

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Die Hyperurikämie: Risikoindikator oder unabhängiger Risikofaktor
bei Patienten mit angiographisch dokumentierter
koronarer Herzerkrankung?**

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von **Alexander Daunhauer**
aus **Temirtau/Kasachstan**

Mainz 2001

Dekan: **Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Urban**

1. Gutachter

2. Gutachter

Tag der Promotion: **20.02.2002**

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Harnsäurestoffwechsel	3
1.2.1 Physiologie.....	3
1.2.2 Pathophysiologie.....	6
2. Zielsetzung.....	16
3. Material und Methoden	17
3.1 Patientenkollektiv	17
3.2 Relevante Parameter und ihre statistische Bedeutung.....	18
3.2.1 Klinische, angiographische und morphologische Parameter	18
3.2.2 Laborchemischen Methoden.....	19
3.2.3 Statistische Methoden	19
3.3 Definitionen.....	20
3.3.1 Definition Risikofaktoren	20
3.3.1.1 Definition Hyperlipidämie.....	21
3.3.1.2 Definition Hypertonus	21
3.3.1.3 Definition Diabetes mellitus.....	21
3.3.1.4 Definition Familiäre Belastung	22
3.3.1.5 Definition Nikotinkonsum.....	22
3.3.1.6 Definition Adipositas.....	22
3.3.1.7 Definition Hyperurikämie.....	23
3.3.2 Definition Niereninsuffizienz.....	23
3.3.3 Definition metabolisches Syndrom	23
3.3.4 Definition Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko.....	23
3.3.5 Koronare Herzerkrankung	24
3.4. Beurteilungszeitpunkte.....	24
4. Ergebnisse.....	25
4.1 Patientenkollektiv	25
4.1.1 Bestehende Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Koronarangiographie	26
4.1.2 Korrelation der Basisparameter bei KHK Patienten	29
4.1.2 Korrelation der Basisparameter mit Harnsäurekonzentration bei KHK-Patienten.....	32
4.1.4 Harnsäurenkonzentration bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, stabiler oder instabiler Angina Pectoris.....	34
4.2 Mortalität.....	36
5. Diskussion.....	45
5.1 Hyperurikämie und andere Risikofaktoren	45
5.2 Harnsäurekonzentration und gesamte/kardiovaskuläre Mortalität.....	54
6. Zusammenfassung	62
7. Literaturverzeichnis	64

Abkürzungsverzeichnis

AMP	Adenosin-5-Phosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CMV	Zytomegalie-Virus
CI	Konfidenzintervall
DNS	Desoxyribonukleinsäure
GDP	Guanosindiphosphat
GMP	Guanosin-5-Phosphat
GTP	Guanosintriphosphat
HI	Herzinfarkt
HDL	high density lipoprotein
IMP	Inosinmonophosphat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	left anterior descending
LDL	low density lipoprotein
mg/dl	Milligramm/Deziliter
MI	Myokardinfarkt
MW	Mittelwert

NIDDM	non-insulin-dependent diabetes mellitus
RNA	Ribonukleinsäure
RCA	right coronary artery
RCX	Ramus circumflexus
RNS	Ribonukleinsäure
SAP	stabile Angina pectoris
SD	Standardabweichung
SUA	Serum Harnsäurekonzentration
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
UAP	instabile Angina pectoris
V.a.	Verdacht auf
XMP	Xanthinmonophosphat

1 **Einführung**

1.1 **Einleitung**

In der Bundesrepublik Deutschland stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache dar. 1 bis 1,5 Millionen Menschen leiden an einer koronaren Herzerkrankung. Trotz Senkung der Akutsterblichkeit beim Herzinfarkt seit Mitte der 60er Jahre, durch die Einrichtung von Intensivstationen und eine Optimierung der medikamentösen Therapie (Acetylsalicylsäure, Thrombolyse), ist der Herzinfarkt auch heute noch die führende Todesursache in westlichen Industrieländern. (B.C. Simon 2000)

Die Atherogenese wird nach den heutigen Erkenntnissen (Ross 1999) durch die „response to injury hypothesis“ erklärt. Physikalische oder chemische Reize (hoher Blutdruck, turbulente Strömung an Gefäßabzweigungen, Hyperlipoproteinämie, Nikotin) schädigen die endotheliale Auskleidung der Gefäße und bedingen eine endotheliale Funktionsstörung. Diese zieht eine Kaskade biochemischer und zellulärer Reaktionen in der Gefäßwand nach sich, die in einer intimalen Zellproliferation mit daraus resultierender Einengung der Gefäße endet. Verschiedene Risikofaktoren führen zu einer endothelialen Dysfunktion, die durch Verlust einer adäquaten Freisetzung endothelialer, dilatierender und antiproliferativer Substanzen wie Stickoxyd (NO) und Prostazyklin gekennzeichnet ist und mit einer gesteigerten Adhärenz von Monozyten assoziiert wird. In die Gefäßwand eingewanderte Makrophagen sind

Vorläufer der Schaumzellen, die in der Frühphase der Atherogenese eine Schlüsselrolle spielen. Arteriosklerotische Gefäßabschnitte sind durch Entzündungs- (Blankenberg 2001) und hyperproliferative Prozesse mit Lipidakkumulation charakterisiert, die sich dann schließlich makroskopisch als Plaque darstellen.

Epidemiologische Studien haben eine Reihe von potentiellen Risikofaktoren für die Entwicklung der Koronarsklerose aufgezeigt. (Beaumont 1967) (Di Matteo 1974) (Castelli 1976) (Castelli 1992) (Coniglio 1992) (Duthie 1993) (Eastwood 1971) (Hanzlik 1990)

Diese sind:

- Arterielle Hypertonie
- Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus
- Erniedrigtes HDL-Cholesterin
- Hyperhomozysteinämie
- Nikotinkonsum
- Adipositas
- Familiäre Belastung mit atherosklerotischen Erkrankungen
- Hyperfibrinogenämie
- Bewegungsmangel
- Psychosozialer Stress

In den letzten Jahren ist zunehmend eine Diskussion um eine mögliche infektiöse Genese der Atherosklerose entbrannt. So wird diskutiert, dass eine frühe Infektion der Gefäßwand z.B. mit Chlamydien, CMV eine chronische, lokal begrenzte

Entzündungsreaktion hervorruft, die letztlich die Entstehung der Atherosklerose bewirkt.(Espinola-Klein 2000) (Rupprecht 2001) (Blankenberg 2001)

1.2 Harnsäurestoffwechsel

1.2.1 Physiologie

Auch die Hyperurikämie wird als Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit diskutiert.

Es handelt sich bei der Harnsäure um eine in Wasser schwer lösliche, organische Säure. Sie kristallisiert, wie ihre Salze (Urate), in kleinen Schuppen. Die sauren Urate sind besonders schwer wasserlösliche Endprodukte des Purinstoffwechsels aus Xanthin und Hypoxanthin unter Katalyse der Xanthinoxidase. Pro Tag werden ca. 700 mg Harnsäure gebildet. Purine werden mit der Nahrung aufgenommen, in den meisten Zellen synthetisiert und im Rahmen der natürlichen Zellerneuerung und der Wiederverwertung aus vorhandenen Purinskeletten freigesetzt. (Mertz 1993)

Purinbasen stellen Purinderivate dar, die am Aufbau der Nukleinsäuren beteiligt sind. Die wichtigsten Purinbasen sind Adenin und Guanin, die sogenannten seltenen Purinbasen leiten sich hiervon z.B. durch Substitution mit Methylgruppen ab. Sie kommen gehäuft in der Transfer-RNA vor. Aktivierte Ribose (Phosphoribosyldiphosphat) stellt das Gerüst für die Purinbiosynthese dar. Die Ringatome des Purins stammen von Glycin (4,5,7), Glutamin (3,9),

Asparaginsäure (2), Formyl-Tetrahydrofolsäure (2,8) und CO₂ (6) ab. Wichtigste Zwischenstufe der weiteren Synthese zu AMP und GMP ist Inosinmonophosphat (IMP). Der Abbau der Purinbasen erfolgt größtenteils zu Harnsäure (1,6,8-Trihydroxypurin) mit Hilfe von Desaminasen und Xanthinoxidase. (siehe Abb. 1) Die Reutilisation der Purinbasen ist möglich, außerdem können die Purinnukleotide auf mehreren Stufen ineinander umgebaut werden. Eine Reihe von (meist genetisch bedingten) Enzymdefekten ist bekannt, die meist zur Überproduktion von Harnsäure (primäre Hyperurikämie) führen z.B. Störungen durch Enzymausfälle in Umbaureaktionen (beim Lesch-Nyhan-Syndrom) und Zunahme der Xanthinoxidase-Aktivität. Die Purinbiosynthese kann an verschiedenen Stellen gehemmt werden (Chemotherapie), z.B. durch Basenanaloga, Methotrexat und Sulfonamide. Pflanzliche Purine entstehen durch N-Methylierung am Grundgerüst, z.B. Koffein (1,3,7-Trimethylxanthin), Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin), Theobromin (3,7-Dimethylxanthin). (Mertz 1993)

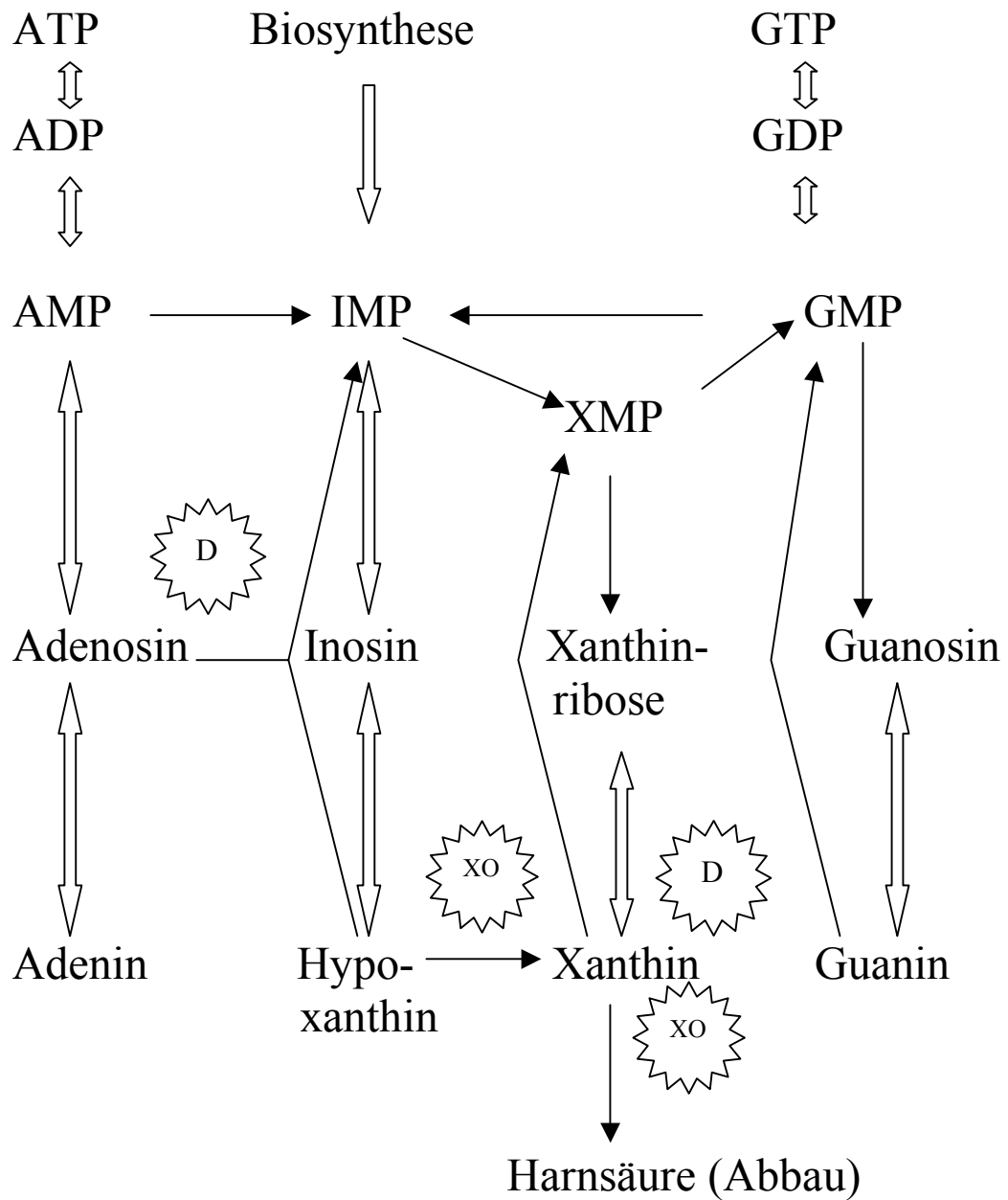


Abb. 1 Purinbiosynthese beim Menschen nach Mertz

Die Hyperurikämie stellt eine Vermehrung des Harnsäurepools im Organismus dar mit Ausfall und Ablagerung von Uraten in mesenchymalen, kollagen- und mukopolysaccharidreichen Geweben und kann zu rezidivierender, überwiegend monoartikulärer und schließlich chronisch deformierender Arthritis führen.

1.2.2 Pathophysiologie

Die *Primäre Hyperurikämie (90%)* ist genetisch bedingt. Sie ist zu 99% Folge einer gestörten renalen Ausscheidung und nur zu 1% Folge einer vermehrten endogenen Harnsäureproduktion.(Gröbner 1993)

Ihre Manifestation wird begünstigt durch Adipositas, purinreiche Ernährung, männliches Geschlecht, höheres Alter, Diabetes mellitus und Hyperlipidämien.

Sekundäre Hyperurikämie (10%): tritt auf in Folge vermehrter Harnsäurebildung bei Leukämien, Polyzythämien, Tumoren, Zytostatika- und Strahlentherapie oder verminderter renaler Harnsäureausscheidung bei Nierenerkrankungen, Hyperlaktat-, Ketoazidosen (Fasten) und durch Medikamente (Thiazid-, Schleifendiuretika, Salizylate, Nicotinsäurederivate, L-Dopa).(Zöllner 1972)(Gröbner 1993)

Der Erbgang ist noch nicht sicher aufgeklärt. Es ist bekannt, dass die Hyperurikämie dominant mit inkompletter und bei Frauen geringerer Penetranz und Expressivität vererbt wird. Es wird diskutiert, dass der hereditäre Anteil nicht auf ein einziges Gen beschränkt ist. Für eine bestimmte Gruppe der primären Gicht mit einem definierten Enzymmangel wird ein an das X- Chromosom gekoppelter Erbgang angenommen. Zuo und andere haben festgestellt, dass eine Mutation C677T im Methylene Tetrahydrofolate Reduktase Gen (MTHFR), die eine Aktivität von MTHFR reduziert und die totale Homozysteinkonzentration im Plasma steigert, mit Hyperurikämie bei älteren Männern verbunden war. (Zuo, Nishio et al. 2000)

Das Verhältnis Männer zu Frauen liegt bei 20 : 1. Gicht wird bei Frauen vor der Menopause praktisch nicht beobachtet, es sei denn, es liegen gleichzeitig andere Stoffwechselstörungen vor (z. B. Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus). 12-

25% der Verwandten von Gichtkranken haben einen erhöhten Harnsäurespiegel, aber nur 0,1-0,8% der Gesamtbevölkerung. In Ländern mit hohem Lebensstandard haben 1-3% der männlichen Bevölkerung eine erhöhte Serumharnsäure. Diese wird bei Gesunden im wesentlichen durch Alter, Geschlecht und Ernährung beeinflusst. Für die Entstehung der Gicht spielen exogene wie auch endogene Faktoren eine Rolle.

