

## - SCHLUSSBERICHT -

---

### ERNÄHRUNGSABHÄNGIGE SÄURELAST, BLUT-HARNSÄURESPIEGEL UND KALIUM-EXKRETION IM URIN ALS MARKER EINER GESUNDEN ERNÄHRUNG – BEDEUTUNG FÜR DEN BLUTDRUCK ERWACHSENER

---

**Förderkennzeichen: 2815HS006**

Laufzeit & Berichtszeitraum: November 2015 – April 2017

**Projektleitung:**

Prof. Dr. Thomas Remer  
DONALD Studie der Universität Bonn  
Heinstück 11  
44225 Dortmund  
Tel.: 0231 – 79 22 10 -43  
Fax.: 0231 – 71 15 81  
E-mail: [remer@uni-bonn.de](mailto:remer@uni-bonn.de)



**In Kooperation mit:**

Dr. Gert BM Mensink  
Robert Koch-Institut  
Abt. für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung  
General-Pape-Str. 62-66  
12101 Berlin



Wissenschaftler: Jonas Esche, Dr. Danika Krupp

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	3
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	4
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	5
<b>1 Ziele und Aufgabenstellung des Vorhabens</b> .....	6
1.1 Planung und Ablauf des Vorhabens.....	6
1.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde .....	9
<b>2 Material und Methoden</b> .....	11
2.1 Die DEGS Studie – Studienpopulation.....	11
2.2 Berechnung der potentiellen renalen Säurelast (PRAL) sowie Schätzung der Zufuhr von Harnsäureäquivalenten.....	13
2.3 Schätzung der Natrium- und Kaliumexkretion als Parameter der Natrium- und Kaliumzufuhr .....	15
2.4 Validierung der PRAL .....	15
2.5 Charakterisierung der Nierenfunktion .....	16
2.6 Statistische Analysen.....	18
<b>3 Ergebnisse</b> .....	19
3.1 Ausführliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse.....	19
3.1.1 Analyse des Zusammenhangs zwischen ernährungsabhängiger Säurebelastung und Blutdruck.....	19
3.1.2 Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen Harnsäurespiegeln und Blutdruckniveau .....	23
3.1.3 Analyse des Zusammenhangs zwischen ernährungsabhängiger Säurelast und Serumharnsäure.....	27
3.2 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse.....	34
<b>4 Zusammenfassung</b> .....	36
<b>5 Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen</b> .....	38
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	42

## **Abkürzungsverzeichnis**

BLS, Bundeslebensmittelschlüssel;

BMI, Body Mass Index;

DEGS, Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland;

FFQ, Food Frequency Questionnaire;

eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate;

KI, Konfidenzintervall;

MDRD, Modification of Diet in Renal Disease;

NVS, Nationale Verzehrsstudie;

OR, Odds Ratio;

PRAL, potential renal acid load;

RKI, Robert Koch Institut;

SAS, Statistical Analysis System

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Mediane (Q1, Q3) Geschlechts- und Altersgruppen-spezifischer Zufuhrmengen verschiedener Lebensmittelgruppen und Nahrungsinhaltsstoffe bei n=6788 Probanden des DEGS1-Untersuchungskollektivs.....	14
<b>Tabelle 2</b> Medianer Lebensmittelverzehr (Q1, Q3) in Quartilen der PRAL bei n=6788 Probanden des DEGS1-Untersuchungskollektivs.....	15
<b>Tabelle 3</b> Geschlechts- und Altersgruppen-stratifizierte Spearman-Korrelationen zwischen PRAL und PRAL-relevanten Lebensmittelgruppen sowie der aus Spontanurinen geschätzten Kaliumzufuhr und dem FFQ-basierten Kalium-Index bei n=6788 Probanden des DEGS1-Untersuchungskollektivs.....	17
<b>Tabelle 4</b> Kreuzklassifikationen für die Übereinstimmung zwischen PRAL und PRAL-relevanten Lebensmittelgruppen sowie der aus Spontanurinen geschätzten Kaliumzufuhr und dem FFQ-basierten Kalium-Index bei n=6788 Probanden des DEGS1-Untersuchungskollektivs.....	17
<b>Tabelle 5</b> Cystatin C (Median(Q1, Q3)) und Albuminurie ( $\geq 50$ mg/L, %) in Kategorien der geschätzten GFR im DEGS1-Untersuchungskollektiv .....	17
<b>Tabelle 6</b> Charakteristika des DEGS1-Untersuchungskollektivs (n=6788) in Quintilen der FFQ-basierten PRAL.....	21
<b>Tabelle 7</b> Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang zwischen PRAL, Kaliumindex und 24-h Kaliumexretion mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck.....	21
<b>Tabelle 8</b> Charakteristika des DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6788) stratifiziert nach Altersgruppe (<50J/ $\geq 50$ J).....	24
<b>Tabelle 9</b> Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und systolischem sowie diastolischem Blutdruck bei n=3050 DEGS1-Teilnehmern <50 Jahren und n=3738 Teilnehmern $\geq 50$ Jahren.....	24
<b>Tabelle 10</b> Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und systolischem sowie diastolischem Blutdruck bei n=4677 DEGS1-Teilnehmern ohne Einnahme von Antihypertensiva (n=2834 <50 Jahre, n=1843 $\geq 50$ Jahre).....	26
<b>Tabelle 11</b> Logistische Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und Hypertonie-Prävalenz im DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6765).....	26
<b>Tabelle 12</b> Deskriptive Charakteristika des DEGS1-Untersuchungskollektivs in geschlechtsbalancierten Quintilen der FFQ-basierten PRAL (n=6894).....	28

**Tabelle 13** Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang zwischen PRAL und Serumharnsäure (mg/dL) im DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6894) .....30

**Tabelle 14** Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang zwischen PRAL und Serumharnsäure (mg/dL) im reduzierten DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=5531).....30

**Tabelle 15** Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang der Zufuhren von Harnsäureäquivalenten sowie verschiedener Lebensmittel mit Serumharnsäure (mg/dL) im DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6894) sowie im reduzierten DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=5531) .....31

## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1** Balkenplan zum Arbeitsprogramm ..... 8

**Abbildung 2** Mediane (Q1, Q3) der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bei n=3690 Frauen (**A**) und n=3405 Männern (**B**) des DEGS1-Untersuchungskollektivs.....12

**Abbildung 3** Mediane (Q1, Q3) der Serum-Harnsäurekonzentrationen bei n=3670 Frauen und n=3376 Männern des DEGS1-Untersuchungskollektivs .....12

**Abbildung 4** Mediane (Q1, Q3) der potentiellen renalen Säurelast (PRAL) bei n=3534 Frauen und n=3254 Männern des DEGS1-Untersuchungskollektivs .....14

**Abbildung 5** Odds Ratios (95% KI) für eine Hypertonie (ja/nein) im höchsten vs. niedrigsten Tertil der PRAL, des Kaliumindex oder der Kaliumexkretion im DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6765). .....22

**Abbildung 6** Multivariable odds ratios (95% KI) für Hyperurikämie (ja/nein) im niedrigsten vs. höchsten Tertil (Referenztertil) der PRAL, der Harnsäure-Äquivalente und verschiedener relevanter Lebensmittel im DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6894). .....33

## 1 Ziele und Aufgabenstellung des Vorhabens

### 1.1 Planung und Ablauf des Vorhabens

Zentrale Ziele des Projektes waren die Untersuchung der Relevanz eines alkalisierenden Ernährungsmusters für den Blutdruck und die Serum-Harnsäurespiegel sowie die Ermittlung potentieller Zusammenhänge zwischen Serumharnsäure und Blutdruck in der allgemeinen Deutschen Erwachsenenbevölkerung. Die im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts (RKI) von 2008 bis 2011 durchgeführte erste Erhebungswelle der DEGS Studie (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) – DEGS1 – diente hierbei als Datengrundlage. Standardisiert durchgeführte Blutdruckmessungen, die biochemische Bestimmung der Harnsäurelevel in Serumproben und die mittels validiertem FFQ erfasste Lebensmittelzufuhr in einem für die in Deutschland lebende Erwachsenenbevölkerung zwischen 18 und 79 Jahren repräsentativen Untersuchungskollektiv bot dabei die Möglichkeit, diese präventivmedizinisch bedeutsamen Zusammenhänge erstmals umfassend und populationsbasiert zu untersuchen.

Zu Projektbeginn wurden folgende **wissenschaftliche Arbeitsziele** formuliert:

1) Untersuchung des Zusammenhangs zwischen nutritiver Säurebelastung – charakterisiert durch die potentielle renale Säurelast (PRAL) – und dem Blutdruck in der allgemeinen Deutschen Erwachsenenbevölkerung.

1.1) Überprüfung der Hypothese, dass ein eher alkalisierendes Ernährungsmuster mit einer hohen Zufuhr an Kalium-reichen Lebensmitteln wie Obst, Gemüse und Kartoffeln bei gleichzeitig moderater Aufnahme an tierischem Protein, mit einem niedrigeren Blutdruckniveau einhergeht.

1.2) Vergleich der Stärke des beobachteten Zusammenhangs zwischen Säurelast und Blutdruck mit der Bedeutung von a) der laborchemisch ermittelten Kaliumexkretion sowie b) einem aus FFQ-Angaben abgeleiteten Kaliumindex für das Blutdruckniveau.

1.3) Überprüfung möglicher Geschlechtsunterschiede für die beobachteten Zusammenhänge zwischen PRAL und Blutdruck.

1.4) Identifikation potentieller vulnerabler Subgruppen (z.B. ältere Personen, Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Adipositas), für die eine Reduktion der nutritiven Säurelast mit einer deutlicheren Blutdrucksenkung einhergehen könnte.

2) Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen den Serum-Harnsäurespiegeln und dem Blutdruckniveau.

- 2.1)** Untersuchung der Fragestellung, inwiefern eine Assoziation zwischen höheren Serum-Harnsäurespiegeln und höheren Blutdruckwerten in der allgemeinen deutschen Erwachsenenbevölkerung nachweisbar ist.
  - 2.2)** Analyse möglicher Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der Bedeutung der Serum-Harnsäurespiegel für das Blutdruckniveau.
  - 2.3)** Überprüfung der Bedeutung der Harnsäure für den Blutdruck in potentiell vulnerablen Subgruppen wie z.B. im Teilkollektiv der Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion.
- 3)** Ermittlung der Bedeutung der ernährungsabhängigen Säurebelastung für die Serum-Harnsäurespiegel.
- 3.1)** Identifikation eines potentiell eigenständigen Zusammenhangs zwischen einem alkalisierendem Ernährungsmuster und niedrigeren Serum-Harnsäurespiegeln unter gleichzeitiger Berücksichtigung der geschätzten Purinzufuhr.
  - 3.2)** Untersuchung der möglichen Mediatorrolle niedrigerer Serum-Harnsäurespiegel für den postulierten Zusammenhang zwischen niedrigerer nutritiver Säurelast und niedrigerem Blutdruckniveau.

Der zeitliche Ablauf des Projektes und die entsprechenden Meilensteine können dem nachfolgenden Balkenplan (**Abbildung 1**) entnommen werden.

Jahr		2015			2016										2017					
Monate		N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	
<b>Meilensteine</b>	<b>1a-d</b>	Lebensmittelgruppen, PRAL, Purinzufuhr, K <sup>+</sup> -Index, K <sup>+</sup> - und Na <sup>+</sup> Exkretion																		
	<b>2a,b</b>			Überprüfung des Datenkollektivs, Plausibilitätsuntersuchungen Validierung der PRAL																
	<b>3</b>			Deskriptive Analysen, Präanalytische Identifikation und Charakterisierung von Subgruppen Einschluss- und Ausschlusskriterien																
	<b>4</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spezifische Projektanalysen: PRAL → Blutdruck</li> <li>- Multivariable Regressionsmodelle, Prüfung u. Berücksichtigung relevanter Confounder</li> <li>- vergleichende Analysen Biomarker Kalium → Blutdruck</li> <li>- Sample-abhängige gesonderte subgruppenspezifische Analysen</li> </ul>														
	<b>5</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spezifische Projektanalysen: Harnsäure → Blutdruck</li> <li>- Multivariable Regressionsmodelle, Prüfung u. Berücksichtigung relevanter Confounder</li> <li>- Geschlechts- und altersstratifizierte Analysen</li> <li>- Bedeutung der Nierenfunktion</li> </ul>														
	<b>6</b>					Spezifische Projektanalysen: Säurelast (PRAL) → Harnsäure-Blutspiegel <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multivariable Regressionsmodelle, Prüfung u. Berücksichtigung relevanter Confounder, u.a. Purinzufuhr</li> <li>- Interaktionsanalysen</li> <li>- Harnsäure als Mediator der PRAL → Blutdruck Beziehung</li> </ul>														
	<b>7 a,b</b>							Zwischenbericht Visualisierung & Expertendiskus. der ersten Ergebnisse								Abschlussbericht Veröffentlichungen				

Abbildung 1 Balkenplan zum Arbeitsprogramm

## 1.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Aktuelle Analysen in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung in Deutschland bestätigen eine hohe Hypertonie-Prävalenz von über 30% [1]. Der Bluthochdruck stellt somit weiterhin einen der bedeutsamsten Risikofaktoren für das Auftreten von koronaren Herzerkrankungen, Niereninsuffizienz und Schlaganfällen dar [2]. Ergänzend zu einer medikamentösen Hypertonie-Therapie ist die Beeinflussung des Lebensstils, insbesondere auch der Ernährung, eine effektive Maßnahme zur Blutdruckreduktion, die in ihrer Wirkung sogar äquivalent zu einer medikamentösen Monotherapie sein kann [3]. Ernährungsempfehlungen mit gut belegter Blutdruckwirkung umfassen neben einer Reduktion der Kochsalz- und Alkoholzufuhr auch einen erhöhten Konsum an Obst und Gemüse sowie fettarmen Milchprodukten im Sinne einer DASH-Ernährungsform [3].

