

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

European Society of Hypertension

Scientific Newsletter: Update on

Hypertension

Berbari JAE

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2013; 17

(2), 79-83

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2010; 11: Nr. 49*



The Role of Uric Acid in Hypertension, Cardiovascular Events, and Chronic Kidney Disease

Die Rolle der Harnsäure bei Hypertonie, kardiovaskulären Ereignissen und chronischen Nierenerkrankungen

J. A. E. Barbari

American University of Beirut, Beirut, Lebanon

■ Einleitung

Die Bedeutung erhöhter Harnsäurespiegel als Ursache der Gicht wurde zu Beginn des 19. Jahrhunderts von Mahomed und Garrod entdeckt [1]. In der Folge wurde der Hyperurikämie auch eine kausale Rolle für diverse Herz- und Nierenerkrankungen, Hypertonie und Arteriosklerose zugeschrieben. Prospektive Studien aus den 1990er-Jahren konnten dies nicht bestätigen [2]. Indessen weisen zahlreiche, neuere klinische und epidemiologische Studien überzeugend auf eine positive Assoziation zwischen Serum-Harnsäure und kardiovaskulären Ereignissen (CVD) in der Allgemeinbevölkerung und besonders bei Hypertonikern hin.

■ Definition der Serum-Harnsäurespiegel

Während der Kindheit sind die Serum-Harnsäurewerte bei Buben und Mädchen ähnlich. In der Adoleszenz tritt jedoch ein Geschlechtsunterschied auf. Bei gesunden erwachsenen Männern übersteigen die Serum-Harnsäurespiegel die von Frauen im reproduktionsfähigen Alter aufgrund einer gesteigerten renalen Harnsäure-Clearance durch Östrogene [3]. Nach der Menopause steigen die Serum-Harnsäurewerte bei gesunden Frauen an und nähern sich denen von gesunden Männern im vergleichbaren Alter. Bei postmenopausalen Frauen verursacht die Behandlung mit Hormonersatztherapie einen geringeren Anstieg der Serum-Harnsäurewerte [4].

Serumspiegel können erheblich variieren als Folge von Faktoren, die die Produktion oder die Ausscheidung von Harnsäure über den Urin verändern. Ernährung mit hohen Purin- oder Proteinanteilen, Alkoholkonsum, hoher Zellumsatz oder enzymatische Defekte des Purinmetabolismus verstärken die Bildung, während eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder die Verabreichung von Diuretika (wie z. B. Thiaziden) die Ausscheidung der Harnsäure über den Urin mindert. Als Ergebnis sind die Serum-Harnsäurewerte erhöht. Auf der anderen Seite reduzieren Medikamente, die in

den Purinmetabolismus eingreifen oder eine gesteigerte Harnexkretion fördern, den Serum-Harnsäurespiegel.

Hyperurikämie wird gewöhnlich definiert als Wert > 6,5–7 mg/dl bei Männern und > 6 mg/dl bei Frauen [3].

■ Homöostase der Harnsäure

Die Harnsäure (7,9-Dihydro-1H-Purin-2,6,8(3H)-Trion) ist ein Hauptmetabolit von Purin-Nukleotiden. Bei den meisten Säugetieren werden durch einen Enzymkomplex Purin-Nukleotide zu Xanthin oder Hypoxanthin abgebaut.

Im Gegenzug werden Xanthin und Hypoxanthin durch Xanthin-Dehydrogenase oder Urat-Synthetase zu Harnsäure und durch Urat-Oxidase (ein hepatisch abgeleitetes Enzym) zu Allantoin metabolisiert und durch, das im Harn gut löslich ist [5].

Während des Miozäns (vor ca. 20–25 Millionen Jahren) fanden 2 parallele, aber wesentliche Mutationen während der Primatenevolution statt, die das Urikase-Gen non-funktionell machten, was die weitere Oxidation von Harnsäure zu Allantoin beim Menschen verhindert [5].

Daraus resultiert, dass die Serum-Harnsäurewerte beim Menschen und bei den Großaffen höher sind als bei anderen Säugetieren.

