung von unter 10 Jahren haben von SHIP-0 bis SHIP-3 höhere Serumharnsäuremittelwerte als Probanden, die 10 oder mehr Schuljahre absolviert haben (Abbildung 8). Am stärksten ist dieser Unterschied zur Gruppe der Probanden mit 10 Schuljahren Bildung. So liegt der Serumharnsäuremittelwert in der Gruppe der Probanden mit weniger als 10 Schuljahren Bildung zum Zeitpunkt SHIP-0 bei $273,9 \mu\text{mol/l}$ (95% KI $266,0 - 281,8 \mu\text{mol/l}$) und bei Probanden mit 10 Schuljahren Bildung bei $249,7 \mu\text{mol/l}$ (95% KI $244,6 - 254,8 \mu\text{mol/l}$).

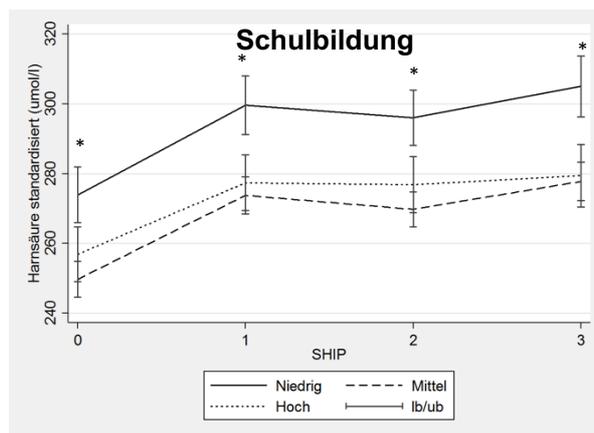


Abbildung 8. Serumharnsäure stratifiziert nach Schulbildung im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

Im Folgenden werden typische kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus Gewicht / BMI, arterielle Hypertonie) betrachtet. Probanden mit einem Diabetes mellitus weisen im Rahmen der SHIP Studie zu allen Untersuchungszeitpunkten höhere Serumharnsäuremittelwerte (Abb. 8) als Nicht-Diabetiker auf. Diabetiker haben

zum Zeitpunkt SHIP-0 einen Serumharnsäuremittelwert von 276,8 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 259,6 - 294,0 $\mu\text{mol/l}$) und Nicht-Diabetiker einen von 255,6 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 251,7 - 259,5 $\mu\text{mol/l}$). Probanden mit einem BMI < 25 kg/m^2 weisen innerhalb der unterschiedlichen BMI Gruppierungen die niedrigsten Serumharnsäuremittelwerte auf (Abb. 9). In dieser Gruppe liegt zum Zeitpunkt SHIP-0 der Serumharnsäuremittelwert bei 227,1 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 221,8 - 232,4 $\mu\text{mol/l}$) während Probanden mit einem BMI > 30 kg/m^2 einen Serumharnsäuremittelwert von 287,4 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 279,2 - 295,8 $\mu\text{mol/l}$) aufweisen.

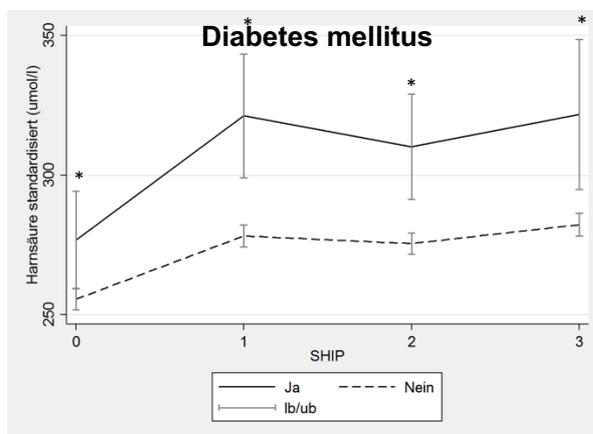


Abbildung 9. Serumharnsäure stratifiziert nach Diabetes im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)



Abbildung 10. Serumharnsäure stratifiziert nach BMI im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub); Kategorien: hoch: > 30 kg/m^2 ; mittel: 25 - 30 kg/m^2 ; niedrig: < 25 kg/m^2

Probanden mit einer Arteriellen Hypertonie, welche in der vorgelegten Studie definiert wurde als gemessener Blutdruck von RR >140/90 mmHg, Einnahme von Antihypertensiva oder Angabe einer arteriellen Hypertonie im Selbstbericht haben zu jedem Untersuchungszeitpunkt deutlich höhere Serumharnsäuremittelwerte (SHIP-0: 287,1 $\mu\text{mol/l}$; 95% KI 277,2 - 297,0 $\mu\text{mol/l}$) auf als Nicht-Hypertoniker (SHIP-0: 237,5 $\mu\text{mol/l}$; 95% KI 273,7 - 289,3 $\mu\text{mol/l}$) wie dargestellt in Abbildung 10.

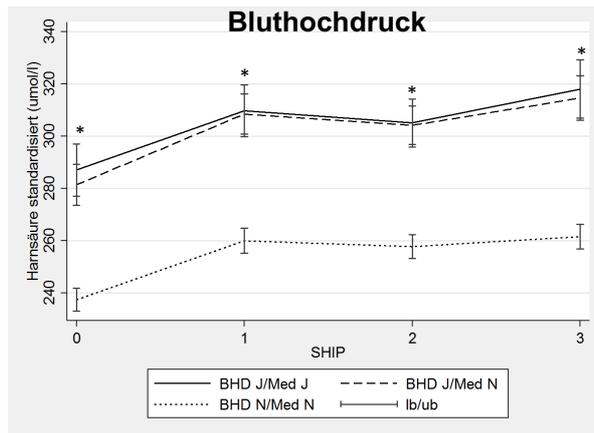


Abbildung 11. Serumharnsäure stratifiziert nach Phänotyp Hypertonie im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

Probanden mit einer manifesten Hyperlipidämie (definiert als LDL > 4,2mmol/l) oder einem metabolischen Syndrom zeigen zu jedem Untersuchungszeitpunkt höhere Serumharnsäuremittelwerte als die Probanden ohne Vorliegen eines metabolischen Syndroms (Abb. 11, Abb. 12). So weisen Probanden mit einer LDL-Hypercholesterinämie zu Studienbeginn einen Serumharnsäuremittelwert von 273,5 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 266,1 - 280,9 $\mu\text{mol/l}$) und bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms einen Serumharnsäuremittelwert von 299,2 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 290,6 - 307,8 $\mu\text{mol/l}$) auf. Die Probanden ohne die jeweilige Variable zum gleichen Zeitpunkt bei Fehlen einer Hyperlipidämie einen Serumharnsäuremittelwert von 250,1 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 245,7 - 245,5 $\mu\text{mol/l}$) und die Studienteilnehmer ohne ein metabolisches Syndrom einen Serumharnsäuremittelwert von 245,6 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 241,6 - 249,8 $\mu\text{mol/l}$) auf.

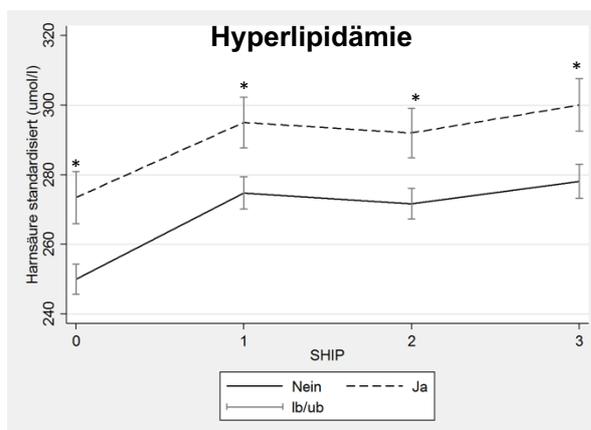


Abbildung 12. Serumharnsäure stratifiziert nach Hyperlipidämie im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

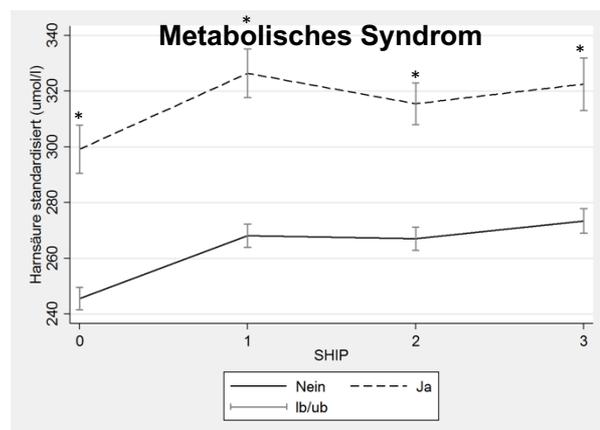


Abbildung 13. Serumharnsäure stratifiziert nach metabolischem Syndrom im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

Ehemalige Raucher haben im Gegensatz zu Nichtrauchern (Serumharnsäuremittelwert 242,8 $\mu\text{mol/l}$; 95% KI 237,1 - 248,5 $\mu\text{mol/l}$) zum Zeitpunkt SHIP-0 die höchsten Serumharnsäuremittelwerte von 273,7 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 267,1 - 280,3 $\mu\text{mol/l}$) (Abb. 13). Zum Untersuchungszeitpunkt Rauchende liegen mit ihrem Serumharnsäuremittelwert (254,8 $\mu\text{mol/l}$; 95% KI 247,4 - 262,2 $\mu\text{mol/l}$) hingegen näher bei den Nichtrauchern. Probanden mit einem problematischem Alkoholkonsum (Abb. 14) wiesen über alle Studienuntersuchungen hinweg statistisch signifikant höhere Serumharnsäuremittelwerte als Probanden ohne einen problematischen Alkoholkonsum (SHIP-0 290,1 $\mu\text{mol/l}$; 95% KI 282,8 - 297,4 $\mu\text{mol/l}$ versus 243,5 $\mu\text{mol/l}$; 95% KI 239,3 - 247,7 $\mu\text{mol/l}$).

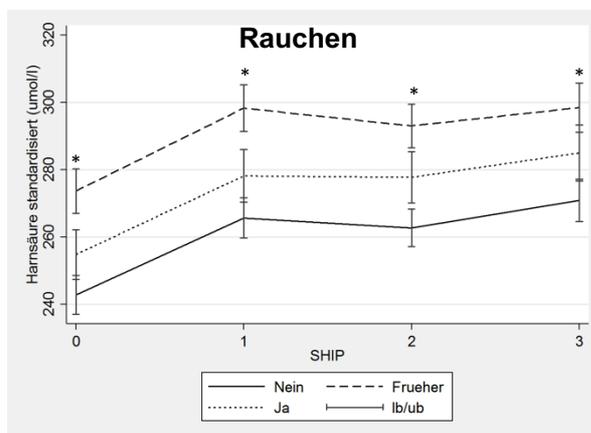


Abbildung 14. Serumharnsäure stratifiziert nach Raucherstatus im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

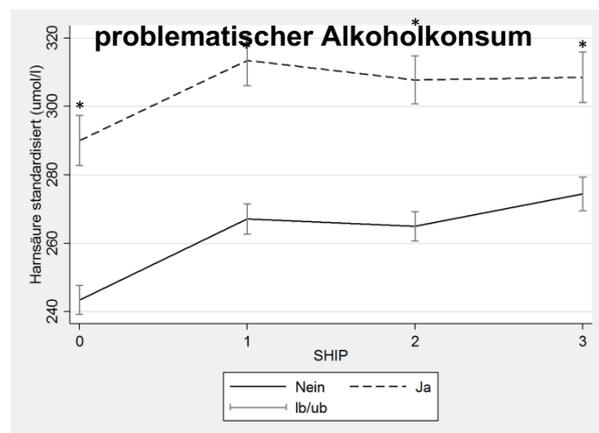


Abbildung 15. Serumharnsäure stratifiziert nach problematischem Alkoholkonsum im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

Probanden die den Phänotyp Hyperurikämie aufweisen (Abb. 15) haben zu Studienbeginn einen Serumharnsäuremittelwert von 368,2 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 348,5 - 387,9 $\mu\text{mol/l}$) wohingegen, die ohne den Phänotyp im Mittel einen Serumharnsäurewert von 249,1 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 245,6 - 252,6 $\mu\text{mol/l}$) aufweisen. Studienteilnehmer mit einer erhöhten Serumharnsäure (definiert bei Männern als Serumharnsäurewert > 428 $\mu\text{mol/l}$ und bei Frauen als Serumharnsäurewert > 357 $\mu\text{mol/l}$) haben zu Studienbeginn einen Serumharnsäuremittelwert von 451,8 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 434,4 - 469,2 $\mu\text{mol/l}$). Bei Probanden mit nicht erhöhten Serumharnsäurewerten liegen diese im Mittel bei 251,0 $\mu\text{mol/l}$ (95% KI 247,5 - 254,5 $\mu\text{mol/l}$). Das Δ HS beträgt bei Vorliegen einer erhöhten Serumharnsäure zum Zeitpunkt SHIP-0 200,8 $\mu\text{mol/l}$ und im Phänotyp Hyperurikämie 119,1 $\mu\text{mol/l}$ (Abb. 16).

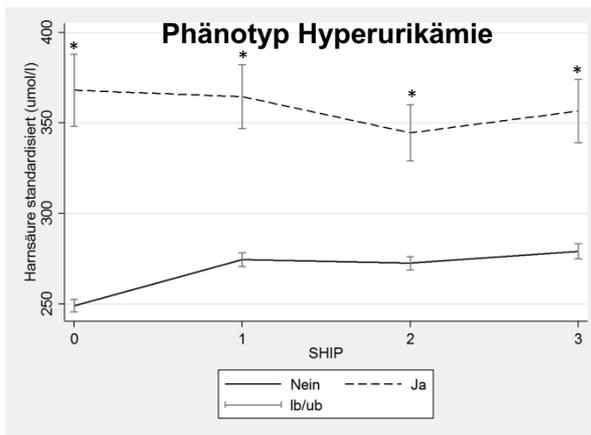


Abbildung 16. Serumharnsäure stratifiziert nach Phänotyp Hyperurikämie im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

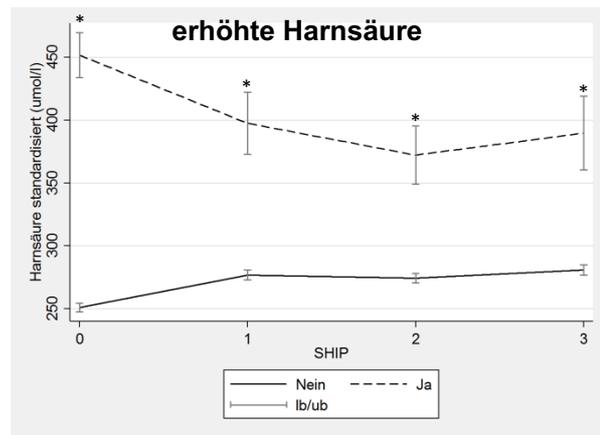


Abbildung 17. erhöhte Serumharnsäure im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

Die zu den Längsschnittgraphiken zugehörigen p-Werte werden in der Tabelle 3 gesondert dargestellt. Alle unter 3.2. beschriebenen Unterschiede innerhalb der betrachteten Gruppen sind statistisch signifikant.

Tabelle 3. Serumharnsäure ($\mu\text{mol/l}$): Anzahl Beobachtungen (n) sowie Mittelwert und 95% Konfidenzintervall pro Studienwelle nach konstant eingehaltener Gruppierung in SHIP-0

Variable	Kategorie	n	SHIP-0		SHIP-1		SHIP-2		SHIP-3	
			Mittelwert	95% Konfidenzinterv.						
Alter	<30J.	202	239,7	230,5 - 248,9	258,3	248,4 - 268,2	254,0	244,1 - 263,9	252,8	243,3 - 262,3
	30-39J.	348	244,5	236,9 - 252,1	262,2	254,3 - 270,1	259,5	251,8 - 267,2	263,5	255,6 - 271,4
	40-49J.	362	259,5	251,4 - 267,6	285,1	276,8 - 293,4	287,0	278,9 - 295,1	290,7	282,0 - 299,4
	50-59J.	361	265,7	257,7 - 273,7	294,6	286,6 - 302,6	286,8	279,6 - 294,0	302,4	293,6 - 311,2
	60-69J.	179	269,5	260,0 - 279,0	297,0	286,8 - 307,2	291,6	282,8 - 300,4	303,4	292,8 - 314,0
	≥ 70 J.	22	290,0	257,8 - 322,2	307,2	281,6 - 332,8	320,7	289,4 - 352,0	321,1	285,7 - 356,5
Geschlecht	Männlich	683	303,6	298,6 - 308,6	325,9	320,9 - 330,9	321,4	316,6 - 326,2	323,3	317,5 - 329,1
	Weiblich	791	215,7	211,9 - 219,5	240,6	236,2 - 245,0	238,6	234,6 - 242,6	250,0	245,2 - 254,8
Phänotyp	Ja	92	368,2	348,5 - 387,9	364,7	347,2 - 382,2	344,6	329,3 - 359,9	356,7	339,4 - 374,0
Hyperurikämie	Nein	1,381	249,1	245,6 - 252,6	274,5	270,6 - 278,4	272,5	268,7 - 276,3	279,1	274,9 - 283,3
Diabetes mellitus	Ja	64	276,8	259,6 - 294,0	321,2	299,5 - 342,9	310,1	291,6 - 328,6	321,7	295,4 - 348,0
	Nein	1,409	255,6	251,7 - 259,5	278,2	274,2 - 282,2	275,5	271,7 - 279,3	282,3	278,1 - 286,5
Bluthochdruck (BHD) /	BHD J / Med J	252	287,1	277,2 - 297,0	309,7	299,8 - 319,6	305,1	296,0 - 314,2	318,0	306,9 - 329,1
	BHD J / Med N	353	281,5	273,7 - 289,3	308,5	300,9 - 316,1	304,2	296,9 - 311,5	314,6	306,1 - 323,1
Medikamente (Med)	BHD N / Med J	0								
	BHD N / Med N	867	237,5	233,1 - 241,9	260,0	255,2 - 264,8	257,8	253,2 - 262,4	261,6	256,9 - 266,3
eGFR	≥ 90 ml/min	1201	252,4	248,3 - 256,5	277,1	272,7 - 281,5	274,7	270,5 - 278,9	280,6	276,0 - 285,1
	60-89 ml/min	249	275,3	265,3 - 285,4	294,4	284,8 - 303,9	287,5	278,4 - 296,5	300,0	289,2 - 310,8
ACR	>300 mg/g	11	332,0	244,1 - 420,0	315,5	264,1 - 366,9	305,8	250,6 - 360,9	343,2	280,0 - 406,5
	30 - 300 mg/g	128	251,0	237,5 - 264,4	279,7	265,5 - 293,9	285,9	271,5 - 300,3	294,2	276,3 - 312,0
	<30 mg/g	1335	256,3	252,4 - 260,2	279,9	275,8 - 284,0	275,9	272,0 - 279,8	282,5	278,3 - 286,7
Hyperlipidämie	Ja	362	273,5	266,1 - 280,9	295,0	287,7 - 302,3	292,0	284,9 - 299,1	300,1	292,5 - 307,7
	Nein	1,100	250,1	245,7 - 254,5	274,8	270,2 - 279,4	271,7	267,3 - 276,1	278,1	273,2 - 283,0
Metabolisches Syndrom	Ja	298	299,2	290,6 - 307,8	326,4	317,7 - 335,1	315,5	308,1 - 322,9	322,6	313,2 - 332,0
	Nein	1,150	245,6	241,6 - 249,6	268,1	263,9 - 272,3	267,0	262,8 - 271,2	273,4	269,0 - 277,8
BMI	< 25kg/m ²	605	227,1	221,8 - 232,4	248,4	242,9 - 253,9	247,1	241,6 - 252,6	252,7	247,0 - 258,4
	25 - 30kg/m ²	565	271,3	265,3 - 277,3	295,8	289,9 - 301,7	295,1	289,3 - 300,9	303,0	296,3 - 309,7
	> 30 kg/m ²	303	287,4	279,2 - 295,6	314,4	305,5 - 323,3	303,4	295,9 - 310,9	311,1	302,1 - 320,1
Rauchen	Derzeit	369	254,8	247,4 - 262,2	278,2	270,4 - 286,0	277,8	270,2 - 285,4	285,1	276,8 - 293,4
	Früher	508	273,7	267,1 - 280,3	298,3	291,4 - 305,2	293,0	286,5 - 299,5	298,5	291,2 - 305,8
	Nie	596	242,8	237,1 - 248,5	265,7	259,8 - 271,6	262,8	257,2 - 268,4	270,9	264,7 - 277,1
Bildung	<10 Jahre	318	273,9	266,0 - 281,8	299,6	291,2 - 308,0	296,0	288,2 - 303,8	305,0	296,3 - 313,7
	10 Jahre	829	249,7	244,6 - 254,8	273,8	268,5 - 279,1	269,8	264,8 - 274,8	277,8	272,3 - 283,3
	>10 Jahre	325	256,9	249,1 - 264,7	277,4	269,4 - 285,4	276,8	268,8 - 284,8	279,4	270,5 - 288,3
Problemat.	Ja	412	290,1	282,8 - 297,4	313,5	306,1 - 320,9	307,8	300,8 - 314,8	308,5	301,1 - 315,9
Alkoholkonsum	Nein	1,061	243,5	239,3 - 247,7	267,1	262,7 - 271,5	265,0	260,7 - 269,3	274,4	269,5 - 279,3
Partner	Nein	275	255,9	247,0 - 264,8	275,8	266,7 - 284,9	272,1	263,5 - 280,7	280,7	271,2 - 290,2
	Ja	1,197	256,6	252,4 - 260,8	281,1	276,7 - 285,5	278,1	273,9 - 282,3	284,7	280,1 - 289,3

Variable	Kategorie	n	SHIP-0		SHIP-1		SHIP-2		SHIP-3	
			Mittelwert	95% Konfidenzinterv.						
Einkommen	<700 €	321	249,9	241,9 - 257,9	273,6	265,6 - 281,6	268,7	260,9 - 276,5	275,9	266,9 - 284,9
	700 - 999 €	371	254,7	247,2 - 262,2	277,1	269,0 - 285,2	274,9	267,1 - 282,7	282,0	273,3 - 290,7
	1000 - 1349 €	337	253,4	245,6 - 261,2	275,5	267,0 - 284,0	272,5	264,4 - 280,6	278,7	270,4 - 287,0
	≥1350 €	390	264,7	257,3 - 272,1	292,2	284,6 - 299,8	288,8	281,9 - 295,7	296,4	288,5 - 304,3
Fleisch- oder Fischkonsum	Fast täglich	859	267,1	262,0 - 272,2	290,2	285,0 - 295,4	286,2	281,1 - 291,3	291,9	286,4 - 297,4
	Mehrmals / Woche	550	243,8	237,9 - 249,7	267,8	261,6 - 274,0	265,7	259,9 - 271,5	274,5	267,8 - 281,2
	ca. 1x/Woche	61	221,4	206,6 - 236,2	252,7	232,3 - 273,1	247,1	230,7 - 263,5	257,2	238,9 - 275,5
	<1x/Monat	4	228,0	190,8 - 265,2	237,9	183,6 - 292,2	299,5	189,5 - 409,5	282,1	253,4 - 310,8
	Nein	1,150	245,6	241,6 - 249,6	268,1	263,9 - 272,3	267,0	262,8 - 271,2	273,4	269,0 - 277,8

^a Da Untersuchungen nicht in exakt 5-Jahresintervallen erfolgten, wurden Werte von Follow-Up Untersuchungen (SHIP-1 bis SHIP-3) durch die tatsächliche Zahl der Jahre seit SHIP-0 geteilt und mit dem Faktor 5 (SHIP-1), 10 (SHIP-2) bzw. 15 (SHIP-3) multipliziert.