Ein postulierter Erklärungsansatz für die Blutdruckwirkung dieses Ernährungsmusters ist die mit entsprechend gesteigertem Obst- und Gemüsekonsum verbundene erhöhte Kaliumzufuhr. Daneben ist eine im Obst- und Gemüsegehalt variierende Ernährung jedoch auch eine wichtige Einflussgröße des Säure-Basen-Haushalts, was unter anderem durch renale Biomarker wie eine höhere Citrat-Exkretion sowie einen höheren Urin-pH bei einer Ernährung nach den DASH-Prinzipien belegt wird [4]. Vor allem eine erhöhte Zufuhr an (tierischem) Protein und ein nur geringer Obst- und Gemüseverzehr stellen hingegen eine deutlich gesteigerte nahrungsabhängige Säurebelastung dar. Derartige nutritive Protonenbelastungen ( $H^+_{\text{diet}}$ ) bewirken sogenannte milde, nichtklinisch-auffällige metabolische Azidosen (low-grade metabolic acidosis) [5–7], die allerdings bei entsprechend gewohnheitsmäßiger (langfristiger) Ernährungsweise selbst bei gesunden Kindern und Jugendlichen zu präventivmedizinisch relevanten metabolischen und funktionalen Veränderungen führen [8–10]. Sowohl in Querschnittsstudien [11, 12] als auch in prospektiven Studien [13] konnten für solche subklinischen Verschiebungen des Säure-Basen-Haushalts in Richtung low-grade metabolic acidosis Zusammenhänge zu höheren Blutdruckwerten nachgewiesen werden. Daneben haben verschiedene Beobachtungsstudien in den letzten Jahren auch direkt für Ernährungsformen, die mit einer geringeren nutritiven Säurelast einhergehen, reduzierte Blutdruckwerte bzw. geringere Hypertonie-Inzidenzen gezeigt [14–16]. Für die allgemeine deutsche Erwachsenenbevölkerung standen entsprechende Untersuchungen jedoch bislang noch aus.

Neben einer ungünstigen Ernährung scheinen auch erhöhte Harnsäurespiegel im Blut ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie zu sein, wie eine vor wenigen Jahren publizierte Metaanalyse von Beobachtungsstudien nahe legt [17]. Eine kausale Rolle der Harnsäure in der Pathogenese des Bluthochdrucks wird dabei durch tierexperimentelle Studien gestützt [18], wobei als Basismechanismus eine Inhibition des endothelialen NO-Systems durch erhöhte Harnsäure und eine in der Folge verminderte Vasodilatation mit erhöhtem Blutdruckniveau diskutiert wird [18, 19].

Die Harnsäureserumspiegel werden ihrerseits bekanntermaßen stark von der Ernährung beeinflusst. So können sie insbesondere durch eine verringerte Zufuhr an Purinen, Alkohol und Fructose reduziert werden [20]. Daneben konnte in experimentellen Studien bei jungen, gesunden weiblichen Probanden gezeigt werden, dass auch eine reduzierte Säurelast mit der Ernährung – über eine verbesserte renale Harnsäure-Ausscheidung – zu niedrigeren Harnsäurespiegeln im Blut führt [21]. Vergleichbare Effekte ließen sich auch bei Patienten mit erhöhten Harnsäurespiegeln nachweisen, bei denen die Gabe eines alkalisierenden Mineralsalzes in Kombination mit Allopurinol zu einer stärkeren Reduktion der Serumharnsäure führte als die Gabe von Allopurinol alleine. Eine verbesserte Harnsäure-Ausscheidung war in dieser Studie ebenfalls ausschließlich nach der Alkalisierung nachweisbar [22].

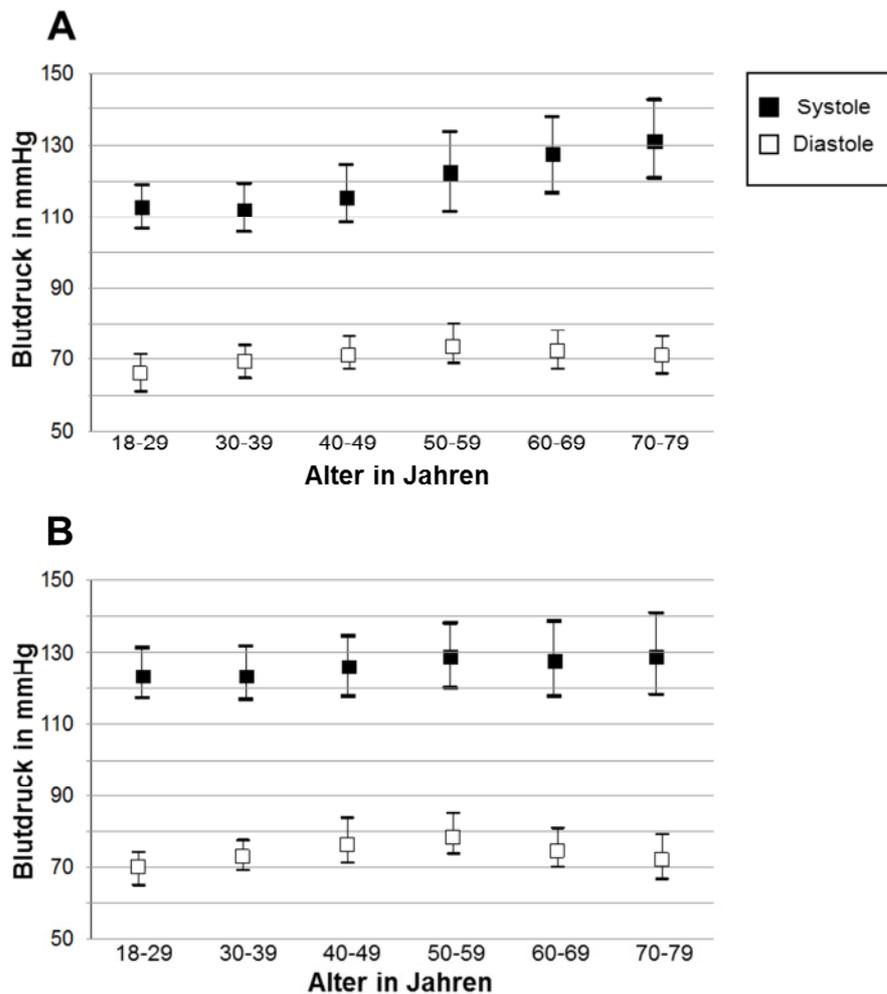
Die angeführten Studien legen somit nahe, dass eine gesteigerte Harnsäureexkretion über die Niere und eine damit einhergehende Reduktion der Serum-Harnsäurespiegel einen plausiblen Mechanismus für eine Blutdruckreduktion bei verminderter ernährungsbedingter Säurelast darstellen könnte. Auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), als ein genereller Nierenfunktionsparameter, steht in direkter Wechselwirkung mit Ernährungseinflüssen, Säure-Basen-Haushalt und verschiedenen Stoffwechselmetaboliten wie etwa der Harnsäure, die vornehmlich renal ausgeschieden wird [19]. Da sich bei einer reduzierten GFR ebenfalls regelmäßig ein erhöhter Blutdruck findet [23], lässt die bisherige Datenlage ein relevantes Zusammenwirken von ernährungsabhängiger Säurelast, Serum-Harnsäurespiegeln und genereller Nierenfunktion für die Blutdruck-Regulation erkennen. Für diese gesundheitspolitisch wichtigen Zusammenhänge stand die zu fordernde populationsbasierte epidemiologische Evidenz jedoch bislang noch aus. Insbesondere vor dem Hintergrund eines weiterhin zu niedrigen Obst- und Gemüseverzehrs in großen Teilen der deutschen Erwachsenenbevölkerung [24] bot die bundesweit repräsentative DEGS Studie die herausragende Möglichkeit, neue umfassende ernährungspolitisch und präventivmedizinisch fundierte Argumente für eine Steigerung des Verzehrs von Obst und Gemüse in der allgemeinen Bevölkerung zu etablieren.

## **2 Material und Methoden**

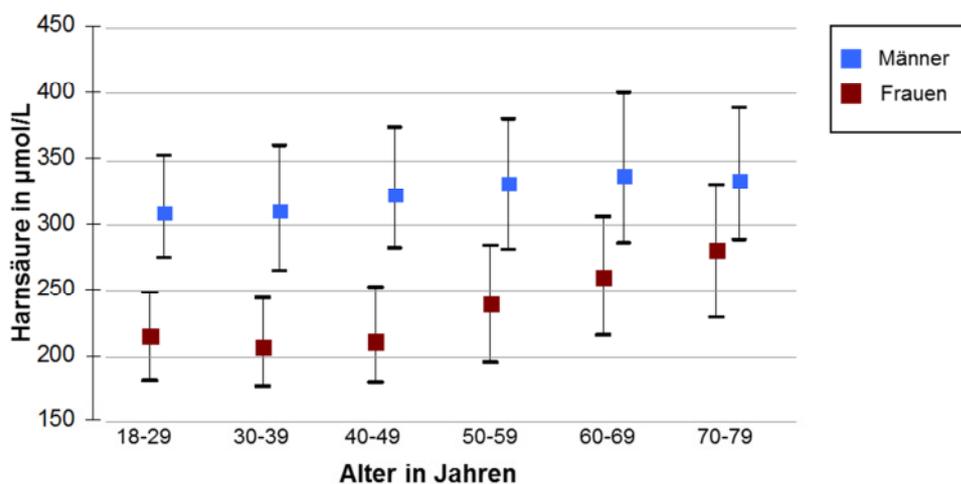
### **2.1 Die DEGS Studie – Studienpopulation**

Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) wird vom Robert Koch Institut durchgeführt und ist Bestandteil des Gesundheitsmonitoring im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Die vorliegenden Analysen basieren auf Daten der zwischen 2008 und 2011 durchgeführten ersten Erhebungswelle - DEGS1 - in deren Rahmen umfassende Gesundheitsdaten zur in Deutschland lebenden Erwachsenenbevölkerung (18-79 Jahre), darunter Daten zum Gesundheitsstatus, zum Gesundheitsverhalten, zu den Lebensbedingungen und zur Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems, gesammelt wurden [25, 26]. Das Studienprogramm umfasste neben standardisierten Befragungen in 180 Untersuchungszentren auch körperliche Untersuchungen (Befragungs- und Untersuchungssurvey) sowie Laboruntersuchungen von Blutproben und Spontanurinen der Teilnehmer. Zusätzlich erfolgte eine Erhebung der Ernährung sowie des Ernährungsverhaltens der letzten vier Wochen vor der Untersuchung mittels eines im Robert Koch Institut entwickelten und validierten Food Frequency Questionnaires (FFQ) [27].

Die DEGS1 Studienpopulation besteht zum einen aus Personen die neu in die Untersuchung einbezogen wurden und zum anderen aus Personen die schon am Bundesgesundheitsurvey 1998 (BGS98) teilgenommen hatten und zu einer Teilnahme an DEGS1 bereit waren (Mischdesign). Die neuen Studienteilnehmer wurden über die Einwohnermeldeämter nach einem Zufallsverfahren ausgewählt und zur Untersuchung eingeladen. Insgesamt wurden 7115 DEGS1 Teilnehmer in den Untersuchungszentren befragt und untersucht. Die erfassten Daten ermöglichen repräsentative Querschnittsanalysen für in Deutschland lebende Erwachsene im Altersbereich von 18-79 Jahren.



**Abbildung 2** Mediane (Q1, Q3) der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bei n=3690 Frauen (A) und n=3405 Männern (B) des DEGS1-Untersuchungskollektivs



**Abbildung 3** Mediane (Q1, Q3) der Serum-Harnsäurekonzentrationen bei n=3670 Frauen und n=3376 Männern des DEGS1-Untersuchungskollektivs

Zur Überprüfung der Daten – hinsichtlich der zu untersuchenden Outcomes – auf Plausibilität und Vollständigkeit erfolgte unter anderem die deskriptive Darstellung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte (n=7095) (**Abbildung 2**) sowie der Serumharnsäure (n=7046) (**Abbildung 3**) stratifiziert nach Geschlecht und 10-Jahres-Altersgruppen. Es zeigten sich – wie zu erwarten – insbesondere für die systolischen Blutdruckwerte und die Harnsäurekonzentrationen höhere Werte bei den männlichen Teilnehmern über den Großteil des Altersspektrums. Die Anstiege des systolischen Blutdrucks und der Harnsäurelevel mit dem Alter waren hingegen ausgeprägter bei den weiblichen Teilnehmerinnen. Der diastolische Blutdruck zeigte bei beiden Geschlechtern eine niedrigere Variation über das Alter.