Exogene Faktoren haben keine ursächliche, sondern lediglich eine manifestationsfördernde Wirkung. Berufliche Exposition (ionisierenden Strahlen), purin-, fett- und aminosäurereiche Nahrung, übermäßiger Alkoholkonsum (Laktazidose), Fastenkuren, Nulldiät, dekompensierter Diabetes mellitus (Ketoazidose), Unterkühlung und körperliche Überbeanspruchung sind in erster Linie zu nennen, aber auch medikamentöse Maßnahmen, wie Gabe von Saluretika, Salizylaten, Penicillininjektionen und Fruktoseinfusionen, Therapie mit Zytostatika oder Strahlen. (Gröbner 1993)(Zöllner 1972)

Als endogene Faktoren werden im Zusammenhang mit einer hereditären Konstitutionsanomalie (Enzymopathie) diskutiert:

- vermehrte Bildung von Harnsäure im Intermediärstoffwechsel
- renale Harnsäureausscheidungsstörung

Die obere Normgrenze des Serumharnsäurespiegels ist durch die Löslichkeit der Harnsäure gegeben, die vom pH des Blutes und der Körpertemperatur abhängt. Die Untersuchungen zeigen, dass die Löslichkeitsgrenze bei 6,8 mg/% liegt (Mertz 1974). Mertz (Mertz 1974) nimmt unter Berücksichtigung der Temperaturschwankungen und eines Serumnatriumspiegels bis 140 mval/l einen physiologischen Normgrenzwert von 6,4 mg/% an. Bei Harnsäurespiegeln zwischen 7 und 9,5 mg/% steigt das Risiko, an einer Arthritis urica zu erkranken,

proportional zur Höhe des Harnsäurespiegels und zur Dauer der Hyperurikämie (Emmerson 1975) (Mertz 1973).

Die Harnsäureausscheidung erfolgt zu etwa 60% über die Nieren, zu 30% über den Gastrointestinaltrakt. Infolge Bakterieneinwirkung ist der Nachweis im Stuhl nur sehr gering. Die Ausscheidung über Speichel und Schweiß ist minimal.

Die renale Harnsäureausscheidung verläuft entsprechend einem Dreiphasenkomplex von

- glomerulärer Plasmafiltration
- tubulärer Rückresorption
- tubulärer Sekretion

Wahrscheinlich ist für die Ausscheidung die tubuläre Sekretion entscheidend. Gemessen an der Gesamtausscheidung, stammen etwa 1/5 aus glomerulärer Filtration und 4/5 aus tubulärer Sekretion. Die mangelnde Regulation des Plasmaharnsäurespiegels mit Konzentrationsanstieg, Ausfällung und Ablagerung von Natriumuraten in den Geweben wäre demnach Ausdruck einer partiellen oder totalen Einschränkung der tubulären Sekretionsleistung. Sowohl die Harnsäuresekretion wie auch die Rückresorption sind durch verschiedene Faktoren beeinflussbar, wodurch die Harnsäurebilanz verändert werden kann.

Theorie der renalen Ausscheidungsstörung: Diese wurde schon 1853 von GARROD (Garrod 1853) und später von THANNHAUSER (Thannhauser 1956) postuliert. Es wird dabei eine enzymatische Sekretionshemmung in den Nierentubuli angenommen. ZÖLLNER (Zöllner 1960) konnte zeigen, dass eine Ausscheidungsstörung nicht nur in der Niere, sondern auch im Speichel besteht. Er nimmt daher eine allgemeine epitheliale Insuffizienz der Harnsäureausscheidung an.

Der vermehrten endogenen Bildung von Harnsäure im Rahmen der De-novo-Biosynthese liegen verschiedenen Enzymdefekte zugrunde. Dies sind in erster Linie 5-Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP), ein wichtiges Substrat der ersten spezifischen Reaktion der Purinsynthese, sowie das, diese Reaktion katalysierende Enzym Glutamin-PRPP-Amidotransferase. Ein Überschuss an Enzym und Substraten vermag die Purinsynthese zu steigern (Abb. 2)

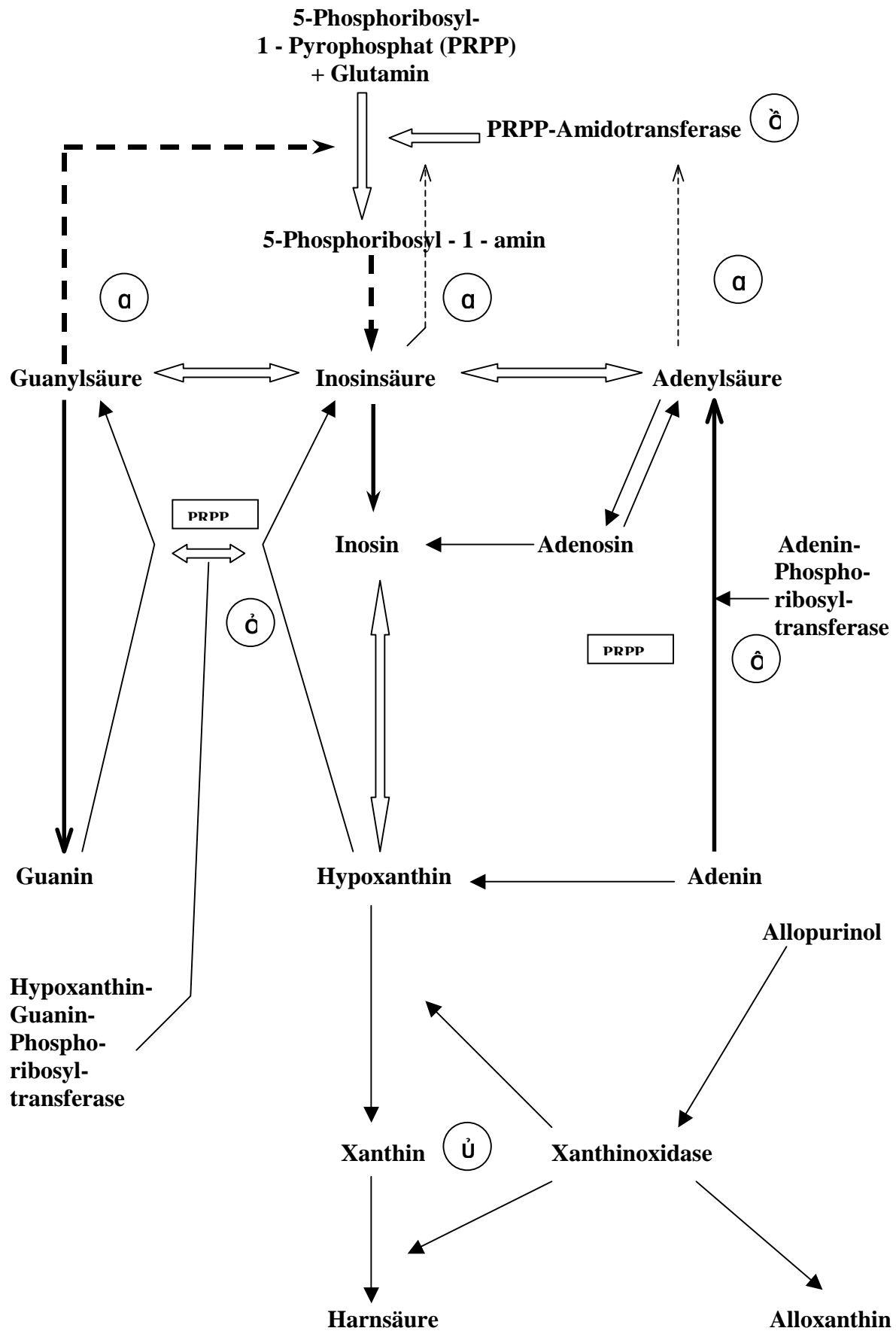


Abb. 2 Schema der Harnsäuresynthese beim Menschen (nach Mertz).

- 1 Das Enzym Phosphoribosyl-Pyrophosphat-(PRPP-)Amidotransferase katalysiert den ersten, die Geschwindigkeit bestimmenden, Schritt der Purinsynthese.
- 2 Rückkoppelungshemmung des Enzyms PRPP-Amidotransferase durch die Purinnukleotide Inosinsäure, Guanylsäure und Adenylsäure.
- 3 Das Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPR-Transferase) katalysiert die Umwandlung von Hypoxanthin und Guanin in die entsprechenden Purinnukleotide: Inosinsäure und Guanylsäure. Dabei wird, wie auch bei 4, PRPP als Substrat verbraucht. Ein Mangel oder Defekt der HGPR-Transferase ist für bestimmte Formen der primären Gicht (20-25%) mit Harnsäureüberproduktion, das vollständige Fehlen des Enzyms für das Lesch-Nyhan-Syndrom, verantwortlich zu machen.
- 4 Das Enzym Adenin-Phosphoribosyltransferase katalysiert die Umwandlung von Adenin in Adenylsäure.
- 5 Die letzten Schritte der Harnsäuresynthese von Hypoxanthin zu Xanthin und Harnsäure werden durch das Enzym Xanthinoxidase katalysiert. Dieses Enzym wird durch Allopurinol kompetitiv gehemmt.

Für etwa 2-5% aller Gichtkranken mit besonders ausgeprägter Hyperurikämie und gesteigerter Harnsäureausscheidung (sog. Hyperexkretoren) ist ursächlich ein Mangel oder Defekt des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase nachgewiesen worden. (Mertz 1993) Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Guanin in Guanylsäure und von Hypoxanthin in Inosinsäure und ist somit indirekt auch verantwortlich für die Hemmwirkung dieser Ribonukleotide auf das Enzym des ersten Schrittes. Ein Mangel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase hat eine Verminderung der sogenannten Rückkoppelungshemmung zur Folge und führt so zu einer Steigerung der Harnsäuresynthese. Das totale Fehlen dieses Enzyms führt zum sog. Lesch-Nyhan-Syndrom, einer angeborenen Erkrankung im Kindesalter mit exzessiver

Hyperurikämie und vorwiegend neurologischer Symptomatik (geistiger Defekt, Selbstverstümmelungstendenzen).(Zöllner 1972)

Nahrungspurine werden dem menschlichen Organismus vorwiegend in der Form von den Nukleoproteiden zugeführt. Proteolytische Enzyme, vor allem aus dem Pankreas, hydrolysieren sie innerhalb des Darmlumens zu Nukleinsäuren und Proteinen. Durch Nucleasen und Phosphodiesterasen aus dem Pankreas und der intestinalen Mukosa werden die Nukleinsäuren zu Nukleotiden abgebaut und durch Nukleotidasen und Phosphatasen zu Nukleosiden dephosphoryliert. Nukleoside, im wesentlichen Inosin und Guanosin bzw. d-Inosin und d-Guanosin, können aus dem Darm resorbiert werden. Die mit der Nahrung zugeführten und resorbierten Purine (im wesentlichen Nukleoside) werden im menschlichen Organismus zu Harnsäure abgebaut. (Wolfram 1992)

Präzise Daten über den Zusammenhang zwischen Nahrungspurinen und Harnsäure lassen sich erst bei Zufuhr einer isoenergetischen, purinfreien Formeldiät mit Zulage chemisch definierter Purinquellen gewinnen. So fallen bei Gesunden, nach Gabe purinfreier Diät, Serumharnsäure und Harnsäureausscheidung stark ab.

Die Zulage von Purinen in Form von Ribonukleinsäure (RNS) bzw. Desoxyribonuklease (DNS) führt dann über einen weiten Dosisbereich zu einem dosisabhängigen Anstieg der Serumharnsäure und renaler Harnsäureausscheidung, wobei die Wirkung von RNS stärker ausgeprägt ist.

Im Vergleich hierzu fällt bei Patienten mit familiärer Hyperurikämie der Anstieg der Serumharnsäure um 50% höher aus, während sich die Zunahme der Harnsäureausscheidung nicht von der Gesunder unterscheidet. Dies erklärt sich durch die verminderte Fähigkeit Harnsäure renal auszuscheiden bei familiärer Hyperurikämie. Dieselben Untersuchungen mit Adenosin-5-Phosphat (AMP) oder

Guanosin-5-Phosphat (GMP) als Purinquellen ergeben stärkere Auswirkungen dieser Purinnukleotide auf Harnsäurespiegel und -ausscheidung, was auf unterschiedliche Resorptionsraten zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse zeigen, dass nicht alle Purinquellen in Lebensmitteln den gleichen Einfluss auf Serumharnsäure und renale Harnsäureausscheidung ausüben, selbst wenn man sie bezüglich ihres Puringehalts standardisiert. Eine „purinreiche“ Kost, die vorwiegend DNS enthält, kann somit die Harnsäurewerte weniger stark verändern als eine etwas „purinärmere“ Diät mit einem hohen Gehalt an RNS. (Gröbner 1990)

Eine vermehrte Zufuhr von Eiweiß führt zu einer Zunahme der renalen Harnsäureausscheidung, was früher einer Stimulation der Purinbiosynthese zugeschrieben wurde. Nahrungseiweiß übt jedoch – ebenso wie die orale oder intravenöse Gabe von Aminosäure – eine urikosurische Wirkung aus. Es kommt dabei zu einer vermehrten renalen Harnsäureausscheidung und gleichzeitig zu einem Abfall des Serumharnsäurespiegels. (Wolfram 1992)

Der Einfluss der Kohlenhydrate auf den Harnsäurestoffwechsel beruht vorwiegend auf einem gesteigerten Abbau von Adeninnukleotiden in der Leber. In hohen Dosen verabreicht führen die Kohlenhydrate zu einem Anstieg der Harnsäurewerte. Der Einfluss der während Fructosezufuhr entstehenden Hyperlaktazidämie ist vergleichsweise gering. (Gröbner 1990)(Zöllner 1972)

Eine fettreiche Kost führt durch Erhöhung der Produktion von Ketonkörpern zu einer Hemmung der renalen Harnsäureausscheidung und damit zum Anstieg des Serumharnsäurespiegels. Sättigungsgrad und Herkunft der Fettsäuren (pflanzliche

oder tierische Fette) haben keinen Einfluss auf den Anstieg der Serumharnsäure. Bisher wurde nicht gezeigt, ob auch mäßige Veränderung des Fettgehalts in der Nahrung, z.B. eine Steigerung von 30 auf 40 Energieprozent, die renale Harnausscheidung beeinflusst. (Gröbner 1990)(Wolfram 1992)

Alkohol beeinflusst Serumharnsäure und Harnsäureausscheidung auf mehreren Wegen: Bei der Metabolisierung von Alkohol zu Acetaldehyd und weiter zu Acetat wird NAD zu NADH reduziert, wodurch sich das Gleichgewicht zwischen Lactat und Pyruvat zum Lactat verschiebt. Große Alkoholmengen führen über eine Hyperlaktazidämie zu einer Verminderung der renalen Harnsäureausscheidung und erhöhen so die Serumharnsäure. Darüber hinaus steigt nach Alkoholzufuhr die hepatische Harnsäuresynthese wegen eines vermehrten Abbaus von Adeninnukleotiden in der Leber. Die Kombination von Alkohol und Fasten stellt eine Addition der harnsäuresteigernden Effekte dar. (Gröbner 1990)

Bei Adipositas besteht häufig eine Hyperurikämie, die gewöhnlich auf eine übermäßige Energie- und damit auch Purinaufnahme zurückgeführt wird. Nicht in allen Untersuchungen ließ sich jedoch eine Beziehung zwischen Körpergewicht und Serumharnsäurespiegel statistisch sichern.(Wolfram 1992)

Eine langsame Gewichtsreduktion führt zum Abfall von Serumharnsäurespiegel und renaler Harnsäureausscheidung. Bei totalem Fasten tritt wegen einer Steigerung der Ketonkörperbildung eine Hemmung der renalen Harnsäureausscheidung auf und damit eine Hyperurikämie. Nach der Gewichtsreduktion stellt sich eine neue, niedrigere Harnsäurekonzentration im Serum ein. Für Veränderungen des intermediären Purinstoffwechsels durch

Gewichtszunahmen oder –abnahmen gibt es keinen wissenschaftlichen Beweis.
(Gröbner 1990)

Die Pathogenese der Gichtnephropathie konnte durch elektronenmikroskopische Untersuchungen geklärt werden (Emmerson B.T. 1975). Bei manifesten Gichtkranken findet man fast immer nadelförmige Mononatriumuratkristalle im interstitiellen Nierengewebe, sowie Harnsäurekonzentration in den Tubuli und Sammelröhrchen, die das normale Maß übersteigt. Dies ist der Fall, wenn Patienten, die eine Überproduktion von Harnsäure aufweisen, auch vermehrt Harnsäure ausscheiden oder wenn das Urinvolumen vermindert ist. In beiden Fällen kann der Serumharnsäurespiegel normal oder erhöht sein.