^b Für die Blutdruckkategorien wurden folgende Abkürzungen verwendet: BHD = Bluthochdruck; Med = antihypertensive Medikation; J = Ja; N = Nein

Tabelle 4. Serumharnsäure: Zu den Längsschnittgraphiken zugehörigen p-Werte der Vergleiche der betrachteten Gruppen innerhalb einer Welle sowie über den Gesamtzeitraum hinweg

Baseline-Variable	SHIP-0	SHIP-1	SHIP-2	SHIP-3	SHIP-0 bis SHIP-3
Alter	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Geschlecht	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Schulbildung	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,23
Rauchen	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,44
Problematischer Alkoholkonsum	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0008
Hypertonie/Medikamente	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,051
Diabetes mellitus	0,026	<0,001	0,0002	0,0001	0,025
BMI Gruppe	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,13
Hyperlipidämie	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,71
Metabolisches Syndrom	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,28
Phänotyp Hyperurikämie	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Erhöhte Serumharnsäurewerte	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

3.2.2 Deskriptive Ergebnisse eGFR im Kontext Phänotyp Hyperurikämie und erhöhte Serumharnsäure

Die deskriptiven Ergebnisse der eGFR (ml/min) werden in der Tabelle 5 inklusive p-Werte komplett abgebildet. Probanden mit dem Phänotyp Hyperurikämie weisen zu Beginn der Studie eine um 9ml/min niedrigere eGFR als Probanden ohne den Phänotyp auf. Die eGFR beträgt im Phänotyp Hyperurikämie zum Zeitpunkt SHIP-0 95 ml/min (95% KI 91,9 - 98,1 ml/min) und ohne den Phänotyp Hyperurikämie 104,0 ml/min (95% KI 103,3 - 104,8 ml/min). Die Unterschiede bleiben zu jedem Untersuchungszeitpunkt erhalten und sind statistisch signifikant. Ähnlich deutlich ist der Unterschied bei Vorliegen einer erhöhten Serumharnsäure. So lag für diese in SHIP-0 eine eGFR von 91,2 ml/min (95% KI 86,3 - 96,0 ml/min) und bei nicht erhöhter Serumharnsäure eine von 103,8ml/min (95% KI 103,0 - 104,5ml/min) vor. Nach 15 Jahren persistierte der Unterschied. Probanden mit einer erhöhten Serumharnsäure behielten eine niedrigere eGFR (erhöhte Serumharnsäure in SHIP-3: 75,9 ml/min; 95% KI 69,3-82,5 ml/min vs. nicht erhöhte in SHIP-3: 89,5 ml/min; 95% KI 88,6-90,3 ml/min).

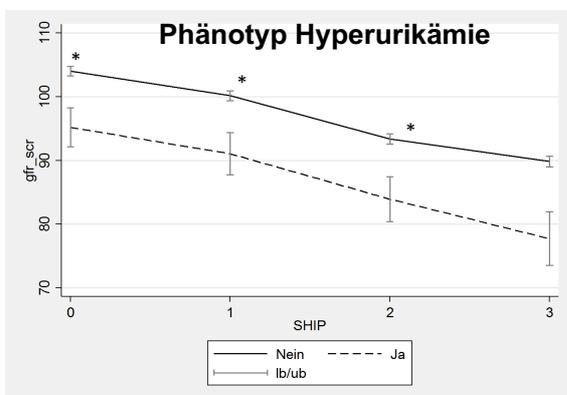


Abbildung 18. eGFR stratifiziert nach Phänotyp Gicht im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

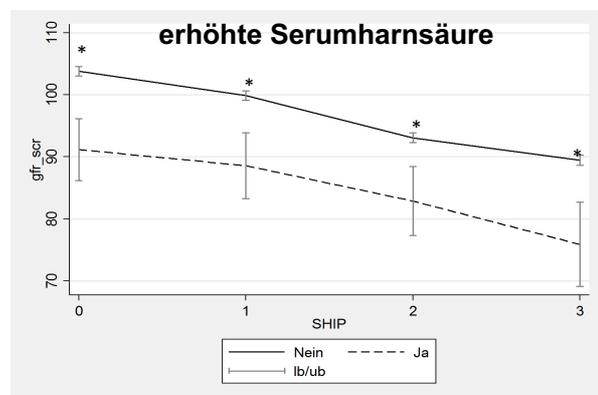


Abbildung 19. eGFR stratifiziert nach Hyperurikämie im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

Tabelle 5. eGFR^a (ml/min): Anzahl Beobachtungen (n) sowie Mittelwert und 95% Konfidenzintervall pro Studienwelle nach konstant eingehaltener Gruppierung in SHIP-0

Variable	Kategorie	n	SHIP-0		SHIP-1		SHIP-2		SHIP-3	
			Mittelwert	95% Konfidenzinterv.						
Alter	<30J.	202	119,8	118,4 - 121,3	115,0	113,6 - 116,5	107,7	106,2 - 109,2	105,1	103,8 - 106,4
	30-39J.	348	111,6	110,5 - 112,7	107,5	106,2 - 108,7	101,5	100,4 - 102,7	98,4	97,3 - 99,5
	40-49J.	363	103,5	102,4 - 104,6	100,3	99,2 - 101,4	93,9	92,8 - 95,1	90,5	89,3 - 91,7
	50-59J.	362	95,0	93,9 - 96,1	91,5	90,3 - 92,6	84,6	83,3 - 85,9	80,0	78,5 - 81,5
	60-69J.	179	88,7	87,3 - 90,1	84,6	83,0 - 86,1	76,6	74,8 - 78,4	72,0	70,1 - 73,9
	≥70J.	22	80,5	76,7 - 84,3	77,1	71,8 - 82,3	66,8	59,9 - 73,6	60,2	52,9 - 67,4
Geschlecht	Männlich	685	103,2	102,2 - 104,3	99,4	98,3 - 100,5	92,8	91,7 - 94,0	88,7	87,4 - 90,0
	Weiblich	791	103,6	102,6 - 104,7	99,7	98,7 - 100,8	92,8	91,7 - 93,8	89,4	88,3 - 90,5
Phänotyp	Ja	92	95,0	91,9 - 98,1	91,1	87,8 - 94,4	83,7	80,3 - 87,2	77,7	73,6 - 81,9
Hyperurikämie	Nein	1380	104,0	103,3 - 104,8	100,2	99,4 - 100,9	93,4	92,6 - 94,2	89,8	89,0 - 90,7
Erhöhte Serumharnsäurewerte	Ja	40	91,2	86,3 - 96,0	88,6	83,4 - 93,7	82,9	77,5 - 88,3	75,9	69,3 - 82,5
	Nein	1434	103,8	103,0 - 104,5	99,9	99,1 - 100,6	93,1	92,3 - 93,9	89,5	88,6 - 90,3
Diabetes	Ja	64	97,6	94,6 - 100,5	93,4	89,9 - 96,9	82,7	78,5 - 87,0	77,1	72,0 - 82,1
	Nein	1411	103,7	102,9 - 104,5	99,9	99,1 - 100,6	93,3	92,5 - 94,1	89,6	88,8 - 90,5
Blutdruck	BHD J / Med J	252	95,3	93,6 - 97,0	91,5	89,6 - 93,5	83,5	81,4 - 85,6	78,0	75,7 - 80,3
	BHD J / Med N	354	101,6	100,2 - 103	98,3	96,8 - 99,7	91,7	90,1 - 93,2	87,1	85,4 - 88,7
	BHD N / Med J	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	BHD N / Med N	868	106,6	105,6 - 107,5	102,5	101,5 - 103,4	96,0	95,0 - 97,0	93,1	92,2 - 94,1
ACR	>300 mg/g	11	93,4	82,7 - 104,1	93,4	81,9 - 104,9	76,3	66,5 - 86,1	63,5	52,8 - 74,3
	30 - 300 mg/g	129	102,9	100,4 - 105,4	96,6	93,8 - 99,3	89,1	86,3 - 91,9	84,2	81,6 - 86,8
	<30 mg/g	1336	103,6	102,8 - 104,3	99,9	99,1 - 100,7	93,5	92,7 - 94,3	90,3	89,4 - 91,1
Hyperlipidämie	Ja	363	99,5	98,1 - 101,0	97,2	95,8 - 98,6	89,7	88,2 - 91,2	85,3	83,6 - 87,0
	Nein	1100	104,8	103,9 - 105,6	100,3	99,4 - 101,2	93,8	92,9 - 94,7	90,3	89,4 - 91,3
Metabolisches Syndrom	Ja	299	98,9	97,4 - 100,5	95,6	94,0 - 97,2	88,4	86,6 - 90,2	83,5	81,5 - 85,6
	Nein	1150	104,4	103,6 - 105,2	100,5	99,7 - 101,4	93,9	93,0 - 94,8	90,5	89,5 - 91,4
BMI	< 25kg/m ²	303	100,0	98,4 - 101,6	96,7	95,0 - 98,4	89,2	87,3 - 91,1	84,2	82,1 - 86,3
	25 - 30kg/m ²	567	101,0	99,8 - 102,1	97,4	96,3 - 98,5	90,5	89,3 - 91,8	86,6	85,2 - 88,0
	> 30 kg/m ²	605	107,4	106,3 - 108,6	103,1	101,9 - 104,3	96,7	95,6 - 97,8	93,8	92,7 - 94,9
Rauchen	Derzeit	370	109,1	107,8 - 110,4	105,1	103,7 - 106,4	99,0	97,6 - 100,5	94,7	93,1 - 96,3
	Früher	509	101,5	100,3 - 102,7	97,2	95,9 - 98,5	90,2	88,8 - 91,5	86,4	84,9 - 87,8
	Nie	596	101,5	100,3 - 102,8	98,2	97 - 99,4	91,2	90,0 - 92,4	87,9	86,6 - 89,2
Bildung	<10 Jahre	318	96,5	95,0 - 98,0	92,3	90,7 - 93,9	85,1	83,3 - 86,8	79,9	78,0 - 81,8
	10 Jahre	830	106,8	105,8 - 107,8	102,9	101,9 - 103,9	96,5	95,5 - 97,5	92,7	91,7 - 93,7
	>10 Jahre	326	101,6	100,1 - 103,2	98,2	96,6 - 99,8	90,9	89,4 - 92,5	88,8	87,1 - 90,4
Problemat.	Ja	413	103,6	102,2 - 104,9	99,6	98,2 - 101,1	93,9	92,5 - 95,3	89,7	88,2 - 91,2
Alkoholkonsum	Nein	1062	103,4	102,5 - 104,3	99,6	98,7 - 100,5	92,4	91,4 - 93,3	88,8	87,8 - 89,8
Partner	Nein	275	106,3	104,5 - 108,1	102,5	100,6 - 104,5	95,1	93,1 - 97,2	91,9	89,7 - 94,1

Variable	Kategorie	n	SHIP-0		SHIP-1		SHIP-2		SHIP-3	
			Mittelwert	95% Konfidenzinterv.						
Einkommen	Ja	1199	102,8	102,0 - 103,6	98,9	98,1 - 99,7	92,3	91,4 - 93,1	88,4	87,5 - 89,3
	<700 €	321	108,2	106,6 - 109,7	108,2	102,4 - 105,6	108,2	96,0 - 99,3	108,2	91,5 - 95,2
	700 - 999 €	371	103,9	102,4 - 105,4	103,9	97,9 - 101	103,9	90,9 - 94,1	103,9	87,1 - 90,4
	1000 - 1349 €	337	102,3	100,7 - 103,9	102,3	97,7 - 100,8	102,3	90,5 - 93,8	102,3	87,0 - 90,4
	≥1350 €	392	100,2	98,8 - 101,6	100,2	94,7 - 97,6	100,2	88,3 - 91,2	100,2	84,7 - 87,8
Fleisch- oder	Fast täglich	861	103,6	102,6 - 104,6	99,9	98,9 - 100,9	94,2	93,0 - 95,4	89,3	88,0 - 90,7
Fischkonsum	Mehrmals/Woche	549	103,2	101,9 - 104,4	99,2	98,0 - 100,4	92,1	91,0 - 93,2	89,1	87,9 - 90,3
	ca. 1x/Woche	62	103,8	99,8 - 107,8	98,8	94,8 - 102,8	88,5	85,4 - 91,7	88,9	86,2 - 91,5
	<1x/Monat	4	97,1	88,3 - 105,9	94,3	85,2 - 103,3	92,0	85,1 - 98,9	90,2	85,1 - 95,3

^a Da Untersuchungen nicht in exakt 5-Jahresintervallen erfolgten, wurden Werte von Follow-Up Untersuchungen (SHIP-1 bis SHIP-3) durch die tatsächliche Zahl der Jahre seit SHIP-0 geteilt und mit dem Faktor 5 (SHIP-1), 10 (SHIP-2) bzw. 15 (SHIP-3) multipliziert.

^b Für die Blutdruckkategorien wurden folgende Abkürzungen verwendet: BHD = Bluthochdruck; Med = antihypertensive Medikation; J = Ja; N = Nein

Tabelle 6. eGFR: Zu den Längsschnittgraphiken zugehörigen p-Werte der Vergleiche der betrachteten Gruppen innerhalb einer Welle sowie über den Gesamtzeitraum hinweg

Baseline-Variable	SHIP-0	SHIP-1	SHIP-2	SHIP-3	SHIP-0 bis SHIP-3
Alter	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Geschlecht	0,61	0,67	0,91	0,41	0,60
Schulbildung	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Rauchen	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,10
Problematisch, Alkoholkonsum	0,84	0,93	0,085	0,36	0,29
Hypertonie/Medikamente	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Diabetes	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
BMI Gruppe	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,018
Hyperlipidämie	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,78
Metabolisches Syndrom	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,048
Phänotyp Hyperurikämie	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,01
Serumharnsäure	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,97
Erhöhte Serumharnsäurewerte	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,60

3.2.3 Deskriptive Ergebnisse ACR im Kontext Phänotyp Hyperurikämie und erhöhte Serumharnsäure

Die deskriptiven Ergebnisse der ACR (mg/g) Mittelwerte werden in der Tabelle 7 inklusive der p-Werte komplett abgebildet. Probanden mit dem Phänotyp Hyperurikämie weisen zu Beginn der Studie eine ACR im Mittel von 2,2 mg/g (95% KI 1,7 - 3,1 mg/g) und Probanden ohne den Phänotyp eine ACR im Mittel von 1,9 mg/g (95% KI 1,5 - 2,5 mg/g) auf. Über alle Untersuchungen hinweg bleibt die ACR im Mittel bei Studienteilnehmern mit dem Phänotyp Hyperurikämie erhöht. Zum Zeitpunkt SHIP-0 und SHIP-2 sind diese Unterschiede statistisch signifikant. Bei Vorliegen einer erhöhten Serumharnsäure fand sich ein ähnliches Bild. Die ACR lag zu SHIP-0 bei 11,1 mg/g (95% KI 6,2 – 22,0 mg/g) und ohne das Vorliegen einer erhöhten Serumharnsäure bei 6,9 mg/g (95% KI 4,5 – 12,7 mg/g). In SHIP 2 stieg die ACR im Mittel bei nachgewiesener erhöhter Serumharnsäure auf 13,4 mg/g (95% KI 6,2 - 28,0 mg/g) und bei Fehlen einer erhöhten Serumharnsäure auf 9,8 mg/g (95% KI 6,0 - 17,6 mg/g). Auch diese Unterschiede sind statistisch signifikant.

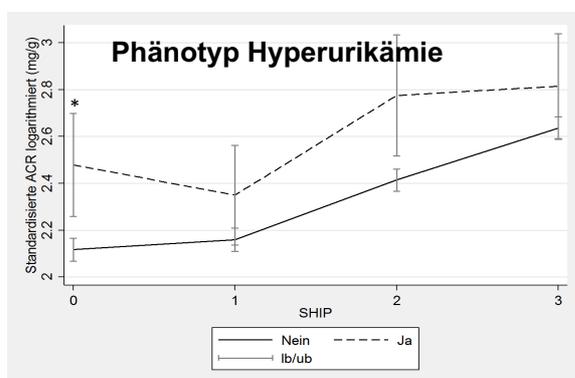


Abbildung 20. ACR stratifiziert nach Phänotyp Hyperurikämie im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

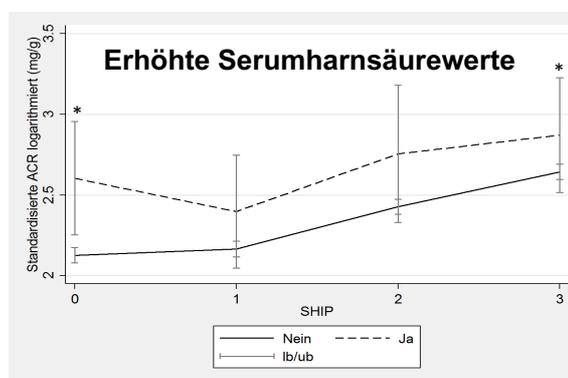


Abbildung 21. ACR stratifiziert nach erhöhten Serumharnsäurewerten im Längsschnitt: Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle (lb/ub)

Tabelle 7. ACR^a (mg/g): Anzahl Beobachtungen (n) sowie Median und Interquartilsabstand (IQA) pro Studienwelle nach konstant eingehaltener Gruppierung in SHIP-0