In die projektspezifischen Analysen wurden alle DEGS1 Teilnehmer eingeschlossen, bei denen die für die jeweilige Fragestellung relevanten Daten, unter anderem ein ausgefüllter FFQ, Messwerte zum Blutdruck sowie zur Blut- und Urin-Diagnostik vorhanden waren. Zusätzlich wurden weitere für die untersuchten Fragestellungen relevante Parameter wie die PRAL, als Schätzer der nutritiven Säurelast, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die Natrium- und Kalium-Exkretion sowie die Zufuhr von Harnsäureäquivalenten aus den DEGS1-Daten abgeleitet.

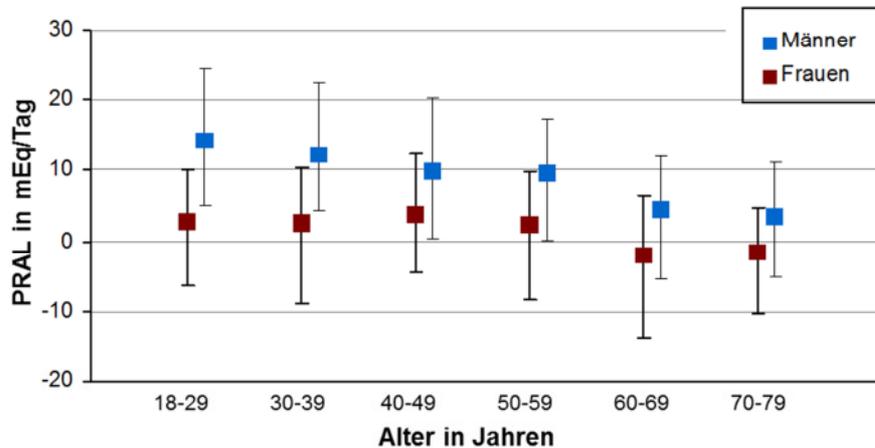
## **2.2 Berechnung der potentiellen renalen Säurelast (PRAL) sowie Schätzung der Zufuhr von Harnsäureäquivalenten**

Die Charakterisierung der nutritiven Säurelast erfolgte auf Basis der im DEGS1-FFQ erfassten Lebensmittelzufuhr. Hierzu wurden den im FFQ erfassten Lebensmittelgruppen Werte der physiologisch basierten potentiellen renalen Säurelast (PRAL) zugeordnet. Da die Zuordnung von PRAL-Werten zu den relativ weit gefassten Lebensmittelgruppen des DEGS1-FFQ sich als vergleichsweise „grob“ erwies, wurden zusätzlich Daten der Nationalen Verzehrs Studie (NVS) II verwendet, um detaillierte Informationen über die Verteilung von Verzehrs-Häufigkeiten einzelner Lebensmittel innerhalb der Lebensmittelgruppen des DEGS1-FFQ zu erlangen. Basierend auf Daten des Bundeslebensmittelschlüssels (BLS, Version 3.02) zu den Inhaltsstoffen dieser einzelnen Lebensmittel wurde die PRAL gemäß der folgenden publizierten und international genutzten Formel berechnet [28, 29]:

$$\begin{aligned} \text{PRAL (mEq/Tag)} &= 0.49 * \text{Protein (g/Tag)} \\ &+ 0.037 * \text{Phosphor (mg/Tag)} \\ &- 0.021 * \text{Kalium (mg/Tag)} \\ &- 0.026 * \text{Magnesium (mg/Tag)} \\ &- 0.013 * \text{Calcium (mg/Tag)}. \end{aligned}$$

Anschließend erfolgte die Zuordnung der nach der Verzehrs-Häufigkeit der Einzellebensmittel gewichteten PRAL-Werte zu den Lebensmittelgruppen des DEGS1-FFQ sowie die Berechnung der individuellen PRAL pro Tag anhand der im FFQ erfassten Verzehrsmengen. Deskriptive Analysen des DEGS1-Kollektivs stratifiziert nach Geschlecht

und 10-Jahres-Altersgruppen zeigten für beide Geschlechter eine über die Altersgruppen im Median abnehmende PRAL wobei Männer gegenüber Frauen in allen Altersgruppen eine höhere nutritive Protonenlast aufwiesen (**Abbildung 4**).



**Abbildung 4** Mediane (Q1, Q3) der potentiellen renalen Säurelast (PRAL) bei n=3534 Frauen und n=3254 Männern des DEGS1-Untersuchungskollektivs

Hiermit einhergehend konnte bei Frauen ein für eine verminderte nutritive Säurelast charakteristisches Ernährungsverhalten beobachtet werden, nämlich eine gegenüber Männern höhere Obst- und Gemüsezufuhr und ein geringerer Fleischkonsum (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1** Mediane (Q1, Q3) Geschlechts- und Altersgruppen-spezifischer Zufuhrmengen verschiedener Lebensmittelgruppen und Nahrungsinhaltsstoffe bei n=6788 Probanden des DEGS1-Untersuchungskollektivs

Altersgruppe (Jahre)	Frauen			Männer		
	18-39	40-59	60-79	18-39	40-59	60-79
Obst <sup>1</sup> (g/Tag)	144,0 (38,4, 292,0)	151,0 (73,4, 302,5)	192,5 (141,6, 330,6)	74,2 (32,1, 154,3)	137,1 (36,5, 269,0)	154,3 (78,8, 303,5)
Gemüse <sup>1</sup> (g/Tag)	111,0, (54,8, 202,7)	131,0 (74,4, 206,2)	120,5 (74,4, 193,7)	81,8 (40,2, 139,0)	82,5 (45,5, 149,1)	99,2 (53,1, 154,7)
Milchprodukte <sup>2</sup> (g/Tag)	250,0 (131,4, 449,3)	283,9 (151,3, 491,4)	252,3 (138,2, 444,5)	270,0 (130,7, 487,1)	253,5 (123,6, 461,0)	215,8 (105,2, 362,5)
Fleisch (inkl. Geflügel) (g/Tag)	40,8 (23,3, 72,1)	44,0 (30,6, 72,1)	37,4 (18,6, 59,1)	71,7 (38,9, 112,2)	57,7 (32,2, 90,0)	38,8 (26,8, 70,8)
Harnsäure (mg/Tag)	392 (293, 519)	368 (294, 476)	269 (346, 459)	520 (393, 707)	469 (357, 587)	411 (325, 522)
Alkohol (g/Tag)	2,2 (0,4, 5,6)	2,3 (0,5, 6,0)	1,3 (0,2, 4,5)	6,9 (2,2, 13,6)	6,8 (2,1, 15,1)	7,3 (18,6, 1,7)

<sup>1</sup> Ohne Zufuhr von Obst- und Gemüsesäften

<sup>2</sup> beinhaltet den Verzehr von Milch, Quark, Joghurt, Dickmilch und (Frisch)käse

Die individuelle Zufuhr an Harnsäureäquivalenten pro Tag wurde analog zur Schätzung der individuellen PRAL pro Tag geschätzt. Unter Verwendung von Daten der NVS II und des BLS wurde den im DEGS1-FFQ erfassten Lebensmittelgruppen publizierte Gehalte an Harnsäureäquivalenten zugeordnet und - darauf basierend - anhand der aus den FFQs kalkulierten Verzehrsmengen der jeweils relevanten Lebensmittelgruppen die individuelle Zufuhr pro Tag berechnet.

### 2.3 Schätzung der Natrium- und Kaliumexkretion als Parameter der Natrium- und Kaliumzufuhr

Die Schätzung der Tagesausscheidungen von Natrium und Kalium erfolgte anhand von Analyt-Kreatinin-Ratios aus Spontanurinen unter Nutzung bereits etablierter 24-h Kreatininreferenzwerte für in Deutschland lebende Erwachsene. Hierzu wurden Messwerte, die unterhalb der Nachweisgrenze lagen analog zu der bereits für die Vitamin D Analytik in DEGS1 beschriebenen Vorgehensweise ergänzt [30]. Im Anschluss wurde die von Johner et al. publizierte und bereits für DEGS-Daten genutzte [31] Prädiktionsformel zur Abschätzung der 24-h Kreatininausscheidung sowie die aus den Analysewerten der Spontanurine berechneten Mineralstoff/Kreatinin-Ratios herangezogen um die 24h-Exkretion von Natrium und Kalium zu berechnen. Ein Vergleich der mittels Prädiktionsformel berechneten Mineralstoff-Tagesausscheidungen mit 24-h-Exkretionsraten, die auf mittleren beobachteten und ebenfalls publizierten 24-h Kreatininausscheidungsdaten (mit oder ohne Körpergewichtsbezug) beruhen, erbrachte nur moderate Unterschiede sowie eine sehr hohe Korrelation zwischen allen drei Methoden.

### 2.4 Validierung der PRAL

Nach Berechnung der individuellen PRAL pro Tag der DEGS1-Teilnehmer wurde zur weitergehenden Absicherung und Validierung der mediane Verzehr bedeutender Lebensmittelgruppen in Quartilen der PRAL betrachtet (**Tabelle 2**).

**Tabelle 2** Medianer Lebensmittelverzehr (Q1, Q3) in Quartilen der PRAL bei n=6788 Probanden des DEGS1-Untersuchungskollektivs

PRAL, mEq/d	-27.4 (-39.8, -20.1)	-8.8 (-11.9, -6.3)	0.8 (-1.7, 3.0)	13.1 (8.7, 20.8)
Fleisch (inkl. Geflügel), g/d	39 (24, 66)	39 (24, 65)	52 (31, 73)	71 (38, 110)
Obst und Gemüse <sup>1</sup> , g/d	463 (247, 789)	340 (208, 480)	223 (138, 345)	177 (96, 296)
Milchprodukte <sup>2</sup> , g/d	315 (148, 588)	251 (130, 445)	235 (123, 423)	245 (126, 442)
Getreideprodukte <sup>3</sup> , g/d	115 (75, 200)	117 (77, 199)	127 (82, 203)	176 (110, 261)
Kartoffelprodukte, g/d	91 (52, 171)	85 (45, 144)	70 (43, 113)	69 (41, 106)
Alkohol, g/d	2.7 (0.6, 8.2)	3.1 (0.9, 8.0)	4.0 (1.0, 10.2)	5.4 (1.2, 12.6)
Geschätzte Salzzufuhr <sup>4</sup> , g/d	9.1 (5.6, 13.8)	8.9 (5.7, 13.2)	9.2 (5.9, 13.3)	10.0 (6.4, 14.1)

<sup>1</sup> ohne Zufuhr von Obst- und Gemüsesäften

<sup>2</sup> beinhaltet der Verzehr von Milch, Quark, Joghurt, Dickmilch und (Frisch)käse

<sup>3</sup> beinhaltet den Verzehr von Vollkorn-, Weiß- und Mischbrot sowie Müsli und Cornflakes

<sup>4</sup> Salzzufuhr geschätzt anhand von analysierten Natrium/Kreatinin-Ratios in Spontanurinen und berechneten 24-h Kreatininexkretionsraten [31]

PRAL, potential renal acid load

Zusätzlich erfolgten Korrelationsanalysen sowie Kreuzklassifikationen der PRAL mit der protokollierten Obst- und Gemüsezufuhr und der geschätzten Kaliumzufuhr. Es zeigten sich sehr deutliche (inverse) Korrelationen insbesondere zwischen der PRAL und der Obst- und Gemüsezufuhr sowie dem FFQ-basierten Kalium-Index. Die Korrelation der PRAL mit der aus Spontanurinen geschätzten Kalium-Tagesausscheidung war hingegen deutlich schwächer. Insgesamt stärker ausgeprägte Zusammenhänge wurden dabei in der Untergruppe der weiblichen Teilnehmerinnen beobachtet (**Tabelle 3**).

Die Korrelationsanalysen wurden ebenfalls durch die Kreuzklassifikationen von Obst- & Gemüsezufuhr mit PRAL bzw. Kaliumzufuhr-Index mit PRAL bestätigt, wobei 80% bzw. 76% der DEGS1-Probanden in das gleiche oder angrenzende Quartil und nur jeweils etwa 5% in das gegensätzliche Quartil eingestuft wurden. Für die Kreuzklassifikation der PRAL mit der Kaliumexkretion (geschätzt aus Urindaten) lagen die entsprechenden Werte bei 67% und 10% (**Tabelle 4**).

## 2.5 Charakterisierung der Nierenfunktion

Zur Charakterisierung der Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der DEGS1 Teilnehmer auf Basis der Serum-Kreatininwerte nach der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel mit 4 Variablen [32] berechnet. Ergebnisse aus ergänzend durchgeführten Analysen mit entsprechenden im DEGS-Kollektiv ebenfalls erfassten Serum- und Urinparametern unterstrichen die Validität der mittels MDRD-Formel berechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). So zeigten DEGS1-Teilnehmer mit einer reduzierten eGFR ( $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) im Vergleich zu Teilnehmern mit einer eGFR im Normalbereich ( $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) eine erhöhte Albuminurie sowie eine erhöhte Konzentration von Cystatin C im Serum (**Tabelle 5**). Beide Parameter deuten, sofern erhöht, auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hin. Die in DEGS1 verfügbaren Angaben zur Albuminurie sowie zu einer ärztlich diagnostizierten Niereninsuffizienz dienten auch in den durchgeführten statistischen Analysen der zusätzlichen Absicherung einer Nierenfunktionsstörung.