Die Harnsäure ist eine schwache, geruchlose organische Säure. Ihre Löslichkeit ist schwach im sauren pH-Bereich, wird aber stark verbessert bei einem hohen pH-Wert, wobei sie in Urat und ein Hydrogenion zerfällt: Harnsäure → Urat + H⁺.

Bei einem normalen pH-Wert von 7,4 ist diese Reaktion nach rechts verlagert. Als Resultat zirkuliert die meiste Harnsäure als Urat-Anionen. Gesunde Menschen haben Serum-Uratkonzentrationen, die sich dem theoretischen Limit der Löslichkeit von Urat im Plasma annähern (ca. 6,8 mg/dl) und scheiden Urin aus, der im Hinblick auf Harnsäure übersättigt ist.

Harnsäure wird normalerweise nicht aufgenommen. Sie wird in der Leber durch Abbau von endogen synthetisierten und aus der Nahrung stammenden Purinbestandteilen produziert.

* Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der European Society of Hypertension, redigiert von Richard Gmeiner und Jörg Slany

Nahrungsaufnahme ist eine bedeutende Quelle für Urat-Vorstufen [6].

Der normale erwachsene Mann weist eine Gesamt-Körperuratsmenge von 1200 mg auf, was dem doppelten Wert von Frauen entspricht. Serum-Uratwerte reflektieren die Netto-Balance zwischen der konstanten Produktion und Exkretion. Urat wird nicht in menschlichen Geweben abgebaut. Um die Homöostase zu erhalten, wird Urat von den Nieren und dem Gastrointestinaltrakt eliminiert [5].

Die renale Urat-Exkretion ist für ca. $\frac{2}{3}$ des Gesamtumsatzes von Harnsäure verantwortlich. Vier Prozesse sind in den renalen Umgang mit Urat involviert: (1) glomeruläre Filtration, (2) präsekretorische tubuläre Reabsorption, (3) tubuläre Sekretion und (4) postsekretorische Reabsorption. Tubuläre Reabsorptions- und Sekretionsmechanismen werden vermittelt durch einen Urat-Anionen-Austauscher und einen spannungs-sensiblen Uratkanal [5].

Unter normalen Bedingungen wird Urat frei am Glomerulus gefiltert, da nur 5 % an Plasmaproteine gebunden sind. Die glomeruläre Filtration macht nur 7–12 % der ausgeschiedenen Uratmenge aus. Nach glomerulärer Filtration macht die Harnsäure eine sowohl prä- als auch postsekretorische Reabsorption durch und eine Sekretion in den proximalen Tubulusschlingen. Eine unvollständige postsekretorische Reabsorption trägt am stärksten zur Harnausscheidung von Harnsäure bei [5].

Das verbleibende Drittel der Uratmenge wird durch den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden. Urat dringt durch passive Diffusion in den Darm ein, wo es durch Darmbakterien vollständig abgebaut wird; nur eine geringe Menge wird über den Stuhl ausgeschieden [5].

Eine anhaltende Hyperurikämie kann entweder aus einer verringerten renalen Exkretion oder aus einer exzessiven Überproduktion von Harnsäure entstehen. Bei 85–90 % der Individuen trägt eine reduzierte Ausscheidung von Harnsäure durch die Nieren zu erhöhten Serum-Harnsäurewerten bei [7].

■ Biologische Effekte von Harnsäure

Mehrere pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert, die Serum-Harnsäure und kardiovaskulären Schaden auf zellulärem und Gewebeniveau verbinden. Lösliche Harnsäure (Urat) ist kein inaktives Molekül, sondern es besitzt mehrere biologische Eigenschaften, die entweder nützlich oder schädlich sein können [5].