2. Zielsetzung

Ausgehend von der zuvor angesprochenen Problematik ist die Rolle der Harnsäure als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität umstritten. Es wird kontrovers diskutiert ob die Hyperurikämie auf Grund ihrer Assoziation mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, z.B. – Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipidämie einen indirekten Risikoindikator darstellt oder einem unabhängigen Risikofaktor in der Atherogenese entspricht.

Im Rahmen einer prospektiven Studie untersuchten wir daher die Assoziation zwischen Serum Harnsäurekonzentration und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, sowie den Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden 1017 Patienten eingeschlossen bei denen eine KHK angiographisch nachgewiesen wurde [KHK wurde definiert als Vorliegen einer Stenose von $\geq 30\%$ in der Koronarangiographie in einer Koronararterie (LAD;RCX oder RCA)] Insgesamt 994/1017 Patienten (97,7%) wurden in einem Median von 2,2 (Maximum: 3,1) Jahren nachuntersucht. Diese Nachuntersuchung erfolgte entweder in der Klinik (86,5%) oder telefonisch mittels Interview durch geübtes, medizinisches Personal. Im Beobachtungszeitraum traten 69 kardiale und 17 nicht kardiale Todesfälle auf. Information über Todesursache oder die klinischen Ereignisse wurde von Krankenhaus- oder praktizierenden Ärzten erbracht. Den 17 nicht kardialen Todesereignissen lagen folgende Ursachen zugrunde: Maligne Erkrankung (6), zerebrovaskulärer Insult oder Blutung (4), Lungenembolie (3), Ruptur eines Bauchaaortenaneurysma (1), Nierenversagen (1), Pneumonie (1), Blutung bei Ulcus ventriculi (1).

149 Patienten bildeten eine Kontrollgruppe, bei denen eine KHK koronarangiographisch ausgeschlossen wurde.

Als Endpunkt der Studie wurde die Gesamtmortalität definiert.

Die Teilnahme aller Patienten war freiwillig und die Zustimmung wurde von jedem Patienten vor Einschlussuntersuchung nach schriftlicher Aufklärung gegeben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt.

3.2 Relevante Parameter und ihre statistische Bedeutung

3.2.1 Klinische, angiographische und morphologische Parameter

Im Rahmen dieser Dissertation wurden folgende klinische Parameter herausgearbeitet:

- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Geschlecht des Patienten
- Vorhandene Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Untersuchung
 - ✓ Hyperlipidämie
 - ✓ Hypertonie
 - ✓ Diabetes mellitus
 - ✓ Familiäre Belastung
 - ✓ Nikotinkonsum
 - ✓ Hyperurikämie
 - ✓ Adipositas
 - ✓ Niereninsuffizienz
 - ✓ Metabolisches Syndrom

3.2.2 Laborchemischen Methoden

Bei allen 1166 Probanden wurde das Blut nüchtern vor der Koronarangiographie unter standardisierten Bedingungen abgenommen. Die Proben wurden 10 Minuten zentrifugiert bei 4000 g, in Aliquots verteilt und für spätere Laborbestimmungen bei -70°C eingefroren.

Es wurden folgende Laborwerte gemessen: Serungesamtcholesterinkonzentration (Cholesterol CHOD-PAP, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland), HDL-Cholesterin (HDL-C-Liquid, Rolf Greiner Biochemica, Flacht, Deutschland), LDL-Cholesterin (berechnet entsprechend der Friedewald Formel), und Triglyzeride (Triacylglycerol GPO-PAP, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland), Kreatinin (Creatinin PAP, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) und Harnsäure (enzymatisches Verfahren mit Uricase und Peroxydase).

3.2.3 Statistische Methoden

Alle Daten wurden mittels EDV erfasst und zur Bearbeitung in einer Datei zusammengeführt (Betriebssystem Windows 98, Datenverarbeitungsprogramm Excel 2000, statistische Berechnungen mit SPSS 10.0.5), so dass es im Folgenden möglich war, die Daten systematisch zu analysieren und miteinander in Beziehung zu setzen.

Aus den erhobenen Parametern erfolgte je nach Fragestellung die Berechnung des Medians oder des arithmetischen Mittelwertes mit dazugehöriger Standardabweichung.

Die Variablen wurden als Mittelwert dargestellt. Bei schiefen Verteilungen wurden die Daten als Median beschrieben (25./75. Interquartil), kategoriale Variablen sind als Prozentsätze (Zählungen) ausgedrückt. Vergleiche von binären Variablen wurden durch den exakten Fischer-Test ermittelt, bei normal verteilten Variablen mittels t-Test, bei schief verteilten Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test. Analysen von Überlebenszeiten wurden mit Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regression beurteilt und anschließend graphisch dargestellt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Die graphische Darstellung erfolgte in Form von Balkendiagrammen oder Histogrammen die mit Hilfe von Excel (s.o.) oder SPSS erstellt wurden

3.3 Definitionen

3.3.1 Definition Risikofaktoren

Als allgemeine Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung wurde das Vorhandensein von Hyperlipidämie, Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperurikämie, familiärer Belastung und Nikotinkonsum gewertet.

3.3.1.1 Definition Hyperlipidämie

Das Vorliegen einer laborchemisch nachgewiesenen Erhöhung des Gesamtcholesterins über 240 mg/dl und/oder eine bestehende lipidsenkende medikamentöse Therapie wurde unter dem Sammelbegriff „Hyperlipidämie“ zu den Risikofaktoren hinzugezählt.

3.3.1.2 Definition Hypertonus

Als Hypertonus wurde eine nachgewiesene Blutdruckerhöhung von über 160 mmHg systolisch und/oder über 90 mmHg diastolisch oder eine bereits bestehende antihypertensive Therapie definiert.

3.3.1.3 Definition Diabetes mellitus

Hierunter fiel, sowohl das Bestehen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus, wie auch eine mit oralen Antidiabetika noch therapierbare Blutzuckererhöhung oder das Vorliegen einer laborchemisch nachgewiesenen Erhöhung der nüchternen Serumglukose > 125 mg/dl.

3.3.1.4 Definition Familiäre Belastung

Wurde aus den Reihen der Verwandten 1. Grades bis zum 65 Lebensalter über atherosklerotische Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (z.B. Herzinfarkt, Z.n. CABG-Operation oder PTCA) berichtet, so wurde diese als bestehende familiäre Belastung (positive Familienanamnese) gewertet.

3.3.1.5 Definition Nikotinkonsum

Aktiver Genuss von Zigaretten in den letzten vier Wochen vor Koronarangiographie, unabhängig von der täglichen konsumierten Anzahl und Zigarettenart, wurde unter der Bezeichnung „Nikotinkonsum“ dokumentiert.

3.3.1.6 Definition Adipositas

Übergewicht ist definiert als Körpergewicht über dem so genannten Normalgewicht oder dem normalen Körpermassenindex ($\text{BMI} > 27 \text{ kg/m}^2$). Die Bezugsgrößen sind definiert:

$$\text{Body-Mass-Index (BMI): } \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

3.3.1.7 Definition Hyperurikämie

Harnsäurespiegel im Serum $> 6,5$ mg/dl. (Nüchternwert)

3.3.2 Definition Niereninsuffizienz

Als Niereninsuffizienz wurde ein Kreatininwert über 1,2 mg/dl definiert.

3.3.3 Definition metabolisches Syndrom

Der Begriff „metabolisches Syndrom“ beinhaltet die Kombination aller 4 einzeln definierten Risikofaktoren: Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, art. Hypertonie und Adipositas

3.3.4 Definition Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko

Diese Definition beinhaltet das Fehlen mindestens dreier der unten genannten Risikofaktoren:

- keine Adipositas ($\text{BMI} < 27 \text{ kg/m}^2$)
- keine Hypertonie
- kein Diabetes mellitus
- keine Hyperlipidämie

3.3.5 Koronare Herzerkrankung

KHK wurde definiert als Vorliegen einer Stenose $\geq 30\%$ in der Koronarangiografie in einer Koronararterie (LAD, RCX oder RCA).

3.4. Beurteilungszeitpunkte

Der erste Beurteilungszeitpunkt war der Tag der Koronarangiographie.

Die zweite Beurteilung erfolgte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Als Endpunkt der Studie wurde Gesamtmortalität definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Bei den untersuchten Patienten mit koronarer Herzerkrankung (s. Tab. 1) betrug das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Koronarangiographie 62,3 Jahre ($\pm 10,1$ Jahre), das minimale Alter lag bei 26 Jahren, das maximale Alter bei 79 Jahren, männliche Patienten waren signifikant jünger als Frauen ($60,9 \pm 10,2$ vs $66,0 \pm 8,9$ Jahre, $p \leq 0,001$).

270 (26,5%) von allen Patienten mit koronarer Herzerkrankung waren Frauen, 747 (73%) Patienten waren Männer.

Tabelle 1: Alter und Geschlecht der Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Geschlecht (n = 1017)	
Männer	73,5% (n = 747)
Frauen	26,5% (n = 270)
Alter (n = 1017)	
MW \pm SD	62,3 Jahre ($\pm 10,1$ Jahre)
Min/Max	(26 – 79 Jahre)

Bei der Kontrollgruppe (s. Tab. 2) lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Koronarangiographie bei 60,4 Jahren ($\pm 9,9$ Jahre). Das minimale Alter betrug

34 Jahre, das maximale Alter 79 Jahre, männliche Patienten waren statistisch signifikant jünger als Frauen ($58,6 \pm 8,8$ vs $62,1 \pm 11,0$ Jahre, $p = 0,026$).

75 (50,3%) von allen Patienten der Kontrollgruppe waren Frauen, 74 (49,7%) Patienten waren Männer.

Tabelle 2: Alter und Geschlecht der Kontrollgruppe

Geschlecht (n = 149)	
Männer	49,7% (n = 74)
Frauen	50,3% (n = 75)
Alter (n = 149)	
MW \pm SD	60,4 Jahre (\pm 9,9 Jahre)
Min/Max	(34 – 79 Jahre)

4.1.1 Bestehende Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Koronarangiographie

Folgende Verteilung der koronaren Risikofaktoren (s. Abschn. 2.3.) konnte zum Zeitpunkt der Koronarangiographie in den beurteilten Patientengruppen beobachtet werden (s. Tab. 3 und 4).

Tabelle 3: koronare Risikofaktoren bei den KHK-Patienten

Risikofaktoren (n = 1017)	
Art. Hypertonie	71,2% (n = 822)
Diabetes mellitus	23,1% (n = 234)
Positive Familienanamnese	40% (n = 407)
Nikotinkonsum	22,3% (n = 227)
Adipositas	63% (n = 638)
Hyperlipidämie	60% (n = 610)

Eine arterielle Hypertonie konnte bei 71% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung beobachtet werden. Bei weiteren 23% der Patienten dieser Gruppe lag ein Diabetes mellitus vor. Das Vorhandensein einer familiären Belastung konnte bei 40% der Patienten festgestellt werden. 22,3% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung konnten zum Zeitpunkt der Untersuchung zu den aktiven Rauchern gezählt werden. 63% der Patienten waren übergewichtig. Eine Hyperlipidämie lag bei 60% der Patienten vor. Der durchschnittliche BMI lag bei $26,8 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$, Gesamtcholesterin bei $219,5 \pm 43,8 \text{ mg/dl}$, LDL-Cholesterin bei $140,9 \pm 38,8 \text{ mg/dl}$, HDL-Cholesterin bei $45 (37/55) \text{ mg/dl}$, Triglyzeride bei $142 (102/197) \text{ mg/dl}$, Kreatinin bei $1,07 (0,96/1,20) \text{ mg/dl}$. 4,9% der Patienten bekamen eine Therapie mit Allopurinol und 22,8% mit Diuretika. (s. Tab. 5)

Tabelle 4: koronare Risikofaktoren bei Patienten der Kontrollgruppe

Risikofaktoren (n = 149)	
Art. Hypertonie	60% (n = 89)
Diabetes mellitus	13% (n = 18)
Positive Familienanamnese	29% (n = 43)
Nikotinkonsum	19% (n = 28)
Adipositas	62% (n = 93)
Hyperlipidämie	42% (n = 63)

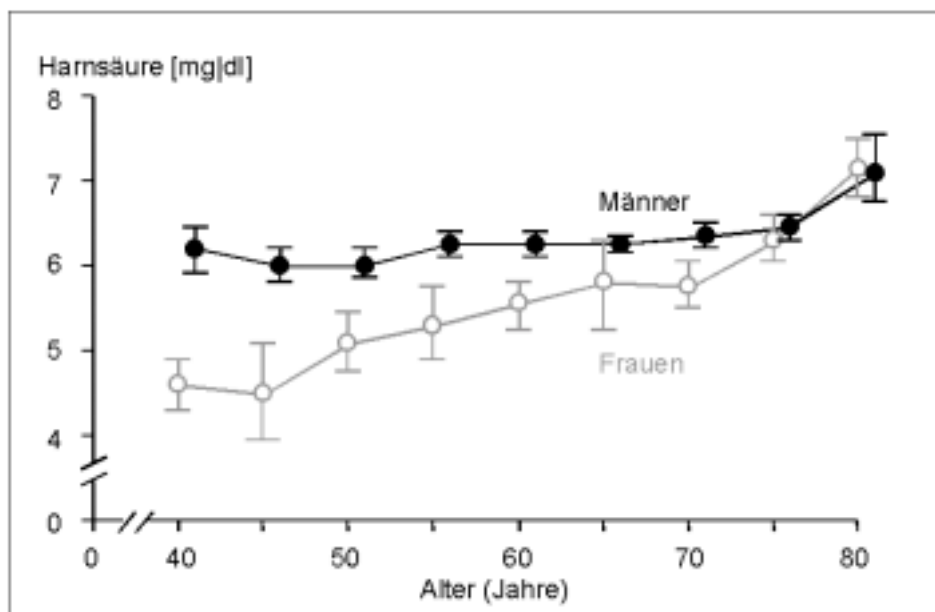
Eine arterielle Hypertonie wurde bei 60% der Patienten der Kontrollgruppe diagnostiziert. Bei weiteren 13% der Patienten dieser Gruppe lag ein Diabetes mellitus vor. Eine familiäre Belastung fand sich bei 29% der Patienten vor. 19% der Patienten waren aktive Raucher. Adipositas wurde bei 62% der Patienten festgestellt. Bei 42% der Patienten lag eine Hyperlipidämie vor. Der durchschnittliche BMI lag bei $27,0 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$, Gesamtcholesterin bei $227,1 \pm 40,1 \text{ mg/dl}$, LDL-Cholesterin bei $140,9 \pm 35,0 \text{ mg/dl}$, HDL-Cholesterin bei $52,0 (43,0/64,5) \text{ mg/dl}$, Triglyzeride bei $138,0 (98,0/191,0) \text{ mg/dl}$, Kreatinin bei $1,0 (0,89/1,13) \text{ mg/dl}$. 26% der Patienten bekamen eine Therapie mit Diuretika. (s. Tab. 6)

Signifikante Unterschiede fanden sich beim Vergleich der koronaren Risikofaktoren zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe zeigte einen signifikant niedrigeren Anteil an Hypertonikern, Diabetikern und Patienten mit Hyperlipidämie sowie positiver Familienanamnese. Kein Unterschied fand sich für das Körpergewicht und die Rauchgewohnheiten.