**Tabelle 3** Geschlechts- und Altersgruppen-stratifizierte Spearman-Korrelationen zwischen PRAL und PRAL-relevanten Lebensmittelgruppen sowie der aus Spontanurinen geschätzten Kaliumzufuhr und dem FFQ-basierten Kalium-Index bei n=6788 Probanden des DEGS1-Untersuchungskollektivs

Altersgruppe (Jahre)	Frauen				Männer			
	18-39	40-59	60-79	alle	18-39	40-59	60-79	alle
Obst <sup>1</sup> , g/d	-0.41	-0.40	-0.50	<b>-0.46</b>	-0.23	-0.26	-0.39	<b>-0.34</b>
Gemüse <sup>1</sup> , g/d	-0.24	-0.28	-0.31	<b>-0.28</b>	-0.17	-0.14	-0.23	<b>-0.20</b>
Obst+Gemüse <sup>1</sup> , g/d	-0.45	-0.45	-0.54	<b>-0.49</b>	-0.26	-0.28	-0.42	<b>-0.36</b>
Geschätzte Kaliumzufuhr <sup>2</sup> , mmol/d	-0.14	-0.11	-0.19	<b>-0.17</b>	-0.10	-0.09	-0.15	<b>-0.13</b>
Kalium-Index (FFQ), mg/d	-0.50	-0.49	-0.55	<b>-0.51</b>	-0.21	-0.30	-0.36	<b>-0.29</b>

<sup>1</sup> ohne Zufuhr von Obst- und Gemüsesäften

<sup>2</sup> Kaliumzufuhr geschätzt anhand von analysierten Kalium/Kreatinin-Ratios in Spontanurinen und berechneten 24-h Kreatininexkretionsraten [31]

\* n.s.

PRAL, potential renal acid load

**Tabelle 4** Kreuzklassifikationen für die Übereinstimmung zwischen PRAL<sup>1</sup> und PRAL-relevanten Lebensmittelgruppen sowie der aus Spontanurinen geschätzten Kaliumzufuhr und dem FFQ-basierten Kalium-Index bei n=6788 Probanden des DEGS1-Untersuchungskollektivs

	Alle		Frauen <sup>2</sup>		Männer <sup>2</sup>	
	Same/Adjacent	Opposite	Same/Adjacent	Opposite	Same/Adjacent	Opposite
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Obst <sup>3</sup> , g/d	5358( <b>79.2</b> )	346( <b>5.1</b> )	2824( <b>80.1</b> )	165( <b>4.7</b> )	2430( <b>75.0</b> )	201( <b>6.2</b> )
Gemüse <sup>3</sup> , g/d	4887( <b>72.8</b> )	518( <b>7.7</b> )	2567( <b>73.5</b> )	255( <b>7.3</b> )	2254( <b>70.0</b> )	287( <b>8.9</b> )
Obst+Gemüse <sup>3</sup> , g/d	5450( <b>80.3</b> )	329( <b>4.8</b> )	2885( <b>81.6</b> )	152( <b>4.3</b> )	2493( <b>76.6</b> )	208( <b>6.4</b> )
Geschätzte Kaliumzufuhr <sup>4</sup> , mmol/d	4527( <b>66.7</b> )	699( <b>10.3</b> )	2442( <b>69.1</b> )	338( <b>9.6</b> )	2199( <b>67.6</b> )	315( <b>9.7</b> )
Kalium-Index (FFQ), mg/d	5139( <b>75.7</b> )	358( <b>5.3</b> )	2902( <b>82.1</b> )	119( <b>3.4</b> )	2375( <b>73.0</b> )	217( <b>6.7</b> )

<sup>1</sup> Darstellung der PRAL-Quartile in umgekehrter Reihenfolge: höchste PRAL= Quartil 1, niedrigste PRAL = Quartil 4

<sup>2</sup> Bildung geschlechtsspezifischer Quartile

<sup>3</sup> ohne Zufuhr von Obst- und Gemüsesäften

<sup>4</sup> Kaliumzufuhr geschätzt anhand von analysierten Kalium/Kreatinin-Ratios in Spontanurinen und berechneten 24- h Kreatininexkretionsraten [31]

PRAL, potential renal acid load

**Tabelle 5** Cystatin C (Median(Q1, Q3)) und Albuminurie (≥50 mg/L) in Kategorien der geschätzten GFR im DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6788)

	eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) nach MDRD	
	<60 (n=278)	≥60 (n=6510)
<b>Cystatin C (mg/L)</b>	1.06 (0.91, 1.30)	0.70 (0.63, 0.78)
<b>Albuminurie (%)</b>	27.8	8.3

eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (  
MDRD, Modification of Diet in Renal Disease

## **2.6 Statistische Analysen**

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistical Analysis System (SAS; Cary, NC; USA) durchgeführt; das Signifikanzniveau lag bei  $\alpha=0,05$ . Die Verwendung von SAS Surveyprozeduren, welche für die Analyse komplexer Stichproben entwickelt wurden, ermöglichte eine Berücksichtigung des stratifizierten und geclusterten Stichprobendesigns von DEGS1 indem Clusterungs- und Gewichtungswariablen in die Analysen eingeschlossen wurden. Dieses Vorgehen war erforderlich um deutschlandweit repräsentative Aussagen treffen zu können.

### **Lineare und logistische Regressionsanalysen**

Lineare multivariable Regressionsmodelle (PROC SURVEYREG) dienten zur Überprüfung der Assoziationen zwischen Expositions- und den Outcomevariablen gemäß den projektspezifischen Fragestellungen. Hierbei wurden die jeweiligen Zusammenhänge zuerst in Basismodellen überprüft, ehe in weiterführenden Analysen relevante Kovarianten wie zum Beispiel bestimmte Lebensstilfaktoren oder Medikationen berücksichtigt wurden. Logistische Regressionen (PROC SURVEYLOGISTIC) wurden genutzt um multivariable Odds Ratios (OR) für kategoriale Outcome-Variablen wie Hypertonie und Hyperurikämie zu berechnen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ausführliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse

##### 3.1.1 Analyse des Zusammenhangs zwischen ernährungsabhängiger Säurebelastung und Blutdruck

Die Verteilung der untersuchten Prädiktoren und Endgrößen sowie einzelner wichtiger Kovariablen innerhalb der Quintilen der PRAL ist in **Tabelle 6** für die 6788 in den Analysen berücksichtigten Probanden dargestellt. Die mediane PRAL variierte innerhalb der DEGS1-Population von -30.8 mEq/Tag im niedrigsten PRAL-Quintil bis +15.5 mEq/Tag im höchsten PRAL-Quintil. Aufgrund der geschlechtsbalancierten Bildung der Quintile unterschied sich der Anteil der Frauen nicht zwischen den Quintilen der ernährungsabhängigen Säurelast. Während sich sowohl systolischer als auch diastolischer Blutdruck gleichfalls nicht signifikant zwischen den noch nicht für weitere Kovariaten adjustierten PRAL-Quintilen unterschieden, war die niedrigste Hypertonie-Prävalenz von 24.6% bei den DEGS1-Teilnehmern mit der höchsten Säurebelastung zu beobachten. Diese Probanden wiesen auch das jüngste mittlere Alter (40.4 Jahre) und den niedrigsten mittleren BMI (26.4 kg/m<sup>2</sup>) auf. Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen PRAL und Kalium zeigten die Probanden im niedrigsten PRAL-Quintil, d.h. mit der geringsten ernährungsabhängigen Säurebelastung, sowohl die höchste FFQ-basierte Kaliumzufuhr als auch die höchste geschätzte 24-h Kaliumexkretion. Dies bestätigt somit auch die unter Punkt **2.4.** dargestellte inverse Korrelation zwischen PRAL und Kalium.

##### Lineare Regressionsanalysen zur Bedeutung der PRAL für den systolischen und diastolischen Blutdruck

Da initial durchgeführte Analysen in den Grundmodellen keine konsistenten Unterschiede hinsichtlich der Bedeutung der ernährungsabhängigen Säurebelastung für den Blutdruck zwischen Männern und Frauen zeigten, wurden die Analysen im Gesamtkollektiv von n=6788 Teilnehmern ohne weitere Geschlechts-Stratifizierung durchgeführt. Um den Einfluss von potentiellen Ausreißern in der PRAL-Verteilung auf die Analysen zu minimieren, wurde die PRAL zunächst in geschlechtsspezifische Quintile gruppiert und diesen Quintilen jeweils ihr medianer PRAL-Wert zugeordnet. Diese PRAL-Mediane wurden nachfolgend als kontinuierliche Einflussgröße in den linearen Regressionsmodellen berücksichtigt. Eine analoge Vorgehensweise wurde auch für den auf FFQ-Angaben basierenden Kaliumindex und für die geschätzte 24-h Kaliumexkretion gewählt. Die in **Tabelle 7** dargestellten Ergebnisse der Regressionsmodelle zeigten in dem für Alter, Geschlecht und BMI adjustierten Grundmodell einen signifikanten direkten Zusammenhang zwischen der PRAL und dem systolischen, nicht jedoch dem diastolischen Blutdruck. Die zusätzliche Berücksichtigung von Lebensstilfaktoren, kardiovaskulären Risikofaktoren, der Nierenfunktion, bedeutender Antihypertensiva-Klassen sowie der geschätzten 24-h Natriumexkretion in den Modellen führte zu einer leichten Verstärkung der beobachteten Zusammenhänge, sodass aus den Effektschätzern der adjustierten Modelle für eine PRAL-Erhöhung um 10 mEq/d ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 0.52 mmHg abgeleitet

werden kann ( $P=0.0002$ ). Im Vergleich hierzu zeigten die adjustierten Analysen sowohl für den Kaliumindex als auch für die geschätzte 24-h Kaliumexkretion signifikante inverse Zusammenhänge nicht nur zum systolischen sondern auch zum diastolischen Blutdruck, wobei für beide Endgrößen deutlichere Zusammenhänge für die Kaliumexkretion als für den aus dem FFQ kalkulierten Kaliumindex zu beobachten waren. Eine mögliche Erklärung für die Signifikanz-Unterschiede der Effektschätzer zwischen nutritiver Säurebelastung einerseits und Kaliumzufuhr andererseits in Bezug auf den diastolischen Blutdruck könnte die postulierte gefäßerweiternde Wirkung einer erhöhten Kaliumzufuhr sein [33], da der Gefäßtonus insbesondere für den diastolischen Blutdruck maßgeblich ist [34].

Um die Bedeutung der Nierenfunktion für die Zusammenhänge zwischen ernährungsbedingter Säurebelastung sowie Kaliumzufuhr und Blutdruck detaillierter zu untersuchen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen in der Untergruppe der 5873 DEGS1-Teilnehmer mit offensichtlich normaler Nierenfunktion durchgeführt. Hierbei ergaben sich weitestgehend vergleichbare Zusammenhänge zu denjenigen im Gesamtkollektiv, wie in **Tabelle 7** gezeigt.

**Tabelle 6** Charakteristika des DEGS1-Untersuchungskollektivs (n=6788) in Quintilen der FFQ-basierten PRAL

Mediane PRAL, mEq/Tag	-30.8 (-44.3, -23.7)	-12.7 (-16.9, -7.9)	-4.5 (-7.7, 0.4)	3.9 (-0.6, 7.8)	15.5 (9.3, 23.2)	P <sup>2</sup>
N	1356	1358	1358	1358	1358	
weiblich, %	49.4 <sup>1</sup> (46.2, 52.7)	51.2 (47.9, 54.5)	52.4 (48.9, 55.9)	49.7 (46.1, 53.4)	49.4 (46.1, 52.7)	0.7
Mittleres Alter, Jahre	49.9 (48.9, 50.9)	52.5 (51.3, 53.7)	50.1 (49.0, 51.3)	45.7 (44.6, 46.8)	40.4 (39.4, 41.3)	<0.0001
Mittlerer BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.0 (26.6, 27.3)	26.9 (26.6, 27.3)	27.0 (26.6, 27.3)	26.9 (26.6, 27.3)	26.4 (26.0, 26.8)	0.1
Mittlerer systolischer BD, mmHg	123.8 (122.8, 124.7)	124.7 (123.5, 125.9)	124.6 (123.5, 125.6)	123.9 (122.9, 124.9)	123.7 (122.7, 124.7)	0.5
Mittlerer diastolischer BD, mmHg	73.4 (72.7, 74.0)	73.5 (72.8, 74.2)	73.5 (72.9, 74.1)	73.1 (72.5, 73.7)	72.9 (72.2, 73.6)	0.7
Hypertonie Prävalenz <sup>3</sup> , %	31.8 (28.8, 34.8)	36.3 (32.7, 40.0)	34.9 (31.7, 38.1)	32.2 (28.7, 35.7)	24.6 (22.0, 27.3)	<0.0001
Mediane geschätzte Kaliumexkretion, mmol/Tag	93.1 (67.9, 121.9)	84.9 (64.5, 112.2)	85.2 (59.9, 113.8)	78.9 (60.4, 106.0)	73.9 (54.2, 102.1)	<0.0001
Mediane geschätzte Kaliumzufuhr, mg/Tag	4403 (3540, 5664)	3120 (2595, 3785)	2700 (2185, 3407)	2619 (1975, 3207)	2793 (2196, 3606)	<0.0001

<sup>1</sup> Daten sind dargestellt als arithmetische Mittelwerte (95% Konfidenzintervalle) oder als Mediane (Interquartilbereich) für kontinuierliche Variablen und als relative Häufigkeiten (95% Konfidenzintervalle) für kategoriale Variablen.