Antioxidative Eigenschaften

Eine der nützlichen Eigenschaften von Urat ist seine Fähigkeit, als wässriges Antioxidans zu fungieren. Zusammen mit Ascorbat könnte Urat eines der wichtigsten Antioxidantien im Plasma sein, das mit einer Vielzahl von Oxidantien reagiert. Im Besonderen blockiert es durch reinigende Superoxid-Anionen die Reaktion von Superoxid mit Stickoxid und verhindert die Bildung von Peroxynitrit, das ein für Zellen sehr toxisches Produkt ist [8, 9].

Harnsäure kann auch den Abbau von extrazellulärer Superoxid-Dismutase (SOD3) verhindern, einem extrazellulären

Enzym, das für die Blockade der Reaktion und Inaktivierung von Stickoxid durch Superoxid-Anionen entscheidend ist [5].

Es wurde postuliert, dass die Fähigkeit von Urat, mit Oxidantien zu reagieren, ein Versuch des Organismus sein könnte, die Integrität und Funktion von vaskulären Zellen in Situationen aufrechtzuerhalten, die mit oxidativem Stress in Zusammenhang stehen [5].

Schädliche Effekte

Im Gegensatz zu seinen nützlichen Eigenschaften wurde für Harnsäure auch gezeigt, dass sie eine breite Facette von schädlichen Effekten auf vaskuläre Zellen hat.

Endotheliale Dysfunktion

Harnsäure kann zur endothelialen Dysfunktion beitragen. Infusionen von Harnsäure beeinträchtigen die acetylcholin-induzierte Vasodilatation im Unterarm von gesunden Probanden, was eine gestörte endotheliale Stickstofffreisetzung dokumentiert. In Tierexperimenten hemmt milde Hyperurikämie das NO-System in der Niere [10].

Der Mechanismus, durch den Harnsäure die endotheliale Funktion schädigt, kann unter bestimmten Voraussetzungen mit einer prooxidativen Wirkung zusammenhängen.

Proliferation von glatten vaskulären Muskelzellen

Harnsäure stimuliert auch die Zunahme von glatten vaskulären Muskelzellen durch Aktivierung von intrazellulären Proteinmechanismen, die über proliferative und proinflammatorische Phänotypen Wachstumsfaktoren, vasokonstriktive und proinflammatorische Moleküle produzieren [11].

■ Pathophysiologische Bedeutung der Hyperurikämie

Epidemiologische Studien haben über eine Beziehung zwischen Serum-Harnsäure und einem breiten Spektrum von kardiovaskulären Erkrankungen („cardiovascular disease“ [CVD]) berichtet [12]. Diese Beziehung beschränkt sich nicht nur auf erhöhte Serum-Harnsäurewerte, sondern auch auf Harnsäurewerte innerhalb des hochnormalen Bereichs [3].

■ Hypertonie

Hyperurikämie ist sehr häufig bei Hypertonie. Sie wurde für 25–40 % der unbehandelten Hypertoniker berichtet, für 50 % aller mit Diuretika behandelten Hypertoniker und für > 80 % derjenigen mit maligner Hypertonie [3]. Die hohen Serum-Harnsäurewerte bei Hypertonie wurden verschiedenen Mechanismen zugeschrieben: (1) Der reduzierte renale Blutfluss, der oft Hypertonie begleitet, stimuliert die Urat-Reabsorption im proximalen Tubulus [3]. (2) Die hypertensive Mikroangiopathie führt durch lokale Ischämie des Gewebes zur Freisetzung von Laktat, das die Urat-Sekretion im proximalen Tubulus blockiert und die Harnsäuresynthese steigert [13]. Die Gewebeischämie verursacht ATP-Abbau zu Adenosin und Xanthin-Oxidase. Sowohl gesteigertes Xanthin als auch Xanthin-Oxidase steigern die Bildung von Harnsäure und Oxidantien (O_2^-). (3) Können zusätzliche Faktoren zur Hyperurikämie bei der Hypertonie beitragen, wie z. B. Alkoholkonsum, Bleivergiftung und Diuretika-Einnahme.

Während der vergangenen Jahre haben verschiedene klinische und experimentelle Studien gezeigt, dass Harnsäure ein wichtiger Faktor in der Entwicklung der primären Hypertonie sein könnte.