4.1.2 Korrelation der Basisparameter bei KHK Patienten mit der Harnsäurekonzentration

Der Median (25%/75% Interquartil) der Harnsäure betrug bei allen Patienten mit koronarer Herzerkrankung 6,0 (5,1/7,1) mg/dl, die Werte lagen bei Frauen signifikant niedriger, verglichen mit denen bei Männern, [5,6 (4,5/6,7) vs 6,1 (5,3/7,1) mg/dl, $p \leq 0.001$]. Verursacht wurde dieser Unterschied durch bedeutend niedrigere Harnsäurewerte bei jüngeren Frauen (1. und 2. Alterstertile), während bei älteren weiblichen Patienten (3. Tertile, > 68 Jahre) kein signifikanter Unterschied zu männlichen Patienten erkennbar war. (s. Abb. 3)

Abb. 3: Harnsäurekonzentration [mg/dl] bei Männern und Frauen der KHK-Gruppe in Abhängigkeit vom Alter



Harnsäurekonzentration für männliche und weibliche Patienten mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit, die bei Frauen unter 68 Jahren signifikant niedriger lag als bei den altersgleichen Männern [Unterschied zwischen Harnsäurekonzentration zwischen Frauen und Männern]: 1. Tertile, 58 Jahre (n = 344): 5,1 (4,1/5,9) vs 5,9 (5,2/6,8) mg/dl ($p \leq 0,001$); 2. Tertile, > 58 - 68 Jahre (n = 347): 5,2 (4,1/6,5) vs 6,1 (5,4/7,3) mg/dl ($p \leq 0,001$); 3. Tertile, > 68 Jahre (n = 336): 6,1 (5,0/7,4) vs 6,4 (5,5/7,4) mg/dl ($p = 0,108$)

Beim Vergleich des niedrigsten Quartils der Harnsäure mit dem höchsten Quartil (s. Tab. 5) wurde eine signifikante Zunahme des BMI ($26,0 \pm 3,6$ vs $27,3 \pm 3,9$ kg/m², $p \leq 0,001$), des Prozentsatzes von Diabetikern (19,9% vs 27,3%, $p = 0,045$) und der Kreatininwerte [0,99 (0,88/1,09) vs 1,20 (1,05/1,40) mg/dl, $p \leq 0,001$] ermittelt, während es nur eine Tendenz in Richtung mehr hypertensiver Patienten in dem höchsten Harnsäurequartil (68,5 vs 75,9%, $p = 0,063$) gab. Eine Zunahme von Triglyzeridwerten [133 (92/179) vs 168 (122/223) mg/dl, $p \leq 0,001$] und eine Verminderung von HDL-Cholesterin [45 (37/58) vs 43 (35/51) mg/dl, $p = 0,033$] wurde bei dem Vergleich des niedrigsten mit dem höchsten Harnsäurequartil gefunden, während kein signifikanter Unterschied für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin sichtbar wurde. Das niedrigste und das höchste Harnsäurequartil vergleichend, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Prozentsatz der Raucher oder der Patienten mit einer positiven Familienanamnese bezüglich einer vorzeitigen KHK. Wir fanden keinen signifikanten Unterschied im Prozentsatz der Patienten mit Allopurinol zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Quartil von Harnsäure (4,1% vs 4,9%, $p = 0,670$), fanden aber einen 3,1-fachen höheren Anteil einer Diuretikamedikation (12,4% vs 38,8%, $p \leq 0,001$).

TABELLE 5: KHK Patienten und Basisparameter in Abhängigkeit von der Harnsäurekonzentration

Variablen	Patienten (n=1017)	Patienten im niedrigsten Harnsäurequartil* (n=267)	Patienten im höchsten Harnsäurequartil* (n=245)	P
Alter, Jahre	62.3 ± 10.1	61.6 ± 9.5	64.0 ± 10.0	0.005
BMI, kg/m ²	26.8 ± 3.6	26.0 ± 3.6	27.3 ± 3.9	≤0.001
Männer, %	73.5	58.4	75.9	≤0.001
Familiäre Belastung, %	40.0	42.3	38.8	0.414
Nikotinkonsum, %	22.3	22.8	18.4	0.211
Hypertonie, %	71.2	68.5	75.9	0.063
Diabetes mellitus, %	23.1	19.9	27.3	0.045
Harnsäure, mg/dl	6.0(5.1/7.1)	4.6(4.1/4.9)	8.2(7.6/9.3)	----
Gesamtcholesterin, mg/dl	219.5 ± 43.8	219.5 ± 41.5	224.2 ± 50.2	0.246
LDL Cholesterin, mg/dl	140.9 ± 38.8	142.3 ± 37.9	143.6 ± 44.2	0.717
HDL Cholesterin, mg/dl	45(37/55)	45(37/58)	43(35/51)	0.033
Triglyzeride, mg/dl	142(102/197)	133(92/179)	168(122/223)	≤0.001
Kreatinin, mg/dl	1.07(0.96/1.20)	0.99(0.88/1.09)	1.20(1.05/1.40)	≤0.001
Allopurinol, %	4.9	4.1	4.9	0.670
Diuretika, %	22.8	12.4	38.8	≤0.001
Kardiale Mortalität, %	6.9	3.1	12.7	≤0.001
Gesamt mortalität, %	8.5	3.4	17.1	≤0.001

*Harnsäurequartile: 1. Quartil < 5,1 mg/dl, 2. Quartil 5,1 – 6,0 mg/dl, 3. Quartil > 6,0 – 7,1 mg/dl, 4. Quartil > 7,1 mg/dl

Gezeigte Daten sind Prozentangaben oder Mittelwerte ± SD, für schiefe Verteilungen, Angaben als Median Werte (25/75% Interquartil). P Wert wird für den Vergleich von niedrigstem gegen höchsten Harnsäurequartil gegeben, für Normalverteilungen, kontinuierliche Variablen mittels t-Test, für schiefe fortlaufende Variablen mittels Mann-Whitney-U Test, für kategoriale Variablen mittels doppelseitigem Pearsons Chi-Quadrat-Test.

4.1.3 Korrelation der Basisparameter mit Harnsäurekonzentration bei Patienten der Kontrollgruppe

Der Mittelwert (25%/75% Interquartil) der Harnsäure betrug in der Kontrollgruppe 5,8 (4,6/6,8) mg/dl, die Harnsäurewerte von Frauen waren signifikant niedriger als jene von Männern [5,3 (4,1/6,5) vs 6,1 (5,2/7,1) mg/dl, $p = 0,001$].

Beim Vergleich des niedrigsten Quartils der Harnsäure mit dem höchsten Quartil (s. Tab. 6) wurde eine signifikante Zunahme des BMI ($26,0 \pm 3,5$ vs $28,1 \pm 3,9$ kg/m², $p = 0,03$), des Prozentsatzes an Diabetikern (3,0% vs 25,0%, $p = 0,004$), sowie Kreatininwerte [0,93 (0,84/1,05) vs 1,17 (0,98/1,32) mg/dl, $p \leq 0,01$], des Prozentsatzes an hypertensiven Patienten (47,1 vs 71,4%, $p = 0,037$) verzeichnet. Eine Zunahme von Triglyzeridwerten [112 (80/154) vs 182 (157/283) mg/dl, $p \leq 0,001$] und eine Verminderung von HDL-Cholesterin [60 (44/75) vs 46 (34/54) mg/dl, $p = 0,002$] wurde bei dem Vergleich des niedrigsten mit dem höchsten Harnsäurequartil gefunden, während kein signifikanter Unterschied für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin gezeigt werden konnte. Zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Harnsäurequartil gab es keinen signifikanten Unterschied im Prozentsatz der Raucher oder Patienten mit positiver Familienanamnese bezüglich der KHK. Wir stellten eine 3-fache höhere Einnahme von Diuretika (11,8% vs 35,7%, $p \leq 0,001$) fest.

TABELLE 6: Korrelation der Basisparameter der Patienten der Kontrollgruppe mit der Harnsäurekonzentration

Variablen	Patienten (n=149)	Patienten im niedrigsten Harnsäurequartil* (n=39)	Patienten im höchsten Harnsäurequartil* (n=36)	p
Alter, Jahre	60.4 ± 9.9	59.4 ± 10.9	59.0 ± 9.4	0.868
BMI, kg/m ²	27.0 ± 4.0	26.0 ± 3.5	28.1 ± 3.9	0.03
Männer, %	50.0	27.5	64.3	0.01
Familiäre Belastung, %	29.0	33.3	29.0	0.668
Nikotinkonsum, %	18.8	17.6	17.9	0.972
Hypertonie, %	60.0	47.1	71.4	0.037
Diabetes mellitus, %	13.0	3.0	25.0	0.004
Harnsäure, mg/dl	5.8 (4.6/6.8)	4.2 (3.7/4.6)	8.4 (7.7/10.0)	----
Gesamtcholesterin, mg/dl	227.1 ± 40.1	223.3 ± 39.1	231.4 ± 37.3	0.378
LDL- Cholesterin, mg/dl	140.9 ± 35.0	137.0 ± 33.0	143.7 ± 36.1	0.402
HDL- Cholesterin, mg/dl	52.0 (43.0/64.5)	60.0 (44.0/75.0)	46.0 (34.3/54.0)	0.002
Triglyzeride, mg/dl	138.0 (98.0/191.0)	112.0 (80.0/154.0)	182 (157/283)	≤0.001
Kreatinin, mg/dl	1.0 (0,89/1.13)	0.93 (0,84/1.05)	1.17 (0,98/1.32)	≤0.001
Diuretika, %	26.0	11.8	35.7	≤0.001

*Harnsäurequartile: 1. Quartil < 4,6 mg/dl, 2. Quartil 4,6 – 5,8 mg/dl, 3. Quartil > 5,8 – 6,8 mg/dl, 4. Quartil > 6,8 mg/dl

Gezeigte Daten sind Prozentsatz von Patienten oder mittleren Werten ± SD, für schiefe Verteilungsdaten, die mittlere Werte (25tel/75tel Interquartil) zeigen. P Wert wird für den Vergleich von niedrigstem gegen höchstes Harnsäurequartil gegeben, für normale Verteilung, fortlaufende Variable von t-Test, für verzerrte fortlaufende Variable von Mann-Whitney-U Test, für kategoriale Variablen von doppelseitigen Pearsons Chi-Quadrat-Test.

4.1.4 Harnsäurenkonzentration bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, stabiler oder unstabiler Angina Pectoris

Zwischen den männlichen Patienten der Kontrollgruppe und den männlichen Patienten mit stabiler oder unstabiler AP und akutem Myokardinfarkt konnte kein signifikanter Unterschied der Harnsäurewerte festgestellt werden. (s. Tab. 7, 8, 9) Bei weiblichen Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnten signifikant höhere Harnsäurewerte im Vergleich zu weiblichen Patienten der Kontrollgruppe [$5,4 \pm 1,8$ vs $6,3 \pm 2,1$ ($p = 0,02$)] (s. Tab. 12) und einen Trend in höhere Werte in der stabilen AP-Gruppe, aber nicht signifikant [$5,4 \pm 1,8$ vs $6,0 \pm 2,5$ ($p = 0,088$)] (s. Tab. 10) festgestellt werden

Tabelle 7: Korrelation zwischen Harnsäurewerten bei Patienten der Kontrollgruppe und KHK-Patienten mit stabiler AP bei Männern

	N ₁	Kontrollgruppe	N ₂	SAP	P
Harnsäurewerte	74	$6,5 \pm 2,1$	471	$6,4 \pm 1,5$	0,534

N₁ = Kontrollgruppe, N₂ = KHK Patienten mit SAP

Tabelle 8: Korrelation zwischen Harnsäurewerten bei Patienten der Kontrollgruppe und KHK-Patienten mit unstabiler AP bei Männern

	N ₁	Kontrollgruppe	N ₂	UAP	P
Harnsäurewerte	74	$6,5 \pm 2,1$	149	$6,2 \pm 1,5$	0,264

N₁ = Kontrollgruppe, N₂ = KHK Patienten mit UAP

Tabelle 9: Korrelation zwischen Harnsäurewerten bei Patienten der Kontrollgruppe und KHK-Patienten mit akutem Myokardinfarkt bei Männern

	N ₁	Kontrollgruppe	N ₂	Akuter MI	<i>P</i>
Harnsäurewerte	74	6,5 ± 2,1	149	6,2 ± 1,5	0,264

N₁ = Kontrollgruppe, N₂ = KHK Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Tabelle 10: Korrelation zwischen Harnsäurewerten bei Patienten der Kontrollgruppe und KHK-Patienten mit stabiler AP bei Frauen

	N ₁	Kontrollgruppe	N ₂	SAP	<i>P</i>
Harnsäurewerte	75	5,4 ± 1,8	154	6,0 ± 2,5	0,088

N₁ = Kontrollgruppe, N₂ = KHK Patienten mit SAP

Tabelle 11: Korrelation zwischen Harnsäurewerten bei Patienten der Kontrollgruppe und KHK-Patienten mit unstabiler AP bei Frauen

	N ₁	Kontrollgruppe	N ₂	UAP	<i>P</i>
Harnsäurewerte	75	5,4 ± 1,8	71	5,8 ± 2,0	0,264

N₁ = Kontrollgruppe, N₂ = KHK Patienten mit UAP

Tabelle 12: Korrelation zwischen Harnsäurewerten bei Patienten der Kontrollgruppe und KHK-Patienten mit akutem Myokardinfarkt bei Frauen

	N ₁	Kontrollgruppe	N ₂	Akuter MI	<i>P</i>
Harnsäurewerte	74	5,4 ± 1,8	45	6,3 ± 2,1	0,02

N₁ = Kontrollgruppe, N₂ = KHK Patienten mit akutem Myokardinfarkt

4.2 Mortalität

Während der Nachbeobachtungszeit (durchschnittlich 2,2 Jahre, maximal 3,1 Jahre) wurden 994 von 1017 Patienten (97,7%) nachbeobachtet, es starben 86 Patienten (69 kardialer Tod, 17 nicht kardialer Tod). Reine Sterblichkeitsrate war 41,3 (86/2083) pro 1000 Personenjahre für alle Patienten, 42,1 (23/546) für weibliche Patienten (n = 265) und 41,0 (63/1537) für männliche Patienten.