<sup>2</sup> Unterschiede zwischen den Quintilen getestet mittels ANOVA bzw. Kruskal-Wallis Test für normalverteilte bzw. nicht-normalverteilte kontinuierliche Variablen und mittels Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen

**Tabelle 7** Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang zwischen PRAL, Kaliumindex und 24-h Kaliumexkretion mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck

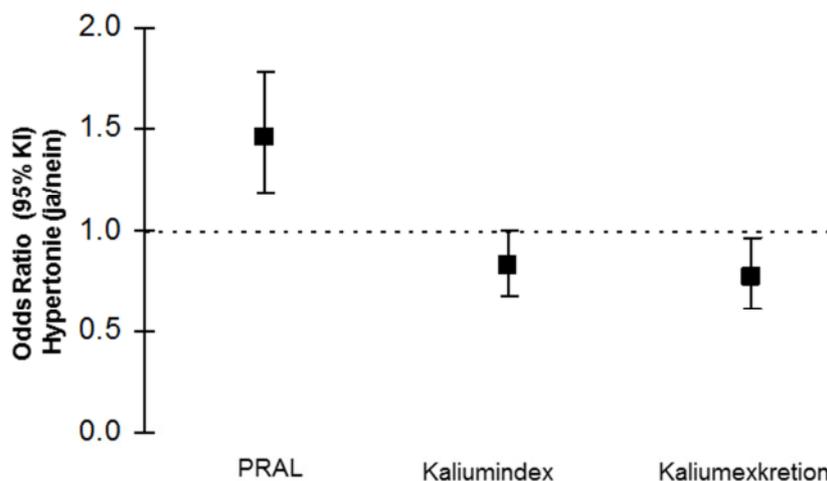
Prädiktor	Outcome	Gesamtkollektiv (n=6788)			„normale“ Nierenfunktion (n=5873)		
		β (95% KI)	P <sub>trend</sub>	R <sup>2</sup>	β (95% KI)	P <sub>trend</sub>	R <sup>2</sup>
<b>PRAL (FFQ), mEq/Tag</b>	<b>Systolischer Blutdruck</b>						
	Grundmodell	0.049 (0.022, 0.076)	0.0005	0.1570	0.047 (0.017, 0.076)	0.002	0.1647
	Adjustiertes Modell	0.052 (0.025, 0.079)	0.0002	0.1927	0.049 (0.019, 0.078)	0.001	0.1988
<b>Kaliumindex (FFQ), g/Tag</b>	Grundmodell	-0.333 (-0.711, 0.046)	0.08	0.1551	-0.411 (-0.807, -0.016)	0.04	0.1632
	Adjustiertes Modell	-0.397 (-0.773, -0.020)	0.04	0.1906	-0.419 (-0.815, -0.024)	0.04	0.1963
<b>Kaliumexkretion, mmol/Tag</b>	Grundmodell	-0.012 (-0.024, -0.000)	0.04	0.1551	-0.013 (-0.025, -0.001)	0.04	0.1631
	Adjustiertes Modell	-0.033 (-0.046, -0.021)	<0.0001	0.1944	-0.033 (-0.045, -0.020)	<0.0001	0.2010
<b>PRAL (FFQ), mEq/Tag</b>	<b>Diastolischer Blutdruck</b>						
	Grundmodell	0.012 (-0.007, 0.031)	0.2	0.1032	0.008 (-0.011, 0.027)	0.4	0.1114
	Adjustiertes Modell	0.015 (-0.004, 0.033)	0.1	0.1481	0.011 (-0.009, 0.030)	0.3	0.1489
<b>Kaliumindex (FFQ), g/Tag</b>	Grundmodell	-0.173 (-0.409, 0.063)	0.2	0.1033	-0.260 (-0.514, -0.006)	0.045	0.1123
	Adjustiertes Modell	-0.255 (-0.489, -0.020)	0.03	0.1484	-0.308 (-0.557, -0.058)	0.02	0.1500
<b>Kaliumexkretion, mmol/Tag</b>	Grundmodell	-0.007 (-0.014, 0.000)	0.06	0.1034	-0.007 (-0.015, 0.001)	0.08	0.1119
	Adjustiertes Modell	-0.015 (-0.024, -0.007)	0.0003	0.1500	-0.014 (-0.023, -0.006)	0.001	0.1510

Grundmodell: Adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI

Adjustiertes Modell: Grundmodell zusätzlich adjustiert für Größe der Blutdruckmanschette, Nüchternstatus, Rauchstatus, geschätzte 24-h Natriumexkretion, Alkoholzufuhr, Diuretika, β-Blocker, eGFR, Serumglukose, Serumcholesterin.

## Logistische Regressionsanalysen: Ernährungsbedingte Säurelast und Hypertonie-Prävalenz

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen den untersuchten Ernährungsfaktoren und der Hypertonie-Prävalenz (definiert als erhöhte Blutdruckwerte oder Einnahme von Antihypertensiva bei ärztlich diagnostiziertem Bluthochdruck) wurden die jeweiligen Einflussgrößen in 3 Gruppen (T1: niedrig, T2: mittel, T3: hoch) eingeteilt. Das Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) für eine Hypertonie bei hoher PRAL oder Kaliumzufuhr im Vergleich zu einer niedrigen PRAL oder Kaliumzufuhr wurde mittels logistischer Regressionsmodelle berechnet. Hierbei zeigte sich im adjustierten Modell ein OR von 1.45 (95% Konfidenzintervall (KI): 1.18, 1.79) für das höchste PRAL-Tertil im Vergleich zum niedrigsten Tertil. Für den Kaliumindex und die geschätzte 24-h Kaliumexkretion lagen die entsprechenden ORs bei 0.82 (95% KI: 0.68, 0.99) und 0.77 (95% KI: 0.61, 0.97) (**Abbildung 5**), was eine generell niedrigere Hypertonie-Prävalenz bei höherer Kaliumzufuhr – wie bereits in verschiedenen Studien gezeigt – unterstreicht. Die Ergebnisse zur PRAL liefern erstmals auch auf Bevölkerungsebene für Deutschland deutliche Hinweise auf eine höhere Hypertonie-Prävalenz bei höherer Säurelast.



**Abbildung 5** Odds Ratios (95% KI) für eine Hypertonie (ja/nein) im höchsten vs. niedrigsten Tertil der PRAL, des Kaliumindex oder der Kaliumexkretion im DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6765).<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Odds Ratios berechnet mittels logistischer Regressionsmodelle adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Größe der Blutdruckmanschette, Nüchternstatus, Rauchverhalten, geschätzte 24-h Natriumexkretion, Alkoholkonsum, eGFR, Serumglukose und -cholesterin.

eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (MDRD-Formel)

PRAL, potential renal acid load

### 3.1.2 Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen Harnsäurespiegeln und Blutdruckniveau

Für die Analysen zum Zusammenhang zwischen Serumharnsäurespiegeln und Blutdruck in der allgemeinen Deutschen Erwachsenenbevölkerung standen ebenso wie für die unter 3.1.1 dargestellten Analysen 6788 Probanden des DEGS1-Kollektivs zur Verfügung. Da, wie nachfolgend beschrieben, die Analysen altersstratifiziert durchgeführt wurden, sind die Charakteristika des Kollektivs in **Tabelle 8** ebenfalls getrennt für Probanden unter (n=3050) und über 50 Jahren (n=3738) dargestellt. Während sich der Anteil an Frauen nur geringfügig zwischen den Altersgruppen unterschied, waren bei den älteren Teilnehmern sowohl die systolischen als auch die diastolischen Blutdruckwerte im Mittel um 7.8 mmHg bzw. 3.0 mmHg höher als bei den jüngeren DEGS1-Probanden. Noch deutlicher unterschied sich die Hypertonie-Prävalenz, die mit 55.1% bei den Probanden über 50 Jahren mehr als 4-mal so hoch war wie bei den Probanden unter 50 Jahren. Die mittleren Serumharnsäurespiegel variierten hingegen eher moderat mit einer Differenz von 0.51 mg/dL zwischen den Altersgruppen. Die älteren DEGS1-Teilnehmer wiesen zusätzliche im Mittel höhere BMI-Werte sowie eine niedrigere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate auf.

#### Lineare Regressionsanalysen zur Assoziation der Serumharnsäurespiegel mit den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten

Da sich in ersten Analysen zu den potentiellen Zusammenhängen zwischen Serumharnsäurespiegeln und Blutdruckniveau keine eindeutigen Interaktionen hinsichtlich des Geschlechts zeigten, wurde nachfolgende Analysen für Männer und Frauen gepoolt durchgeführt. Neuere Literaturhinweise ließen jedoch darauf schließen, dass für die zu untersuchenden Zusammenhänge Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Probanden bestehen könnten [35]. Die daraufhin durchgeführten Interaktionsanalysen zeigten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Bedeutung der Harnsäurespiegel sowohl für den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck im Bezug auf die Altersgruppe (<50 Jahre/ ≥50 Jahre, orientiert am medianen Alter der DEGS1-Studienpopulation), sodass alle Regressionsanalysen altersstratifiziert präsentiert werden. Die Bewertung der Harnsäure-Blutdruck Assoziationen erfolgte in 3 aufeinander aufbauenden Modellen, die in **Tabelle 9** dargestellt sind: Während im Grundmodell neben dem Alter und dem Geschlecht der Probanden lediglich der BMI als bekannte Einflussgröße des Blutdrucks berücksichtigt wurde, wurden in einem 2. Modell zusätzlich relevante Lebensstilfaktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren, die Nierenfunktion sowie Medikamente mit Einfluss auf den Blutdruck sowie die Harnsäurespiegel als potentielle Störgrößen berücksichtigt. In einem 3. Modell wurde schließlich noch die Bedeutung verschiedener Ernährungsfaktoren mit in der Literatur beschriebenem Einfluss sowohl auf den Blutdruck als auch auf die Serumharnsäurespiegel für den untersuchten Zusammenhang separat analysiert.

**Tabelle 8** Charakteristika des DEGS1-Untersuchungskollektivs (n=6788) stratifiziert nach Altersgruppe (<50J/≥50J)

	Alter <50 Jahre	Alter ≥50 Jahre	P <sup>2</sup>
N	3050	3738	
weiblich, %	49.1 <sup>1</sup> (46.8, 51.4)	52.0 (50.0, 54.0)	0.05
Mittleres Alter, Jahre	34.8 (34.5, 35.1)	62.8 (62.5, 63.1)	<0.0001
Mittlerer BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.6 (25.4, 25.9)	28.3 (28.1, 28.5)	<0.0001
Mittlerer systolischer BD, mmHg	120.6 (120.0, 121.1)	128.4 (127.6, 129.2)	<0.0001
Mittlerer diastolischer BD, mmHg	71.9 (71.5, 72.3)	74.9 (74.4, 75.4)	<0.0001
Hypertonie Prävalenz <sup>3</sup> , %	12.5 (10.9, 14.1)	55.1 (52.9, 57.4)	<0.0001
Mittlere Serum-Harnsäure, mg/dL	4.54 (4.46, 4.61)	5.05 (4.98, 5.13)	<0.0001
Mittlere eGFR <sup>4</sup> , ml/min/1.73m <sup>2</sup>	101.5 (99.9, 103.2)	84.3 (83.0, 85.6)	<0.0001

<sup>1</sup> Daten sind dargestellt als arithmetische Mittelwerte (95% Konfidenzintervalle) oder als Mediane (Interquartilbereich) für kontinuierliche Variablen und als relative Häufigkeiten (95% Konfidenzintervalle) für kategoriale Variablen.

<sup>2</sup> Unterschiede zwischen den Altersgruppen getestet mittels t-Test bzw. Wilcoxon-Rangsummentest für normalverteilte bzw. nicht-normalverteilte kontinuierliche Variablen und mittels Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen

<sup>3</sup> Angaben verfügbar für 6765 Teilnehmer

<sup>4</sup> kalkuliert anhand der MDRD-Formel mit 4 Variablen

BD: Blutdruck; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (MDRD-Formel)

**Tabelle 9** Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und systolischem sowie diastolischem Blutdruck bei n=3050 DEGS1-Teilnehmern <50 Jahren und n=3738 Teilnehmern ≥ 50 Jahren.

Outcome	Alter <50 Jahre			Alter ≥50 Jahre		
	β (95% KI)	P <sub>trend</sub>	R <sup>2</sup>	β (95% KI)	P <sub>trend</sub>	R <sup>2</sup>
<b>Systolischer Blutdruck</b>						
Grundmodell <sup>1</sup>	1.051 (0.527, 1.575)	0.0001	0.2241	0.074 (-0.447, 0.595)	0.8	0.0276
Adjustiertes Modell <sup>2</sup>	1.181 (0.593, 1.768)	0.0001	0.2518	0.639 (0.092, 1.187)	0.02	0.0659
Adjustiertes Modell + Ernährung <sup>3</sup>	1.097 (0.524, 1.671)	0.0002	0.2642	0.604 (0.030, 1.178)	0.04	0.0890
<b>Diastolischer Blutdruck</b>						
Grundmodell <sup>1</sup>	0.707 (0.354, 1.060)	0.0001	0.2264	-0.148 (-0.465, 0.170)	0.4	0.0826
Adjustiertes Modell <sup>2</sup>	0.809 (0.453, 1.165)	<0.0001	0.2539	0.202 (-0.161, 0.565)	0.3	0.1181
Adjustiertes Modell + Ernährung <sup>3</sup>	0.707 (0.353, 1.062)	0.0001	0.2620	0.274 (-0.064, 0.613)	0.1	0.1291

<sup>1</sup> Grundmodell: Serumharnsäure (mg/dL) adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI

<sup>2</sup> Adjustiertes Modell: Grundmodell zusätzlich adjustiert für Größe der Blutdruckmanschette, Nüchternstatus, Rauchstatus, Diuretika, β-Blocker, Gichtmedikation, eGFR, Serumglucose, Serumcholesterin.