Pathophysiologische Mechanismen, durch die hohe Werte von Harnsäure zur Hypertonie führen können, sind in experimentellen Tierstudien erklärt worden. Ratten, die durch Oxonsäure (einen Urikasehemmer) hyperurikämisch werden, entwickeln innerhalb einiger Wochen eine Hypertonie [14]. Ursache der Blutdruckerhöhung war die systemische und renale Vasokonstriktion durch Aktivierung des RAS und durch eine Reduktion der endothelialen NO-Werte [14]. Die renalen Arteriolen sind strukturell normal, aber kontrahiert, was zu einer Verschlechterung des renalen Plasmaflusses führt [14]. In frühen Stadien verhindert die Kontrolle der Hyperurikämie durch Allopurinol, einen Xanthin-Oxidasehemmer, oder eine urikosurische Substanz den Blutdruckanstieg oder kehrt diesen um und wird in Verbindung gebracht mit der Aufhebung der gestörten endokrinen Situation [14].

Bei andauernder (chronischer) Hyperurikämie wird die Hypertonie mit der Entwicklung einer präglomerulären Arteriopathie und einer tubulointerstitiellen Erkrankung in Verbindung gebracht, die an die klassischen Läsionen einer primären Hypertonie erinnern [15]. Die Kontrolle der Hypertonie durch Diuretika verhindert nicht die Entwicklung einer mikrovaskulären Erkrankung. Diese Beobachtungen weisen in Zusammenhang mit den direkten Aktivitäten der Harnsäure auf endotheliale und vaskuläre glatte Muskelzellen darauf hin, dass Harnsäure eine mikrovaskuläre Erkrankung unabhängig von einer Hypertonie induzieren könnte [15]. In diesem Stadium wird die Hypertonie salzsensibel und kann durch Salzbeschränkung gebessert werden. Dagegen kehrt das Vorenthalten einer Urikasehemmertherapie nicht die Blutdruckerhöhung um [15] [Anmerkung J. Slany: Diese Aussage bezieht sich auf Rattenexperimente].

Beim Menschen wurde der Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und Hypertonie in verschiedenen Studien untersucht. Bei neu mit Hypertonie diagnostizierten Kindern war die Serum-Harnsäure hoch korreliert mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck [16]. Die Framingham Heart Study zeigte, dass Hyperurikämie dem Auftreten von Hypertonie mit einer Odds Ratio von 1,17 je Anstieg der Serum-Harnsäure um 1,3 mg/dl vorausging [17]. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT) berichtet. Bei normotensiven Männern ohne Metabolisches Syndrom wurde Hyperurikämie, definiert als Serum-Harnsäure > 7 mg/dl, in Verbindung gebracht mit einem um 80 % erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie unabhängig von Basis-Blutdruckmessungen, Lipidprofil, Proteinurie oder renaler Funktion [18].

Hingegen sagte der Harnsäurespiegel in einer Studie an Personen > 60 Jahre die Entwicklung einer Hypertonie nicht vorher [19].

Die Hyperurikämie ist – zumindest bei Jugendlichen – häufiger bei primärer als bei sekundärer Hypertonie [20]. In einer Studie wurden erhöhte Harnsäurewerte (> 5,5 mg/dl) bei fast 90 % der Jugendlichen mit essenzieller Hypertonie beobach-

tet, während die Harnsäurewerte signifikant niedriger waren bei denjenigen mit sekundärer Hypertonie oder Weißkittelhypertonie. Die Stärke der Beziehung zwischen Harnsäurewert und Hypertonie nahm mit steigendem Patientenalter und Dauer der Hypertonie ab, als Hinweis darauf, dass die Harnsäure eher ein pathogenetischer Faktor bei jüngeren Personen mit frühem Hypertoniebeginn sein könnte [3]. Hyperurikämie ist auch häufig bei Erwachsenen mit Prähypertonie, vor allem wenn eine Mikroalbuminurie vorhanden ist [21].