Variable	Kategorie	n	SHIP-0		SHIP-1		SHIP-2		SHIP-3	
			Median	IQA	Median	IQA	Median	IQA	Median	IQA
Alter	<30J.	202	6,5	4,2 - 11,9	6,4	4,2 - 10,6	8,6	5,0 - 13,5	9,9	6,1 - 16,3
	30-39J.	348	6,3	4,3 - 10,6	6,8	4,3 - 12,6	8,7	5,5 - 14,8	10,8	6,9 - 18,4
	40-49J.	365	7,2	4,5 - 12,6	7,4	4,4 - 12,5	9,5	6,0 - 18,0	11,4	7,4 - 19,8
	50-59J.	360	7,3	4,7 - 17,0	8,3	4,9 - 14,3	10,9	6,6 - 19,4	13,2	8,5 - 22,0
	60-69J.	178	8,6	5,1 - 14,5	9,1	5,8 - 15,8	13,0	8,2 - 26,9	17,1	10,4 - 36,6
	≥70J.	22	5,5	5,1 - 21,4	12,9	4,7 - 27,2	22,4	11,2 - 44,2	24,2	16,9 - 78,3
Geschlecht	männlich	679	5,9	3,9 - 10,6	5,8	3,8 - 10,8	7,6	5,0 - 14,4	9,9	6,2 - 18,3
	Weiblich	796	8,3	5,2 - 14,9	8,9	5,6 - 15,1	11,7	7,7 - 19,6	13,9	9,2 - 22,3
Phänotyp	Ja	91	9,9	5,3 - 22,0	9,1	4,8 - 17,4	12,9	6,8 - 28,0	13,5	8,3 - 24,5
Hyperurikämie	Nein	1378	6,9	4,5 - 12,6	7,4	4,5 - 13,4	9,7	6,0 - 17,3	11,9	7,6 - 21,0
Erhöhte	Ja	39	11,1	6,2 - 22,0	10,1	4,5 - 18,8	13,4	6,2 - 28,0	14,2	8,3 - 27,4
Serumharnsäure	Nein	1431	6,9	4,5 - 12,7	7,4	4,5 - 13,4	9,8	6,0 - 17,6	12,0	7,6 - 21,0
Diabetes	Ja	63	10,4	5,4 - 28,4	9,5	5,8 - 21,9	15,8	7,8 - 41,2	15,0	10,4 - 54,9
	Nein	1411	6,9	4,5 - 12,6	7,3	4,5 - 13,2	9,7	6,0 - 17,6	12,0	7,6 - 20,7
Blutdruck	BHD J / Med J	254	9,3	5,0 - 20,1	9,4	5,4 - 19,2	15,0	8,0 - 32,0	16,9	9,8 - 33,2
	BHD J / Med N	352	7,7	4,9 - 12,6	7,1	4,4 - 12,7	9,4	6,0 - 17,8	12,1	7,6 - 20,0
	BHD N / Med J	0								
	BHD N / Med N	867	6,4	4,3 - 11,9	7,1	4,5 - 12,6	9,2	5,8 - 15,9	11,2	7,2 - 19,2
eGFR	≥90 ml/min	1198	7,0	4,5 - 12,8	7,4	4,4 - 13,6	9,6	5,9 - 17,3	11,9	7,4 - 20,1
	60-89 ml/min	250	7,0	4,2 - 14,4	7,7	5,3 - 13,3	11,7	6,6 - 21,7	14,2	8,4 - 25,2
Hyperlipidämie	Ja	364	7,9	4,6 - 13,0	7,7	4,5 - 13,0	9,52	6,2 - 18,6	11,9	7,7 - 21,6
	Nein	1095	7,0	4,4 - 12,8	7,3	4,5 - 13,5	10,0	6,0 - 17,4	12,1	7,5 - 21,1
Metabol. Syndrom	Ja	298	7,0	4,6 - 13,3	8,1	4,7 - 14,4	9,6	6,0 - 19,4	13,0	7,4 - 22,8
	Nein	1150	7,0	4,5 - 12,9	7,2	4,5 - 13,2	10,0	6,0 - 17,4	12,0	7,7 - 21,0
BMI	< 25kg/m ²	303	8,1	4,8 - 14,7	8,9	5,2 - 16,9	10,2	5,8 - 20,8	12,2	7,8 - 25,7
	25 - 30kg/m ²	567	6,5	4,3 - 12,4	6,8	4,2 - 12,3	9,4	5,6 - 17,6	11,5	7,1 - 19,9
	> 30 kg/m ²	603	7,0	4,6 - 12,5	7,4	4,5 - 12,8	9,8	6,1 - 17,0	12,4	7,9 - 21,3
Rauchen	Derzeit	368	6,8	4,4 - 12,6	7,2	4,5 - 13,4	9,7	6,2 - 18,1	11,6	7,5 - 21,3
	Früher	508	7,0	4,7 - 12,9	7,0	4,3 - 13,6	10,0	5,7 - 18,6	11,7	7,2 - 21,7
	Nie	598	7,2	4,5 - 13,1	7,9	4,8 - 13,4	10,0	6,3 - 17,5	12,8	8,1 - 20,6
Bildung	<10 Jahre	316	8,3	5,0 - 16,4	9,0	5,4 - 15,4	11,5	7,3 - 21,5	15,3	9,7 - 29,5
	10 Jahre	830	6,8	4,5 - 12,5	7,2	4,3 - 13,5	9,4	5,8 - 17,0	11,5	7,5 - 19,8
	>10 Jahre	326	6,4	4,2 - 11,6	6,9	4,6 - 11,8	9,4	5,6 - 16,7	11,1	7,2 - 18,4
Alkoholproblem	Ja	409	6,6	4,3 - 12,8	6,5	4,2 - 12,3	8,7	5,3 - 16,5	11,3	7,0 - 19,8
	Nein	1065	7,0	4,7 - 12,9	7,9	4,7 - 13,9	10,5	6,5 - 18,4	12,5	7,9 - 21,6
Partner	Nein	273	6,5	4,2 - 12,7	7,0	4,1 - 13,1	10,0	6,3 - 19,3	11,3	7,3 - 22,3
	Ja	1200	7,0	4,6 - 12,9	7,6	4,7 - 13,5	9,9	6,0 - 17,8	12,3	7,7 - 20,7
Einkommen	<700 €	320	7,1	4,5 - 14,0	7,3	4,4 - 12,9	10,0	6,3 - 19,2	12,3	7,3 - 19,7
	700 - 999 €	370	7,0	4,7 - 12,4	8,2	4,7 - 15,8	10,6	6,3 - 18,5	12,3	7,6 - 23,3
	1000 - 1349 €	339	7,3	4,5 - 13,9	7,3	4,5 - 13,3	10,1	6,0 - 16,6	12,0	7,6 - 20,9

Variable	Kategorie	n	SHIP-0		SHIP-1		SHIP-2		SHIP-3	
			Median	IQA	Median	IQA	Median	IQA	Median	IQA
	≥1350 €	392	6,6	4,2 - 12,2	7,2	4,6 - 12,4	9,5	6,0 - 17,6	12,1	7,9 - 20,8
	Fast täglich	856	7,0	4,4 - 12,9	9,1	5,8 - 16,3	11,6	7,2 - 19,6	7,0	4,4 - 12,9
	Mehrmals pro Woche	553	8,2	4,9 - 14,5	11,3	6,7 - 19,9	13,3	8,3 - 23,1	8,2	4,9 - 14,5
Fleisch-/ Fischkonsum	ca. 1x/Woche	62	7,6	4,5 - 12,0	10,5	6,6 - 16,5	10,9	7,6 - 19,0	7,6	4,5 - 12,0
	1x/Monat oder seltener	4	11,1	7,2 - 13,7	16,8	8,1 - 29,3	13,5	9,9 - 25,8	11,1	7,2 - 13,7

^a Da Untersuchungen nicht in exakt 5-Jahresintervallen erfolgten wurden Werte von Follow-up Untersuchungen (SHIP-1 bis SHIP-3) durch die tatsächlichen Zahl der Jahre seit SHIP-0 geteilt und mit dem Faktor 5 (SHIP-1), 10 (SHIP-2) bzw. 15 (SHIP-3) multipliziert.

Tabelle 8. ACR: Zu den Längsschnittgraphiken zugehörigen p-Werte der Vergleiche der betrachteten Gruppen innerhalb einer Welle sowie über den Gesamtzeitraum hinweg

Baseline-Variable	SHIP-0	SHIP-1	SHIP-2	SHIP-3	SHIP-0 bis SHIP-3
Alter	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Geschlecht	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,34
Schulbildung	0,003	0,003	<0,001	<0,001	0,005
Rauchen	0,78	0,39	0,54	0,85	0,87
Problemat. Alkoholkonsum	0,85	0,019	0,036	0,050	0,10
Hypertonie/Medikamente	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,31
Diabetes	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004
BMI Gruppe	0,12	0,003	0,022	0,017	0,75
Hyperlipidämie	0,53	0,89	0,53	0,95	0,60
Metabolisches Syndrom	0,25	0,038	0,094	0,044	0,45
Phänotyp Hyperurikämie	<0,001	0,10	0,06	<0,001	0,06
Serumharnsäure	0,71	0,79	0,03	0,58	0,50
Erhöhte Serumharnsäurewerte	<0,001	0,13	0,10	0,01	0,12

3.3. Ergebnisse des Modells

3.2.3 Gemischtes Modell für Exposition Serumharnsäure und Zielgröße glomeruläre Filtrationsrate

3.2.3.1 Einschluss

Tabelle 9 zeigt fehlende Werte der Zielgröße eGFR oder mindestens eines Confounders pro Untersuchungswelle Vier Probanden hatten keine validen eGFR Werte (nur SHIP-0 Teilnahme mit fehlender eGFR: n = 3; nur SHIP-0 und SHIP-1 Teilnahme mit fehlenden eGFRs: n = 1). Für das deskriptive Modell des Zeitverlaufs adjustiert für Alter und Geschlecht wurden 11.015 Beobachtungen von 4.036 Probanden genutzt. Bei den multivariablen Modellen flossen pro Welle Beobachtungen von 92,7 % bis 97,3 % Probanden in das Modell ein, so dass die Zahl der Beobachtungen und Probanden bei 10.524 beziehungsweise 3.927 lag.

Tabelle 9. Prozentsatz fehlender Werte der Zielgröße eGFR und Confounder pro Welle.

Teilnahme / Modell	Missing/Einschluss	SHIP-0	SHIP-1	SHIP-2	SHIP-3
Studienpopulation		4042	3125	2236	1657
Zielgröße eGFR	Missings eGFR	0,2%	0,4%	0,2%	0,7%
	Missing mind. 1 Confounder	7,1%	3,7%	2,5%	2,2%
Exposition	Einschluss Hyperurikämie-eGFR				
Hyperurikämie	Modell	92,7%	95,8%	97,3%	97,0%
Exposition	Missing mind. 1 Confounder	7,1%	3,7%	2,5%	2,2%
Serumharnsäure	Einschluss Serumharnsäure-eGFR				
	Modell	92,7%	95,8%	97,3%	97,0%

3.2.3.2 Zeitverlauf der eGFR nach Adjustierung für Alter und Geschlecht

Im ersten Schritt betrachten wir singular die eGFR im Zeitverlauf. Bei alleiniger Adjustierung für Alter zu SHIP-0 und Geschlecht resultierte der lineare Effekt der Zeit seit SHIP-0 (in Jahren) in den geringsten AIC und BIC Werten. Wir nehmen daher

einen linearen Zusammenhang der Daten an. Entsprechend des Likelihood-Ratio Tests wählten wir das Intercept und Slope Modell (RIS) als das passendere im Vergleich zum alleinigen Random Intercept Modell (RI) ($X^2 = 249,1$; $p < 0,001$).

Der Beta Koeffizient (Anstieg der berechneten linearen Kurve) für Alter zu SHIP-0 ist -0,82, so dass z.B. ein zu SHIP-0 60 jähriger Proband eine 8,2 ml/min niedrigere eGFR hat als ein 50 jähriger Proband (Tabelle 10, Abbildung 22). Tabelle 13 zeigt prädizierte Margins pro Jahr und Altersgruppe. Für Frauen wurden im Mittel 1,42 ml/min niedrigere eGFR Werte prädiziert als für Männer. Eine Interaktion zwischen Zeit seit SHIP-0 und Geschlecht war jedoch nicht signifikant ($p = 0,58$), d.h. die eGFR fiel im Mittel um -1,07 ml/min pro Jahr sowohl für Frauen als auch für Männer. Somit ist die mittlere prädizierte eGFR eines 50-jährigen Probanden zu SHIP-0 100,8 ml/min bei Männern und 99,4 ml/min bei Frauen und 10 Jahre später 90,1 ml/min bei Männern und bei Frauen 88,7 ml/min.

Tabelle 10. Effektschätzer des Random Intercept und Slope Modells für die Veränderung der eGFR pro Jahr nach Adjustierung für Alter (zentriert auf 50 Jahre) und Geschlecht (4.036 Gruppen; 11.015 Beobachtungen)

Variable	Kategorie/Einheit	Beta	95% Konfidenzintervall	p Wert
Intercept		100,8	100,3; 101,2	<0,001
Zeit [seit SHIP-0]	Jahre	-1,07	-1,10; 1,04	<0,001
Alter zu SHIP-0 zentriert auf 50 Jahre	Jahre	-0,82	-0,84; -0,8	<0,001
Geschlecht [vs männlich]	Weiblich	-1,42	-2,03; -0,81	<0,001

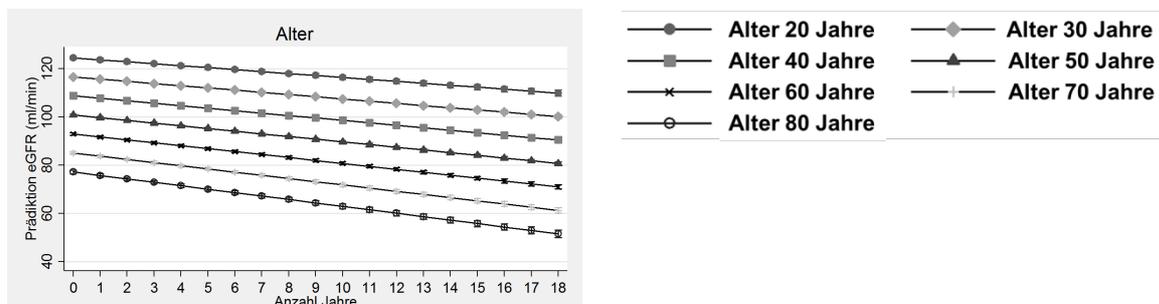


Abbildung 22. Zielgröße eGFR: Marginsplot der Interaktion „Alter“ und „Zeit seit Basisuntersuchung“ (4.036 Gruppen; 11.015 Beobachtungen). Adjustiert für Geschlecht

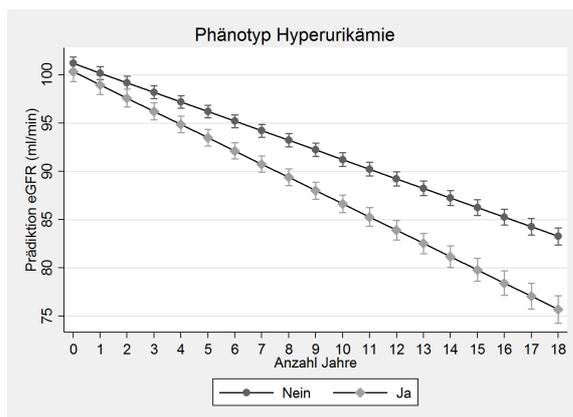
3.2.3.3 Multivariables Modell für Phänotyp Hyperurikämie

Anschließend betrachten wir die eGFR im Zusammenhang zum Phänotyp Hyperurikämie. Für diese Exposition und die Zielgröße eGFR resultierte der lineare Zeitterm in den niedrigsten AIC und BIC Werten. Bei dem Modell mit dem linearen Zeitterm waren die AIC (78484) und BIC Werte (78629) am niedrigsten gefolgt von dem quadratischen Zeitterm (AIC: 78960; BIC: 79106). Auch hier nehmen wir daher einen linearen Zusammenhang der Daten an. Die Interaktion zwischen Phänotyp

Hyperurikämie und Zeit seit SHIP-0 wurde eingeschlossen (Likelihood-Ratio Test für den Vergleich des Modelles mit und ohne Interaktion: $X^2 = 55,32$; $p < 0,0001$).

Gemäß der Modellprädiktion haben Probanden mit dem Phänotyp Hyperurikämie zu Beginn ähnliche eGFR Werte wie solche ohne diesen Phänotyp (102,2 ml/min; (KI 95 % 101,3 – 103,0 ml/min) vs. 103,0 ml/min (KI 95 % 102,5 – 103,5 ml/min)). Dieses ist in Abbildung 23a dargestellt sowie aus Tabelle 14 ersichtlich. Allerdings fällt die eGFR beim Phänotyp Hyperurikämie pro Jahr um 1,4 ml/min im Vergleich zu 1,0 ml/min bei Fehlen des Phänotyps. Darauf basierend wird für den Phänotyp Hyperurikämie nach 15 Jahren eine um 6,5 ml/min niedrigere eGFR prädiziert. Bei nicht-Adjustierung für Alter zu SHIP-0 (Abbildung 23b) ergeben sich ähnliche prädizierte eGFR Werte, so dass der Effekt des Phänotyps Hyperurikämie unabhängig von dem Alter zu SHIP-0 ist.

a)



b)

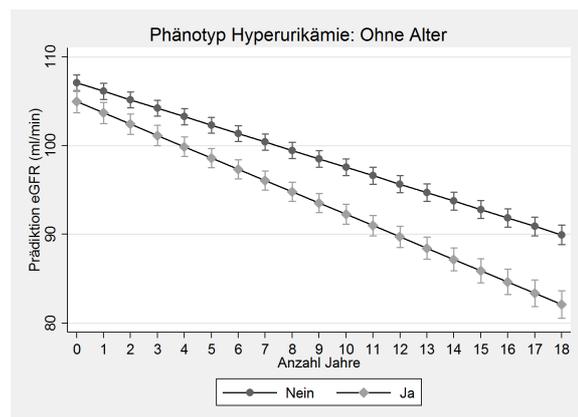


Abbildung 23. Zielgröße eGFR: Marginsplot der Interaktion „Phänotyp Hyperurikämie“ und „Zeit seit Basisuntersuchung“ a) mit und b) ohne Adjustierung für Alter zu SHIP-0 (3.927 Gruppen; 10.524 Beobachtungen). Adjustiert für Geschlecht, Schulbildung, Partnerschaft, Einkommen, Ernährung, LDL, BMI und Alkohol

3.2.3.4 Multivariantes Modell für den Risikofaktor Serumharnsäure (als kontinuierliche Variable)

Ebenso wie bei dem Modell für die Zielgröße eGFR und den Risikofaktor Phänotyp Hyperurikämie wurde ein RIS Modell gewählt ($X^2 = 188,2$; $p < 0,001$) und die Interaktion der Zeit mit gemessener Serumharnsäure eingeschlossen ($p < 0,001$). Der lineare Zeitterm generierte die niedrigsten AIC (78792) und BIC Werte (78952) gefolgt von dem quadratischen Zeitterm (AIC: 78348; BIC: 78508), so dass wir auch hier einen linearen Zusammenhang der Daten postulieren. Schon zu Beginn der Studie sind signifikante Unterschiede zwischen Serumharnsäuregruppen erkennbar (Abbildung 24a; Tabelle 15).

Dieser Unterschied verstärkt sich über die Zeit hinweg, da bei Probanden mit hohen Serumharnsäurewerten die eGFR über die Zeit hinweg stärker abfällt als bei Probanden ohne erhöhte Serumharnsäurewerte. So ergeben sich für Probanden mit Serumharnsäurewerten von 200 $\mu\text{mol/l}$ versus 400 $\mu\text{mol/l}$ um -7,6 ml/min niedrigere eGFR Werte zu SHIP-0 und 12,8 ml/min niedrigere Werte nach 15 Jahren.

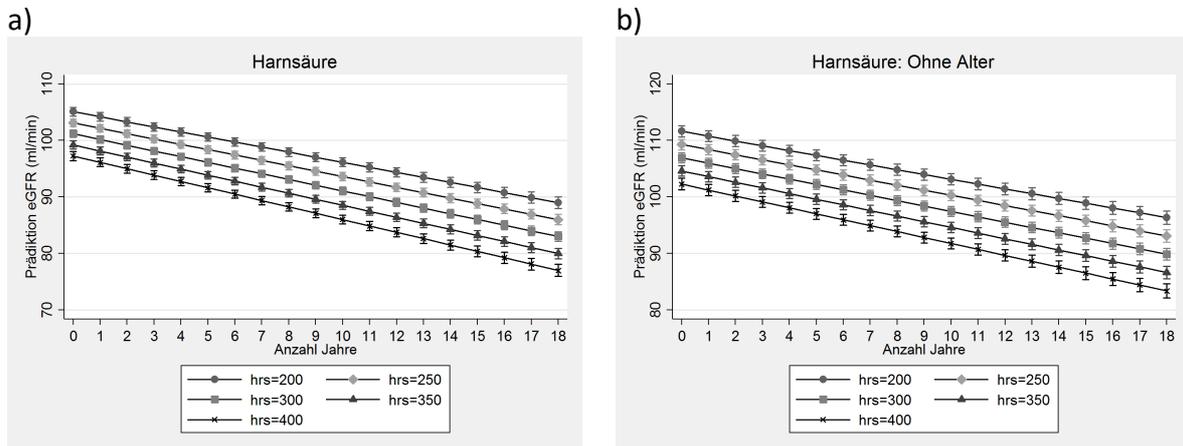


Abbildung 24. Zielgröße eGFR: Marginsplot der Interaktion Serumharnsäure ($\mu\text{mol/l}$) und „Zeit seit Basisuntersuchung“ a) mit und b) ohne Adjustierung für Alter zu SHIP-0 (3927 Gruppen; 10.524 Beobachtungen). Adjustierung für Geschlecht, Schulbildung, Partnerschaft, Einkommen, Ernährung, LDL, BMI und Alkohol.

3.2.3.5 Modellvalidierung

Die standardisierten Residuen waren in etwa normalverteilt sowohl für die Exposition „Phänotyp Hyperurikämie“ (Abbildung 25a) als auch „Serumharnsäure“ (Abbildung 25b). Die Spanne standardisierter Residuen reicht von -5,77 bis 3,15 für die Exposition Hyperurikämie und von -5,90 bis 3,12 für die Exposition Serumharnsäure.