<sup>3</sup> Adjustiertes Modell zusätzlich adjustiert für die Zufuhr von Alkohol, Kaffee, Milchprodukten und zuckergesüßten Getränken sowie für die geschätzten 24-h Exkretionsraten für Kalium und Natrium

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (MDRD-Formel);

In der Altersgruppe unter 50 Jahren zeigte die Serumharnsäure einen signifikanten direkten Zusammenhang sowohl zum systolischen als auch zum diastolischen Blutdruck in allen 3 Modellen (**Tabelle 9**). Die zusätzliche Berücksichtigung von Ernährungsfaktoren im adjustierten Modell führte dabei nur zu einer geringfügigen Abschwächung der beobachteten Harnsäure-Blutdruck Assoziationen. Anhand der Effektschätzer der finalen Modelle lassen sich für die jüngere Altersgruppe ein um 1.1 mmHg höherer systolischer Blutdruck sowie ein um 0.7 mmHg höherer diastolischer Blutdruck pro 1 mg/dL höherer Serumharnsäurespiegel ableiten. Im Vergleich hierzu konnte in dem für Alter, Geschlecht und BMI adjustierten Grundmodell für die DEGS1-Teilnehmer über 50 Jahre weder für den systolischen noch für den diastolischen Blutdruck ein signifikanter Zusammenhang zu den Serumharnsäurespiegeln festgestellt werden. Bei weiterer Berücksichtigung von potentiellen Störgrößen (Modell 2) sowie zusätzlich von möglichen Ernährungseinflüssen (Modell 3) zeigte sich jedoch auch für die älteren Probanden ein signifikanter Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und systolischem Blutdruck. Gemäß Effektschätzern des voll adjustierten Modells ließ sich ein 0.6 mmHg höherer systolischer BD je 1 mg/dL höherem Serumharnsäurespiegel vorhersagen. Der entsprechende Zusammenhang für den diastolischen Blutdruck war nicht signifikant, zeigte aber einen Trend. Für die Harnsäure-Blutdruck Beziehung bleibt festzuhalten, dass auch in der Altersgruppe der über 50 Jährigen eine zusätzliche Adjustierung für Ernährungsfaktoren nur zu einer geringgradigen Veränderung der Effektschätzer führte. Da verschiedene Klassen von Antihypertensiva neben ihrem Blutdruck-senkenden Effekt auch einen (z.T. gegenläufigen) Einfluss auf die Serumharnsäurespiegel ausüben können, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen in der Untergruppe der DEGS1-Teilnehmer ohne Blutdruckmedikation (n=4677) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analysen, die in **Tabelle 10** dargestellt sind, konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und systolischem sowie diastolischem Blutdruck in den finalen Modellen auch in der Altersgruppe über 50 Jahren nachweisen.

### **Logistische Regressionsmodelle zur Bedeutung einer Hyperurikämie für die Hypertonie-Prävalenz**

Zur Untersuchung der Bedeutung einer Hyperurikämie für die Hypertonie-Prävalenz wurden die DEGS1-Teilnehmer anhand ihrer Serumharnsäurespiegel in die Kategorien normourikämisch (Serumharnsäure <5.7 mg/dL bei Frauen bzw. <7 mg/dL bei Männern [38]) und hyperurikämisch ( $\geq 5.7$  mg/dL bzw.  $\geq 7$  mg/dL) eingeteilt. Das Odds Ratio für eine Hypertonie bei hyperurikämischen Harnsäurespiegeln im Vergleich zu normalen Harnsäurespiegeln wurde dann separat für Teilnehmer über und unter 50 Jahren mittels logistischer Regressionsmodelle berechnet. Wie in **Tabelle 11** dargestellt ist, wiesen sowohl die Grundmodelle als auch die adjustierten Modelle (mit oder ohne zusätzliche Berücksichtigung von Ernährungsfaktoren) das Vorliegen einer Hyperurikämie als signifikante direkte Einflussgröße für eine Hypertonie in beiden Altersgruppen nach.

**Tabelle 10** Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und systolischem sowie diastolischem Blutdruck bei n=4677 DEGS1-Teilnehmern ohne Einnahme von Antihypertensiva (n=2834 <50 Jahre, n=1843 ≥50 Jahre).

Outcome	Alter <50 Jahre			Alter ≥50 Jahre		
	β (95% KI)	<i>P</i> <sub>trend</sub>	<i>R</i> <sup>2</sup>	β (95% CI)	<i>P</i> <sub>trend</sub>	<i>R</i> <sup>2</sup>
<b>Systolischer Blutdruck</b>						
Grundmodell <sup>1</sup>	1.003 (0.469, 1.537)	0.0003	0.2286	1.045 (0.273, 1.818)	0.0083	0.0876
Adjustiertes Modell <sup>2</sup>	1.106 (0.498, 1.714)	0.0004	0.2575	1.120 (0.242, 1.998)	0.013	0.1166
Adjustiertes Modell + Ernährung <sup>3</sup>	1.072 (0.466, 1.677)	0.0006	0.2692	1.199 (0.333, 2.064)	0.0069	0.1302
<b>Diastolischer Blutdruck</b>						
Grundmodell <sup>1</sup>	0.807 (0.450, 1.164)	<0.0001	0.2262	0.461 (-0.079, 1.001)	0.09	0.0974
Adjustiertes Modell <sup>2</sup>	0.864 (0.485, 1.243)	<0.0001	0.2520	0.596 (-0.013, 1.205)	0.055	0.1246
Adjustiertes Modell + Ernährung <sup>3</sup>	0.784 (0.406, 1.161)	<0.0001	0.2582	0.789 (0.275, 1.302)	0.003	0.1384

<sup>1</sup> Grundmodell: Serumharnsäure (mg/dL) adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI

<sup>2</sup> Adjustiertes Modell: Grundmodell zusätzlich adjustiert für Größe der Blutdruckmanschette, Nüchternstatus, Rauchstatus, Gichtmedikation, eGFR, Serumglucose, Serumcholesterin.

<sup>3</sup> Adjustiertes Modell zusätzlich adjustiert für die Zufuhr von Alkohol, Kaffee, Milchprodukten und zuckergesüßten Getränken sowie für die geschätzten 24-h Exkretionsraten für Kalium und Natrium  
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (MDRD-Formel);

**Tabelle 11** Logistische Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und Hypertonie-Prävalenz im DEGS1-Untersuchungskollektiv<sup>1</sup> (n=6765)

Outcome	Alter <50 Jahre			Alter ≥50 Jahre		
	Odds Ratio (95% CI)	<i>P</i>	n	Odds Ratio (95% CI)	<i>P</i>	n
<b>Hypertonie-Prävalenz</b>						
Grundmodell <sup>2</sup>	1.702 (1.102, 2.629)	0.017	3039	1.942 (1.430, 2.639)	<0.0001	3726
Adjustiertes Modell <sup>3</sup>	1.704 (1.098, 2.644)	0.018	3000	1.891 (1.377, 2.597)	<0.0001	3685
Adjustiertes Modell + Ernährung <sup>4</sup>	1.711 (1.096, 2.672)	0.018	2973	1.808 (1.311, 2.494)	0.0003	3632

<sup>1</sup> Hyperurikämie wurde definiert als Serum-Harnsäurespiegel ≥5.7 mg/dL bei Frauen und ≥7 mg/dL bei Männern. Hypertonie wurde definiert als Blutdruckwerte ≥140/90 mmHg oder die Einnahme von Antihypertensiva bei ärztlich diagnostiziertem Bluthochdruck

<sup>2</sup> Grundmodell: Unabhängige Variable Hyperurikämie (ja/nein) adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI

<sup>3</sup> Adjustiertes Modell: Grundmodell zusätzlich adjustiert für Größe der Blutdruckmanschette, Nüchternstatus, Rauchstatus, Gichtmedikation, eGFR, Serumglucose, Serumcholesterin.

<sup>4</sup> Adjustiertes Modell zusätzlich adjustiert für die Zufuhr von Alkohol, Kaffee, Milchprodukten und zuckergesüßten Getränken sowie für die geschätzten 24-h Exkretionsraten für Kalium und Natrium  
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (MDRD-Formel);

### 3.1.3 Analyse des Zusammenhangs zwischen ernährungsabhängiger Säurelast und Serumharnsäure

Vor der Durchführung der spezifischen Regressionsanalysen wurde zur Minimierung möglicher Einflüsse von Ausreißern eine Unterteilung der PRAL in geschlechtsbalancierte Quintile vorgenommen. Jedem Einzelwert wurde anschließend der jeweilige Quintilsmedian zugeordnet, und die solchermaßen umcodierte Variable als Prädiktor in die linearen Regressionsmodelle eingeschlossen. Für die Untersuchung weiterer ernährungsbezogener Variablen wurde analog verfahren.

Die Basis-Charakteristika des DEGS1-Untersuchungskollektivs in Quintilen der FFQ-basierten PRAL sind in **Tabelle 12** dargestellt. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Ernährungsvariablen. Während die täglichen Median-Zufuhren von Obst & Gemüse sowie Kaffee entsprechend ihres alkalisierenden Potentials im niedrigsten PRAL-Quintil (Q1) am höchsten und im höchsten PRAL-Quintil (Q5) am niedrigsten waren, wies die mediane Zufuhr von nutritiver Säurelast erhöhendem Fleisch die höchsten Werte in Q5 und die niedrigsten in Q2 auf. Die Harnsäure selbst unterschied sich zwischen den unadjustierten und lediglich geschlechtsbalancierten PRAL-Quintilen nur geringfügig.

**Tabelle 12** Deskriptive Charakteristika des DEGS1-Untersuchungskollektivs in geschlechtsbalancierten Quintilen der FFQ-basierten PRAL (n=6894)<sup>1</sup>

	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3</b>	<b>Q4</b>	<b>Q5</b>	<b>P</b>
N	1378	1379	1380	1379	1378	
PRAL, mEq/d	-30.8 (-44.4,-23.7)	-12.7 (-16.9, -7.9)	-4.4 (-7.6, 0.5)	4.0 (-0.6, 8.00)	15.6 (9.4, 23.4)	<0.0001
<b>Ernährungsvariablen</b>						
Milchprodukte <sup>2</sup> , g/Tag	314.3 (139.9, 616.1)	262.6 (131.1, 458.0)	240.5 (127.3, 428.9)	240.8 (126.9, 423.7)	247.3 (126.6, 455.6)	<0.0001
Fleischprodukte <sup>3</sup> , g/Tag	66.4 (37.9, 103.0)	65.9 (39.9, 97.7)	67.6 (42.7, 98.2)	81.8 (49.5, 118.2)	119.0 (78.5, 183.2)	<0.0001
Zuckergeübte Getränke, g/Tag	6.3 (0.0, 91.4)	4.4 (0.0, 38.4)	14.5 (0.0, 75.0)	17.8 (0, 96.1)	40.8 (3.7, 318.2)	<0.0001
Obst & Gemüse, g/Tag	432.2 (213.5, 796.9)	342.9 (202.2, 514.3)	257.0 (152.3, 405.7)	197.0 (115.1, 316.5)	166.7 (83.0, 291.3)	<0.0001
Kaffee, g/Tag	521.2 (247.4, 1151.5)	399.9 (238.2, 584.2)	287.5 (137.1, 534.5)	251.8 (71.6, 441.8)	146.3 (13.4, 392.1)	<0.0001
Alkohol						
0 g/Tag, %	15.9 (13.3, 18.4)	11.2 (9.0, 13.4)	16.3 (13.7, 19.0)	13.5 (11.1, 15.7)	13.5 (13.9, 19.1)	0.034
<10/20 g/Tag, %	68.0 (64.7, 71.2)	74.0 (71.1, 76.9)	67.1 (63.9, 70.3)	71.2 (68.2, 74.2)	67.4 (64.3, 70.5)	
>10/20 g/Tag, %	16.2 (13.5, 18.8)	14.8 (12.5, 17.1)	16.6 (14.2, 19.0)	15.3 (13.1, 17.6)	16.1 (13.9, 18.4)	
Uric acid equivalents, mg/d	490.1 (376.7, 655.3)	382.2 (295.5, 482.4)	358.2 (278.6, 464.7)	373.9 (284.5, 487.2)	489.6 (367.6, 652.2)	<0.0001
<b>Allgemeine Charakteristika</b>						
Geschätzte GFR <sup>4</sup> , ml/min/1.73m <sup>2</sup>	91.6 (79.8, 105.0)	88.6 (76.6, 101.2)	91.1 (80.2, 103.6)	92.1 (81.6, 105.6)	97.5 (85.6, 109.8)	<0.0001
Gichtmedikation, %	2.2 (1.4, 3.0)	3.8 (2.6, 5.1)	3.0 (1.8, 4.2)	2.9 (1.8, 4.0)	1.8 (1.0, 2.6)	0.06
Diuretika Einnahme, %	4.5 (3.4, 5.6)	5.4 (4.0, 6.7)	5.7 (4.0, 7.3)	5.1 (3.6, 6.7)	2.4 (1.6, 3.2)	0.0022
Chronische Niereninsuffizienz, %	1.1 (0.6, 1.7)	2.0 (1.0, 2.9)	2.1 (1.7, 3.0)	2.1 (1.1, 3.1)	1.4 (0.6, 2.2)	0.32
Sportliche Aktivität						
Keine sportliche Aktivität, %	32.6 (29.3, 35.9)	31.5 (28.4, 34.7)	31.7 (28.6, 34.8)	32.4 (29.1, 35.7)	35.2 (32.0, 38.5)	0.18
< 2h pro Woche, %	38.9 (35.6, 42.2)	43.5 (40.2, 46.9)	42.0 (38.6, 45.3)	44.2 (40.9, 47.6)	40.1 (36.9, 43.3)	
≥ 2h pro Woche, %	28.5 (25.4, 31.6)	24.9 (22.1, 27.8)	26.3 (23.3, 29.4)	23.4 (20.5, 26.3)	24.7 (21.7, 27.6)	
<b>Hyperurikämie Prävalenz, %</b>	8.1 (6.3, 9.9)	11.0 (9.1, 13.0)	10.2 (8.2, 12.3)	11.1 (9.0, 13.2)	8.7 (7.0, 10.4)	0.10
<b>Serum Harnsäure, mg/dL</b>	4.6 (3.7, 5.6)	4.6 (3.7, 5.7)	4.7 (3.8, 5.6)	4.7 (3.8, 5.9)	4.6 (3.6, 5.6)	0.036