Vorläufige klinische Studien unterstützen die Rolle der Harnsäure in der Pathogenese einer früh auftretenden primären Hypertonie. In einer doppelblinden placebokontrollierten Cross-over-Studie, durchgeführt an 30 Jugendlichen mit Hypertonie und Hyperurikämie, war die Behandlung mit Allopurinol mit einem signifikanten Absinken des Ordinationsblutdrucks und des ambulanten Blutdrucks assoziiert; die Reduktion war vergleichbar mit der mit üblichen Antihypertensiva erreichbaren [18]. Patienten, bei denen die Harnsäurewerte auf < 5 mg/dl (300 µmol/l) unter Allopurinol-Therapie sanken, erreichten in 86 % einen normalen Blutdruck verglichen mit 3 % in der Placebophase der Studie [22].

■ Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD)

Kontroversiell wird diskutiert, ob die Harnsäure in der Entwicklung einer CVD eine kausale Rolle spielt oder ob sie einfach ein Marker für traditionelle Risikofaktoren ist.

Rezente Berichte aus der Framingham Heart Study und der „Atherosclerotic Risk In Communities“- (ARIC-) Studie, die zusammen > 200.000 Männer und Frauen umfassen, fanden keinen Zusammenhang zwischen Serum-Harnsäure und CVD in multivariaten Modellen [23]. Im Gegensatz dazu haben andere rezente Studien eine unabhängige Assoziation von Harnsäure mit CVD dokumentiert. In einer Gruppe von gut eingestellten Hypertonikern war die CVD-Inzidenz signifikant assoziiert mit der Serum-Harnsäure auch bei Kontrolle anderer bekannter CVD-Faktoren, darunter Serum-Kreatinin, Body-Mass-Index (BMI) und Diuretikaeseinsatz [24]. Trotz Blutdruckkontrolle stiegen die Serum-Harnsäurewerte während der Behandlung an und waren signifikant und direkt assoziiert mit kardiovaskulären Ereignissen [24].

In der populationsbasierten NHANES I Epidemiologic Follow Up Study war die Hazard Ratio für jeden Anstieg der Harnsäure von 59,5 µmol/l (1 mg/dl) für CVD-Mortalität und ischämische Herzerkrankung 1,09 und 1,17 für Männer bzw. 1,26 und 1,3 für Frauen. Die Ergebnisse der LIFE-Studie boten zusätzlichen Rückhalt für eine Assoziation zwischen Basis-Harnsäure und einem erhöhten Risiko für CVD-Ereignisse [25]. Eine Abschwächung des Anstieges der Serum-Harnsäure durch Losartan über 4,8 Jahre reduzierte CVD-Ereignisse in dieser Hochrisikopopulation.

■ Chronische Nierenerkrankungen

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“ [CKD]) besteht häufig eine Hyperurikämie; dies spricht für eine reduzierte Effizienz der Harnsäureausscheidung (Hypourikosurie).

Die Rolle der Harnsäure bei der Aktivierung und beim Fortschreiten der CKD bleibt kontroversiell. Rezente epidemiologische und experimentelle Evidenz deutet auf eine Rolle der Harnsäure nicht nur als Marker für eine reduzierte Nierenfunktion, sondern auch als kausaler Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortschreiten einer Nierenerkrankung hin.

In experimentellen Studien verursachte durch Oxonsäure induzierte Hyperurikämie bei Ratten die langsame Entwicklung von Albuminurie, präglomerulärer Arteriopathie, Glomerulosklerose und einer tubulointerstitiellen Erkrankung [14]. Die Kontrolle der Hyperurikämie mit hypourikosurischen Substanzen verhinderte bei diesen Tieren renale mikrovaskuläre und histopathologische Veränderungen und erhielt die Nierenfunktion [14].