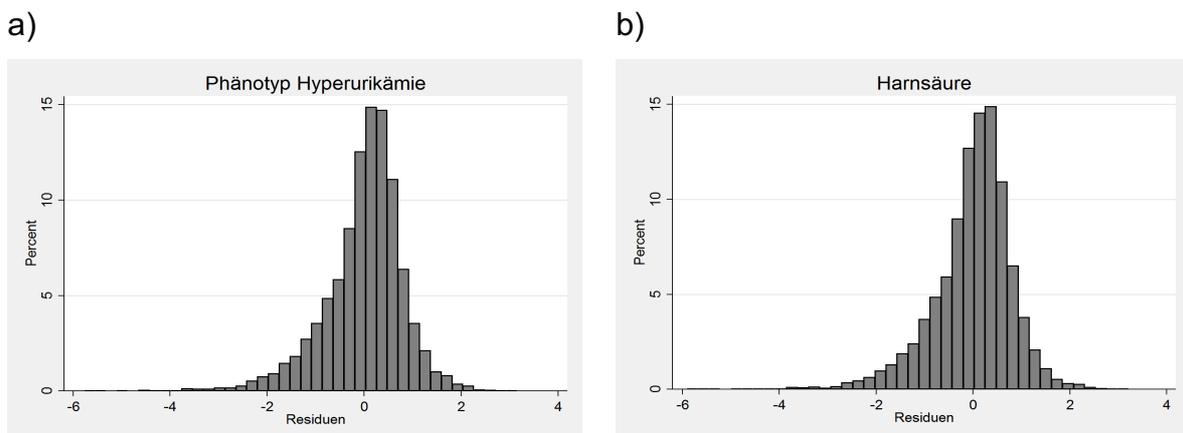


Abbildung 25. Zielgröße eGFR: Histogramm standardisierter Residuen für die Exposition a) „Phänotyp Hyperurikämie“ (3.927 Gruppen; 10.524 Beobachtungen) und b) „Serumharnsäure“ (3927 Gruppen; 10.524 Beobachtungen)

3.2.4 Gemischtes Modell für die Zielgröße Albumin-Kreatinin-Verhältnis

3.2.4.1 Einschluss

Tabelle 11 fasst fehlende Werte der Zielgröße ACR oder mindestens eines Confounders pro Untersuchungswelle zusammen. Für die Zielgröße ACR fehlten bei denselben Probanden wie für die Zielgröße eGFR alle ACR Werte (Teilnahme nur SHIP-0: n = 3; Teilnahme SHIP-0 und SHIP-1: n = 1). Für das deskriptive Modell des Zeitverlaufs adjustiert für Alter und Geschlecht wurden 11.015 Beobachtungen von 4.036 Probanden genutzt. Bei den multivariablen Modellen wurden pro Welle Beobachtungen von 92,7 % bis 97,2 % der Beobachtungen genutzt. Somit flossen 10.507 Beobachtungen von 3.927 Probanden in das Modell ein.

Tabelle 11. Prozentsatz fehlender Werte der Zielgröße ACR und Confounder pro Welle.

Teilnahme / Modell	Missing/Einschluss	SHIP-0	SHIP-1	SHIP-2	SHIP-3
Studienpopulation		4042	3125	2236	1657
Zielgröße ACR	Missings ACR	0,2%	0,4%	0,1%	1,1%
Exposition Phänotyp Hyperurikämie	Missing mind. 1 Confounder	7,0%	4,0%	2,7%	2,4%
	Einschluss Phänotyp Hyperurikämie-eGFR Modell	92,7%	95,6%	97,2%	96,4%
Exposition Serumharnsäure (kont)	Missing mind. 1 Confounder	7,0%	4,0%	2,7%	2,4%
	Einschluss Serumharnsäure-eGFR Modell	92,7%	95,6%	97,2%	96,4%

3.2.4.2 Zeitverlauf nach Adjustierung für Alter und Geschlecht

Bei Adjustierung nur für Alter und Geschlecht wurde ein RIS Modell mit linearem Zeiteffekt als Modell gewählt (Likelihood-Ratio-Test im Vergleich zu dem RI Modell: $\chi^2 = 41,83$; $p < 0,001$).

Der Effektschätzer für den Jahresterm war 0,031 (Tabelle 12), so dass die logarithmierte ACR pro Jahr im Durchschnitt um 0,031 mg/g ansteigt. Gemäß Modell steigt die ACR pro 10 Jahre Altersdifferenz zu Baseline um 0,020 mg/g (Abbildung 26; Tabelle 16). Entlogarithmierte Werte sind in Tabelle 17 dargestellt.

Für Frauen wurden im Mittel 0,187 mg/g höhere ACR Werte prädictiert als für Männer. Eine Interaktion zwischen Zeit seit SHIP-0 und Geschlecht war nicht signifikant ($P=0,07$). Somit war die mittlere prädictierte ACR eines 50-jährigen Probanden zu SHIP-0 im Durchschnitt 2,20 mg/g bei Männern und 2,39 mg/g bei Frauen (entlogarithmiert: 9,03 und 10,88 mg/g) und 15-Jahre später 2,67 mg/g bei Männern und 2,85 mg/g bei Frauen (entlogarithmiert: 14,37 und 17,32 mg/g).

Tabelle 12. Effektschätzer des Random Intercept und Slope Modells für die Veränderung der ACR pro Jahr nach Adjustierung für Alter (zentriert auf 50 Jahre) und Geschlecht (4.036 Gruppen; 11.015 Beobachtungen).

Variable	Kategorie/Einheit	Beta	95% Konfidenzintervall	p Wert
Intercept		2,2	2,17; 2,25	<0,001
Zeit [seit SHIP-0]	Jahre	0,031	0,028; 0,034	<0,001
Alter zu SHIP-0 zentriert auf 50 Jahre	Jahre	0,020	0,019; 0,022	<0,001
Geschlecht [vs männlich]	Weiblich	0,187	0,135; 0,239	<0,001

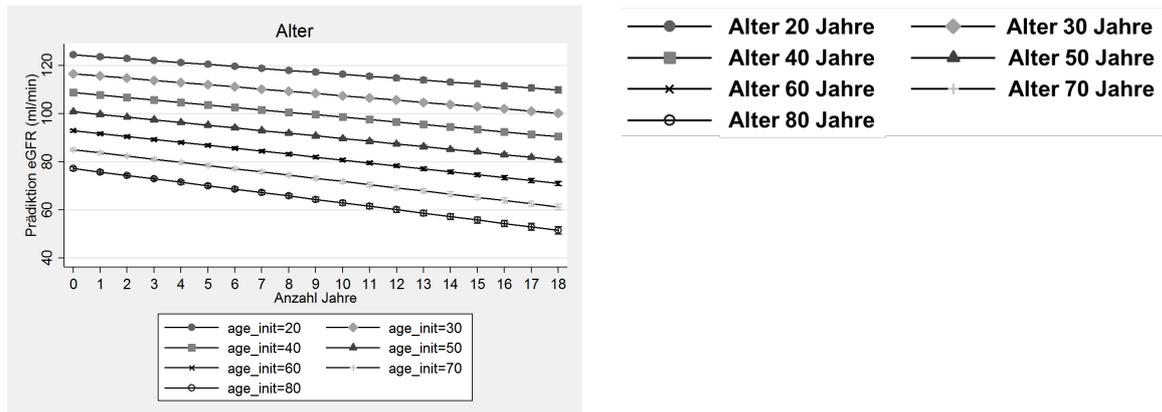


Abbildung 26. Zielgröße ACR: Marginsplot für verschiedene Altersgruppen zu Baseline (11.015 Beobachtungen von 4.036). Adjustierung für Geschlecht.

3.2.4.3 Multivariablen Modell für Phänotyp Hyperurikämie

Für den Risikofaktor Phänotyp Hyperurikämie und die Zielgröße ACR wurde ein RIS Modell mit linearem Zeitterm und ohne Interaktion zwischen Hyperurikämie und Zeit seit SHIP-0 gewählt ($X^2 = 35,3$; $p < 0,001$). Der quadratische Zeitterm führte zu etwas geringeren AIC (27466) und BIC Werten (27604) als der lineare Zeitterm (AIC: 27480; BIC: 27618). Aber der Unterschied wurde als unerheblich eingeschätzt, so dass auch aufgrund der einfacheren Verständlichkeit der lineare Zeitterm genutzt wurde.

Gemäß dem Modelloutput haben Probanden mit dem Phänotyp Hyperurikämie über die gesamte Studie hinweg 0,060 mg/g ($p = 0,025$) höhere logarithmierte ACR Werte als Probanden ohne den Phänotyp Hyperurikämie (Abbildung 27; Marginstabelle: Siehe Anhang Tabelle 18). Prädizierte Margins für die rücktransformierte (entlogarithmierte) ACR finden sich in Tabelle 19.

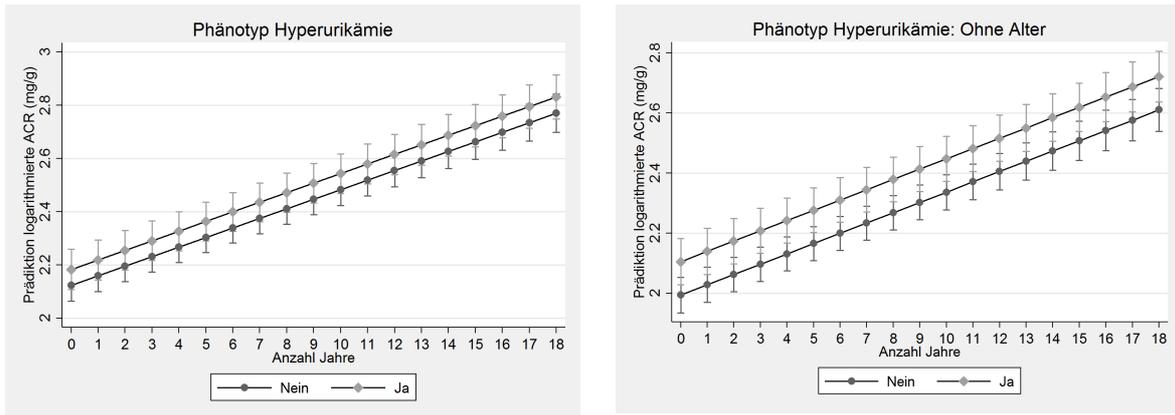


Abbildung 27. Zielgröße ACR: Marginsplot der Interaktion „Phänotyp Hyperurikämie“ und „Zeit seit Basisuntersuchung“ a) mit und b) ohne Adjustierung für Alter zu SHIP-0 (10.507 Beobachtungen von 3.927 Probanden). Adjustierung für Geschlecht, Schulbildung, Partnerschaft, Einkommen, Ernährung, LDL, BMI und Alkohol

3.2.4.4 Multivariables Modell für Serumharnsäure

Für die Exposition Serumharnsäure wurde ebenfalls ein RIS Modell mit linearem Zeitterm ohne Interaktion gewählt ($X^2 = 35,51$; $p < 0,001$). Es wurde kein signifikanter Effekt der Variable Serumharnsäure auf die ACR gefunden ($p = 0,875$).

3.2.4.5 Modellvalidierung

Standardisierte Residuen des Modells für die Zielgröße ACR und die Exposition „Phänotyp Hyperurikämie“ waren in etwa normalverteilt mit 0,1 % ($n = 6$) und 0,7 % ($n = 70$) der Werte unterhalb -3 bzw. oberhalb +3 (Ausreißer) (Abbildung 28). Die Spannweite standardisierter Residuen reicht von -3,72 bis 5,49.

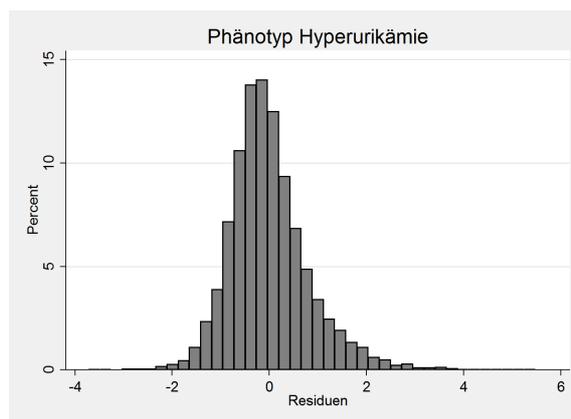


Abbildung 28. Zielgröße ACR: a) Histogramm standardisierter Residuen für den Risikofaktor „Hyperurikämie“ ($n = 10.507$ Beobachtungen von 3.927 Probanden) und b) Streudiagramm prädizierter Werte und standardisierter Residuen.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die vorgelegte Arbeit hatte sich mit der Frage des Einflusses der Serumharnsäure auf die Nierenfunktion (eGFR und ACR) über die Zeit bei nierengesunden Probanden befasst. Als nierengesund galten Probanden mit einer eGFR > 60ml/min und ohne eine vordiagnostizierte chronische Nierenerkrankung.

Zur Analyse der Fragestellung wurden Daten aus der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) zum Zeitpunkt SHIP-0 (N = 4042 Probanden) und über alle drei folgenden SHIP-Wellen (SHIP-0 bis SHIP-3) hinweg verwendet. Eine Hyperurikämie wurde definiert als Vorliegen einer Serumharnsäure > 357 µmol/l bei Frauen und einer von > 428 µmol/l bei Männern.

Das Modell prädizierte für nierengesunde Männer wie Frauen eine jährliche eGFR-Abnahme um 1,07ml/min und einen jährlichen Anstieg der logarithmierten ACR um 0,031mg/g.

Im Gegensatz hierzu prädizierte das Modell eine inverse Assoziation der Serumharnsäure (als kontinuierliche Variable) und des Phänotyps Hyperurikämie (definiert als Vorliegen einer erhöhten Serumharnsäure - im Labor oder anamnestisch, Angabe einer Gicht im Interview, Einnahme gichtspezifischer Medikamente) mit der eGFR. So führten eine erhöhte Serumharnsäure (als kontinuierliche Variable) und Vorliegen des Phänotyps Hyperurikämie im Modell zu einer rascheren eGFR Abnahme. Für die ACR zeigte sich im Modell nur im Phänotyp Hyperurikämie eine inverse Assoziation aber nicht für die Serumharnsäure als kontinuierliche Variable.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit im größeren Kontext weiter diskutiert werden.

4.2 Diskussion der deskriptiven Ergebnisse

4.2.1 Prävalenz chronische Nierenerkrankung in SHIP-0

Von den eingangs 4308 potentiellen Probanden wurden 266 aufgrund einer reduzierten geschätzten glomerulären Filtrationsrate oder einer vorbekannten Nierenerkrankung ausgeschlossen. Die Albuminurie, über welche eine

Nierenfunktionsstörung ebenfalls definiert werden kann, beziehungsweise welche ein Bestandteil der Definition einer CKD ist, wurde in dieser Konstellation nicht als Ausschlusskriterium herangezogen, da sie keine Outcome-Exposure-Rückkopplung darstellt. Zum Zeitpunkt SHIP-0 betrug die Prävalenz einer CKD Stadium G3 (eGFR <60 ml/min) 6,2 %. Unsere Ergebnisse finden sich im Einklang mit vorbeschriebenen Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung. Oft nicht erkannt, betrifft die chronische Nierenerkrankung weltweit zwischen 5 – 16 % der Bevölkerung. Für wohlhabende westliche Länder wie z.B. die USA werden Prävalenzen um ca. 11 % berichtet. Definitionsgemäß wird die chronische Nierenerkrankung als eine über mindestens drei Monate andauernde reduzierte glomeruläre Filtrationsrate von 60 ml/min oder weniger oder einer Albuminurie von mindestens 30 mg/g Kreatinin im Spontan-Urin oder dem Vorliegen von strukturellen Veränderungen einhergehend mit zum Beispiel einer Hämaturie verstanden (Chen et al., 2019, Webster et al., 2017).

Probanden mit einer ACR Bestimmung in SHIP-0 wiesen im Mittel eine ACR von 8 mg/g Krea (95% KI: 5 - 17 mg/g Krea) auf. 12,3 % der Probanden in SHIP-0 wiesen eine Mikroalbuminurie (ACR 30 - 300 mg/g Krea) und 1,3 % eine Makroalbuminurie (ACR > 300mg/g Krea) auf. Epidemiologen anderer Regionen beschrieben abweichende Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung. So berichteten Atkins und Kollegen 2005 eine Prävalenz der Mikroalbuminurie von 6.1 % in Australien - bei australischen Männern 5,3 % und bei Frauen 7,1 %. Japanische Kollegen berichteten widersprüchliche Prävalenzen innerhalb Japans. So lag die Prävalenz der Mikroalbuminurie in der Takahata-Studie bei 13,6 % (Suzuki et al., 2013). Eine andere Autorengruppe berichtete im Gegensatz eine Prävalenz von 4,6 % in ihrer Studienkohorte. Als mögliche Ursache der diskrepanten Prävalenzen innerhalb eines Landes wurden die Unterschiede des Probandenkollektivs genannt. Die Probanden der Takahata-Studie waren älter (Frauen: 61,7 ± 10,2 Jahre Männer 62,3 ± 10,3 Jahre) und hatten häufiger eine arterielle Hypertonie (Tanaka et al., 2013, Suzuki et al., 2013). Eine mögliche Ursache für die vergleichsweise hohe Prävalenz der Mikroalbuminurie in SHIP-0 könnte in der Testanfälligkeit im Spot-Urin liegen. So kann es im Rahmen von Menstruationsblutung, körperlicher Anstrengung Harnwegsinfektionen oder aufrechter Körperhaltung zu einer vorübergehend gesteigerten Proteinurie ohne Krankheitswert kommen (Webster et. al., 2017). Bei normaler Nierenfunktion ist die Mikroalbuminurie auch als ein Marker der endothelialen Dysfunktion etabliert und kann

einer aufkommenden arteriellen Hypertonie oder einer prädiabetischen/diabetischen Stoffwechsellage vorausgehen (Tanaka et al., 2013). Inwieweit die höhere Prävalenz der Mikroalbuminurie der Studienkohorte zu SHIP-0 bereits ein Vorbote sich in Entwicklung befindender weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen war, war nicht Gegenstand der vorgelegten Untersuchung und lässt sich nicht abschließend klären.

4.2.2 Prävalenz Hyperurikämie und Gicht in SHIP-0

In unserer Studienkohorte wiesen zu Baseline 4,5 % der Männer und 2,7 % der Frauen eine erhöhte Serumharnsäure auf. Der Phänotyp Hyperurikämie, der unter anderem durch Angabe einer bekannten Gicht oder einer erhöhten Serumharnsäure definiert wurde, fand sich in SHIP-0 bei 10,8 % (95% KI 9,5 – 12,3 %) der Männer und 6 % (95% KI 5 – 7,1 %) der Frauen. Vergleiche zu anderen Studien sind nicht einfach, da die Schwerpunkte der Fragestellungen nicht selten andere als die unsere und die Studienpopulationen nicht vergleichbar waren.

Grassi und Kollegen berichteten 2013 Ergebnisse der NHANES 2007-2008 Kohorte. Die mittlere Prävalenz der Gicht wurde mit 3,9 % angegeben. Bei Männern lag die Serumharnsäure im Mittel bei 365,33 $\mu\text{mol/l}$ (6,14 mg/dl). 21,1 % der männlichen Probanden wiesen eine erhöhte Serumharnsäure, definiert als eine Serumharnsäure von 404,6 $\mu\text{g/l}$ (6,8 mg/dl) auf und 5,9 % eine manifeste Gicht. Frauen hatten im Mittel eine Serumharnsäure von 289,77 $\mu\text{g/l}$ (4,87 mg/dl). Lediglich 4,7% wiesen eine erhöhte Serumharnsäure auf und bei nur 2 % lag eine Gicht vor.

Vermeht fanden sich in der Literatur aber Prävalenzen für eine erhöhte Serumharnsäure ohne, dass die exakten Definitionen für diese angegeben wurden. So berichteten Annemans und Kollegen 2008, dass die Prävalenz der Gicht in Deutschland und in Großbritannien in den Jahren 2000 – 2005 in einer allgemeinmedizinisch-internistischen Patientenkohorte 1,4 % betrug. Probanden wurden in die Studie eingeschlossen, sobald über die Gicht ein Akteneintrag vorlag oder eine ICD-10 Kodierung M10 vorgenommen wurde. Außerdem musste im Studienzeitraum eine zweite gichtbezogene Dokumentation z.B. Rezeptieren von Medikamenten für einen akuten Anfall, vorliegen. Über 80 % der in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten waren jedoch Männer und im Mittel 63 Jahre alt. Unsere Studienpopulation wies hingegen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (Frauen 50,9 %; 95% KI 49,3 - 52,4%) sowie ein niedrigeres

Alter im Mittel 49 Jahre (IQA 35 - 62) auf. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde für Deutschland die Prävalenz der erhöhten Harnsäure unabhängig vom Geschlecht mit 20 % beschrieben (Engel et al., 2017). Eine andere Arbeit von Helmert und Kollegen aus dem Jahr 1994 schildert Ergebnisse die aus drei gepoolten westdeutschen Studien (n = 44.363) zwischen 1984 und 1991 gewonnen wurden. Sie berichteten, dass 13,7 % aller männlicher Studienteilnehmer (n = 21.359) und 5,9 % aller weiblicher Studienteilnehmer (n = 22.788) in Westdeutschland im Laufe ihres Lebens eine bekannte Erhöhung der Serumharnsäure und oder eine bekannte Gicht hatten. Zum Erfassungszeitpunkt wiesen 5 % der Männer und 2 % der Frauen eine manifest erhöhte Serumharnsäure oder Gicht auf.