In dem niedrigsten Harnsäurequartil gab es eine Sterblichkeitsrate von 3,4% im höchsten Quartil von 17,1% (5,0-fache Zunahme) (s. Tab. 4). Bei allen Patienten offenbarte die Analyse der Sterblichkeit eine Hazard Ratio (HR) von 1,38 [1,26-1,51], $p \leq 0,001$ mit jeder 1,0 mg/dl (59,48- $\mu\text{mol/l}$) Zunahme der Harnsäure (die univariate und multivariate Überlebensanalyse wurde, wenn nicht anders angegeben, mittels Cox-Regression-Analyse mit schrittweiser Zunahme der Harnsäure um 1 mg/dl getestet). Bei einem Ansteigen der Harnsäure um 2 mg/dl wurde eine HR von 1,85 [1,56-2,20], $p \leq 0,001$ für alle Patienten berechnet. Patienten im höchsten Harnsäurequartil hatten ein gesteigertes allgemeines Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu Patienten in den Harnsäurequartilen 1-3, mit einer HR von 3,21 [2,10-4,90], $p \leq 0,001$ (s. Tab. 13 und Abb. 4).

Beide Geschlechter hatten ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko mit steigenden Harnsäurewerten. In der univariaten Analyse betrug die HR für Harnsäure bei weiblichen Patienten 1,32 [1,16-1,49], $p \leq 0,001$, während männliche Patienten

eine HR von 1,44 [1,26-1,65], $p \leq 0,001$ aufwiesen. Eine Adjustierung fürs Alter beeinflusste bei beiden Geschlechtern das erhöhte Mortalitätsrisiko nicht: [weibliche Patienten]: HR 1,30 [1,14-1,49], $p \leq 0,001$; [männliche Patienten]: HR 1,39 [1,21-1,59], $p \leq 0,001$. Da wir eine signifikante Assoziation zwischen steigenden Harnsäurewerten und der Mortalität für Männer und Frauen fanden, führten wir keine geschlechtsspezifische Analyse durch.

Eine univariate Cox-Regressions Analyse der Harnsäure in Niedrigrisikogruppen der KHK zeigt, dass die Harnsäure ein unabhängiger Prädiktor für Sterblichkeit ist, und nicht indirekt durch eine Assoziation mit anderen Risikofaktoren, wie z.B. Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, Metabolisches Syndrom, Rauchen oder positive Familiengeschichte für vorzeitige KHK, eine erhöhte Mortalität reflektiert (siehe Tabelle 14). Auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist die Harnsäure ein unabhängiger Risikofaktor einer erhöhten Mortalität.

Die univariate Analyse der Gesamtmortalität zeigte, außer der Harnsäure, noch andere relevante Einflussfaktoren, wie Alter ($p \leq 0,001$), Hyperlipidämie ($p = 0,002$), erhöhte Kreatininwerte ($p \leq 0,001$), Therapie mit β -Blocker ($p = 0,004$), ACE-Hemmer ($p \leq 0,001$), Diuretika ($p \leq 0,001$), Statinen ($p = 0,023$), und therapeutische Interventionen, wie PTCA oder CABG ($p \leq 0,001$), im Trend auch HDL- Cholesterin ($p = 0,072$) und Diabetes mellitus ($p = 0,075$). Die Diagnose einer Hyperlipidämie zeigte – paradoxerweise – ein niedrigeres Mortalitätsrisiko der KHK an, zum großen Teil verursacht durch die Korrelation mit der Verordnung eines Statins, 49,2% der Patienten mit Hyperlipidämie nahmen ein Statin ein, und waren zusätzlich noch signifikant jünger – verglichen mit normolipämischen Patienten ($61,5 \pm 10,1$ vs $63,4 \pm 10,1$ Jahre, $p = 0,008$). Die Therapie mit ACE-Hemmern und Diuretika reflektierte ein gesteigertes

Sterblichkeitsrisiko, da es häufiger bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der KHK verordnet wird.

Die 12 klinischen- und Laborvariablen, die in einer univariaten Analyse einen p-Wert $\leq 0,10$ zeigten (siehe Tabelle 13), wurden in eine multivariate Cox-Regression Analyse einbezogen (siehe Tabelle 15). Alter, Anzahl von Koronararterienstenosen über 50%, Hyperlipidämie in Anamnese, Einnahme von ACE-Hemmer und Diuretika und therapeutische Eingriffe wie PTCA oder ACVB erwiesen sich als unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität. Auch in dieser multivariaten Analyse war Harnsäure ein starker, unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität mit einer HR von 1,23 [1,11-1,36], $p \leq 0,001$. Eine zusätzlich durchgeführte (hier nicht aufgeführte) multivariate Analyse getrennt für beide Geschlechter änderte das Ergebnis der Cox-Regression Analyse nicht.

Die Auswertung der kardialen Mortalität mittels Cox-Regression-Analyse zeigte, dass die Harnsäure auch für kardiale Mortalität ein unabhängiger Risikofaktor ist mit einem HR von 1,17 [1,04-1,31], $p = 0,01$.

Tabelle 13: Univariate Prädiktoren für allgemeine Sterblichkeit nach Cox-Regression*Analyse*

Variablen (n = 994)	Univariate Prädiktoren der Gesamtmortalität	
	HR [95 %-CI]	P
Alter, Jahre	1,06 [1,03-1,09]	< 0,001*
Männliches Geschlecht	0,98 [0,61-1,59]	0,947
Weibliches Geschlecht	1,02 [0,63-1,64]	0,937
BMI, kg/m ²	0,98 [0,92-1,04]	0,415
Familiäre Belastung mit KHK	0,87 [0,56-1,35]	0,534
Hypertonie in Vorgeschichte	1,39 [0,84-2,32]	0,202
Diabetes in Vorgeschichte	1,51 [0,96-2,39]	0,075*
Gegenwärtiges Rauchen	1,18 [0,72-1,93]	0,511
Akutes Koronarsyndrom	1,20 [0,74-1,93]	0,461
Herzinfarkt in Vorgeschichte	1,14 [0,74-1,75]	0,549
Gesamtcholesterin mg/dl	1,00 [1,00-1,01]	0,843
LDL-Cholesterin, mg/dl	1,00 [1,00-1,01]	0,963
HDL-Cholesterin, mg/dl	0,99 [0,97-1,00]	0,072*
Triglyzeride, mg/dl	1,00 [1,00-1,00]	0,263
Kreatinin, mg/dl	3,40 [2,20-5,25]	≤0,001*
Harnsäure, mg/dl (kontinuierliche Variable)	1,37 [1,25-1,50]	≤0,001*
Harnsäure pro 2 mg/dl Zunahme	1,89 [1,55-2,22]	≤0,001

Harnsäure, Quartile 1-3 gegen Quartil 4	3,21 [2,10-4,90]	≤0,001
Behandlung zu Studienbeginn: Allopurinol	1,15 [0,47-2,85]	0,758
Behandlung zu Studienbeginn: β-Blocker	0,54 [0,35-0,83]	0,004*
Behandlung zu Studienbeginn:	2,57 [1,60-4,11]	≤0,001*
ACE-Hemmer		
Behandlung zu Studienbeginn:	4,10 [2,68-6,26]	≤0,001*
Diuretika		
Behandlung zu Studienbeginn: Statine	0,54 [0,32-0,92]	0,023*
Interventionen (PTCA oder CABG)	0,13 [0,05-0,32]	≤0,001*

Cox Regression wurde nur für 1 Variable ausgeführt (SPSS, Version 10.0.5). Die Variablen wurden für Präsenz oder Abwesenheit getestet, wenn nicht anderswertig angegeben.

*Variablen mit p Werten ≤ 0,10 wurden in die multivariate Cox-Regression Analyse für allgemeine Sterblichkeit einbezogen, Harnsäure wurde in der multivariate Cox-Regression Analyse als fortlaufende Variable (siehe Tabelle 4) angegeben.

Tabelle 14: Gesamtmortalität der Patienten in der Niedrigrisikogruppe: Hazard Ratio der Harnsäure in Cox-Regression Analyse.

Variablen	n	Univariate HR für Harnsäure in Niedrigrisikogruppe: Gesamtmortalität	
		HR [95 %-CI]	p
Patienten ohne Adipositas (BMI < 27 kg/m²)*	604	1,39 [1,22-1,59]	< 0,001
Keine art. Hypertonie	280	1,42 [1,11-1,84]	0,006
Kein Diabetes mellitus	761	1,43 [1,29-1,59]	< 0,001
Keine Hyperlipidämie	393	1,34 [1,17-1,53]	< 0,001
Kein metabolisches Syndrom	326	1,33 [1,11-1,60]	0,002
Keine Familiäre Belastung mit KHK	597	1,41 [1,26-1,57]	< 0,001
Kein aktives Rauchen	777	1,36 [1,22-1,51]	< 0,001
Keine Niereninsuffizienz (Kreatinin < 1,2 mg/dl)	755	1,22 [1,04-1,44]	0,014

*Median der Variable

Cox-Regression-Analyse wurde so ausgeführt, dass nur Harnsäure als einzigste Variable (SPSS, Version 10.0.5) einbezogen war. Die Variablen wurden für das Vorhandensein oder die Abwesenheit getestet, wenn nichts anderswertig angegeben. Kein metabolisches Syndrom wurde definiert, wenn mindestens drei von den folgenden Risikofaktoren fehlten: keine Adipositas (BMI < 27 kg/m²), keine Hypertonie, kein Diabetes mellitus oder keine Hyperlipidemie.

Tabelle 15: Multivariates Cox Vorhersagemodell für allgemeine Sterblichkeit, die Stepwise logistische Regression einschließt, ($p \geq 0,10$).

12 univariate Risikofaktoren der Gesamtmortalität (siehe Tabelle 15, alle mit $p \leq 0,10$) wurden einbezogen (n = 994 vollständige Datensätze, 85 Todesfälle)

Multivariate Cox Vorhersagemodell der		
Gesamtmortalität		
Variablen	HR	P
Alter (Jahre)	1,03 [1,00-1,06]	0,030
Anzahl der Koronarstenosen > 50%	1,12 [0,99-1,26]	0,062
HDL Cholesterin (mg/dl)	0,98 [0,97-1,00]	0,055
Harnsäure (in 1 mg/dl Anstiegen)	1,20 [1,09-1,33]	< 0,001
Therapie mit ACE-Hemmer	1,85 [1,15-2,99]	0,011
Therapie mit Diuretika	2,31 [1,44-3,70]	< 0,001
Interventionen (PTCA oder CABG)	0,12 [0,05-0,31]	< 0,001

Abb. 4: Harnsäurequartile und Gesamtmortalität bei Patienten mit angiographisch dokumentierter KHK.

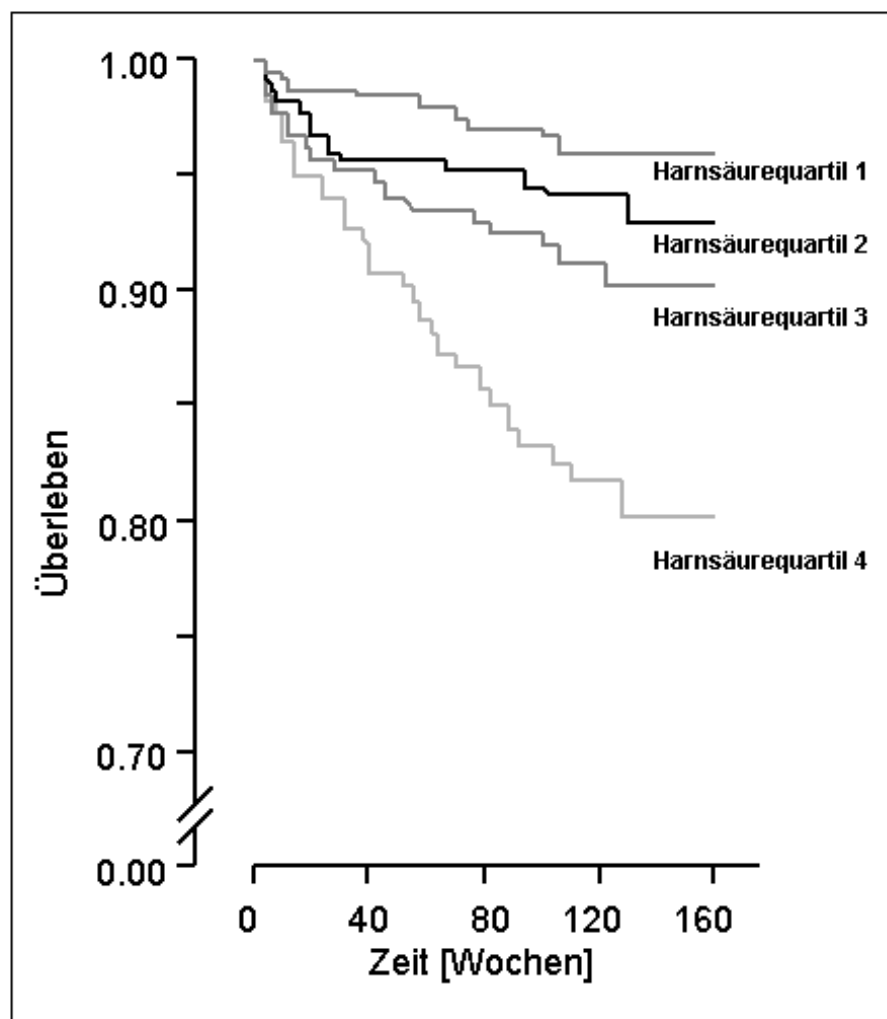
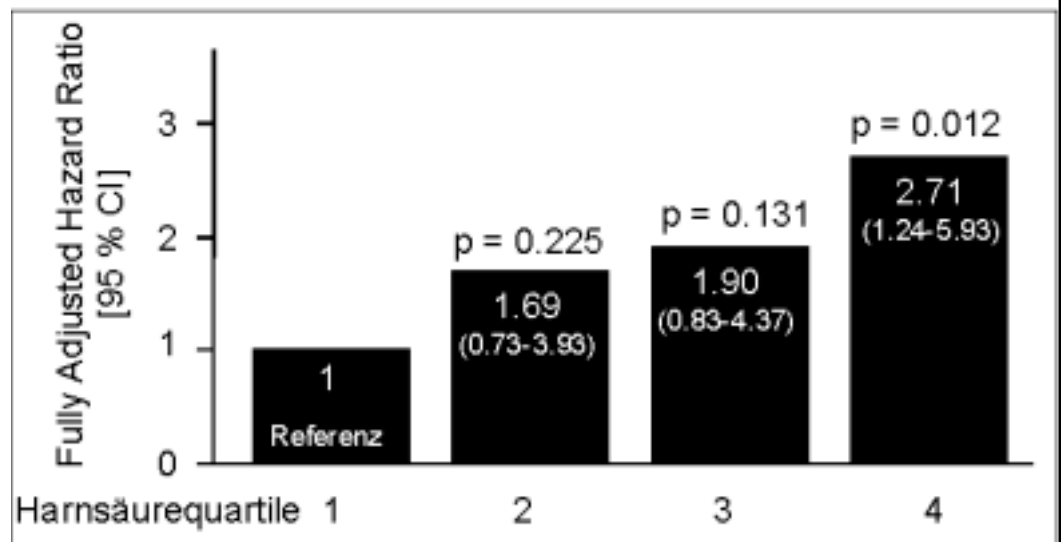


Abb. 5: Gesamtmortalitätsrisiko für die Patienten in Abhängigkeit der Harnsäurequartile (das niedrigste Quartil wurde als Referenzwert herangezogen)



5. Diskussion

5.1 **Hyperurikämie und andere Risikofaktoren in der Querschnitt-Untersuchung**

Epidemiologischen Langzeituntersuchungen zufolge stehen sog. Risikofaktoren in einem statistischen Zusammenhang mit atherosklerotisch bedingten Angiopathien, wobei für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit – neben Hyper- und Dyslipoproteinämie, art. Hypertonie, und Nikotin-Abusus – auch Adipositas, Diabetes mellitus und Hyperurikämie für bedeutsam gehalten werden. (Schettler 1978)