Mehrere epidemiologische Übersichtsarbeiten und prospektive Studien haben eine Assoziation zwischen Hyperurikämie und dem Risiko einer neu auftretenden Nierenerkrankung dokumentiert. In der „Okinawa General Health Maintenance Association“-Studie, die 6400 japanische Teilnehmer mit initial normaler Nierenfunktion umfasste, waren Harnsäurewerte > 8 mg/dl verbunden mit einem 2,9- bzw. 10-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CKD (definiert als Serum-Kreatininwerte $> 1,4$ mg/dl bei Männern und $> 1,2$ mg/dl bei Frauen) innerhalb von 2 Jahren [26]. Das Verhältnis zwischen Serum-Harnsäurewerten und dem Auftreten einer Nierenerkrankung (definiert als GFR-Abnahme ≥ 15 ml/Min./ $1,73$ m² mit einer finalen GFR < 60 ml/Min./ $1,73$ m²) wurde auch bei > 13.000 Teilnehmern mit intakter Nierenfunktion in 2 gemeinschaftsbasierten Kohorten beurteilt. Während eines Follow-up-Zeitraums von 8,5 Jahren war jeder zu Beginn um 1 mg/dl höhere Harnsäurewert verbunden mit einem ca. 10%igen Anstieg des Risikos für eine Nierenerkrankung in multivariat adjustierten Modellen.

Eine Dauertherapie mit Diuretika gilt als weiterer möglicher Risikofaktor für eine CKD durch Hyperurikämie. Der Einsatz von Diuretika in der Syst-Eur-, Shep-, INSIGHT- und ALLHAT-Studie war – verglichen mit anderen Antihypertensiva – mit einer rascheren Verschlechterung der Nierenfunktion verbunden [3]. Eine randomisierte Studie an 54 hyperurikämischen Patienten mit CKD im Stadium 3 oder 4 verglich die Behandlung mit Allopurinol mit Placebo über den Zeitraum eines Jahres; Allopurinol reduzierte den Harnsäurespiegel signifikant und verzögerte das Fortschreiten der Niereninsuffizienz (definiert als Anstieg des Serum-Kreatininwerts auf > 40 % des Basiswerts oder Notwendigkeit einer Ersatztherapie) [27]. Diese interessanten Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass die Hyperurikämie bei CKD nephrotisch sein und das Fortschreiten zur Nierenerkrankung im Endstadium („end-stage renal disease“ [ESRD]) beschleunigen könnte.

Im Gegensatz dazu konnten 2 andere Studien die Beziehung zwischen Serum-Harnsäurewerten und CKD nicht beweisen. In einer getrennten Analyse von 5800 Teilnehmern aus der Cardiovascular Health Study (CHS) fand sich keine Verbindung zwischen Serum-Harnsäurewerten und dem Auftreten einer CKD, definiert als eGFR < 60 ml/Min./ $1,73$ m². Ebenfalls war die Hyperurikämie in einer Kohorte von Patienten

mit hauptsächlich nichtdiabetischen CKD-Stadien 3–4 kein unabhängiger Prädiktor für das Fortschreiten zur ESRD [28].

Ob eine Gichtnephropathie oder die chronische Urat-Nephropathie (durch Ablagerung von Harnsäure im Nierenparenchym) als spezifische Entität existiert, bleibt unklar, ist aber eher unwahrscheinlich. Vor dem Aufkommen der hypourikosurischen Therapie wiesen Gichtpatienten eine CKD (Albuminurie, eingeschränkte Nierenfunktion), Hypertonie und histologische renale Läsionen auf, die Arteriosklerose, Glomerulosklerose und interstitielle Läsionen in den Tubuli mit oder ohne unregelmäßig lokalisierte Ablagerung von Harnsäurekristallen in der äußeren Medulla umfassten; sie wurden der koexistenten Hypertonie zugeschrieben und dem Alter unabhängig von Kristallablagerungen [3].