Eine hinsichtlich der Alters- und der Geschlechterverteilung unter Vorbehalt vergleichbare Kohorte ist die US-amerikanische NHANES 2007-2008 Studie. Hier waren allerdings 30,6 % der Probandinnen und Probanden nicht kaukasischer Ethnizität. Probandinnen und Probanden der Studie waren im Mittel 47 Jahre alt und 48,2 % von ihnen waren Männer. Die Prävalenz der Gicht lag in der Allgemeinbevölkerung bei 3,9 %, wobei sie für Männer mit 5,9 % und für Frauen mit 2,0 % angegeben wurde. Die Prävalenz der asymptomatischen erhöhten Serumharnsäure betrug hingegen 21,2 % bei Männern und 21,6 % bei Frauen (Zhu et al., 2011).

Die deskriptiven Ergebnisse zum Zeitpunkt SHIP-0 erlauben die Schlussfolgerung, dass wesentlich weniger Probandinnen und Probanden der Studienkohorte eine erhöhte Serumharnsäure aufwiesen als das für ähnliche Kohorten vorbeschrieben ist. Eine mögliche Ursache könnte im nierengesunden Probandenkollektiv liegen, welches für die Fragestellung „Effekte der Serumharnsäure auf die Nierenfunktion“ explizit so gewählt wurde. Für chronisch nierenkranke Menschen sind deutlich höhere Serumharnsäurewerte bekannt. In einer großen deutschen Studie aus dem Jahr 2015 - der GCKD Studie (The German Chronic Kidney Disease Study) - wurden Ergebnisse von 5085 chronisch nierenkranken Patienten ausgewertet, deren Daten zwischen den Jahren 2010-2012 erfasst wurden. Die Patienten waren im Alter von 18–74 Jahren und hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von 30 – <60 ml/ min oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von ≥ 60 ml/min mit einer Proteinurie. In dieser chronisch nierenkranken Studienpopulation betrug die Prävalenz der Gicht 24,3 %. Bei Vorliegen einer eGFR < 30 ml/min betrug diese sogar 35,6 %. Die Autoren berichteten

außerdem, dass 30,7 % der Patienten mit einer manifesten Gicht im Untersuchungszeitraum keine harnsäuresenkende Medikation einnahmen. Probanden mit einer Gicht und einer aktuellen harnsäuresenkenden Medikation wiesen außerdem zu 47,2 % trotz Medikation erhöhte Serumharnsäurewerte auf. Insgesamt war die Prävalenz der Gicht in der untersuchten nierenkranken Kohorte 10-mal höher als dies für populationsbasierte Untersuchungen in nierengesunden Populationen vorbeschrieben ist (Jing et al., 2015).

Eine auf 5782 Probanden beschränkte Analyse (3037 Frauen und 2745 Männer) innerhalb der deutschen DEGS1 Studie zeigte in der Altersgruppe der 40 bis 79 Jährigen eine Prävalenz der Gicht/Hyperurikämie in Deutschland von 25 % bei Frauen und 31,8 % bei Männern wenn Probanden eine koronare Herzerkrankung aufwiesen und eine Prävalenz von 7,6 % bei koronargesunden Frauen und 17,2 % bei KHK freien Männern (Murray et al., 2019). Der unsererseits definierte Phänotyp Hyperurikämie ist dem der durch Murray beschriebenen Studienkohorte Gicht/Hyperurikämie ähnlich. Die in dieser Dissertation vorgelegten Ergebnisse zur Prävalenz des Phänotyp Hyperurikämie in SHIP-0 sind etwas geringer für Frauen (DEGS1: 7,6 %; SHIP-0: 6 %) und deutlich geringer für Männer (DEGS1 17,2 % versus SHIP-0 10,8 %).

Es lässt sich daher schlussfolgern, dass entgegen der subjektiven klinisch ärztlichen Realität in Mecklenburg-Vorpommern, die Prävalenz der erhöhten Harnsäure und die der Gicht in der untersuchten SHIP-0 Kohorte in einer niedrigeren Prävalenz vorlagen als in anderen Untersuchungen berichtet.

4.3 Diskussion der Ergebnisse im Modell

4.3.1 Modell eGFR über die Zeit

Das für die vorgelegte Arbeit gewählte Random Intercept und Slope Modell prädizierte für Frauen eine im Mittel um 1,42 ml/min niedrigere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate als für Männer. Unabhängig vom Geschlecht fiel über die Zeit die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate im Mittel um 1,07 ml/min pro Jahr. So ergab beispielsweise das Modell für einen 50-jährigen Mann zu SHIP-0 eine mittlere prädizierte eGFR von 100,8 ml/min und für eine 50-jährige Frau eine von 99,5 ml/min. 10 Jahre später prädiziert das Modell eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von 90,1 ml/min bei Männern und 88,7 ml/min bei Frauen. In der Literatur wurden für nierengesunde Populationen unterschiedliche eGFR Abnahmeraten beschrieben.

Diese reichten von -0,75 ml/min pro Jahr bis ca. -1,5 ml/min pro Jahr. 1950 beschrieben Davies und Kollegen erstmals die Abnahme der Nierenfunktion in der gesunden Niere mit im Mittel -0.96 ml/min pro Jahr und etwa -10 ml/min pro Dekade (Davies et al., 1950). In einer weiteren 1985 veröffentlichten Studie der „Baltimore Longitudinal Study on Ageing“ an nierengesunden Probanden mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 Jahren und serieller Kreatinin-Clearance Bestimmungen wurde eine niedrigere mittlere Abnahme der Kreatinin-Clearance von 0,75ml/min pro Jahr berichtet (Lindemann et al., 1985). Eine unseren Ergebnissen ähnliche jährliche Abnahme in der eGFR berichteten Baba und Kollegen 2015. Ihre gemischte Analyse mit einem Random Intercept und Random Slope Model prädizierte eine jährliche Abnahme von $1,07 \pm 0,42$ ml/min. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beschrieben sie zusätzlich einen geschlechts-spezifischen Unterschied in der jährlichen Abnahme der eGFR. Die eGFR der Männer verringerte sich um $-1,03 \pm 0,40$ ml/min pro Jahr und die der Frauen um $-1,11 \pm 0,44$ ml/min pro Jahr (Baba et al., 2015). In einer weiteren US-amerikanischen Studie mit einer Beobachtungszeit von 1987–1989 (Baseline) bis 2011–2013 an nierengesunden kaukasischen Probanden zeigte sich nach Adjustieren eine Abnahme der eGFR im Mittel von -1,3 ml/min pro Jahr (Grams et al., 2015).

4.3.2 Modell eGFR und Serumharnsäure in unterschiedlichen Höhen über die Zeit

Unser Modell zeigt bereits zum Zeitpunkt SHIP-0 signifikante Unterschiede in der prädizierten eGFR in Abhängigkeit von der Serumharnsäurehöhe. Je höher die Ausgangsharnsäure war, umso niedriger fiel die prädizierte eGFR aus. Bei Vorliegen einer Serumharnsäure von 700 $\mu\text{mol/l}$ wurde eine eGFR zum Zeitpunkt SHIP-0 von 86,61ml/min prädiziert. Im Gegensatz lag die prädizierte eGFR bei einer Ausgangsharnsäure von 300 $\mu\text{mol/l}$ bei 101,34 ml/min. Diese Unterschiede verstärken sich über die Zeit hinweg. Bei Vorliegen erhöhter Ausgangsharnsäurewerten fiel die prädizierte eGFR über die Zeit schneller ab als bei Vorliegen niedrigerer Serumharnsäurewerte. Diese Unterschiede waren umso größer und damit der eGFR Abfall umso steiler, je höher die Ausgangsharnsäure war. Beispielhaft fiel die eGFR bei einer Ausgangsharnsäure von 700 $\mu\text{mol/l}$ jährlich um 1,65 ml/min und bei einer von 300 $\mu\text{mol/l}$ um 1,08 ml/min ab. Nach 15 Jahren prädizierte das Modell eine Abnahme der eGFR bei einer Ausgangsharnsäure von 700 $\mu\text{mol/l}$ um 24,75 ml/min auf

61,86ml/min und bei einer Ausgangsharnsäure von 300 µmol/l eine Abnahme der eGFR um 16,23 ml/min auf 85,5 ml/min.

Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit Schlussfolgerungen aus zahlreichen zurückliegenden populationsbasierten Studien. So bestimmte man in einer italienischen Kohorte von 900 gesunden Probanden (747 Männer und 153 Frauen) die Nierenfunktion zu Baseline und nach 5 Jahren. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde sowohl mittels MDRD-Formel als auch durch die CKD-EPI Formel geschätzt. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 59 Monaten nahm die eGFR im Mittel von 97 ± 16 ml/min auf 88 ± 14 ml/min ab. Die Autoren berichteten auch, dass die eGFR mit zunehmender Serumharnsäurehöhe stärker abfiel. Dies galt bereits für Serumharnsäurewerte, die im Rahmen der geltenden Grenzen als normwertig anzusehen waren. Für Männer zeigte sich eine steilere eGFR Abnahme ab einer Serumharnsäurehöhe von 5,5 mg/dl (327,25 µmol/l). Für Frauen fand sich diese Grenze bereits bei 5 mg/dl (297,5 µmol/l). Höhere Serumharnsäurewerte waren sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einer steileren und damit schnelleren Abnahme der eGFR assoziiert (HR, 1,13 [95% KI 1,04-1,39]). Die Ergebnisse ließen die Autoren schlussfolgern, dass in nierengesunden Probanden eine Hyperurikämie als eigenständiger Risikofaktor für eine übermäßige Verschlechterung der Nierenfunktion über die Zeit gewertet werden kann (Bellomo et al., 2010).

2004 veröffentlichte Iseki et al. die Ergebnisse einer Untersuchung des Okinawa General Health Maintenance aus dem Jahr 1993. Untersucht wurden über 8 Jahre (bis Ende 2000) insgesamt 48.177 Japanerinnen und Japaner, die älter als 20 Jahre waren und für die Serumharnsäurewerte vorlagen. 31,9 % der Männer und 13,6 % der Frauen hatten eine erhöhte Serumharnsäure. Die errechnete Inzidenz für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz pro 1000 Probanden wurde für Männer mit 1,2 ohne und mit 4,64 bei Vorliegen einer erhöhten Serumharnsäure errechnet. Für Frauen lagen die errechneten Inzidenzen ohne erhöhte Serumharnsäure bei 0,87 und mit erhöhter Serumharnsäure bei 9,03 pro 1000 Probanden. Die adjustierte Hazard Ratio für erhöhte Serumharnsäure war jedoch nur für Frauen mit 5,770 (95% KI 2,309 - 14,421; $p=0.0002$) signifikant. Die Autoren schlussfolgerten, dass Probanden mit einer erhöhten Serumharnsäure zu Studienbeginn mit einer höheren Inzidenz eine terminale Niereninsuffizienz entwickelten. Serumharnsäurewerte über 357 µmol/l stellten sich als unabhängiger Prädiktor einer terminalen Niereninsuffizienz bei Frauen dar.

2011 veröffentlichten Kuo und Kollegen eine retrospektive Auswertung (MDRD-Studie) von 63.758 taiwanesischen Probanden einer Krankenhauskohorte. Studienteilnehmer (50,0 Jahre \pm 14,9 Jahre) mit vorliegenden Serumharnsäure- und Nierenfunktionsparametern (Kreatinin, Harnstoff) wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich drei Jahren (IQR 2.0–6.0) beobachtet. Probanden mit einer erhöhten Serumharnsäure hatten einen signifikant rapideren jährlichen Abfall der eGFR ($2,5 \pm 9,5$ ml/min pro Jahr) als ihre normourikämischen Mitprobanden ($1,3 \pm 9,6$ ml/min pro Jahr; $p < 0,001$). Eine vorliegende erhöhte Serumharnsäure war mit einer Hazard Ratio von 1,28 [95% KI 1,23 – 1,33; $p < 0,001$] mit einer beschleunigten Abnahme der eGFR um ≥ 3 ml/min pro Jahr sowie einer Hazard Ratio von 1,52 (95% KI 1,46 – 1,59) mit dem Fortschreiten einer präexistenten chronischen Nierenerkrankung assoziiert. Umgekehrt errechneten sie, dass pro Serumharnsäureanstieg um 1mg/dl ($59\mu\text{mol/l}$) pro Jahr, die eGFR um weitere 0,55ml/min (95% KI 0,50–0,60 ml/min) pro Jahr abnahm.

Aus einer freiwilligen Gesundheitsuntersuchung der Allgemeinbevölkerung in Okinawa Japan (OGHMA oder Okinawa General Health Maintenance Association) wurden 16.630 Probanden ausgewählt, für die sowohl 1993 als auch 2003 Nierenfunktionsparameter und Serumharnsäurewerte bestimmt wurden. Die eGFR errechnete man entsprechend der gültigen Empfehlung der Japanischen Gesellschaft für Nephrologie (modifiziert nach Jaffé im Jahr 1993 und enzymatisch 2003). Geschlechtsunabhängig wurde ein Serumharnsäurewert > 7 mg/dl ($416,5 \mu\text{mol/l}$) als Grenze zur erhöhten Serumharnsäure festgelegt. Neben dem generellen Abfall der eGFR um 9,6 ml/min in 10 Jahren zeigte sich, dass ein Anstieg der Serumharnsäure mit einer schnelleren Abnahme der eGFR assoziiert. Die Abnahme der eGFR pro Anstieg der Serumharnsäure um 1 mg/dl ($59,5 \mu\text{mol/l}$) lag zwischen 1,91 und 4,19 ml/min pro Jahr. Die Resultate der Untersuchung wurden als Beleg für die Rolle der Serumharnsäure beim Fortschreiten einer Nierenerkrankung gewertet und das Erreichen einer normalen Serumharnsäure als essentiell für den Erhalt einer physiologischen alterungsbedingten eGFR Abnahme als Ziel ausgesprochen (Iseki et al., 2013).

Aus der KPNC Kohorte (cohort of Kaiser Permanente of Northern California) wurden zwischen dem 1. Juni 1964 und 31. August 1973 $N = 177.570$ Probanden für die Studie erfasst und bis zum 31.12.2000 nachbeobachtet. Ziel dieser Untersuchung war es,

neue, unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz zu erkennen. Während der 5.275.957 Personenjahre in der Nachbeobachtung traten insgesamt 842 Fälle einer terminalen Niereninsuffizienz (Beginn von Hämodialyseverfahren) auf. Es konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Serumharnsäure mit einem mehr als zweifach höheren Risiko (angepasste Hazard Ratio [HR], 2,14; 95% KI 1,65–2,77) eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln verbunden war und bei Frauen einen unabhängigen Risikofaktor für eine Nierenfunktionsverschlechterung darstellte (Hsu et al., 2009).

Gepoolte Daten aus den US-amerikanischen Kohorten ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) und CHS (Cardiovascular Health Study) wurden 2008 ausgewertet, um die Frage eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Serumharnsäurehöhe und einer sich im Verlauf neu manifestierenden Niereninsuffizienz zu klären. 13.338 Teilnehmer wurden rekrutiert. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug $8,5 \pm 0,9$ Jahre. Eine Nierenfunktionsverschlechterung wurde einerseits nach einer eGFR-Abnahme oder nach einem Kreatininanstieg angenommen und später isoliert betrachtet. Die Autoren zeigten, dass in beiden Modellen bei Zunahme der Serumharnsäurehöhe um 1 mg/dl ($59,5 \mu\text{mol/l}$) pro Jahr ein moderat erhöhtes aber unabhängiges Risiko für das Auftreten einer Niereninsuffizienz (GFR basiertes Modell: OR 1,07 [95% KI 1,01 - 1,14] und Kreatinin basiertes Modell OR 1,11 [95% KI 1,02 - 1,21] darstellte (Weiner et al., 2008).

Im Rahmen einer weiteren prospektiven Kohorten Untersuchung der Tromsø-Studie im Norden Norwegens wurden insgesamt 2637 Probanden aus der Allgemeinbevölkerung eingeschlossen. Für diese lagen zu Baseline 1994/95 (Thromsø 4) und an insgesamt drei weiteren Follow-Up Terminen im Rahmen von Thromsø 5 und Thromsø 6 bis 2007/2008 Serumharnsäurewerte vor. Nach 7 und nach 13 Jahren erfolgten statistische Analysen wobei die „Nierendysfunktion“ (definiert als $\text{ACR} \geq 1,13 \text{ mg/mmol}$ und/oder $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) als abhängige Variable diente. Probanden mit einer „Nierendysfunktion“ zu Studienbeginn wurden in der weiteren Betrachtung nicht berücksichtigt. Es zeigte sich, dass eine zu Baseline erhöhte Serumharnsäure je Anstieg um $> 59 \mu\text{mol/l}$ nach 13 Jahren einen unabhängigen Risikofaktor mit einer OR von 1,16 (95% KI 1,04 - 1,29) für die Entwicklung einer „Nierendysfunktion“ darstellte. Probanden mit einer über die Studienzeit ansteigenden Serumharnsäure hatten nach 7 Jahren eine OR von 2,00 (95% KI 1,45 – 2,75) und

nach 13 Jahren eine von 2,18 (95% KI 1,71 – 2,79) für die Entwicklung einer „Nierendysfunktion“. Die Odds Ratio für eine Albuminurie (ACR \geq 1,13 mg/mmol) war für Probanden mit einer ansteigenden Serumharnsäure erst nach 13 Jahren signifikant (OR 1,43 (95% KI 1,09 – 1,86)). Aus den Ergebnissen schlussfolgerte man, dass eine Erhöhung der Serumharnsäure über die Zeit mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer „Nierendysfunktion“ nach 7 und 13 Jahren assoziiert war. (Storhaug et al., 2015).

Im Zeitraum 2002 bis 2011 wurden retrospektiv 2116 männliche Gichtpatienten ohne eine zugrunde liegende Nierenerkrankung in der US-amerikanischen Veterans Administration VISN 16 (South Central VA Health Care Network, USA) Datenbank identifiziert und nachbeobachtet. Endpunkte waren das Auftreten einer Nierenerkrankung, Tod oder die letzte dokumentierte ärztliche Konsultation. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug insgesamt 6,5 Jahre. Probanden wurden entsprechend der Serumharnsäurehöhe in zwei Gruppen (niedrige Serumharnsäure versus hohe Serumharnsäure) eingeteilt, wobei die Grenze bei einem Serumharnsäurewert von 7 mg/dl (416,5 μ mol/l) lag. Die geschätzten Inzidenzen für eine CKD egal welcher Genese betragen im „erhöhte Serumharnsäure“-Arm nach einem Jahr 4 %, nach zwei Jahren 6 % und nach 3 Jahren 9%. Im Gegensatz dazu lagen die Inzidenzen im Normourikämikern bei 2 %, 3 % und 5 % respektive ($p < 0.0001$). Hohe Serumharnsäurewerte bedingten entsprechend ihrer Hazard Ratio 1,43 (95% KI 1,20–1,70) auch im Modell ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz. Zusammenfassend zeigte sich für männliche Kriegsveteranen mit bekannter Gichtarthritis und einer Serumharnsäure > 7 mg/dl (416,5 μ mol/l) eine erhöhte Inzidenz für eine chronische Nierenerkrankung. (Krishnan et al., 2013).

Im Gegensatz hierzu schien eine erhöhte Serumharnsäure bei chronisch nierenkranken Probanden mit einer CKD Stadium G3 und G4 keinen negativen Effekt auf die eGFR zu haben. Die Gesamtmortalität und die Häufigkeit für kardiovaskuläre Ereignisse nahmen jedoch zu (Madero et al., 2009).

4.3.3 Modell eGFR und Phänotyp Hyperurikämie über die Zeit

Probanden mit einer therapierten Hyperurikämie oder einer vorbekannten Gicht aber normalwertigen Serumharnsäurespiegeln sollten in unserer Untersuchung auch

erfasst und berücksichtigt werden. Dazu entwickelten wir ein Probandenkollektiv, das unter dem Begriff Phänotyp Hyperurikämie zusammengefasst wurde. Hierzu gehörte neben den genannten Eigenschaften auch die Einnahme von gichtspezifischen Medikamenten, die wir aus dem Interviewbogen anhand der entsprechenden ATC Codes identifiziert haben. Gemäß der Modellprädiktion hatten Probanden mit dem Phänotyp Hyperurikämie zu Beginn ähnliche eGFR Werte wie Probanden ohne diesen Phänotyp (102,2 ml/min; (95% KI 101,3-103,0 ml/min) versus 103,0 ml/min (95% KI 102,5-103,5 ml/min). Bei Vorliegen des Phänotyps Hyperurikämie fiel die eGFR gemäß dem Modell pro Jahr um 0,4ml/min schneller also um 1,4 ml/min ab als bei Probanden ohne den Phänotyp Hyperurikämie. Das Kollektiv ohne den Phänotyp Hyperurikämie wies eine prädizierte Abnahme der eGFR von 1,0 ml/min pro Jahr auf. Aus dem Modell ließ sich für den Phänotyp Hyperurikämie nach 15 Jahren eine um 6,5 ml/min niedrigere eGFR prädizieren. Dieser Effekt war im Modell unabhängig vom Alter der Probanden zum Zeitpunkt SHIP-0.

Wird nun sowohl die Ausgangs-eGFR als auch der eGFR Abfall im Modell Phänotyp Hyperurikämie mit der Ausgangs-eGFR und dem eGFR Abfall im Modell Serumharnsäure in unterschiedlicher Höhe verglichen, so findet sich eine umso niedrigere Ausgangs eGFR und ein umso steilerer Abfall der eGFR über die Zeit, je höher die Serumharnsäure zum Zeitpunkt SHIP-0 war. Diese Beobachtung erlaubt mehrere Rückschlüsse: zum einen, dass eine erhöhte Serumharnsäure nicht nur Folge einer chronischen Nierenerkrankung ist, sondern, dass sie wahrscheinlich diese - wie im Tiermodell bereits belegt - bei noch gesunder Nierenfunktion selbst mit bedingt. Die Beobachtung erlaubt auch die Vermutung, dass eine frühzeitige (medikamentöse) Therapie der Hyperurikämie dazu beitragen kann, die Nierenfunktion langfristig zu erhalten und die Nieren „gesund“ altern zu lassen.