<sup>1</sup> Daten sind dargestellt als Mediane (Interquartilbereich) für kontinuierliche Variablen und als relative Häufigkeiten (95% Konfidenzintervalle) für kategoriale Variablen. Unterschiede zwischen den Quintilen getestet mittels Kruskal-Wallis Test für kontinuierliche Variablen und Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen.

**Anzahl fehlender Daten:**

Milchprodukte: 3, Zuckergeübte Getränke: 61, Obst & Gemüse: 1, Kaffee: 20, Alkohol: 3, Einnahme von: Gichtmedikamenten: 20, Diuretika: 23, Chronische Niereninsuffizienz 62, Sportliche Aktivität 173.

<sup>2</sup> beinhaltet den Verzehr von Milch, Quark, Joghurt, Dickmilch und (Frisch)käse

<sup>3</sup> beinhaltet den Verzehr von Fleisch, einschließlich Geflügel Schinken und Würstchen

<sup>4</sup> kalkuliert anhand der MDRD-Formel mit 4 Variablen

## **Lineare Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen PRAL und Serum Harnsäure**

Die Zusammenhänge zwischen der Expositions-Variable PRAL sowie weiterer relevanter ernährungsbezogener Variablen und dem Serum-Harnsäurespiegel wurden mittels multivariabler linearer Regressionsmodelle analysiert. Hierfür standen die Daten von insgesamt 6894 Teilnehmern des DEGS1 Untersuchungskollektivs zur Verfügung. Da statistische Interaktionsanalysen keine deutlichen Anhaltspunkte für eine Interaktionen der PRAL mit Geschlecht oder Alter hinsichtlich des Einflusses auf die Serumharnsäure ergaben, wurden die spezifischen Projektanalysen ohne entsprechende Stratifizierungen im gesamten Kollektiv durchgeführt.

**Tabelle 13** zeigt die 3 aufeinander aufbauenden Regressionsmodelle anhand derer die Assoziation zwischen nutritiver Säurelast und Serumharnsäure untersucht wurde.

Im Basismodell adjustiert für Geschlecht, Alter und BMI zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen PRAL und Serumharnsäure. Dieser blieb auch nach Adjustierung für weitere relevante Kovariaten, wie unter anderem die GFR sowie die sportliche Aktivität, bestehen (Modell 2). Die zusätzliche Berücksichtigung einer ärztlich diagnostizierten Niereninsuffizienz sowie der Einnahme von Medikamenten, die den Zusammenhang von PRAL und Serumharnsäure potentiell beeinflussen (Modell 3), änderte den Effektschätzer ebenfalls nur geringfügig. Für die von 2008 bis 2011 in Deutschland lebende Erwachsenenbevölkerung lässt sich aus dem voll adjustierten Modell 3 ableiten, dass eine Reduktion der nutritiven Säurelast um 10 mEq mit einer Reduktion der Harnsäure um 0.035 mg/dL einhergeht. Dieser Zusammenhang zeigte sich in leicht abgeschwächter Form auch bei Subgruppenanalysen in einem reduzierten Kollektiv von n= 5531 DEGS1 Teilnehmern (**Tabelle 14**), in dem all jene Personen mit einer die Serumharnsäure stark beeinflussenden Medikation (Einnahme von Gichtmedikamenten und/oder Diuretika) sowie einer reduzierten Nierenfunktion ausgeschlossen wurden.

Im Kontext mit ersten Interventionsstudien zur Thematik Säurelast und Harnsäure [21, 22] sowie mit Stoffwechsel-Forschungsarbeiten zur Nieren-Physiologie [42, 43] deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine Reduzierung der nutritiven Säurelast, zum Beispiel durch einen vermehrten Konsum von Obst und Gemüse, über eine erhöhte renale Harnsäure Exkretion die Serumharnsäure senken kann. Die nierenphysiologischen Arbeiten legen hierbei verschiedene Interaktionen der metabolisch anfallenden und damit auch der nutritiven Protonenbelastung mit den komplexen Harnsäure Sekretions- und Reabsorptionsprozessen im proximalen Tubulus nahe [42, 43].

**Tabelle 13** Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang zwischen PRAL und Serumharnsäure (mg/dL) im DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6894)

<b>Gesamtkollektiv (n=6894)</b>			
	<b>β (95% KI)</b>	<b>P-Wert</b>	<b>R-Quadrat<sup>1</sup></b>
<b>PRAL<sup>2</sup> (mEq/Tag)</b>			
Modell 1 <sup>b</sup>	0.0040 (0.0020, 0.0062)	<b>0.0005</b>	0.417
Modell 2 <sup>c</sup>	0.0036 (0.0012, 0.0060)	<b>0.0027</b>	0.486
Modell 3 <sup>d</sup>	0.0035 (0.0012, 0.0058)	<b>0.0034</b>	0.505

<sup>1</sup> Gesamt R<sup>2</sup> des jeweiligen Modells, adjustiert für die Anzahl Variablen im Modell

<sup>2</sup> Geschlechtsbalancierte Quintile der PRAL als kontinuierliche Prädiktor Variable

Modell 1, adjustiert für BMI, Geschlecht und Alter

Modell 2, adjustiert wie Modell 1, zusätzlich adjustiert für die geschätzte GFR, sportliche Aktivität und Nüchternstatus

Modell 3, adjustiert wie Modell 2, zusätzlich adjustiert für ärztlich diagnostizierte eingeschränkte Nierenfunktion sowie die Einnahme von Gichtmedikamenten, Diuretika, Beta-Blocker und Medikamenten mit Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System

PRAL, potential renal acid load

**Tabelle 14** Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang zwischen PRAL und Serumharnsäure (mg/dL) im reduzierten DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=5531)

<b>Reduziertes Kollektiv<sup>1</sup> (n=5531)</b>			
	<b>β (95% KI)</b>	<b>P-Wert</b>	<b>R-Quadrat<sup>2</sup></b>
<b>PRAL<sup>3</sup> (mEq/Tag)</b>			
Modell 1	0.0035 (0.001, 0.006)	<b>0.0034</b>	0.447
Modell 2	0.0031 (0.0007, 0.005)	<b>0.01</b>	0.496
Modell 3	0.0031 (0.0007, 0.005)	<b>0.01</b>	0.503

<sup>1</sup> Ausschluss aller DEGS1 Teilnehmer mit Einnahme von Gichtmedikamenten und/oder Diuretika sowie all jener Teilnehmer mit eingeschränkter Nierenfunktion definiert als: geschätzte GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> und/oder vorliegender Mikroalbuminurie (<50mg/L Albumin auf einem halb-quantitativen Teststreifen) und/oder vorliegende ärztlich diagnostizierte eingeschränkte Nierenfunktion.

<sup>2</sup> Gesamt R<sup>2</sup> des jeweiligen Modells, adjustiert für die Anzahl der Variablen im Modell

<sup>3</sup> Geschlechtsbalancierte Quintile der PRAL als kontinuierliche Prädiktor Variable

Modell 1, adjustiert für BMI, Geschlecht und Alter

Modell 2, adjustiert wie Modell 1, zusätzlich adjustiert für die geschätzte GFR, sportliche Aktivität und Nüchternstatus

Modell 3, adjustiert wie Modell 2, zusätzlich adjustiert für die Einnahme von Beta-Blockern und Medikamenten mit Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System

PRAL, potential renal acid load

In den Folge-Analysen im DEGS1-Kollektiv wurden zusätzlich die Zusammenhänge von relevanten Ernährungsvariablen sowie der Zufuhr von Harnsäureäquivalenten mit den Serum-Harnsäurespiegeln untersucht. Hierbei konnten in der Literatur beschriebene Assoziationen, zum Beispiel der positive Zusammenhang der Zufuhr von Alkohol [36], Fleisch [37] und zuckergesüßten Getränken [39] mit dem Serum-Harnsäurespiegel bestätigt werden. Ebenfalls analog zu bereits publizierten Arbeiten zeigten sich in der Deutschen Erwachsenenbevölkerung für den Verzehr von Kaffee [40], Obst & Gemüse [37] sowie von Milchprodukten [41] inverse Assoziationen mit der Serumharnsäure (**Tabelle 15**). Die im Gesamtkollektiv gefundenen Ergebnisse waren größtenteils auch in den Subgruppenanalysen im reduzierten DEGS1-Kollektiv beobachtbar (**Tabelle 15**).

**Tabelle 15** Lineare Regressionsmodelle zum Zusammenhang der Zufuhren von Harnsäureäquivalenten sowie verschiedener Lebensmittel mit Serumharnsäure (mg/dL) im DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6894) sowie im reduzierten Untersuchungskollektiv (n=5531)

	Gesamtes Kollektiv (n=6894)		Reduziertes Kollektiv (n=5531)	
	$\beta$ (95% KI) <sup>1</sup>	P-Wert	$\beta$ (95% KI) <sup>2</sup>	P-Wert
Alkohol, g/Tag	0.013 (0.009, 0.017)	<0.0001	0.014 (0.0104, 0.018)	<0.0001
Fleisch, g/Tag	0.001 (0.0003, 0.002)	0.0032	0.0007 (0.00003, 0.001)	0.040
Zuckergesüßte Getränke, g/Tag	0.0003 (0.00008, 0.0006)	0.011	0.0004 (0.0001, 0.0006)	0.015
Harnsäureäquivalente, mg/Tag	0.0002 (0.00002, 0.0004)	0.031	0.0002, (-0.00005, 0.0004)	0.12
Kaffee, g/Tag	-0.0001 (-0.0002, 0.000)	0.07	-0.0001 (-0.0002, -0.0000)	0.022
Obst & Gemüse, g/Tag	-0.0003 (-0.0004, -0.0002)	<0.0001	-0.0003 (-0.0004, -0.0002)	<0.0001
Milchprodukte, g/Tag	-0.0003 (-0.0005, -0.0002)	<0.0001	-0.0004 (-0.0005, -0.0003)	<0.0001

Die Prädiktorvariablen wurden als geschlechtsbalancierte Quintile separat in den Regressionsanalysen untersucht. Das Gesamt-R<sup>2</sup> der jeweiligen Modelle adjustiert für die Anzahl der im Modell eingeschlossenen Variablen lag zwischen 0.503 und 0.509.

<sup>1</sup> jeweils adjustiert für BMI, Geschlecht, Alter, geschätzte GFR, sportliche Aktivität, Nüchternstatus, eingeschränkte Nierenfunktion sowie für die Einnahme von Gichtmedikamenten, Diuretika, Beta-Blockern und Medikamenten mit Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System

<sup>2</sup> Ausschluss aller DEGS1 Teilnehmer mit Einnahme von Gichtmedikamenten und/oder Diuretika sowie all jener Teilnehmer mit eingeschränkter Nierenfunktion definiert als: geschätzte GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> und/oder vorliegender Mikroalbuminurie (<50mg/L Albumin auf einem halb-quantitativen Teststreifen) und/oder vorliegende ärztlich diagnostizierte eingeschränkte Nierenfunktion.