■ Fruktoseaufnahme, Metabolisches Syndrom und Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen

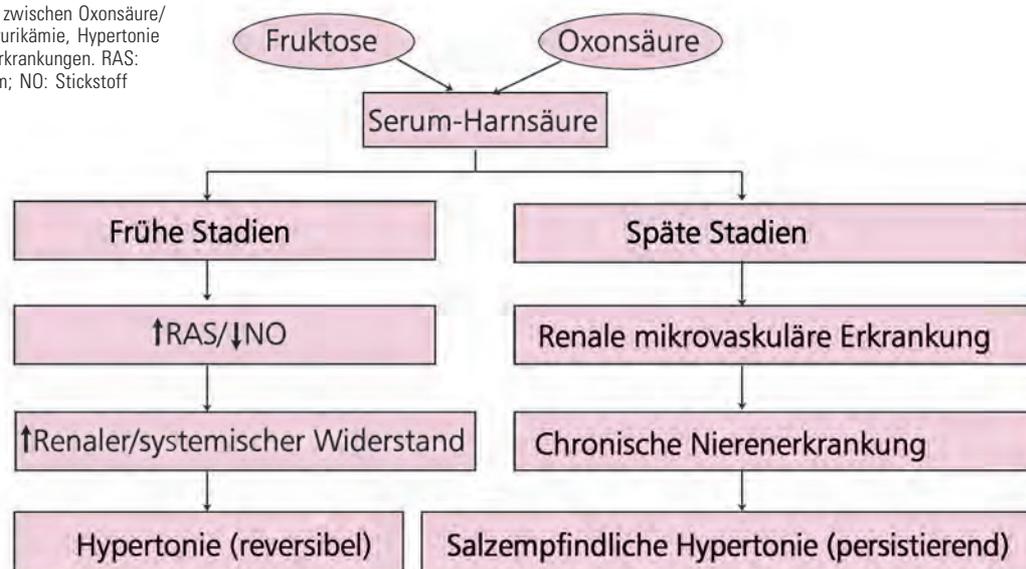
In den vergangenen Dekaden haben Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und Metabolisches Syndrom zugenommen; auch die Harnsäurespiegel im Serum stiegen an. Diese Beobachtungen wurden mit einer ausgeprägten Zunahme des Fruktosekonsums in Verbindung gebracht. Fruktose ist ein Isomer der Dextrose, das aus Maissirup synthetisiert und derzeit als bevorzugtes Süßungsmittel gegenüber der natürlich vorkommenden Sukrose eingesetzt wird [29]. Fruktose ist einzigartig unter den Zuckerarten, da sie schnell eine ATP-Depletion verursacht und die Bildung und die Freisetzung von Harnsäure beschleunigt.

Experimentelle Beobachtungen unterstützen die Verbindung zwischen Fruktoseaufnahme, Hyperurikämie und Hypertonie. Mit Fruktose gefütterte Ratten entwickeln Hyperurikämie, Hypertonie, das „Metabolic-Like Syndrome“ und renale hämodynamische und histologische Veränderungen, die den bei Hyperurikämie beobachteten sehr ähnlich sind [3]. Eine Kontrolle der Hyperurikämie mit Xanthin-Oxidasehemmern verhinderte bei diesen Ratten teilweise diese Veränderungen (Abb. 1).

In ähnlicher Weise haben epidemiologische Studien die Fruktoseaufnahme mit einer gesteigerten Prävalenz von Hyperurikämie, Fettleibigkeit, Hypertonie und CKD in Verbindung gebracht – diese Merkmale sind dem Metabolischen Syndrom gemeinsam. Gute Argumente bringen die Fruktoseaufnahme mit der Hyperurikämie und einer gesteigerten Inzidenz von Gicht in Verbindung [30]. Es ist jedoch unklar, ob der Fruktosekonsum kausal mit dem Auftreten von Hypertonie und CKD in Verbindung steht. Höhere Serum-Uratwerte steigern zwar das Risiko für Hypertonie bei jüngeren Personen, mehrere Publikationen betrachten jedoch die Harnsäure nur als Marker für das Hypertonierisiko [31]. Große prospektive Studien an Männern und Frauen fanden keine Assoziation zwischen Fruktoseaufnahme und dem Risiko für das Auftreten einer Hypertonie [31].