Die Harnsäure wurde fast ein halbes Jahrhundert lang - und wird noch - als ein Kardiovaskulärer Risikofaktor diskutiert. (Gertler MM 1951)

Die durchschnittlichen Harnsäurewerte sind bei Männern höher als bei Frauen. Die signifikant höhere Serum Harnsäurekonzentration bei Männern wurde in Verbindung gebracht mit der senkenden Wirkung von Östrogenen bei Frauen. (Longo-Mbenza 1999) Agamah et al. haben die Verteilung der Serum Harnsäure und ihre Beziehung zu kardiovaskulären Risikofaktoren bei 3983 Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 5 bis 26 Jahren analysiert. Männer im Alter von 19 bis 26 Jahren hatten höhere Harnsäurewerte als Frauen (6,49 mg/dl vs 4,20 mg/dl, $p \leq 0,001$). Kinder, kaukasischen Ursprungs, und junge Erwachsene hatten höhere Harnsäurewerte, als Kinder afroamerikanischen Ursprungs. Eltern mit einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte hatten öfter Kinder mit Hyperurikämie. Kinder und junge Erwachsene mit Hyperurikämie hatten signifikant höhere Plasmaglukose ($p \leq 0,01$), Insulin ($p \leq 0,001$), Gesamtcholesterin ($p \leq 0,05$) und Serumtriglyzeride ($p \leq 0,0001$), niedrigeres LDL-Cholesterin ($p \leq 0,01$), aber

niedrige HDL-Cholesterinwerte ($p \leq 0,001$) und Gesamteiweiß ($p \leq 0,0001$), als Patienten ohne Hyperurikämie. (Agamah ES 1991)

Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe mit angiographisch gesicherter KHK lagen die Harnsäurewerte bei Frauen signifikant niedriger als bei Männern. Nach Darstellung und Aufteilung in entsprechende Quartile waren bei Patienten der KHK-Gruppe die Harnsäurewerte von Frauen signifikant niedriger, als jene von Männern [5,6 (4,5/6,7) vs 6,1 (5,3/7,1) mg/dl, $p \leq 0,001$]. Dieser Unterschied wurde durch signifikant niedrigere Harnsäurewerte bei jüngeren Frauen (1. und 2. Alterstertile) verursacht, während bei älteren weiblichen Patienten (3. Tertile, > 68 Jahre) kein signifikanter Unterschied zu männlichen Patienten festgestellt werden konnte. In der Kontrollgruppe stellten wir auch signifikant niedrigere Harnsäurewerte bei Frauen als bei Männern [5,3 (4,1/6,5) vs 6,1 (5,2/7,1) mg/dl, $p = 0,001$] fest.

In mehreren Studien wurde eine signifikante Korrelation zwischen Hyperurikämie und arterieller Hypertonie gesehen. (Anisimov 1976) (Reunanen 1982) (Rathmann 1993) (Jossa 1994) (Woo J 1994) (Wannamethee 1997) (Lehto 1998) (Lai SW 1999) (Longo-Mbenza 1999) (Wannamethee 1999) (Moriarity 2000)

Es ist bekannt, dass Gicht häufig mit anderen Krankheiten, z.B. Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Fettleber vergesellschaftet ist. Auch besteht die Gefahr der Entwicklung von Nierensteinen oder einer Gichtnephropathie. Diese Nierenveränderungen können ihrerseits zur Hypertonie führen. (Mertz 1973) Bei Koexistenz von Gicht und art. Hypertonie ist es schwierig zu differenzieren, ob Gicht primär über eine Gichtnephropathie zur art. Hypertonie oder ob die art. Hypertonie primär über eine Verminderung der

Harnsäureausscheidung zur Gichtnephropathie (durch Ablagerung von Harnsäurekristallen im Bereich des juxtaglomerulären Apparats) und konsekutiven arteriellen Hypertonie führen kann. (Emmerson B.T. 1975)

Bei koronarer Herzkrankheit und arterieller Hypertonie St. II-III nach WHO fand sich eine deutliche Hyperurikämie. (Anisimov 1976)

Die Olivetti Studie untersuchte die Assoziation zwischen Serum Harnsäure und arterieller Hypertonie bei männlichen Arbeitern in Süditalien. Multivariate Analysen zeigten eine unabhängige, positive Assoziation zwischen Serum Harnsäurekonzentration und der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. Serum Harnsäure zeigte sich positiv mit Alter, systolischen und diastolischen Blutdruckwerten verbunden. (Jossa 1994)

Die Studie von Longo-Mbenza und anderen fand eine signifikante Korrelation zwischen Hyperurikämie und Hypertonus (mit diastolischen und systolischen Werten). (Longo-Mbenza 1999)

Wir konnten nur einen Trend in Richtung mehr hypertensive Patienten in dem höchsten Harnsäurequartil verglichen mit dem niedrigstem Harnsäurequartil bei KHK-Patienten feststellen (68,5% vs 75,9%, $p = 0,063$), bei Patienten der Kontrollgruppe wurde diese Tendenz univariat signifikant (47,1% vs 71,4%, $p = 0,037$). Allerdings erwies sich die arterielle Hypertonie nicht als univariater Prädiktor der Gesamtmortalität (HR 1,39 [0,84-2,32] $p=0,202$).

Bei etwa jedem 3. Patienten mit Hyperlipoproteinämie wurde begleitend eine Hyperurikämie beobachtet, mit 40 – 70% besonders häufig beim Hyperlipoproteinämie-Typ IV nach Frederickson. (Klemens 1975) In vielen Studien wurde eine signifikante Korrelation zwischen Hyperurikämie

Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeriden nachgewiesen. (London 1967) (Anisimov 1978) .(Agamah ES 1991) (Jossa 1994) (Woo J 1994) (Wannamethee 1997) (Lehto 1998) (Longo-Mbenza 1999) (Wannamethee 1999) (Moriarity 2000)

Lehto und andere haben eine Korrelation zwischen Harnsäurewerten und Insulinresistenzsyndrom, BMI, Triglyzeride und HDL-Cholesterin, sowie keine Korrelation zwischen Hyperurikämie und Gesamtcholesterin festgestellt. Frauen mit hoher Serum Harnsäurekonzentration hatten höhere Kreatinin- und Triglyzeridwerte, niedrigere LDL-Cholesterinwerte und Glucosewerte, als jene mit niedriger Serum Harnsäurekonzentration.(Lehto, Niskanen et al. 1998)

Moriarity, Folsom und andere berichten von einer deutlichen Korrelation zwischen Hyperurikämie und Hypertension, systolischem Blutdruck, LDL-Cholesterin, Triglyzeriden, niedrigem HDL-Cholesterin, BMI, Alkohol und Rauchen. Die Serum Harnsäurekonzentration weist eine signifikante Korrelation zur Atherosklerose der Arterien (Intima ist betroffen) bei Frauen mehr als bei Männern auf, obwohl diese Assoziation wieder weitgehend über andere Risikofaktoren erklärt wurde. Serum Harnsäure sei kein unabhängiger Risikofaktor für KHK (Moriarity, Folsom et al. 2000)

In unserer Studie fanden wir eine signifikante Zunahme der Triglyzeridewerte [133 (92/179) vs 168 (122/223) mg/dl, $p \leq 0,001$] und eine Verminderung des HDL-Cholesterins [45 (37/58) vs 43 (35/51) mg/dl, $p = 0,033$] beim Vergleich des niedrigsten mit dem höchsten Harnsäurequartil, aber keine signifikanten Unterschiede für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. Eine signifikante Zunahme der Triglyzeridewerte [112 (80/154) vs 168 (157/283) mg/dl, $p \leq 0,001$], eine Verminderung des HDL-Cholesterins [60 (44/75) vs 46 (34/54) mg/dl, $p =$

0,002], konnte auch bei Patienten der Kontrollgruppe beim Vergleich vom niedrigsten mit dem höchsten Harnsäurequartil bestätigt werden, aber auch hier war kein signifikanter Unterschied für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin erkennbar.

Auch die signifikante Korrelation zwischen Hyperurikämie, Adipositas und BMI wurde in vielen Studien nachgewiesen. (Reunanen 1982) (Rathmann 1993) (Jossa, Farinaro 1994) (Woo J 1994) (Lee 1995) (Wannamethee 1997) (Lai SW 1999) (Wannamethee 1999) (Longo-Mbenza 1999)

In dieser Studie bestätigte sich eine Zunahme des BMI in beiden Gruppen [KHK-Patienten: ($26,0 \pm 3,6$ vs $27,3 \pm 3,9$ kg/m², $p \leq 0,001$); Kontrollgruppe: ($26,0 \pm 3,5$ vs $28,1 \pm 3,9$ kg/m², $p = 0,03$)] beim Vergleich des niedrigsten Harnsäurequartils mit dem höchsten Quartil. Wir konnten jedoch belegen, dass der BMI univariat keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität hat [HR 0,98 (0,92- 1,04), $p = 0,415$]

Es konnte gezeigt werden (Matzkies F. 1975), dass Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus in 35%, mit einem latenten Diabetes in 21% eine Hyperurikämie aufwiesen. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen Diabetes mellitus und Hyperurikämie bei allen Patienten. (Mertz 1973)

Rathmann und andere haben klinische Daten von 7847 Diabetikern beider Geschlechter mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ($n = 3800$) und nicht insulinpflichtigem Diabetes: ($n = 4047$) analysiert. Das Vorhandensein einer Hyperurikämie war abhängig von Alter und der Erkrankungsdauer des Diabetes mellitus. Eine Assoziation der Harnsäurekonzentration mit Körpergewicht, art. Hypertonie und Nephropathie in beiden Gruppen von Diabetikern und in beiden

Geschlechtern wurde sichtbar. Bei Frauen bestand eine Korrelation zwischen Hyperurikämie und KHK sowohl bei insulinpflichtigem als auch nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus ($p < 0,05$). Der Ausschluss von arterieller Hypertonie und Nephropathie in multivariater logistischer Analyse hatte keine Wirkung auf diese Assoziation. Die Ergebnisse dieser Studie beweisen eine Assoziation der Hyperurikämie mit KHK bei Frauen, unabhängig von Hypertonie und Nephropathie. (Rathmann 1993)

In unserer Studie war eine signifikante Zunahme des Prozentsatzes von Diabetikern beim Vergleich des niedrigsten Quartils der Harnsäure mit dem höchsten Quartil erkennbar. [KHK-Patienten: (19% vs 27%, $p = 0,045$); Patienten der Kontrollgruppe: (3,0% vs 25%, $p = 0,04$)]

Viele, aber nicht alle epidemiologischen Studien, zeigten eine Assoziation zwischen Serum Harnsäure und KHK auf. (Klein 1973) (Persky 1979) (Fessel 1980) (Beard 1983) (Brand 1985) (Bengtsson 1988) (Levine 1989) (Friedman 1970) (Iribarren 1996) (Wannamethee 1997) (Culleton 1999) (Fang 2000) Einige Studien konnten diese Assoziation nur für Frauen finden (Bengtsson 1988) (Friedman 1970) (Kannel 1987) oder schlossen diese Assoziation gänzlich aus. (Iribarren 1996) (Wannamethee 1997) (Culleton 1999) Eine von Torun und anderen durchgeführte Studie zeigte auf, dass bei KHK Patienten signifikant höhere Harnsäurewerte ermittelt wurden als bei Patienten ohne KHK. (Torun 1998)

Persky und andere haben die Assoziation zwischen Serum Harnsäure und dem Bestehen von EKG-Veränderungen bei 24.997 erwerbstätigen Männern und Frauen im Alter von 18 - 64 Jahren analysiert, zusätzlich auch die Beziehungen

zwischen Harnsäure und Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Mortalität und kardialer Mortalität nach 5 Jahren. Bei Männern scheint die Assoziation zwischen Harnsäure und EKG-Veränderungen und Sterblichkeit sekundär zu sein, verursacht durch andere Risikofaktoren. Für Frauen jedoch konnte die Assoziation nicht durch andere Risikofaktoren erklärt werden. (Persky 1979)

In letzter Zeit wurde auch darauf hingewiesen, dass Herzinfarktpatienten einen höheren Harnsäurespiegel aufweisen als Kontrollpersonen. Die Frage, ob die Hyperurikämie einen ernstzunehmenden Risikofaktor für eine vorzeitige Koronarsklerose (Klemens H. U 1975) (Anisimov 1978) und eine Nierenerkrankung darstellt, bedarf aus präventivmedizinischen Gründen einer näheren Betrachtung.

Eine maximal ausgeprägte Hyperurikämie beobachtete man bei Herzinfarktpatienten, die dann im Rahmen bzw. nach Ausbildung der Infarktnarbe rückläufig ist (London 1967). Es wird vermutet, dass dies eine Folge der Myokardzellnekrose ist.

Eine deutlich höhere Serum Harnsäurekonzentration vor allem bei Patientinnen über 60 Jahren mit KHK und Myokardinfarkt stellten Jacobs und andere fest, verglichen mit einem Kontrollkollektiv ohne KHK. Der deutlichste Unterschied stellte sich bei weiblichen Myokardinfarktpatienten (60 Jahre und älter) dar. Der altersabhängige Unterschied zeigte sich bei Frauen über 60 Jahren in beiden Gruppen. (Jacobs 1977)

London und andere berichten von einer Korrelation zwischen KHK und Serum Harnsäurewerten. Die wichtigste Fragestellung, ob der Anstieg der Harnsäurewerte bei KHK als unabhängiger Risikofaktor zu bewerten ist oder als Folge der KHK, blieb unbeantwortet. (London 1967)

Wannamethee und andere berichteten von einem signifikanten Anstieg der Angina pectoris Attacken bei erhöhter Serum Harnsäurekonzentration. (Wannamethee 1999)

Koronarsinusblutkonzentrationen von Purinen nehmen um 40 - 50 % nach Koronarokklusion zu und die Blockade der Xanthinoxidase mit Allopurinol reduziert die postoperative Erholungszeit bei Patienten nach Bypassoperation. (Johnson WD 1991)

Wir stellten signifikant höhere Harnsäurewerte bei Frauen mit akutem Myokardinfarkt im Vergleich zur Frauen der Kontrollgruppe ($5,4 \pm 1,8$ vs $6,3 \pm 2,1$ mg/dl, $p = 0,002$) fest und eine Tendenz für höhere Harnsäurewerte bei Frauen mit instabiler Angina Pectoris ($5,4 \pm 1,8$ vs $6,0 \pm 2,5$ mg/dl, $p = 0,088$), aber keinen signifikanten Unterschied bei Männern beim Vergleich zwischen Patienten der Kontrollgruppe, stabiler/instabiler Angina Pectoris und akutem Myokardinfarkt.