Die Beobachtung, dass im Modell Phänotyp Hyperurikämie ähnliche prädizierte Ausgangs-eGFR Werte zum Zeitpunkt 0 vorlagen wie im Modell ohne den Phänotyp Hyperurikämie, lässt den Rückschluss zu, dass durch eine harnsäuresenkende Medikation, wie sie in den Phänotyp Hyperurikämie mit eingeflossen ist, die Nierenfunktion schützt und den Progress zu einer chronischen Nierenerkrankung verzögert.

Renoprotektive Effekte wurden sowohl für Allopurinol und Febuxostat berichtet. Probanden mit einer chronischen Nierenerkrankung, definiert als Proteinurie von > 0.5

g/Tag und/oder einer Erhöhung des Serumkreatinins auf 120 µmol/l bis maximal 400µmol/l, erhielten Allopurinol 100 mg bis 300 mg in einer doppelblind randomisierten Studie. Nach 12 Monaten Therapie hatten die mit Allopurinol behandelten Probanden eine unveränderte Nierenfunktion wohingegen die Kontrollgruppe eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion zu Studienende aufwies (Siu et al., 2006). Die Arbeitsgruppe um Goicoechea führte ihre doppelblind randomisierte Studie sogar über 24 Monate durch. Sie untersuchten 113 Probanden mit einer geschätzten GFR < 60 ml/min. 56 von ihnen erhielten Allopurinol 100 mg. Nach 24 h Monaten wiesen Studienteilnehmer im Verumarm sogar einen Anstieg der eGFR um 1.3 +/- 1.3 ml/min auf (Goicoechea et al., 2010). In einer anderen doppelbild randomisierten Studie erhielten 93 asymptomatischen Probanden mit einer erhöhten Serumharnsäure und einer CKD G3/G4 über sechs Monate Febuxostat oder Placebo. Probanden, die Febuxostat erhielten wiesen nach sechs Monaten eine geringere Veränderung der eGFR auf. Aussagen zu Langzeiteffekten waren aus dieser kleinen Studie mit einer kurzen Beobachtungszeit nicht möglich. (Eleftheriadis et al., 2017).

4.3.4 Modell ACR, Modell ACR und Phänotyp Hyperurikämie und Modell Serumharnsäure in unterschiedlichen Höhen über die Zeit

Im Modell wurde nach Altersadjustierung ein Anstieg der logarithmierten ACR um 0,031 mg/g pro Jahr prädiziert. Zu SHIP-0 lag im Modell außerdem pro 10 Jahre Altersunterschied jeweils eine um 0,020 mg/g höhere logarithmierte ACR vor. Für Frauen wurden zwar im Mittel um 0,187 mg/g höhere logarithmierte ACR Werte prädiziert als für Männer, dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant (p= 0,07). Somit betrug die logarithmierte, mittlere prädizierte ACR eines 50-jährigen Probanden zu SHIP-0 im Durchschnitt 2,20 mg/g bei Männern und 2,39 mg/g bei Frauen (entlogarithmiert: 9,03 und 10,88 mg/g) und 15-Jahre später 2,67 mg/g bei Männern und 2,85 mg/g bei Frauen (entlogarithmiert: 14,37 und 17,32 mg/g).

Gemäß dem Modelloutput ergab die Variable Phänotyp Hyperurikämie über die gesamte Studie hinweg eine um 0,06 mg/g höhere logarithmierte ACR (p=0,025) als ohne den Phänotyp Hyperurikämie. Zurücktransformiert prädizierte das Modell zu SHIP-0 eine ACR von 9,07 (95% KI 8,77 -9 ,38 mg/g) und nach 15 Jahren eine ACR von 14,97 mg/g (95% KI 14,39-15,58 mg/g). Für den Phänotyp Hyperurikämie wurde im Modell zu SHIP-0 eine ACR von 9,67 mg/g (95% KI 9,14-10,23 mg/g) und nach 15 Jahren eine ACR von 15,96 mg/g (95% KI 15,07-16,90 mg/g) prädiziert.

Für die Variable Serumharnsäure in verschiedenen Höhen wurde gemäß Modell kein signifikanter Effekt auf die ACR ($p= 0,875$) gefunden.

4.4 Diskussion der Methoden

4.4.1 Diskussion von SHIP

Eine Stärke der vorgelegten Arbeit ist die Datengrundlage aus der SHIP-Studie (Study of Health in Pomerania), einer longitudinalen, populationsbasierten Längsschnittstudie mit hohen Qualitätsstandards durch Verwendung von standardisierten Datenerhebungs- und Untersuchungsverfahren sowie regelmäßigen Untersucherzertifizierungen. Longitudinale Beobachtungsstudien erlauben das Erkennen von Assoziationen, nicht jedoch das von Korrelationen. Das SHIP Studiendesign sah zwar die in der vorgelegten Arbeit untersuchte Fragestellung nicht vor, ermöglichte aber die Beobachtung der Probanden, ihres Risikoverhaltens und ihrer Erkrankungen im normalen Umfeld. Eine weitere Besonderheit der SHIP Studie ist die hohe Baseline-Response Rate von 68,8 % nach Korrektur für Verstorbene und weggezogene Probanden. Insgesamt erschienen 36,5 % ($n = 1476$) der Probanden nach Einschluss in SHIP-0 ($n = 4042$) über alle drei nachfolgenden SHIP - Wellen hinweg. Eine potentielle Schwachstelle unserer Auswertung stellten Änderung in den Testverfahren zur Bestimmung der eGFR und ACR im Laufe der Studie dar. Plausibilitätstestungen belegten jedoch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

4.4.2 Diskussion der statistischen Methoden

Die einzelnen Datensätze der betrachteten SHIP Probanden und ihrer Nierenfunktion über die Zeit waren aufgrund von unterschiedlichen Follow-Up Zeiträumen oder einem früheren Ausscheiden aus der Studie heterogen. Leffondre et al. veröffentlichten 2015 ihren Vergleich der vier am häufigsten verwendeten Rechenmodelle zur Betrachtung von Nierenfunktionsveränderungen über die Zeit. Sie bestätigten die in der epidemiologischen Forschung bestehende Einschätzung, dass für heterogene Datensätze mit vielen Drop-Outs, die Auswertung mittels gemischten linearen Modells zuverlässigere Ergebnisse lieferte, als andere Modelle. Diese bessere Leistung resultiert unter anderem daraus, dass im gemischten linearen Modell alle erhobenen Informationen, auch die der Probanden mit nur einem Datenpunkt und frühem

Ausscheiden in die Errechnung der Nierenfunktion und somit in das Modell mit einbezogen werden können. Das gemischte lineare Modell ermöglicht außerdem auch die Untersuchung von Risikofaktoren und ihrer Effekte auf die Nierenfunktion bei Probanden, für die nur Baseline Werte vorlagen.

Die Auswertung von Daten aus longitudinalen Analysen oder Beobachtungsstudien kann durch Verzerrungen erschwert werden. Die relevanteste Verzerrung entsteht durch sogenannte Störfaktoren oder Confounder. Um durch Störfaktoren verursachte falsche Assoziationen zu umgehen, bedient man sich wie auch in der vorgelegten Arbeit bewährter statistischer Verfahren: der Adjustierung in einem Regressionsmodell. In Kausaldiagrammen werden alle angenommenen und mit Literatur belegbaren Zusammenhänge zur Klärung einer Assoziation von Exposition und Ergebnis im Kontext weiterer Variablen dargestellt. Ein Rest-Confounding ist nicht komplett zu verhindern. Eine weitere Schwachstelle von Kausaldiagrammen ist, dass eine kausale Richtung zwischen zwei Variablen a priori angenommen werden muss. Dieses kann bei Vorliegen mehrerer gleichzeitig wirkender Parameter eine Herausforderung darstellen. Eine weitere Verzerrung der Endergebnisse kann außerdem durch den sogenannten "healthy-participant" Effekt bedingt sein, der besagt, dass gesündere Teilnehmer einer Studie weniger wahrscheinlich aus dieser ausscheiden. Ein fälschliches Adjustieren kann außerdem zu einer Verzerrung führen, die davor nicht vorlag (Staplin et al., 2017).

Da wir in unserer Untersuchung Daten nierengesunder Probanden betrachtet haben, können wir den in der epidemiologischen Forschung zu chronischen Nierenerkrankungen bekannten Index Event Bias für unsere Studie ausschließen. Der Index Event Bias beschreibt die Unterschätzung der Gewichtung eines Risikofaktors, wenn die Studienpopulation aus bereits vorerkrankten Probanden besteht (Dahabreh et al.; 2011).

Unsere Studie stellt eine Besonderheit dar, da wir Probanden mit arterieller Hypertonie und mit Diabetes mellitus nicht von der Analyse ausgeschlossen haben. Beide Erkrankungen stellen keine Confounder dar, weil sie keinen Einfluss auf die Höhe der Serumharnsäure haben. Wir nehmen an, dass zahlreiche bisher veröffentlichte Studien aufgrund ihres Designs, insbesondere des Adjustierens für Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, den Effekt der Serumharnsäure auf die eGFR unterschätzen.

Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie sind nämlich Mediatoren und keine Confounder in diesem Zusammenhang. Dies soll nachfolgend erläutert werden. Entsprechend der gängigen Vorgehensweise zur Identifizierung von Störfaktoren (Confoundern) fertigten wir im Datenauswertungsprozess ein Kausaldiagramm an. Ein Störfaktor ist sowohl mit der unabhängigen Risikovariablen (Exposure) als auch mit dem Ergebnis oder der abhängigen Variable (Outcome) assoziiert und liegt typischerweise nicht im kausalen Weg zwischen der Risikovariablen (Exposure) und dem Ergebnis (Outcome). Kausaldiagramme mittels DAGs (gerichtete azyklische Graphen) werden in epidemiologischen Studien immer beliebter, da sie einen strukturierten und klaren Überblick über die zu untersuchenden Zusammenhänge und das eindeutige Erkennen von Störfaktoren ermöglichen. Pfeile stellen in DAGs einen unmittelbaren Effekt eines Faktors auf einen anderen dar. Dieser kann entweder schützend oder schädigend sein. A priori wird festgelegt, dass der Anfang des Pfeils den Auslöser (englisch cause) darstellt, der einen Effekt auf einen anderen Faktor hat. Multifaktorielle Erkrankungen wie zum Beispiel die chronische Nierenerkrankung haben mehrere Auslöser. Ein Pfad im Kausaldiagramm mittels DAGs ist eine Abfolge von Pfeilen, die die Ausgangsvariable mit dem Ergebnis in einer zeitlich nicht veränderbaren Richtung verbindet (Suttorp et al., 2015). Wir identifizierten sowohl den Diabetes mellitus als auch die arterielle Hypertonie als Mediatoren in unserem Kausaldiagramm, weswegen für diese nicht adjustiert wurde. Mediatoren befinden sich definitionsgemäß auf dem kausalen Weg von der zu untersuchenden Risikovariablen (Exposure) - in der vorgelegten Arbeit Serumharnsäure / Phänotyp Hyperurikämie - zum Ergebnis (Outcome) - eGFR / ACR. Um den tatsächlichen Gesamteffekt der Risikovariablen auf das Ergebnis zu erfassen, sollte daher nicht für Effektmediatoren (über-)adjustiert werden. Kausaldiagramme haben sich auch in Fällen bewährt, in denen die tatsächlichen Zusammenhänge zwischen den untersuchten Variablen unklar sind. Jede epidemiologische Analyse beruht auf Annahmen zu Beziehungen zwischen Variablen. Kausaldiagramme visualisieren diese Annahmen und helfen dabei falsche oder übermäßige Korrekturen vorzunehmen (s. Kausaldiagramm Abb. 2). (Staplin et al., 2017).

Schon seit geraumer Zeit finden sich Hinweise darauf, dass eine Hyperurikämie die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 begünstigen kann. So führte die Hyperurikämie im Mausmodell über vermehrten oxidativen Stress und Induktion einer

Insulinresistenz zu einer eingeschränkten Glukosetoleranz (Zhu et al., 2014). Tang et al. berichteten 2014, dass eine Hyperurikämie in der menschlichen β -Zelle zur vermehrten Insulinsekretion bei gleichzeitig schnellerer Erschöpfung der β -Zell-Funktion führte. Eine weitere Mausstudie konnte belegen, dass eine erhöhte Serumharnsäure über die Aktivierung von NF- κ B und die iNOS-NO Signalkaskade zur β -Zell-Dysfunktion und zum β -Zell-Tod führt (Jia et al., 2013). Während in manchen Studien (Brasilien, China, Niederlande und Schweden) eindeutig nachgewiesen wurde, dass die Hyperurikämie einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 darstellt, gelang dies in anderen wiederum nicht. Eine mögliche Ursache für die diskrepanten Ergebnisse könnte in den verschiedenen Störfaktoren (BMI, Blutdruck, Dyslipidämie, Lebensweise und Einkommen) liegen (Binh et al., 2019).

Kuwabara et al. zeigten 2014, dass bei gesunden Probanden ohne antihypertensive oder harnsäuresenkende Medikation nach Anstieg der Serumharnsäure um 1 mg/dl (59,5 μ mol/l) die Prävalenz für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie um 1,2-fach höher war. Männliche wie weibliche Probanden mit den höchsten Serumharnsäurewerten wiesen sogar einen 1,7 bis 3,5-fachen Prävalenzanstieg auf. In einer weiteren US-amerikanischen Studie in der 12- bis 17-jährige Jugendliche mit einer Hyperurikämie untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass Jugendliche mit Hyperurikämie später im Leben häufiger einen Bluthochdruck entwickelten. In einer anderen Studie wurde die blutdrucksenkende Wirkung der Serumharnsäuresenkung durch entweder Allopurinol oder Probenecid belegt. Ergebnisse der Grundlagenforschung lassen vermuten, dass oxidativer Stress zum Beispiel entstanden während der Serumharnsäureproduktion oder im Rahmen von Urattransporter-Erkrankungen die Arteriosklerose über Monosodium-Uratkristalle beschleunigt. Die Akzeleration der Arteriosklerose wird durch Ergebnisse der klinischen Forschung untermauert, die eine positive Korrelation zwischen erhöhter Serumharnsäure und der Koronarsklerose aufzeigt (Kuwabara et al., 2017).

Eine weitere Stärke der vorgelegten Arbeit liegt unserer Meinung nach in der Definition des Phänotyps Hyperurikämie. Zwar schreiben Dalbeth et al. 2016 der Selbstangabe vordiagnostizierte Gicht oder Selbstangabe Einnahme einer harnsäuresenkenden Medikation die beste Aussagekraft hinsichtlich dem tatsächlichen Vorliegen einer Gicht in epidemiologischen Studien zu, jedoch wird die Diagnose Gicht in der Regel in der

allgemeinmedizinischen Praxis gestellt. Janssens und Kollegen veröffentlichten 2010 in ihrer Arbeit, dass der positive prädiktive Wert der Diagnose Gicht in der hausärztlichen Praxis bei 0,64 und der negative prädiktive Wert bei 0,87 liegt. Wir beabsichtigten durch die Definition eines Phänotyps Hyperurikämie auch die Probanden für unsere Fragestellung zu erfassen, die sonst aufgrund von normalen Serumharnsäurewerten durch Probanden vergessener Indikationen für eine Dauermedikation oder sogar fehlender Kenntnis der eigenen Diagnosen aus dem Probandenkollektiv herausgefallen wären.

Die sich automatisch stellende Frage nach dem optimalen Zeitpunkt zum Beginn einer harnsäuresenkenden Medikation bei Vorliegen einer asymptomatischen erhöhten Serumharnsäure zur Erhaltung der Nierenfunktion konnte die vorgelegte Arbeit nicht abschließend beantworten. Unsere Studienergebnisse suggerieren einen frühzeitigen Therapiebeginn bei deutlicher Hyperurikämie - auch bei Vorliegen normwertiger Nierenfunktionsparameter. Um diesen Eindruck näher zu beleuchten, bedarf es weiterer doppelblind randomisierter Studien mit größeren Fallzahlen, einer längeren Nachbeobachtungszeit von zum Beispiel mindestens 5 Jahren an Gesunden wie multimorbiden Probanden. Die folgenden Ziele sollten erreicht werden: Festlegung eines Serumharnsäurewertes ab dem auch bei asymptomatischen Patienten eine medikamentöse Serumharnsäuresenkung begonnen werden sollte, Überprüfung der Patientensicherheit und genauere Beschreibung des Probandenkollektivs, welches das günstigste Risiko/Nutzen Profil für eine harnsäuresenkende Therapie aufweist.

5 Zusammenfassung

Chronische Nierenerkrankungen betreffen in Deutschland ca. 10 Millionen Menschen. Ihr Auftreten ist mit einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität und Letalität assoziiert. Das Vorliegen einer erhöhten Serumharnsäure wurde lange als Folge und nicht als möglicher Risikofaktor für die Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung verstanden. Ziel der vorgelegten Arbeit war es, die Assoziation einer erhöhten Serumharnsäure (als kontinuierliche Variable) und Verschlechterung der Nierenfunktion (eGFR, ACR) in einer nierengesunden Population zu untersuchen. Grundlage für die Analyse waren Daten von 4042 nierengesunden Probandinnen und Probanden der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP), einer populationsbasierten longitudinalen Beobachtungsstudie in der Allgemeinbevölkerung in Mecklenburg-Vorpommern, die seit 1996 durchgeführt wird. Zur Klärung einer Assoziation wurden multivariate Regressionsmodelle entwickelt und die Abnahme der eGFR und der Anstieg der ACR über eine Beobachtungsdauer von 15 Jahren (SHIP-0 bis SHIP-3) untersucht. Die Regressionsmodelle wurden an Nierengesunden, an Probanden mit unterschiedlich hoher Serumharnsäure und im Phänotyp Hyperurikämie für eGFR und ACR prädiziert. Der Phänotyp Hyperurikämie lag bei Angabe einer Gicht, einer erhöhten Serumharnsäure im Interview / im Studienlabor oder bei Einnahme gichtspezifischer Medikamente vor. Als erhöhte Serumharnsäure galten für Frauen Serumharnsäurewerte $> 357 \mu\text{mol/l}$ und für Männer $> 428 \mu\text{mol/l}$. Die Ergebnisse im multivariablen Modell zeigten eine inverse Assoziation zwischen eGFR und Phänotyp Hyperurikämie sowie zwischen eGFR und Serumharnsäure als kontinuierlicher Variable. Im Modell Phänotyp Hyperurikämie fiel die eGFR pro Jahr um $1,4 \text{ ml/min}$, bei den Nichtvorliegen des Phänotyps nur um $1,07 \text{ ml/min}$ und Jahr. Im Modell „Serumharnsäure als kontinuierliche Variable“ fiel die eGFR umso steiler ab, je höher die Serumharnsäure zum Zeitpunkt SHIP-0 war. Eine signifikante negative Assoziation konnte für das Modell ACR und Phänotyp Hyperurikämie, nicht aber für das Modell ACR und Serumharnsäure als kontinuierliche Variable prädiziert werden. Im Modell ACR und Phänotyp Hyperurikämie stieg die logarithmierte ACR jährlich um $0,030 \text{ mg/g}$ Krea. Die klinische Relevanz dieses Anstiegs konnte durch unsere Untersuchung nicht abschließend geklärt werden. Diese Dissertation zeigt eine negative Assoziation von erhöhter Serumharnsäure und der Nierenfunktion bei Nierengesunden. Weitere

Untersuchungen sind nötig, um den optimalen Zeitpunkt für einen Therapiebeginn bei erhöhter Serumharnsäure auch in asymptomatischen Individuen festzulegen.