Eine Assoziation zwischen Fruktoseaufnahme, Hyperurikämie, Albuminurie und chronischer Nierenerkrankung wur-

Abbildung 1: Beziehung zwischen Oxonsäure/fruktoseinduzierter Hyperurikämie, Hypertonie und chronischen Nierenerkrankungen. RAS: Renin-Angiotensin-System; NO: Stickstoff



de in verschiedenen Studien gut dokumentiert. Eine kausale Beziehung zwischen Fruktoseaufnahme und dem Auftreten einer CKD bleibt jedoch kontroversiell. Eine rezente Datenanalyse der Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study hat mögliche Antworten auf diese Fragen gefunden. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine gesteigerte Fruktoseaufnahme hauptsächlich bei Teilnehmern mit einer Serum-Harnsäure > 9 mg/dl mit einer höheren CKD-Prävalenz verbunden ist. Es fand sich jedoch kein Hinweis für ein häufigeres Auftreten einer CKD. Diese Daten werfen Zweifel auf bezüglich der Assoziation von Fruktoseaufnahme mit der Entwicklung von Hypertonie und chronischer Nierenerkrankung [32].

■ Schlussfolgerungen

Die Serum-Harnsäure, der Hauptmetabolit von Purin-Nukleotiden, ist ein jüngst erkannter Risikofaktor für Hypertonie, CVD und CKD und könnte als verbindende Noxe zwischen dem Metabolischen Syndrom und der damit verbundenen Nephropathie (die zunehmend häufig gefunden wird) fungieren.

Eine Reduktion erhöhter Serum-Harnsäurewerte kann die Hypertonie bei Jugendlichen mit neu aufgetretener Hypertonie umkehren und das Fortschreiten einer renalen Dysfunktion bei Patienten mit bestehender CKD verzögern.

Literatur:

- Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1879; 113: 399–401.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7–13.
- Feig DI, Rang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811–21.
- Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, et al. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet* 1999; 354: 650.
- Rafey MA, Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, et al. Uric acid transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 12: 511–6.
- Griebisch A, Zollner N. Effects of ribonucleotides given orally on uric acid production in man. *Adv Exp Med Biol* 1974; 41B: 443–9.
- Wyngaarden JB, Kelly WN. Gout and hyperuricemia. Grune and Straaton, New York, 1976.

- Simic MG, Jovanovic SV. Antioxidation mechanisms of uric acid. *J Am Chem Soc* 1989; 111: 5778–82.
- Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys* 2000; 376: 333–7.
- Warning WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function, in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 511.
- Rao GN, Corsen MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle proliferation by increasing platelet derived growth factor A- α expression. *J Biol Chem* 1991; 266: 8604–8.
- Kang DH, Seoh Y, Yoon KI. A possible link between hyperuricemia and systemic inflammatory reaction as a mechanism of endothelial dysfunction in chronic renal failure presented at American Society of Nephrology 35th Annual meeting and scientific exposition, October 30–November 4, 2002; Philadelphia. In: Program and abstracts 2002; 13: 466A (abstract).
- Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med* 1982; 307: 1598–602.
- Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: 991–7.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel cryptal independent mechanism. *Hypertens* 2001; 38: 1101–6.
- Alper AB Jr, Chen W, Yau L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure. The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34–8.
- Sundstrom J, Sullivan L, D'Astino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28–33.
- Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 298–303.
- Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk of incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 287–92.
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247–52.
- Lee JE, Kim YG, Choi YH, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47: 962–7.
- Feig DI, Soletsky RN, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure in adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 924–32.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1204–11.
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–50.
- Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65: 1041–9.
- Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24: 691–7.
- Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51–9.
- Chonchol M, Schlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 239–47.
- Cirillo P, Sato W, Reungjui S, et al. Uric acid, the metabolic syndrome and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S165–S168.
- Choi JW, Ford ES, Gao X, et al. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 109–16.
- Curhan GC, Forman JP. Sugar-sweetened beverages and chronic disease. *Kidney Int* 2010; 77: 569–70.
- Bombardieri AS, Derebail VK, Shohan DA, et al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia and kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 609–16.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)