Weiterhin wird auch diskutiert, ob Harnsäure nur eine Manifestation des metabolischen Syndroms zusammen mit Hypertriglyzeridämie, niedrigem HDL-Cholesterin und Hypertonie ist, die mit Insulinresistenz assoziiert ist. (Frohlich 1993) (Lee 1995) Die primäre Hyperurikämie tritt häufig zusammen mit Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Adipositas oder Hypertonie auf. Wahrscheinlich bestehen wechselseitige Beziehungen zwischen Purin-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel. Ein Beweis, dass die primäre Hyperurikämie für sich allein einen Risikofaktor, insbesondere für die Entwicklung der Atherosklerose darstellt, fehlt vorläufig. (Greling 1975)

Lai und andere haben in Taiwan im Mai 1998 mit 586 Patienten (älter als 65 Jahre) eine Studie durchgeführt. Die mittleren Harnsäurewerte betragen $7,4 \pm 1,8$ mg/dl

bei Männern und $6,3 \pm 1,6$ mg/dl bei Frauen ($p < 0,001$). Die multivariate Analyse ergab, dass Harnsäure signifikant mit Geschlecht und BMI korrelierte. Die univariate Korrelation zeigte, dass Harnsäure signifikant mit diastolischen Blutdruckwerten, Gesamtcholesterin, Triglyzeriden und Kreatinin korrelierte. Alter, systolische Blutdruckwerte und Glucose zeigten keine Korrelation mit Harnsäure. Die Studie berichtet, dass die Serumharnsäure signifikant mit kardiovaskulären Risikofaktoren bei älteren Patienten verbunden ist. (Lai SW 1999)

Woo und andere haben die Assoziation zwischen Serum Harnsäurekonzentration und den kardiovaskulären Risikofaktoren bei der arbeitenden, chinesischen Bevölkerung (aus 910 Männern und 603 Frauen, mittleres Alter 38 Jahre) geprüft. Es gab keine bedeutsame altersbezogene Zunahme der Serum Harnsäurekonzentration. Eine positive Assoziation zwischen Serum Harnsäurekonzentration, BMI, arterieller Hypertonie, Harnstoff, Kreatinin, Eiweiß, Glucose, Insulin und Triglyzeriden wurde bei Männern festgestellt. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen eine Assoziation der Harnsäure mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und die Autoren sehen die Harnsäure als einen Marker für eine ungünstige, kardiovaskuläre Situation. (Woo J 1994)

Die Autoren (Lee 1995) prüften den Einfluss einer Anzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren auf Serum Harnsäurekonzentration bei 886 Männern mittleren Alters und älteren Männern. Harnsäure stand positiv mit BMI, Hüftumfangsverhältnis, Alkoholaufnahme und Insulinwerten in Verbindung. Serum Harnsäure wurde negativ mit dem Alter assoziiert. Diese Studie schlägt vor, dass Serum Harnsäure mit dem metabolischen Syndrom verbunden sein könnte.

Eine Hyperinsulinämie kann eine gesteigerte Natriumreabsorption an den proximalen Tubuli, eine Hyperurikämie und eine arterielle Hypertonie

verursachen. (Cappuccio 1996) Deshalb wird die Rolle der Harnsäure strittig diskutiert, ob sie ein unabhängiger Risikofaktor der Atherosklerose darstellt oder ob die Hyperurikämie lediglich ein indirekter Marker von negativen Ergebnissen ist – die eine Assoziation zwischen Harnsäure und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren reflektiert. (Wannamethee 1999)

In unserer prospektiv angelegten Studie wird eindeutig belegt, dass auch bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko (d.h. Patienten ohne Adipositas, art. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus oder metabolisches Syndrom) die steigenden Harnsäurewerte ein unabhängiger Risikofaktor für die Kardiovaskuläre- und die Gesamtmortalität sind.

5.2 Harnsäurekonzentration und gesamte/kardiovaskuläre Mortalität

Stadtrat und andere prüften in einer prospektiven Studie mit 20 jährigem Follow-up die Assoziation der Harnsäure mit kardiovaskulären Ereignissen bei 7978 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie.

Die Serumharnsäure war direkt signifikant mit den kardiovaskulären Ereignissen assoziiert, unabhängig von Diuretikaeneinnahme und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren. (Stadtrat MH 1999)

In der Framingham Studie wurden 6763 Patienten (mittleres Alter 47 Jahre) nachbeobachtet. Die Studie stellte fest, dass die Serum Harnsäure - statistisch gesehen – ein nicht signifikanter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist. Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Harnsäure keine kausale Rolle in der

Entwicklung der koronaren Herzerkrankung, der kardiovaskulären oder nicht kardiovaskulären Mortalität spielt. Es handele sich bei der Hyperurikämie ausschließlich um einen indirekt über die Assoziation mit anderen Risikofaktoren wirkenden Mechanismus.(Culleton 1999)

Moriarity et al. untersuchten 13.504 gesunde Männer und Frauen mittleren Alters in einem Zeitraum bis zu 8 Jahren. Es wurden 128 tödlich und nicht tödlich CHD Ereignisse bei Frauen und 264 bei Männern identifiziert. Serum Harnsäure korrelierte positiv mit vielen Risikofaktoren und es gab später in der multivariablen Analyse keine signifikante Assoziation zwischen Harnsäure und kardiovaskulären Ereignissen in beiden Geschlechtern.(Moriarity 2000)

Reunanen et al. untersuchten die Rolle von Hyperurikämie als einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Sterblichkeit in einer Beobachtungszeit von 40-69 Jahren, bei 3195 Männern und 3160 Frauen in Finnland. Hyperurikämie war mit Adipositas, gestörter Glucosetoleranz, Hypertonie und positiver Familienanamnese verbunden. Die gesamte Sterblichkeit bei Männern und Frauen mit Hyperurikämie lag innerhalb 5 Jahren signifikant höher, als die Sterblichkeit bei den Patienten mit Normourikämie. Die kardiovaskuläre Sterblichkeit lag bei Patienten mit Hyperurikämie nicht höher als bei Patienten mit Normourikämie, anders hingegen bei Frauen ohne bekannte Herzkrankheit mit Hyperurikämie. Bei ihnen stieg die kardiovaskuläre Sterblichkeit in der Nachbeobachtungszeit zwischen 5 und 12 Jahren bedeutend an. Eine Zunahme der Serumharnsäure scheint sekundär zu sein - als Zeichen fortgeschrittener Atherosklerose. Hyperurikämie ist mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren verbunden, aber kein unabhängiger Risikofaktor. (Reunanen 1982)

Bengtsson et al. untersuchten 1462 Frauen im Alter von 38-60 mit 12 Jahren Nachbeobachtung und berichteten von einer positiven Assoziation zwischen

Serum Harnsäurekonzentration und der allgemeinen Sterblichkeit in einer univariaten Analyse. Die Assoziation zwischen Serum Harnsäurekonzentration und Sterblichkeit war in einer multivariaten Analyse von Alter, BMI, systolischem Blutdruck, Adipositas, Gesamtcholesterin, Rauchen, Serum Triglyzeridekonzentration, Serum Kreatininkonzentration, Serumkalziumkonzentration, Diuretika und hämatologischen Erkrankungen unabhängig. Die angestiegene Sterblichkeitsrate konnte nicht durch die Zunahme neoplastischer Erkrankungen erklärt werden. (Bengtsson 1988)

Liese et al. untersuchten die Assoziation zwischen Serum Harnsäure, kardiovaskulärer Mortalität und Herzinfarkt. 1.044 Männern, im Alter von 45-64 mit koronarer Herzerkrankung wurden im Zeitraum von 1984/85 bis 1992 nachbeobachtet. Es gab 90 Todesfälle, 44 davon kardiovaskulärer Ursache; 60 Männer mit nicht tödlichem oder tödlichem Herzinfarkt. Die Ergebnisse der Studie zeigten bei Männern eine starke positive Assoziation zwischen erhöhten Serum Harnsäurewerten und Gesamtmortalität [HR = 2,8; 95%, CI = 1,6 – 5,0]. (Liese AD 1999)

Levine et al. haben die Assoziation von Serum Harnsäure zur Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität bei 6797 Frauen im Alter von 35-64 bei einem Follow up über 11,5 Jahren in Chicago untersucht. Eine Assoziation fand sich zur Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität und Sterblichkeit an malignen Erkrankungen unabhängig von anderen Risikofaktoren oder eingenommenen Antihypertensiva. (Levine 1989)

Franse et al. untersuchten in einer 5 jähriger prospektiven Studie die Korrelation zwischen Serum Harnsäure und kardiovaskulären Ereignissen, Schlaganfall und Gesamt-Mortalität bei 4327 Männern und Frauen mit arterieller Hypertonie, die eine Therapie mit Diuretika bekamen. Die höchste kardiovaskuläre Ereignisrate

fand sich im höchsten Quartil der Serum Harnsäure. (Franse LV 2000)

Die Studie vom Longo-Mbenza zeigte, dass die Hyperurikämie bei afroamerikanischen Frauen einen Risikofaktor für die Gesamtmortalität darstellt und bei Männern nur für den Myokardinfarkt. Insulinresistenz und Menopause bei Frauen mit Adipositas könnten eine Erklärung für dieses Phänomen sein. Menopause beeinflusst negativ Adipositas, Lipidmetabolismus, Diabetes mellitus und Hypertonus (diese Risikofaktoren nahmen postmenopausal bei den Frauen zu). Die Serum Harnsäurekonzentration könnte somit indirekter Risikoindikator für die Mortalität sein. Es erfolgte allerdings nur eine univariate Analyse.

Eine gesteigerte Harnsäureserumkonzentration wird auch als ein Risikofaktor für Schlaganfälle diskutiert. (Matias-Guiu 1990) (Lehto 1998) (Longo-Mbenza 1999) Lehto et al. untersuchten Patienten mit NIDDM 1017 Patienten (551 Männer und 466 Frauen) im Alter von 45 bis 64 Jahren mit NIDDM wurden 7 Jahre in Bezug auf Apoplexieereignisse observiert.] Während der Beobachtungsperiode starben 31 NIDDM Patienten [12 Männer (2,2%) und 19 Frauen (4,1%)] an einem Schlaganfall und 114 NIDDM Patienten [55 Männern (10,0%) und 59 Frauen (12,7%)] erlitten einen tödlichen oder nicht tödlichen Schlaganfall. Das Auftreten von Schlaganfällen nahm in dem höchsten Harnsäurequartil ($p < 0,001$) signifikant zu. Hohe Harnsäurewerte (über dem Mittelwert von $> 4,96$ mg/dl) waren signifikant mit dem Risiko des tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfalles assoziiert. Diese Korrelation blieb statistisch signifikant, sogar unabhängig von alle anderen kardiovaskulären Risikofaktoren Die Studie zeigte, dass Hyperurikämie ein starker Prädiktor für Schlaganfälle bei Patienten mittleren Alters mit NIDDM unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren ist. (Lehto 1998)

Die Studie von Longo-Mbenza et al. zeigte eine signifikante Korrelation zwischen Serum Harnsäurekonzentration, KHK und Schlaganfall in der multivariaten Analyse. Die Korrelation zwischen Hyperurikämie und Schlaganfall bei beiden Geschlechtern zeigte sich unabhängig davon, ob die Patienten die antihypertensive Therapie bekamen oder nicht. Patienten mit Hyperurikämie hatten signifikant höhere Zahlen an Carotisstenosen.(Longo-Mbenza 1999)

Diese Studie bekräftigt die wichtige Rolle der Serum Harnsäure als einen unabhängigen Risikofaktor der Sterblichkeit bei Patienten mit KHK. Bei KHK Patienten mit einer Harnsäureserumkonzentration unter 5,1 mg/dl, verglichen mit Patienten mit Harnsäureserumkonzentration höher als 7,1 mg/dl, steigerte sich die Sterblichkeitsrate von 3.4 % auf 17.1 %// (5,0-fache Zunahme). Angepasst an das Alter, zeigten die beide Geschlechter ein wachsendes Mortalitätsrisiko bei steigender Serumharnsäurekonzentration: [weibliche Patienten] : HR 1,30 [1,14-1,49], $p \leq 0.001$; männliche Patienten: HR 1,39 [1,21-1,59], $p = \leq 0,001$]. In multivariater Cox-Regression-Analyse konnte demonstriert werden, dass für die Harnsäure eine unabhängige, signifikante positive Beziehung zur Gesamtmortalität bei Patienten mit KHK mit einem HR von 1,23 [1,11-1,36], $p < 0,001$ besteht.

Culleton et al. beschrieben 1999 die Daten der Framingham Studie betreffend der Rolle der Harnsäure als einen unabhängigen Risikofaktor bei KHK. (Culleton 1999) Sie fanden ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach Adjustierung für das Alter nur bei Frauen. Nach zusätzlicher Adjustierung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren blieb die Hyperurikämie jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor bestehen. In einer Cox-Regression-Analyse identifizierten sie die Diuretika als das Covariate, das dafür verantwortlich ist, dass die Harnsäure ein

statistisch nichtsignifikanter Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse war. Sie folgerten hieraus, dass die Harnsäure keine kausale Rolle in der Entwicklung der KHK spielt und dass der scheinbare Einfluss der Harnsäure auf die Mortalität wahrscheinlich durch die Assoziation von Harnsäure mit anderen Risikofaktoren bedingt würde. Im Gegensatz zu diesen Resultaten fanden wir in unserer prospektiven Studie mit angiographisch verifizierten KHK Patienten die Harnsäure als einen unabhängigen Risikofaktor der Gesamtmortalität bei Patienten mit KHK, obwohl auch die Einnahme von Diuretika in unserer schrittweisen Cox Regression Analyse getestet wurde. Sogar bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko (d.h. Patienten ohne Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidemie, Diabetes mellitus oder komplettes metabolisches Syndrom) fanden wir, dass zunehmende Harnsäurewerte ein Prädiktor der kardiovaskulären und Gesamtmortalität sind. Diese Assoziation sogar in Niedrigrisikogruppen – hier ist eine sekundäre Risikoerhöhung durch andere Risikofaktoren unwahrscheinlich - unterstützt die Rolle der Harnsäure als einen unabhängigen Risikofaktor der KHK. Diese Ergebnisse werden von den Resultaten der NHANES I Epidemiologic Follow-up Studie (Freedman 1995) unterstützt, obwohl in der ersten Studie keine Assoziation zwischen SUA und der Mortalität bei Männern gesehen wurde, sondern nur bei Frauen. Hier beeinflusste die Harnsäurekonzentration die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität signifikant. In der zweiten Studie (Fang 2000) nach zusätzlich 5 Jahren Beobachtungszeit und einer beinahe verdoppelten Anzahl an Todesfällen zeigte sich, dass die Harnsäurewerte unabhängig und signifikant mit dem Risiko des kardiovaskulären Todes bei Männern und Frauen verbunden sind. Unserer Studienergebnisse basieren auf der Untersuchung von Patienten mit angiographisch nachgewiesener KHK, während in der Framingham Studie und in der NHANES I Epidemiologic Follow-up Studie, in erster Linie gesunde Personen

eingeschlossen wurden. Dieser differente Ansatz kann teilweise die unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Außerdem lag die allgemeine Sterblichkeitsrate in unserer Studie (mittleres Alter 62,3 Jahre) mit 41,3 Todesfällen pro 1000 Personenjahre in der Nachbeobachtungszeit deutlich höher im Vergleich zu den jüngeren Personen in der Framingham Studie (mittleres Alter 48,1 Jahre) oder in der NHANES I Epidemiologic Follow-up Studie (mittleres Alter für Männer 46 Jahre und 48 Jahre für Frauen), in denen initial gesunde Patienten untersucht wurden und die allgemeine Sterblichkeitsrate mit 12,4 und 16,4 Todesfälle pro 1000 Personenjahre in der Nachbeobachtungszeit niedriger war.