Literaturverzeichnis

Annemans L, Spaepen E, Gaskin M. *Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005*. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-6

Atkins N, Mee F, O'Malley K, O'Brien E. *The relative accuracy of simultaneous same arm, simultaneous opposite arm and sequential same arm measurements in the validation of automated blood pressure measuring devices*. *J Hum Hypertens* 1990;4:647-9

Atkins RC. *The epidemiology of chronic kidney disease*. *Kidney Int Suppl* 2005;14–18

Baba M, Shimb T, Horio M, Ando M, Yasuda Y, Komatsu Y, Masuda K, Matsuo S, Maruyama S. *Longitudinal Study of the Decline in Renal Function in Healthy Subjects*. *PLoS One* 2015;10:e0129036

Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, Padmanabhan S, McCallum L, Walters MR, Dominiczak AF, Touyz RM, Dawson J. *Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension*. *Hypertension* 2014;64:1102-7

Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. *Pathogenesis and Treatment of Kidney Disease – Association of Uric Acid with Change in Kidney Function in Healthy Normotensive Individuals*. *Am J of Kidney Dis* 2010;56:264-72

Binh TQ, Phuong PT, Chung NT, Nhung BT, Tung DD, Thuyen TQ, Linh DT, Nga BTT, Ngoc NA, Tuyen LD. *First Report on Association of Hyperuricemia with Type 2 Diabetes in a Vietnamese Population*. *Int J Endocrinol* 2019;5275071

Bothig S. *WHO MONICA Project: objectives and design*. *Int J Epidemiol* 1989;18: S29-37

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study*. *Circulation* 1997;96:1432-7

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Grobbee DE. *Association between the intima-media thickness of the common carotid and subsequent cardiovascular events in subjects, 55 years and older, in the Rotterdam study (ERGO)*. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998;142:1100-3

Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, Kastarinen M, Guessous I, Vinhas J, Stengel B, Brenner H, Chudek J, Romundstad S, Tomson C, Gonzalez AO, Bello AK, Ferrieres J, Palmieri L, Browne G, Capuano V, Van Biesen W, Zoccali C, Gansevoort R, Navis G, Rothenbacher D, Ferraro PM, Nitsch D, Wanner C, Jager KJ; European CKD Burden Consortium. *CKD Prevalence Varies across the European General Population*. J Am Soc Nephrol 2016;27:2135-47

Chen TK, Knicely DH, Grams ME. *Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management - A Review*. JAMA 2019;322:1294-1304

Cheng HF, Harris RC. *Renal Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors*. Curr Pharm Des 2005;11:1795-804

Cockcroft DW, Gault MH. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron 1976;16:31-41

Curhan GC. *Epidemiology of stone disease*. Urol Clin North Am 2007;34:287-93

Dahabreh IJ, Kent DM. *Index event bias: an explanation for the paradoxes of recurrence risk research*. JAMA 2011;305:822-3

Dalbeth N, Schumacher HR, Fransen J, Neogi T, Jansen TL, Brown M, Louthrenoo W, Vazquez-Mellado J, Eliseev M, McCarthy G, Stamp LK, Perez-Ruiz F, Sivera F, Ea HK, Gerritsen M, Scire CA, Cavagna L, Lin C, Chou YY, Tausche AK, da Rocha Castelar-Pinheiro G, Janssen M, Chen JH, Cimmino MA, Uhlig T, Taylor WJ. *Survey Definitions of Gout for Epidemiologic Studies: Comparison with Crystal identification as the Gold Standard*. Arthritis Care Res 2016;68:1894-1898

Davies DF, Shock NW. *Age Changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males*. J Clin Invest 1950;29:496-507

Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, Punzi L, Borghi C. *Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels?* Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014;18:1295-306

Drukker W, Schwarz A, Vanherweghem JL. *Analgesic nephropathy: an underestimated cause of end-stage renal disease*. Int J Artif Organs 1986;9:219-46

El Ridi R, Tallima H. *Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review.* J Adv Res 2017;8:487-493

El-Zawawy H, Mandell BF. *Managing gout: How is it different in patients with chronic kidney disease?* Cleve Clin J Med 2010;77:919-28

Eleftheriadis T, Golphinopoulos S, Pissas G, Stefanidis I. *Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: Narrative review of a treatment controversial.* J Adv Res 2017;8:555-560

Engel B, Prautzsch H. *Akute Gicht in der hausärztlichen Versorgung. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft letzte Änderung: 12.07.2018*
<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201803/135h/index.php>

gesehen am 27.11.2019

Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. *Treatment options for gout.* Dtsch Arztebl Int 2017;114:215-22

Eraly SA, Vallon V, Rieg T, et al. *Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid.* Physiol Genomics 2008;33:180-192

Ewert R, Ittermann T, Bollmann T, Spielhagen T, Dörr M, Schäper C, Warnke C, Obst A, Friedrich A, Felix SB, Markus MRP, Piontek M, Penzel T, Fietze I, Glos M, Stubbe B, Desole S, Kaczmarek S, Schmidt CO, Völzke H, Gläser S. *Pneumologisch relevante Daten aus der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) – eine Übersicht zu den Kohorten, Methoden und ersten Ergebnissen.* Pneumologie 2017;71:17-35

George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. *High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid.* Circulation 2006;114:2508-16

Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. *The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1).* Dtsch Arztebl Int 2016;113:85-91

Glassock RJ, Winearls C. *An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction?* Nephrol Dial Transplant 2008;23:1117-21

Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, Arroyo D, Luño J. *Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk*. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1388-93

Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, Kimm H, Kovesdy CP, Naimark D, Oien C, Smith DH, Coresh J, Sarnak MJ, Stengel B, Tonelli M. *CKD Prognosis Consortium. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR Albuminuria, Age Race, and Sex with Acute Kidney Injury*. Am J Kidney Dis;2015;66:591-601

Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, Properzi G, Ferri C. *Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk*. Curr Pharm Des 2013;19:2432-8

Guthikonda S, Sinkey C, Barenz T, Haynes WG. *Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers*. Circulation 2003;107:416-21

Helmert U, Shea S. *Social inequalities and health status in western Germany*. Public Health 1994;108:341-56

Hense HW, Koivisto AM, Kuulasmaa K, Zaborskis A, Kupsc W, Tuomilehto J. *Assessment of blood pressure measurement quality in the baseline surveys of the WHO MONICA project*. J Hum Hypertens 1995;9:935-46

Higgins MW. *The Framingham Heart Study: review of epidemiological design and data, limitations and prospects*. Prog Clin Biol Res 1984;147:51-64

Hsu CY, Iribarren C, McCulloch C E, Darbinian J, Go A S. *Risk Factors for End-Stage Renal Disease: 25-Year Follow-up*. Arch Intern Med 2009;169:342-50

Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H, et al. *Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion*. J Am Soc Nephrol 2004;15:164-73

Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. *Significance of Hyperuricemia as a Risk Factor for Developing ESRD in a Screened Cohort*. Am J Kidney Dis 2004;44:642-50

Iseki K, Iseki C, Kinjo K. *Changes in serum uric acid have a reciprocal effect on eGFR change: a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan*. Hypertens Res 2013;36:650-4

Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. *Uric acid as a target of therapy in CKD*. Am J Kidney Dis 2013;61:134-46

Jalal DI. *Hyperuricemia, the Kidneys, and the Spectrum of Associated Diseases: A Narrative Review*. Curr Med Res Opin 2016;32:1863-1869

Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C, Janssen M. *A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis*. Arch Intern Med 2010;170:1120-6

Jia L, Xing J, Ding Y, Shen Y, Shi X. *Hyperuricemia Causes Pancreatic β -Cell Death and Dysfunction through NF- κ B Signaling Pathway*. PLoS One 2013;8:e78284

Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Thomas Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, McAdams-DeMarco M, Kronenberg F, Eckardt KU, Köttgen 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 2015;30:613-21

John U, Greiner B, Hensel E, Lüdemann J, Piek M, Sauer S, Adam C, Born G, Alte D Greiser E, Haertel U, Hense HW, Haerting J, Willich S, Kessler C. *Study of Health in Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design*. Soz Präventivmed 2001;46:186-94

Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada L G, Kang D-H, Ritz E. *Uric Acid and chronic kidney disease: is chasing which?* Nephrol Dial Transplant 2013;28:2221–8

Kalil RS, Carpenter MA, Ivanova A, Gravens-Mueller L, John AA, Weir MR, Pesavento T, Bostom AG, Pfeffer MA, Hunsicker LG. *Impact of Hyperuricemia on Long-term Outcomes of Kidney Transplantation: Analysis of the FAVORIT Study*. Am J Kidney Dis 2017;70:762-769

Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, Crittenden DB, Fisher MC, Goldfarb DS, Krasnokutsky S, Oh C, Pillinger MH. *Prevalence of Contraindications and Prescription of Pharmacologic Therapies for Gout*. Am J Med 2011;124:155-63

Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, Pillinger MH, Merrill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M,

Wenger N, Terkeltaub R. *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1447-61

Kiltz U, Alten R, Fleck M, Krüger K, Manger B, Müller-Ladner U, Nüsslein H, Reuss-Borst M, Schwarting A, Schulze-Koops H, Tausche A, Braun J. *Evidence-based guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh)*. *Z Rheumatol* 2016;75:11-60

Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Krumsiek J, Hundertmark C. *Genomewide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations*. *Nat Genet* 2013;45:145-54

Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, Marynchenko M, Wu E, Tawk R H, Liu J, Shi L. *Serum Urate and Incidence of Kidney Disease Among Veterans with Gout*. *J Rheumatol* 2013;40:1166-72

Kuo CK, Luo SF, See LC, Ko YS, Chen YM, Hwang JS, Chou IJ, Chang HC, Chen HW, Yu KH. *Hyperuricaemia and accelerated reduction in renal function*. *Scand J Rheumatol* 2011;40:116-21

Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, Mizuno A, Asano T, Masuda K, Komatsu I, Yamazoe M, Takahashi O, Hisatome I. *Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension*. *Hypertens Res* 2014;37:785-9

Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, Jensen T, Milagres T, Sato Y, Garcia G, Ohno M, Lanaspá MA, Johnson RJ. *Elevated serum uric acid level predicts rapid decline in kidney function*. *Am J Nephrol* 2017;45:330-337

Latza U, Stang A, Bergmann A, Kroke A, Sauer S, Holle R, Kamtsiuris P, Terschüren C, Hoffmann W. *Zum Problem der Response in epidemiologischen Studien in Deutschland (Teil I)*. *Gesundheitswesen* 2004;66:326-336

Leffondre K, Boucquemont J, Tripepi G, Stel VS, Heinze G, Dunkler D. *Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time: a comparison of different statistical approaches*. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1237-43

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Ann Intern Med 1999;130:461-70

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. *CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate.* Ann Intern Med 2009;150:604-12

Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. *The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report.* Kidney Int 2011;80:17-28

Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. *Longitudinal Studies on the Rate of Decline in Renal Function with Age.* J Am Geriatr Soc 1985;33:278-85

Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Menon V. *Uric Acid and Long-term Outcomes in CKD.* Am J Kidney Dis 2009;53:796-803

Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. *The crystallization of monosodium urate.* Curr Rheumatol Rep 2014;16:400

Moriwaki J. *Effects on Uric Acid Metabolism of the Drugs except the Antihyperuricemics.* J Bioequiv Availab 2014;6:10-17

Murray MIK, Bode K, Whittaker P. *Gender-specific associations between coronary heart disease and other chronic diseases: cross-sectional evaluation of national survey data from adult residents of Germany.* Journal of Geriatric Cardiology 2019;16:663-670

Namboodiri KK, *Framingham Heart Study: review of genetic data and design, limitations and prospects.* Prog Clin Biol Res 1984;147:65-78

Nuki G., Simkin PA. *A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment.* Arthritis Res Ther 2006;8:S1

O'Brien E, Petrie J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, Jamieson M, Altman D, Bland M, Atkins N. *The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems.* J Hypertens 1990;8:607-19

O'Brien E, Atkins N. *A comparison of the British Hypertension Society and Association for the Advancement of Medical Instrumentation protocols for validating blood pressure measuring devices: can the two be reconciled?* J Hypertens 1994;12:1089-94

O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. *Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175.* Blood Press Monit 1996;1:55-61

Reimer RJ. *SLC17: a functionally diverse family of organic anion transporters.* Mol Aspects Med 2013;34:350-9

Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda- Sanabria J, Coyfish M, Guillo S, Jansen TL, Janssens H, Lioté F, Mallen C, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Pywell T, So A, Tausche AK, Uhlig T, Zavada J, Zhang W, Tubach F, Bardin T. *2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout.* Ann Rheum Dis 2017;76:29-42

Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, Kuhlmann MK, Schuchardt M, Tölle M, Ziebig R, van der Giet M, Martus P. *Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older.* Ann Intern Med 2012;157:471-81

Schipf S, Alte D, Völzke H, Friedrich N, Haring R, Lohmann T, Rathmann W, Nauck M, Felix SB, Hoffmann W, John U, Wallaschofski H. *Prävalenz des Metabolischen Syndroms in Deutschland: Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP).* Diabetologie und Stoffwechsel 2010;5:161-168

Schmidt CO, Alte D, Friedrich N. *Handbuch Survey Sampling Band III - Berücksichtigung statistischer Gewichte und des Sampling Designs von SHIP-0.* Version 2.2//letzte Änderung 25.03.2009

Schmidt CO, Alte D, Völzke H, Sauer S, Friedrich N, Valliant R. *Partial misspecification of survey design features sufficed to severely bias estimates of health-related outcomes.* J Clin Epidemiol; 2011;64:416-23

Schwarz A, Preuschhof L, Zellner D. *Incidence of analgesic nephropathy in Berlin since 1983.* Nephrol Dial Transplant 1999;14:109-12

Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. *Use of Allopurinol in Slowing the Progression of Renal Disease Through Its Ability to Lower Serum Uric Acid Level.* Am J Kidney Dis 2006;47:51-9.

Staplin N, Herrington WG, Judge PK, Reith CA, Haynes R, Landray MJ, Baigent C, Emberson J. *Use of Causal Diagrams to Inform the Design and Interpretation of Observational Studies: An Example from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP).* Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:546-552

Storhaug HM, Toft I, Norvik JV, Jenssen T, Eriksen BO, Melsom T, Løchen ML, Solbu MD. *Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: The Tromsø Study.* BMC Nephrol 2015;16:210

Suttorp MM, Siegerink B, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. *Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs.* Nephrol Dial Transplant 2015;30:1418-23

Suzuki K, Konta T, Kudo K, Sato H, Ikeda A, Ichikawa K, Ueno Y, Kato T, Kayama T, Kubota I. *The association between serum uric acid and renal damage in a community-based population: the Takahata study.* Clin Exp Nephrol 2013;17:541-8

Tanaka S, Takase H, Dohi Y, Kimura G. *The prevalence and characteristics of microalbuminuria in the general population: a cross-sectional study.* BMC Research Notes 2013;6:256

Tang W, Fu Q, Zhang Q, Sun M, Gao Y, Liu X, Qian L, Shan S, Tao Yang T. *The Association between Serum Uric Acid and Residual β -Cell Function in Type 2 Diabetes.* J Diabetes Res 2014;709691

The ARIC investigators. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives.* Am J Epidemiol 1989;129:687-702

Vitart V, Rudan I, Hayward C. et al. *SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout.* Nat Genet 2008;40:437-42

Völzke H. *Study of Health in Pomerania (SHIP) - Konzept, Kohortendesign und ausgewählte Ergebnisse.* Bundesgesundheitsbl 2012;6-7:790-794

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock S, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.* Bull World Health Organ. 2007;85:867-872

Webster CA, Nagler EV, Morton RL, Masson P. *Chronic kidney disease.* Lancet 2017;389:1238-1252

Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. *Uric acid and incident kidney disease in the community.* J Am Soc Nephrol 2008;19:1204-11

Xu L, Shi Y, Zhuang S, Liu N. *Recent advances on uric acid transporters.* Oncotarget 2017;8:100852-100862

Xu X, Li C, Zhou P, Jiang T. *Uric acid transporters hiding in the intestine.* Pharm Biol 2016;54:3151-3155

Yano H, Tamura Y, Kobayashi K, et al. *Uric acid transporter ABCG2 is increased in the intestine of the 5/6 nephrectomy rat model of chronic kidney disease.* Clin Exp Nephrol 2014;18:50-5

Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. *Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008.* Arthritis Rheum 2011; 63:3136-41

Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. *Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008.* Am J Med 2012 Jul;125:679-687

Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C, Luo C, Yuan H, Hisatome I, Yamamoto T, Cheng J. *High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance.* Biochem Biophys Res Commun 2014;447:707-14

Anhang

Tabelle 13. Zielgröße eGFR (ml/min) stratifiziert nach Altersgruppen: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle pro Jahr seit Baseline (Jahr 0) (11.015 Beobachtungen von 4.036) *

Jahr	Alter						
	20	30	40	50	60	70	80
0	121,2 (117,2; 125,3)	120,2 (116,2; 124,1)	119,1 (115,3; 123,0)	118,1 (114,2; 122,0)	117,1 (113,1; 121,0)	116,1 (112,0; 120,1)	115,0 (110,8; 119,2)
1	114,0 (109,6; 118,4)	113,0 (108,4; 117,5)	111,9 (107,1; 116,8)	110,9 (105,8; 116,0)	109,9 (104,4; 115,3)	108,8 (103,1; 114,6)	107,8 (101,7; 113,9)
2	106,8 (100,3; 113,2)	105,7 (99,0; 112,5)	104,7 (97,6; 111,9)	103,7 (96,1; 111,2)	102,7 (94,7; 110,6)	114,8 (112,6; 117,1)	113,9 (111,7; 116,1)
3	112,9 (110,8; 115,1)	112,0 (109,8; 114,1)	111,0 (108,9; 113,2)	110,1 (107,9; 112,2)	109,1 (106,9; 111,3)	108,2 (105,9; 110,5)	107,3 (104,9; 109,6)
4	106,3 (103,9; 108,7)	105,4 (102,9; 107,9)	104,4 (101,8; 107,1)	103,5 (100,7; 106,2)	102,5 (99,7; 105,4)	101,6 (98,6; 104,6)	100,6 (97,5; 103,8)
5	99,7 (96,4; 103,0)	98,8 (95,3; 102,2)	97,8 (94,2; 101,5)	108,3 (105,9; 110,7)	107,4 (105,1; 109,8)	106,5 (104,3; 108,8)	105,6 (103,4; 107,9)
6	104,8 (102,5; 107,0)	103,9 (101,6; 106,1)	103,0 (100,6; 105,3)	102,1 (99,7; 104,4)	101,2 (98,7; 103,6)	100,3 (97,7; 102,8)	99,4 (96,7; 102,0)
7	98,5 (95,7; 101,3)	97,6 (94,7; 100,5)	96,7 (93,7; 99,8)	95,8 (92,6; 99,0)	94,9 (91,6; 98,3)	94,0 (90,5; 97,5)	93,1 (89,4; 96,8)
8	92,2 (88,4; 96,1)	101,2 (98,8; 103,5)	100,1 (97,9; 102,4)	99,1 (96,9; 101,3)	98,1 (95,9; 100,3)	97,1 (94,9; 99,3)	96,1 (93,8; 98,3)
9	95,0 (92,8; 97,3)	94,0 (91,7; 96,3)	93,0 (90,6; 95,4)	92,0 (89,5; 94,4)	91,0 (88,4; 93,5)	89,9 (87,3; 92,6)	88,9 (86,1; 91,7)
10	87,9 (85,0; 90,8)	86,9 (83,8; 90,0)	85,9 (82,7; 89,1)	84,9 (81,5; 88,2)	83,8 (80,3; 87,4)	82,8 (79,1; 86,5)	81,8 (78,8; 83,7)
11	92,3 (90,2; 94,4)	91,2 (89,1; 93,2)	90,1 (88,0; 92,1)	89,0 (87,0; 91,1)	87,9 (85,9; 90,0)	86,9 (84,7; 89,0)	85,8 (83,6; 88,0)
12	84,7 (82,4; 87,0)	83,6 (81,2; 86,0)	82,5 (80,0; 85,0)	81,5 (78,8; 84,1)	80,4 (77,6; 83,1)	79,3 (76,4; 82,2)	78,2 (75,2; 81,3)
13	77,1 (73,9; 80,3)	76,1 (72,7; 79,4)	75,0 (71,4; 78,5)	73,9 (70,2; 77,6)	72,8 (69,9; 75,7)	71,7 (68,4; 75,0)	70,6 (67,2; 74,0)
14	81,2 (78,8; 83,7)	79,9 (77,4; 82,4)	78,5 (75,9; 81,1)	77,2 (74,4; 79,9)	75,9 (72,9; 78,8)	74,5 (71,4; 77,7)	73,2 (69,8; 76,6)
15	71,8 (68,2; 75,5)	70,5 (66,5; 74,4)	69,1 (64,9; 73,3)	67,8 (63,3; 72,3)	66,4 (61,6; 71,3)	65,1 (60,0; 70,2)	63,7 (58,3; 69,2)
16	62,4 (56,6; 68,2)	61,1 (55,0; 67,1)	73,9 (68,8; 79,0)	73,1 (68,2; 78,1)	72,4 (67,4; 77,4)	71,7 (66,4; 77,0)	70,9 (65,2; 76,7)
17	70,2 (63,8; 76,6)	69,5 (62,3; 76,6)	68,7 (60,7; 76,7)	68,0 (59,1; 76,9)	67,2 (57,4; 77,1)	66,5 (55,7; 77,3)	65,8 (54,0; 77,5)
18	65,0 (52,2; 77,8)	64,3 (50,5; 78,1)	63,5 (48,7; 78,4)	62,8 (47,0; 78,7)	62,1 (45,2; 79,0)	61,3 (43,4; 79,3)	60,6 (41,6; 79,6)

* Adjustiert für Geschlecht.

Tabelle 14. Zielgröße eGFR (ml/min) stratifiziert nach Hyperurikämie: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle pro Jahr seit Baseline (Jahr 0) (10.524 Beobachtungen von 3.927 Probanden)*

Jahr	Nicht Hyperurikämiker		Hyperurikämiker		Unterschied Hyperurikämiker vs Nicht- Hyperurikämiker
	Margins	95% Konfidenzintervall	Margins	95% Konfidenzintervall	
0	101,2	100,5 - 101,9	100,3	99,3 - 101,4	0,9
1	100,2	99,5 - 100,9	99	98 - 99,9	1,2
2	99,2	98,5 - 99,9	97,6	96,7 - 98,5	1,6
3	98,2	97,5 - 98,9	96,2	95,3 - 97,1	2,0
4	97,2	96,5 - 97,9	94,8	94 - 95,7	2,4
5	96,2	95,5 - 96,9	93,5	92,6 - 94,3	2,7
6	95,2	94,5 - 95,9	92,1	91,3 - 93	3,1
7	94,2	93,5 - 94,9	90,7	89,9 - 91,6	3,5
8	93,2	92,5 - 93,9	89,4	88,5 - 90,2	3,8
9	92,2	91,5 - 92,9	88	87,1 - 88,9	4,2
10	91,2	90,5 - 91,9	86,6	85,7 - 87,5	4,6
11	90,2	89,5 - 90,9	85,3	84,3 - 86,2	4,9
12	89,2	88,5 - 90	83,9	82,9 - 84,9	5,3
13	88,2	87,5 - 89	82,5	81,5 - 83,6	5,7
14	87,2	86,5 - 88	81,2	80 - 82,3	6,0
15	86,2	85,4 - 87	79,8	78,6 - 81	6,4
16	85,2	84,4 - 86,1	78,4	77,2 - 79,7	6,8
17	84,2	83,4 - 85,1	77	75,7 - 78,4	7,2
18	83,3	82,4 - 84,1	75,7	74,3 - 77,1	7,6

* Adjustiert für Geschlecht, Schulbildung, Partnerschaft, Einkommen, Ernährung, LDL, BMI und Alkohol.