Mehrere Mechanismen werden diskutiert, die die Assoziation zwischen Harnsäure und Atherosklerose erklären könnten. Harnsäure soll die Thrombozytenadhesion steigern, (Newland 1975) (Emmerson 1979) und die Uratkristallbildungen können eine gesteigerte Lyse von Thrombozyten induzieren. (Ginsberg 1977) Harnsäure soll auch die Bildung von freien Radikalen (Vasquez-Vivar J 1996) sowie vermehrten oxidativen Stress induzieren. (Anker 1997)

Potentielle Limitationen dieser Untersuchung sollten berücksichtigt werden. Die Teilnehmer der Studie waren Patienten deutscher Staatsangehörigkeit; die Ergebnisse der Studie können nur mit Vorsicht auf die nicht weiße, nicht europäische Bevölkerung übertragen werden (z.B. an der NHANES Studie nahmen 12,3% Afroamerikaner teil, die verglichen mit den übrigen Studienpatienten signifikant höhere Harnsäurewerte aufwiesen: 5,7 vs 5,0 mg/dl, $p = 0,001$). In unserer Untersuchung beeinflusste die Therapie mit Allopurinol das Sterblichkeitsrisiko nicht, aber nur 4,9% von unseren Patienten hatten Allopurinolmedikation bei Einschluss in die Untersuchung. Ob die Therapie mit Allopurinol und/oder Diät mit einem niedrigen Purin-Gehalt das ungünstige

Ergebnis der KHK Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten beeinflusst, kann nur in einer randomisierten Studie getestet werden.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung des klinischen Stellenwertes der Hyperurikämie bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener KHK.

Diese Studie bekräftigt die wichtige Rolle des Serums Harnsäure: es ist ein unabhängiger Risikofaktor für Sterblichkeit bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Bei KHK Patienten mit einer Harnsäureserumkonzentration unter 5,1 mg/dl - verglichen mit Patienten mit einer Harnsäureserumkonzentration über 7,1 mg/dl - steigert sich die Sterblichkeitsrate von 3.4 % auf 17.1 % (5,0-fache Zunahme). Adjustiert für das Alter, zeigten beide Geschlechter ein ansteigendes Mortalitätsrisiko bei höherer Serumharnsäurekonzentration: [weibliche Patienten : HR 1,30 [1,14-1,49], $p \leq 0,001$; männliche Patienten: HR 1,39 [1,21-1,59], $p \leq 0,001$]. In der multivariaten Cox-Regression-Analyse konnte demonstriert werden, dass die Harnsäure eine unabhängige, signifikante positive Assoziation zur Gesamtmortalität bei Patienten mit KHK mit einem HR von 1,23 [1,11-1,36], $p < 0,001$ besitzt.

In unserer prospektiven Beobachtungsstudie mit KHK Patienten identifizierten wir die Harnsäure als einen unabhängigen Risikofaktor, obwohl die Einnahme von Diuretika in unserer Cox Regression Analyse ebenfalls getestet wurde. Sogar bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko (d.h. Patienten ohne Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidemie, Diabetes mellitus oder metabolisches Syndrom) fanden wir, dass ansteigende Harnsäurewerte einen Prädiktor für die Kardiovaskuläre- und die Gesamtmortalität darstellt. Diese Assoziation sogar in Niedrigrisikogruppen –

hier ist es unwahrscheinlich, dass sie sekundär durch andere Risikofaktoren verursacht werden - unterstützt die Rolle der Harnsäure als einen unabhängigen Risikofaktor der KHK.

7. Literaturverzeichnis

(1976). "Serum uric acid: its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease." J Chronic Dis **29**(9): 557-69.

Agamah ES, S. S., Webber LS, Berenson GS (1991). "Serum uric acid and its relation to cardiovascular disease risk factors in children and young adults from a biracial community: the Bogalusa Heart Study." J Lab Clin Med **118**(3):241-9.

Anisimov, V. E. (1978). "[Hyperuricemia and arteriosclerosis]." Klin Med (Mosk) **56**(1): 18-23.

Anisimov, V. E., V. V. Zheltukhina, et al. (1976). "[Uric acid content in coronary atherosclerosis and hypertensive disease]." Klin Med (Mosk) **54**(1): 29-32.

Anker, S. D., F. Leyva, et al. (1997). "Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure." Heart **78**(1): 39-43.

Beard, J. T. d. (1983). "Serum uric acid and coronary heart disease." Am Heart J **106**(2): 397-400.

Beaumont, V. (1967). "[Epidemiological survey on various factors in atherosclerosis. (Initial results 1963-1964). Uricemia]." Bull Inst Natl Sante Rech Med **22**(2): 255-63.

Bengtsson, C., L. Lapidus, et al. (1988). "Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden." Acta Med Scand **224**(6): 549-55.

Stefan Blankenberg, M. H. J. R., MD; Christoph Bickel et al. (2001) "Circulating Cell Adhesion Molecules and Death in Patients With Coronary Artery Disease." Circulation **104**:1336-1342.

Stefan Blankenberg, M. H. J. R., MD; Christoph Bickel, MD et al., (2001). "Cytomegalovirus Infection With Interleukin-6 Response Predicts Cardiac Mortality in Patients With Coronary Artery Disease." Circulation **103**:2915-2921.

Brand, F. N., D. L. McGee, et al. (1985). "Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study." Am J Epidemiol **121**(1): 11-8.

Cappuccio, F. P., P. Strazzullo, et al. (1996). "Increased proximal sodium reabsorption is associated with increased cardiovascular risk in men." J Hypertens **14**(7): 909-14.

Castelli, W. P. (1976). "CHD risk factors in the elderly." Hosp Pract **11**(10): 113-21.

Castelli, W. P. (1992). "Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham." Am J Cardiol **70**(19): 3H-9H.

Coniglio, R. I., E. Dahinten, et al. (1992). "[The prevalence of risk factors for coronary arteriosclerosis in the urban areas of the Argentine Patagonia. A multicenter study]." Medicina **52**(4): 320-32.

Culleton, B. F., M. G. Larson, et al. (1999). "Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study [see comments]." Ann Intern Med **131**(1): 7-13.

De Scheerder, I. K., A. M. van de Kraay, et al. (1991). "Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation." Am J Cardiol **68**(4): 392-5.

Di Matteo, J. and G. Fleury (1974). "[The risk factors of coronary disease]." Rev Prat **24**(55): 5059-60, 5065-6, 5069-71.

Duthie, G. G., J. R. Arthur, et al. (1993). "Cigarette smoking, antioxidants, lipid peroxidation, and coronary heart disease." Ann N Y Acad Sci **686**: 120-9.

Eastwood, M. R. and H. Trevelyan (1971). "Stress and coronary heart disease." J Psychosom Res **15**(3): 289-92.

Emmerson B.T., R. G. P. (1975). "An evaluation of the pathogenesis of the gouty kidney." Editorial. Kidney int. **8** **65**.

Emmerson, B. T. (1975). "Hyperuricaemia, to treat or not?" Drugs **9** **141**.

Emmerson, B. T. (1979). "Atherosclerosis and urate metabolism." Aust N Z J Med **9**(4): 451-4.

Espinola-Klein, C., H. J. Rupprecht, et al. (2000). "Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, or herpes simplex virus infection?" Stroke **31**(9): 2127-33.

Fang, J. and M. H. Alderman (2000). "Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey." Jama **283**(18): 2404-10.

Fessel, W. J. (1980). "High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity." Am J Med **68**(3): 401-4.

Franse LV, P. M., Di Bari M, Shorr RI, Wan JY, Somes GW, Applegate WB (2000). "Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program." J Hypertens **18**(8) **1149-54**.

Freedman, D. S., D. F. Williamson, et al. (1995). "Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study." Am J Epidemiol **141**(7): 637-44.

- Friedman, M., S. O. Byers, et al. (1970). "Coronary-prone individuals (type A behavior pattern. Some biochemical characteristics." Jama **212**(6): 1030-7.
- Frohlich, E. D. (1993). "Uric acid. A risk factor for coronary heart disease." Jama **270**(3): 378-9.
- Garrod, A. B. (1853). "Nature and treatment of gout and rheumatic gout." 2. Aufl. London.
- Gertler MM, G. S., Levine SM. (1951). "Serum uric acid in relation to age and physique in health and coronary heart disease." Ann Intern Med. **34**: 1421-31.
- Ginsberg (1977). "Release of platelet constituents by monosodium urate crystals." J Clin Invest **60**:999-1007.
- Greling, H. (1975). "Biochemische Grundlagen der Hyperurikämie und ihre klinisch-chemische Diagnostik." Therapiewoche **25** 4358.
- Gröbner., W. (1990). "Hyperurikämie und Gicht." Ernährungsmedizin, Thieme Verlag **360-366**.
- Gröbner, W., I. Walter-Sack (1993). "Gichttherapeutika; Physiologische Grundlagen, Klinik und Pharmakologie." Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Hanzlik, J., J. Tomaszewski, et al. (1990). "[Risk factors of coronary artery disease in males during a 3 year follow up based on a cohort study in a selected region of Lublin]." Kardiologia Pol **33**(4): 250-5.
- Iribarren, C., A. R. Folsom, et al. (1996). "Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities." Ann Epidemiol **6**(4): 331-40.
- Jacobs, D. (1977). "Hyperuricemia as a risk factor in coronary heart disease." Adv Exp Med Biol: 231-7.
- Johnson WD, K. K., Brenowitz JB (1991). "A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery." Am Heart J **121**: 20-24.
- Jossa, F., E. Farinero, et al. (1994). "Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study." J Hum Hypertens **8**(9): 677-81.
- Kannel, W. B. (1987). "Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study." Am Heart J **114**(2): 413-9.
- Klein, R., B. E. Klein, et al. (1973). "Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia." Arch Intern Med **132**(3): 401-10.
- Klemens H. U, v. L. o. M. P., Borner K. (1975). "Harnsäurekonzentration im Serum bei verschiedenen Hyperlipoproteinämietypen, Herzinfarkt und Gicht." Klin. Wschr. **53** 369.

- Lai SW, L. T., Li CI, Tan CK, Ng KC, Lai MM, Liu CS, Lin CC (1999). "Association between serum uric acid and cardiovascular risk factors among elderly people in Taiwan." Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih **15(12):686-90**.
- Lee, J., D. Sparrow, et al. (1995). "Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study." Am J Epidemiol **142(3)**: 288-94.
- Lehto, S., L. Niskanen, et al. (1998). "Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus." Stroke **29(3)**: 635-9.
- Levine, W., A. R. Dyer, et al. (1989). "Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry." J Clin Epidemiol **42(3)**: 257-67.
- Leyva, F., S. Anker, et al. (1997). "Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure." Eur Heart J **18(5)**: 858-65.
- Leyva, F., I. F. Godsland, et al. (1998). "Factors of the metabolic syndrome: baseline interrelationships in the first follow-up cohort of the HDDRISC Study (HDDRISC-1). Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort." Arterioscler Thromb Vasc Biol **18(2)**: 208-14.
- Liese AD, H. H., Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U (1999). "Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases." Epidemiology **10(4):391-7**.
- London, M. and M. Hums (1967). "Distribution patterns of uric acid in coronary artery disease." Clin Chem **13(2)**: 132-41.
- Longo-Mbenza, B., E. L. Luila, et al. (1999). "Is hyperuricemia a risk factor of stroke and coronary heart disease among Africans?" Int J Cardiol **71(1)**: 17-22.
- Matias-Guiu, J., J. Alvarez, et al. (1990). "Ischemic stroke in young adults. II. Analysis of risk factors in the etiological subgroups." Acta Neurol Scand **81(4)**: 314-7.
- Matzkies F., F. H. F., Trinczek H., Berg G. (1975). "Gicht, klinische, klinisch-chemische und röntgenologische Befunde." Fortschr. Med **93**, **909**.
- Mertz, D. P. (1973). "Gicht." 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1973.
- Mertz, D. P. (1974). "Epidemiologie und Biochemie des Risikofaktors Gicht." Münch. med. Wschr **116** **349**.
- Mertz, D. P. (1993). "Gicht." Thieme 6. Aufl.

- Moriarty, J. T., A. R. Folsom, et al. (2000). "Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." Ann Epidemiol **10**(3): 136-43.
- Moriarty, J. T., A. R. Folsom, et al. (2000). "Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [In Process Citation]." Ann Epidemiol **10**(3): 136-43.
- Newland, H. (1975). "Hyperuricemia in coronary, cerebral and peripheral arterial disease: an explanation." Med Hypotheses **1**(4): 152-5.
- Nieto, F. J., C. Iribarren, et al. (2000). "Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis?" Atherosclerosis **148**(1): 131-9.
- Persky, V. W., A. R. Dyer, et al. (1979). "Uric acid: a risk factor for coronary heart disease?" Circulation **59**(5): 969-77.
- Rathmann, W., H. Hauner, et al. (1993). "Association of elevated serum uric acid with coronary heart disease in diabetes mellitus." Diabete Metab **19**(1): 159-66.
- Reißzahn J, S. M. (2000). "Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey." JAMA **283**(18):2404-10.
- Reunanen, A., H. Takkunen, et al. (1982). "Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality." Acta Med Scand Suppl **668**: 49-59.
- Ross, R. "The pathogenesis of atherosclerosis - an update." 1999 N Engl J Med **340**:115-126
- Rupprecht Hans J., MD; Stefan Blankenberg, MD; Christoph Bickel, MD; et al. (2001). "Impact of Viral and Bacterial Infectious Burden on Long-Term Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease." Circulation **104**:25-31.
- Schettler, G., E. Nussel, et al. (1978). "Epidemiological research in Western Europe. pp. 101-8." In: Hauss WH, et al., ed. International symposium: State of prevention and therapy in human arteriosclerosis and in animal models. Opladen, Westdeutscher Verlag.
- B.C. Simon, A. K. (2000). "Risikofaktoren und protektive Faktoren der koronaren Herzerkrankung." Abteilung Kardiologie der Klinik für Innere Medizin, Herzzentrum der Philipps-Universität Marburg **5**. Kardiologiebrief.
- Stadtrat MH, C. H., Madhavan S, Kivlighn S (1999). "Serum Harnsäure und Cardiovascular Ereignisse in erfolgreich behandeltem Hypertensive Patienten." Hypertonie **34** (1): **144-50**.
- Thannhauser, S. J. (1956). "Über die Pathogenese der Gicht." Dtsch. med. Wschr. **81** **492**.

Torun, M., S. Yardim, et al. (1998). "Serum uric acid levels in cardiovascular diseases." J Clin Pharm Ther **23**(1): 25-9.

Vasquez-Vivar J, S. A., Junqueira VB, Augusto O. (1996). "Peroxynitrite-mediated formation of free radicals in human plasma." Biochem J. **314**:869-76.

Wannamethee, S. G. (1999). "Is serum uric acid a risk factor for coronary heart disease?" J Hum Hypertens **13**(3): 153-6.

Wannamethee, S. G., A. G. Shaper, et al. (1997). "Serum urate and the risk of major coronary heart disease events." Heart **78**(2): 147-53.

Wilson, P. W., R. B. D'Agostino, et al. (1998). "Prediction of coronary heart disease using risk factor categories [see comments]." Circulation **97**(18): 1837-47.

Wolfram, G. (1992). "Das moderne Konzept der Ernährung bei Gicht." Akt. Ernähr. Med. 17(24).

Woo J, S. R., Cockram C, Lau E, Chan A (1994). "Association between serum uric acid and some cardiovascular risk factors in a Chinese population." Postgrad Med J **70**(825):486-91.

Zöllner, N., A. Griebisch, W. Gröbner: (1972). "Einfluß verschiedener Purine auf den Harnsäurestoffwechsel." Ernähr.-Umsch. 3 79.

Zöllner, N. (1960). "Moderne Gichtprobleme. Ergebn. inn. Med." Kinderheilk. 14 **321**.

Zuo, M., H. Nishio, et al. (2000). "The C677T mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene increases serum uric acid in elderly men." J Hum Genet 45(4): 257-62.