Tabelle 15. Zielgröße eGFR (ml/min) stratifiziert nach Serumharnsäure: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle pro Jahr seit Baseline (Jahr 0). (10.524 Beobachtungen von 3.927 Probanden)*

Jahr	Serumharnsäure (µmol/L)				
	200	250	300	350	400
0	105,1 (104,3; 105,9)	103,1 (102,5; 103,8)	101,2 (100,5; 101,8)	99,2 (98,5; 99,9)	97,3 (96,5; 98,1)
1	104,2 (103,5; 105,0)	102,2 (101,5; 102,9)	100,2 (99,5; 100,8)	98,1 (97,5; 98,8)	96,1 (95,4; 96,9)
2	103,3 (102,6; 104,1)	101,2 (100,6; 101,9)	99,2 (98,5; 99,8)	97,1 (96,4; 97,8)	95,0 (94,2; 95,8)
3	102,4 (101,7; 103,2)	100,3 (99,6; 100,9)	98,1 (97,5; 98,8)	96,0 (95,3; 96,7)	93,9 (93,1; 94,6)
4	101,5 (100,8; 102,3)	99,3 (98,7; 100,0)	97,1 (96,5; 97,8)	94,9 (94,3; 95,6)	92,8 (92,0; 93,5)
5	100,6 (99,9; 101,4)	98,4 (97,7; 99,0)	96,1 (95,5; 96,8)	93,9 (93,2; 94,5)	91,6 (90,9; 92,3)
6	99,7 (99,0; 100,5)	97,4 (96,7; 98,1)	95,1 (94,5; 95,8)	92,8 (92,1; 93,5)	90,5 (89,8; 91,2)
7	98,8 (98,1; 99,6)	96,5 (95,8; 97,2)	94,1 (93,5; 94,8)	91,7 (91,1; 92,4)	89,4 (88,6; 90,1)
8	97,9 (97,2; 98,7)	95,5 (94,8; 96,2)	93,1 (92,4; 93,8)	90,7 (90,0; 91,3)	88,2 (87,5; 89,0)
9	97,0 (96,3; 97,8)	94,6 (93,9; 95,3)	92,1 (91,4; 92,8)	89,6 (88,9; 90,3)	87,1 (86,4; 87,9)
10	96,2 (95,4; 97,0)	93,6 (92,9; 94,3)	91,1 (90,4; 91,8)	88,5 (87,8; 89,2)	86,0 (85,2; 86,8)
11	95,3 (94,4; 96,1)	92,7 (91,9; 93,4)	90,1 (89,4; 90,8)	87,5 (86,7; 88,2)	84,9 (84,1; 85,7)
12	94,4 (93,5; 95,2)	91,7 (91,0; 92,5)	89,1 (88,3; 89,8)	86,4 (85,6; 87,1)	83,7 (82,9; 84,6)
13	93,5 (92,6; 94,3)	90,8 (90,0; 91,5)	88,0 (87,3; 88,8)	85,3 (84,6; 86,1)	82,6 (81,8; 83,5)
14	92,6 (91,7; 93,5)	89,8 (89,0; 90,6)	87,0 (86,3; 87,8)	84,3 (83,5; 85,1)	81,5 (80,6; 82,4)
15	91,7 (90,8; 92,6)	88,9 (88,0; 89,7)	86,0 (85,2; 86,8)	83,2 (82,4; 84,0)	80,4 (79,4; 81,3)
16	90,8 (89,8; 91,7)	87,9 (87,1; 88,7)	85,0 (84,2; 85,8)	82,1 (81,3; 83,0)	79,2 (78,3; 80,2)
17	89,9 (88,9; 90,9)	86,9 (86,1; 87,8)	84,0 (83,2; 84,8)	81,1 (80,2; 81,9)	78,1 (77,1; 79,1)
18	89,0 (88,0; 90,0)	86,0 (85,1; 86,9)	83,0 (82,1; 83,8)	80,0 (79,1; 80,9)	77,0 (75,9; 78,0)

* Adjustiert für Geschlecht, Schulbildung, Partnerschaft, Einkommen, Ernährung, LDL, BMI, Alkohol und Einnahme von Gichtmedikamenten.

Tabelle 16. Zielgröße ACR logarithmiert (mg/g) stratifiziert nach Altersgruppen: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle pro Jahr seit Baseline (Jahr 0). Adjustiert für Geschlecht (11.015 Beobachtungen von 4.036 Probanden)

Jahr	Alter						
	20	30	40	50	60	70	80
0	1,60 (1,54; 1,67)	1,81 (1,76; 1,86)	2,01 (1,97; 2,05)	2,21 (2,17; 2,25)	2,41 (2,37; 2,46)	2,62 (2,56; 2,67)	2,82 (2,75; 2,88)
1	1,64 (1,57; 1,70)	1,84 (1,79; 1,89)	2,04 (2,00; 2,08)	2,24 (2,20; 2,28)	2,44 (2,40; 2,49)	2,65 (2,60; 2,70)	2,85 (2,79; 2,91)
2	1,67 (1,60; 1,73)	1,87 (1,82; 1,92)	2,07 (2,03; 2,11)	2,27 (2,23; 2,31)	2,48 (2,43; 2,52)	2,68 (2,63; 2,73)	2,88 (2,82; 2,94)
3	1,70 (1,64; 1,76)	1,90 (1,85; 1,95)	2,10 (2,06; 2,14)	2,30 (2,27; 2,34)	2,51 (2,46; 2,55)	2,71 (2,66; 2,76)	2,91 (2,85; 2,97)
4	1,73 (1,67; 1,79)	1,93 (1,88; 1,98)	2,13 (2,09; 2,17)	2,33 (2,30; 2,37)	2,54 (2,50; 2,58)	2,74 (2,69; 2,79)	2,94 (2,88; 3,00)
5	1,76 (1,70; 1,82)	1,96 (1,91; 2,01)	2,16 (2,12; 2,20)	2,37 (2,33; 2,40)	2,57 (2,53; 2,61)	2,77 (2,72; 2,82)	2,97 (2,91; 3,03)
6	1,79 (1,73; 1,85)	1,99 (1,94; 2,04)	2,19 (2,15; 2,23)	2,40 (2,36; 2,43)	2,60 (2,56; 2,64)	2,80 (2,75; 2,85)	3,00 (2,94; 3,07)
7	1,82 (1,76; 1,88)	2,02 (1,97; 2,07)	2,22 (2,18; 2,27)	2,43 (2,39; 2,46)	2,63 (2,59; 2,67)	2,83 (2,78; 2,88)	3,03 (2,97; 3,10)
8	1,85 (1,79; 1,91)	2,05 (2,00; 2,10)	2,26 (2,21; 2,30)	2,46 (2,42; 2,50)	2,66 (2,62; 2,70)	2,86 (2,81; 2,91)	3,06 (3,00; 3,13)
9	1,88 (1,82; 1,94)	2,08 (2,03; 2,13)	2,29 (2,24; 2,33)	2,49 (2,45; 2,53)	2,69 (2,65; 2,73)	2,89 (2,84; 2,94)	3,10 (3,03; 3,16)
10	1,91 (1,85; 1,97)	2,11 (2,06; 2,17)	2,32 (2,28; 2,36)	2,52 (2,48; 2,56)	2,72 (2,68; 2,77)	2,92 (2,87; 2,98)	3,13 (3,06; 3,19)
11	1,94 (1,88; 2,01)	2,15 (2,09; 2,20)	2,35 (2,31; 2,39)	2,55 (2,51; 2,59)	2,75 (2,71; 2,80)	2,95 (2,90; 3,01)	3,16 (3,09; 3,22)
12	1,97 (1,91; 2,04)	2,18 (2,12; 2,23)	2,38 (2,33; 2,42)	2,58 (2,54; 2,62)	2,78 (2,74; 2,83)	2,99 (2,93; 3,04)	3,19 (3,12; 3,25)
13	2,01 (1,94; 2,07)	2,21 (2,15; 2,26)	2,41 (2,36; 2,45)	2,61 (2,57; 2,65)	2,81 (2,77; 2,86)	3,02 (2,96; 3,07)	3,22 (3,15; 3,29)
14	2,04 (1,97; 2,10)	2,24 (2,18; 2,29)	2,44 (2,39; 2,49)	2,64 (2,60; 2,69)	2,84 (2,80; 2,89)	3,05 (2,99; 3,10)	3,25 (3,18; 3,32)
15	2,07 (2,00; 2,13)	2,27 (2,21; 2,32)	2,47 (2,42; 2,52)	2,67 (2,63; 2,72)	2,88 (2,83; 2,93)	3,08 (3,02; 3,14)	3,28 (3,21; 3,35)
16	2,10 (2,03; 2,16)	2,30 (2,24; 2,36)	2,50 (2,45; 2,55)	2,70 (2,66; 2,75)	2,91 (2,86; 2,96)	3,11 (3,05; 3,17)	3,31 (3,24; 3,38)
17	2,13 (2,06; 2,20)	2,33 (2,27; 2,39)	2,53 (2,48; 2,58)	2,74 (2,69; 2,78)	2,94 (2,88; 2,99)	3,14 (3,08; 3,20)	3,34 (3,27; 3,41)
18	2,16 (2,09; 2,23)	2,36 (2,30; 2,42)	2,56 (2,51; 2,62)	2,77 (2,71; 2,82)	2,97 (2,91; 3,02)	3,17 (3,11; 3,23)	3,37 (3,30; 3,45)

* Adjustiert für Geschlecht

Tabelle 17. Zielgröße ACR entlogarithmiert (mg/g) stratifiziert nach der Alterskategorien: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle pro Jahr seit Baseline (Jahr 0). Adjustiert für Geschlecht (11.015 Beobachtungen von 4.036 Probanden)

Jahr	Alter						
	20	30	40	50	60	70	80
0	5,0 (4,7; 5,3)	6,1 (5,8; 6,4)	7,5 (7,1; 7,8)	9,1 (8,8; 9,5)	11,2 (10,7; 11,7)	13,7 (13,0; 14,4)	16,7 (15,7; 17,8)
1	5,1 (4,8; 5,5)	6,3 (6,0; 6,6)	7,7 (7,4; 8,0)	9,4 (9,1; 9,8)	11,5 (11,0; 12,0)	14,1 (13,4; 14,8)	17,3 (16,2; 18,4)
2	5,3 (5,0; 5,6)	6,5 (6,2; 6,8)	7,9 (7,6; 8,3)	9,7 (9,3; 10,1)	11,9 (11,4; 12,4)	14,5 (13,8; 15,3)	17,8 (16,7; 19,0)
3	5,5 (5,1; 5,8)	6,7 (6,4; 7,0)	8,2 (7,9; 8,5)	10,0 (9,6; 10,4)	12,3 (11,8; 12,8)	15,0 (14,3; 15,8)	18,4 (17,3; 19,5)
4	5,6 (5,3; 6,0)	6,9 (6,6; 7,2)	8,4 (8,1; 8,8)	10,3 (9,9; 10,7)	12,6 (12,1; 13,2)	15,5 (14,7; 16,3)	18,9 (17,8; 20,2)
5	5,8 (5,5; 6,2)	7,1 (6,8; 7,5)	8,7 (8,4; 9,1)	10,6 (10,3; 11,0)	13,0 (12,5; 13,6)	16,0 (15,2; 16,8)	19,5 (18,3; 20,8)
6	6,0 (5,6; 6,4)	7,3 (7,0; 7,7)	9,0 (8,6; 9,3)	11,0 (10,6; 11,4)	13,4 (12,9; 14,0)	16,5 (15,6; 17,3)	20,1 (18,9; 21,4)
7	6,2 (5,8; 6,6)	7,6 (7,2; 7,9)	9,3 (8,9; 9,6)	11,3 (10,9; 11,8)	13,9 (13,3; 14,4)	17,0 (16,1; 17,9)	20,8 (19,5; 22,1)
8	6,4 (6,0; 6,8)	7,8 (7,4; 8,2)	9,5 (9,2; 9,9)	11,7 (11,2; 12,1)	14,3 (13,7; 14,9)	17,5 (16,6; 18,4)	21,4 (20,1; 22,8)
9	6,6 (6,2; 7,0)	8,0 (7,6; 8,4)	9,8 (9,4; 10,3)	12,0 (11,6; 12,5)	14,7 (14,1; 15,4)	18,0 (17,1; 19,0)	22,1 (20,7; 23,6)
10	6,8 (6,4; 7,2)	8,3 (7,9; 8,7)	10,1 (9,7; 10,6)	12,4 (11,9; 12,9)	15,2 (14,6; 15,9)	18,6 (17,7; 19,6)	22,8 (21,4; 24,3)
11	7,0 (6,6; 7,4)	8,5 (8,1; 9,0)	10,5 (10,0; 10,9)	12,8 (12,3; 13,3)	15,7 (15,0; 16,4)	19,2 (18,2; 20,3)	23,5 (22,0; 25,1)
12	7,2 (6,8; 7,7)	8,8 (8,4; 9,3)	10,8 (10,3; 11,3)	13,2 (12,7; 13,8)	16,2 (15,4; 16,9)	19,8 (18,7; 20,9)	24,2 (22,7; 25,9)
13	7,4 (7,0; 7,9)	9,1 (8,6; 9,6)	11,1 (10,6; 11,6)	13,6 (13,1; 14,2)	16,7 (15,9; 17,5)	20,4 (19,3; 21,6)	25,0 (23,4; 26,7)
14	7,7 (7,2; 8,2)	9,4 (8,9; 9,9)	11,5 (11,0; 12,0)	14,1 (13,4; 14,7)	17,2 (16,4; 18,1)	21,1 (19,9; 22,3)	25,8 (24,1; 27,6)
15	7,9 (7,4; 8,4)	9,7 (9,2; 10,2)	11,8 (11,3; 12,4)	14,5 (13,8; 15,2)	17,7 (16,9; 18,6)	21,7 (20,5; 23,0)	26,6 (24,8; 28,5)
16	8,1 (7,6; 8,7)	10,0 (9,4; 10,5)	12,2 (11,6; 12,8)	14,9 (14,2; 15,7)	18,3 (17,4; 19,3)	22,4 (21,1; 23,8)	27,4 (25,5; 29,4)
17	8,4 (7,9; 9,0)	10,3 (9,7; 10,9)	12,6 (12,0; 13,2)	15,4 (14,7; 16,2)	18,9 (17,9; 19,9)	23,1 (21,7; 24,6)	28,3 (26,3; 30,4)
18	8,7 (8,1; 9,3)	10,6 (10,0; 11,2)	13,0 (12,3; 13,7)	15,9 (15,1; 16,7)	19,5 (18,4; 20,6)	23,8 (22,4; 25,4)	29,2 (27,1; 31,4)

* Adjustiert für Geschlecht

Tabelle 18. Zielgröße ACR logarithmiert (mg/g) stratifiziert nach Hyperurikämie: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle (10.507 Beobachtungen von 3.927 Probanden)*. Der Unterschied der logarithmierten ACR war 0,060 mg/g

Jahr	Nicht Hyperurikämiker		Hyperurikämiker	
	Margins	95% Konfidenzintervall	Margins	95% Konfidenzintervall
0	2,12	2,06 - 2,18	2,18	2,11 - 2,26
1	2,16	2,10 - 2,22	2,22	2,14 - 2,29
2	2,19	2,14 - 2,25	2,25	2,18 - 2,33
3	2,23	2,17 - 2,29	2,29	2,22 - 2,36
4	2,27	2,21 - 2,32	2,33	2,25 - 2,40
5	2,30	2,25 - 2,36	2,36	2,29 - 2,44
6	2,34	2,28 - 2,40	2,40	2,33 - 2,47
7	2,37	2,32 - 2,43	2,43	2,36 - 2,51
8	2,41	2,35 - 2,47	2,47	2,40 - 2,54
9	2,45	2,39 - 2,50	2,51	2,43 - 2,58
10	2,48	2,42 - 2,54	2,54	2,47 - 2,62
11	2,52	2,46 - 2,58	2,58	2,50 - 2,65
12	2,55	2,49 - 2,62	2,61	2,54 - 2,69
13	2,59	2,53 - 2,65	2,65	2,57 - 2,73
14	2,63	2,56 - 2,69	2,69	2,61 - 2,76
15	2,66	2,60 - 2,73	2,72	2,64 - 2,80
16	2,70	2,63 - 2,77	2,76	2,68 - 2,84
17	2,73	2,66 - 2,80	2,79	2,71 - 2,88
18	2,77	2,70 - 2,84	2,83	2,75 - 2,91

* Adjustiert für Geschlecht, Schulbildung, Partnerschaft, Einkommen, Ernährung, LDL, BMI und Alkohol.

Tabelle 19. Zielgröße ACR entlogarithmiert (mg/g) stratifiziert nach Hyperurikämie: Prädizierte Margins und 95% Konfidenzintervalle (10.507 Beobachtungen von 3.927 Probanden)*

Jahr	Nicht Hyperurikämiker		Hyperurikämiker		Unterschied Hyperurikämiker vs Nicht-Hyperurikämiker
	Margins	95% Konfidenzintervall	Margins	95% Konfidenzintervall	
0	8,35	7,87 - 8,87	8,87	8,22 - 9,57	-0,52
1	8,66	8,17 - 9,18	9,20	8,53 - 9,92	-0,54
2	8,98	8,47 - 9,51	9,54	8,85 - 10,27	-0,56
3	9,31	8,79 - 9,85	9,88	9,18 - 10,64	-0,57
4	9,65	9,11 - 10,21	10,25	9,52 - 11,03	-0,6
5	10,00	9,45 - 10,58	10,62	9,87 - 11,43	-0,62
6	10,37	9,79 - 10,97	11,01	10,24 - 11,85	-0,64
7	10,75	10,15 - 11,38	11,41	10,61 - 12,28	-0,66
8	11,14	10,52 - 11,80	11,83	11,00 - 12,73	-0,69
9	11,55	10,90 - 12,24	12,27	11,40 - 13,20	-0,72
10	11,97	11,28 - 12,70	12,72	11,81 - 13,70	-0,75
11	12,41	11,69 - 13,18	13,18	12,23 - 14,21	-0,77
12	12,86	12,10 - 13,68	13,66	12,67 - 14,74	-0,80
13	13,34	12,53 - 14,20	14,17	13,12 - 15,29	-0,83
14	13,82	12,96 - 14,74	14,68	13,59 - 15,87	-0,86
15	14,33	13,42 - 15,31	15,22	14,07 - 16,48	-0,89
16	14,86	13,88 - 15,90	15,78	14,56 - 17,10	-0,92
17	15,40	14,36 - 16,51	16,36	15,07 - 17,76	-0,96
18	15,97	14,86 - 17,15	16,96	15,60 - 18,44	-0,99

* Adjustiert für Geschlecht, Schulbildung, Partnerschaft, Einkommen, Ernährung, LDL, BMI und Alkohol.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät und keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den 28.11.2019

Ildikó Tóth

Danksagung

Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle bei den nachstehenden Personen sehr herzlich bedanken.

Zu allererst möchte ich Frau Prof. Dr. med. Sylvia Stracke, die mir die Promotion zu einem spannenden, kontrovers diskutierten Thema ermöglichte und die mich mit unendlicher Geduld, Kraft, Weisheit und Humor auf meinem Weg begleitet hat danken. Ihre ausgezeichnete fachliche und stets optimistische und motivierende Beharrlichkeit waren eine essentielle Treibkraft zur Vollendung dieser Arbeit.

Dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A der Universität Greifswald, Herrn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch danke ich für die Möglichkeit der Promotion an seiner Klinik und die stets freundliche Ermutigung die Arbeit voranzutreiben.

Ein weiterer großer Dank gilt Frau Dr. med. vet. Birgit Schauer für die zahlreichen Möglichkeiten zum Austausch zu den verwendeten statistischen Methoden und Herrn Dr. rer. med. Till Ittermann für seine schnellen Rückmeldungen bei offen gebliebenen Fragen.

Danken möchte ich auch Herrn Alexander Penne für seine Gesellschaft während der Promotionserstellung, für die spontanen Spaziergänge bei jedem Wetter und seine immer optimistisch-humorvolle Haltung zum Gelingen unserer jeweiligen Promotionsvorhaben.

Zu allerletzt möchte ich Frau Dr. med. Sabrina Freiin von Rheinbaben für das erleuchtende Gespräch an einem späten Abend in Düsseldorf zum Thema: Multilevelanalyse und Regressionsmodelle von ganzen Herzen danken.