Jeweils adjustiert für BMI, Geschlecht, Alter, geschätzte GFR, sportliche Aktivität, Nüchternstatus sowie für die Einnahme von Beta-Blockern und Medikamenten mit Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System

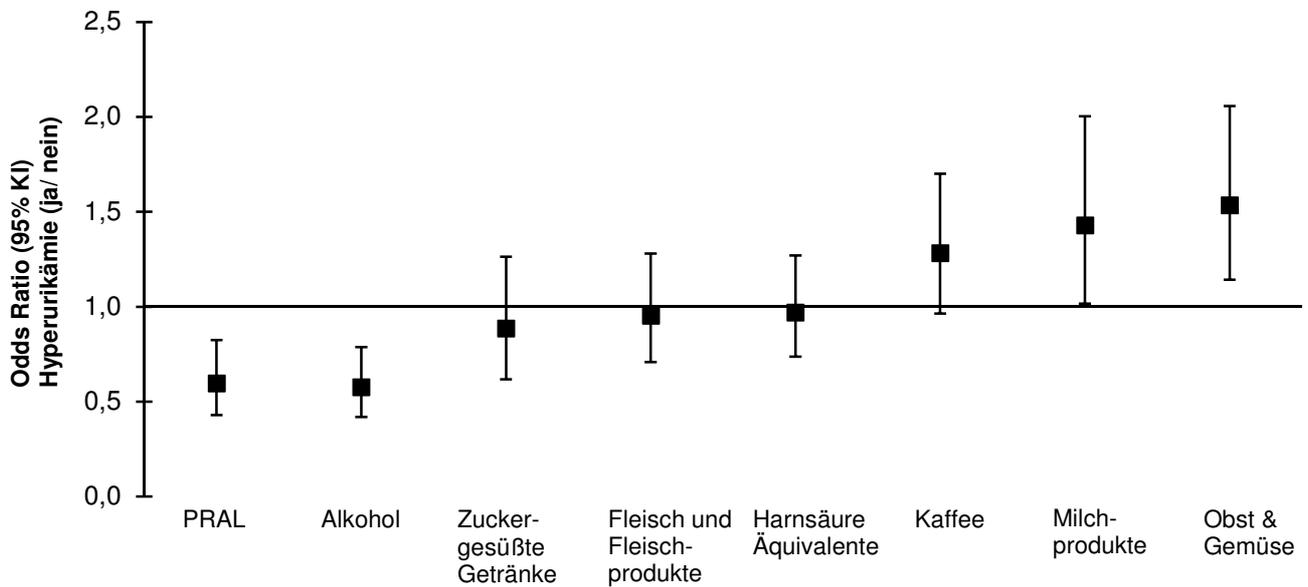
## **Logistische Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen PRAL und Hyperurikämie**

Der Zusammenhang zwischen der Expositions-Variablen PRAL sowie anderer mutmaßlich bedeutsamer Ernährungseinflüsse und der Outcome-Variable Hyperurikämie wurde im Weiteren mittels logistischer Regressionen untersucht. Gemäß der patho-biochemisch ausgerichteten Leitlinien zur Gichtbehandlung des American College of Rheumatology [20] wurde Hyperurikämie bei beiden Geschlechtern als Serum-Harnsäurekonzentration  $\geq 6,8$  mg/dL definiert. Dieser harnsäurepräzipitations-bezogene Cut-Off berücksichtigt, dass die Haupteinflussgröße der Harnsäure-Auskristallisation, nämlich ihre physikochemische Löslichkeit, sich bei beiden Geschlechtern nicht unterscheidet.

Alle Prädiktor-Variablen wurden für die logistischen Regressionen in Tertile (T1 = niedrig, T2 = mittel, T3 = hoch) unterteilt und anschließend das jeweilige „Chancen“- oder „Risiko“-verhältnis (Odds Ratio) für eine Hyperurikämie zwischen T1 und dem Referenztertil T3 berechnet. Es zeigte sich, dass diejenigen DEGS1-Teilnehmer mit einer niedrigen nutritiven Säurelast im Vergleich zu jenen mit einer erhöhten Säurelast eine geringere „Chance“ aufwiesen, eine Hyperurikämie zu haben (OR=0.60, 95% KI: 0.43-0.83) (**Abbildung 6**). Diese Ergebnisse fanden sich auch im reduzierten DEGS1 Kollektiv (Daten nicht gezeigt). Daneben bestätigten die logistischen Regressionsanalysen für weitere Ernährungsfaktoren bereits in der Literatur beschriebene Zusammenhänge mit Hyperurikämie auch für die Population der in Deutschland lebenden Erwachsenen. DEGS1 Teilnehmer mit einem geringen Alkoholkonsum zeigten eine geringere „Chance“ eine Hyperurikämie zu haben (OR=0.58, KI: 0.42-0.78), während das Odds Ratio bei einer niedrigen Zufuhr an Obst und Gemüse (OR=1.53, 95% KI: 1.14, 2.06) sowie an Milchprodukten (OR=1.43, 95% KI: 1.02-2.00) erhöht war. Demgegenüber assoziierte die Zufuhr von Harnsäureäquivalenten und Fleisch, welche die Purin Zufuhr widerspiegeln, nicht mit Hyperurikämie.

Dies erklärt sich möglicherweise aus der Tatsache, dass eine Hyperurikämie in der Regel primär auf eine reduzierte renale Harnsäure-Exkretion und nicht vorrangig auf eine erhöhte Harnsäureproduktion, etwa aufgrund vermehrter Purin-Zufuhr, zurückzuführen ist. In Übereinstimmung hiermit assoziierten in den logistischen Regressionen vor allem jene Ernährungsvariablen mit Hyperurikämie, für die in der Literatur ein Einfluss auf die renale Harnsäureexkretion diskutiert wird. Neben der PRAL (siehe oben) sind dies Alkohol, welcher indirekt über bei seinem Abbau anfallendes Laktat die renale Harnsäurereabsorption verstärkt [44–46] und Milchprodukte, die unter anderem über ein Erhöhung der GFR einen urikusorischen Effekt aufweisen [47, 48].

**Abbildung 6** Multivariable Odds Ratios (95% KI) für Hyperurikämie (ja/nein) im niedrigsten vs. höchsten Tertil (Referenztertil) der PRAL, der Harnsäure-Äquivalente und verschiedener relevanter Lebensmittel im DEGS1-Untersuchungskollektiv (n=6894).<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Berechnung der Odds Ratios mittels logistischer Regressionen, adjustiert für BMI, Geschlecht, Alter, geschätzte GFR, sportliche Aktivität, Nüchternstatus, eingeschränkte Nierenfunktion, sowie für die Einnahme von Gichtmedikamenten, Diuretika, Beta-Blockern oder Medikamenten mit Effekten auf das Renin-Angiotensin-System.

PRAL, potential renal acid load

### 3.2 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

#### PRAL und Blutdruck

Die Bestimmung der potentiellen renalen Säurelast PRAL ermöglicht eine Charakterisierung der ernährungsabhängigen Nettosäurebelastung des Organismus durch die tägliche Mineralstoff- und Eiweißzufuhr und erlaubt es somit mögliche Auswirkungen primär alkalisierender oder eher azidifizierender Ernährungsmuster auf präventivmedizinisch bedeutsame Outcomes wie z. B. den Blutdruck zu untersuchen.

In Einklang mit einem höheren Obst- und Gemüse- und einem geringeren Fleischverzehr in der DEGS1-Population fand sich für Frauen über alle Altersgruppen hinweg eine niedrigere durchschnittliche PRAL als für Männer. Die ernährungsabhängige Säurelast assoziierte im Gesamtkollektiv unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI, Lebensstilfaktoren, kardiovaskulären Risikofaktoren, Nierenfunktion und Natriumausscheidung deutlich mit dem systolischen Blutdruck. Zusätzlich ergaben sich erstmals auch auf Bevölkerungsebene für Deutschland klare Hinweise auf eine höhere Hypertonie-Prävalenz bei höherer nutritiver Protonenbelastung. Die vorliegenden Untersuchungsdaten zur ernährungsphysiologischen Reduktion von Säurelast und Hypertonierisiko liefern somit ein weiteres - über die Minderung des Salzverzehrs hinausgehendes – präventivmedizinisches Argument für eine gesunde ausgewogene Ernährung mit reichlich Obst und Gemüse.

#### Serumharnsäure und Blutdruck

Die beobachteten Zusammenhänge zwischen Harnsäure und Blutdruck in der DEGS1-Population zeigen auf, dass eine Senkung der Serumharnsäure nicht nur hinsichtlich des Risikos an Gicht oder Harnsteinen zu erkranken von Relevanz ist, sondern auch eine modifizierbare Einflussgröße für die „Volkskrankheit“ Hypertonie sein könnte. Da sich in unseren Untersuchungen Antihypertensiva als bedeutende Störgröße dieser Assoziation andeuteten, sollten weitere Studien untersuchen, ob die gezielte Verwendung von solchen Antihypertensiva, die keine Serumharnsäure-erhöhenden Wirkungen aufweisen insbesondere bei Patienten mit Hyperurikämie eine effektivere Blutdruckreduktion ermöglichen als z.B. Diuretika oder  $\beta$ -Blocker mit bekannten Harnsäure-erhöhenden Eigenschaften. Wie die weiteren Ergebnisse speziell zum Zusammenhang zwischen PRAL und Serumharnsäure andeuten, könnten auch nicht-medikamentöse Ernährungseinflüsse auf die Harnsäure an einer z.B. von der Salzzufuhr unabhängigen Blutdruckreduktion in der allgemeinen Erwachsenenbevölkerung mitbeteiligt sein.

#### PRAL und Serumharnsäure

Die Ergebnisse der Analysen zum Zusammenhang zwischen PRAL und Serumharnsäure liefern erstmals repräsentative Daten, welche die gesundheitsfördernden Eigenschaften sowie die präventivmedizinische Bedeutung einer Obst- und Gemüse reichen Kost nicht nur in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungsrisiken unterstreichen, sondern verdeutlichen, dass eine entsprechende Ernährung auch vor erhöhten Harnsäurespiegeln und einem erhöhten Risiko eines Gichtanfalls schützen kann. Vor dem Hintergrund steigender Hyperurikämie Prävalenzen [38] und dem entsprechend erhöhten Medikamenteneinsatz zeigen die Ergebnisse somit nicht nur eine Ernährungspräventions-Option, sondern

möglicherweise auch eine potentielle milde, d.h. nicht-pharmakologische Therapiemöglichkeit erhöhter Harnsäurespiegel auf. Im Kontext mit ersten Interventionsstudien [21, 22] sprechen die vorliegenden Resultate dafür, dass über eine alkalisierende, also Obst- und Gemüse-reiche Ernährung die renale Harnsäureausscheidung erhöht und so die Serumharnsäure gesenkt werden kann. Das physiologisch-basierte Ernährungsmuster PRAL als integrativer Marker einer alkali- oder säure-lastigen Ernährung könnte darüber hinaus als Werkzeug dienen, um das Harnsäuresenkungspotential unterschiedlicher Diät- und Ernährungsformen renal angemessen zu bewerten.

## 4 Zusammenfassung

Sowohl in Deutschland als auch weltweit sind erhöhte Blutdruckwerte und hohe Serumharnsäurespiegel in der allgemeinen Bevölkerung weit verbreitet. Durch ihre prädiktive Bedeutung für kardiovaskuläre und renale Erkrankungen und ihre Beeinflussbarkeit durch Ernährungsmaßnahmen bieten diese Erkrankungen ein relevantes Potential für präventivmedizinische Ansätze. Erste experimentelle und epidemiologische Studien deuten an, dass die Säurebelastung durch die Ernährung eine mögliche Determinante sowohl des Blutdrucks als auch der Harnsäurespiegel sein könnte. Epidemiologische Untersuchungen, die die wechselseitigen Zusammenhänge zwischen ernährungsbedingter Säurelast, Serumharnsäure und Blutdruck in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland im Detail analysieren, lagen bislang jedoch nicht vor.

Die erste Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), die zwischen 2008 und 2011 bundesweit repräsentative Daten von über 7000 Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren erhoben hat, diente als Datengrundlage zur populationsbasierten Untersuchung der Relevanz eines alkalisierenden Ernährungsmusters für das Blutdruckniveau und die Harnsäurespiegel sowie zur Ermittlung der Bedeutung der Serumharnsäure für den Blutdruck in der allgemeinen Bevölkerung in Deutschland. Hierfür standen neben einem validierten Ernährungsfragebogen (FFQ), Spontanurinproben, standardisierten Blutdruckmessungen und Serumproben auch umfassende Angaben zu Medikation und Lebensstilfaktoren zur Verfügung, um die untersuchte Bevölkerung möglichst genau zu charakterisieren und gegebenenfalls vulnerable Subgruppen zu identifizieren.

Unsere Analysen zeigten, dass die PRAL, als etablierter Marker der ernährungsabhängigen Säurebelastung, eine direkte Assoziation zum systolischen Blutdruck und der Hypertonie-Prävalenz in der DEGS1-Population aufweist, die unabhängig von weiteren wichtigen Blutdruck-Determinanten wie dem BMI, der Nierenfunktion und der Biomarker-basiert geschätzten Salzzufuhr zu bestehen scheint. Die Ergebnisse bisheriger Beobachtungsstudien zur Assoziation zwischen nutritiver Säurelast und Blutdruck konnten somit auch für die deutsche Erwachsenenbevölkerung bestätigt werden. Die erstmalig im direkten Vergleich zur Säurebelastung untersuchten Assoziationen verschiedener Marker der Kaliumzufuhr mit dem Blutdruck zeigten nicht nur eine möglicherweise größere Bedeutung des Kaliums für den diastolischen Blutdruck, sondern weisen zusätzlich darauf hin, dass die aus Kalium- und Kreatininkonzentrationen in Spontanurinen geschätzte 24-h Kaliumexkretion dem FFQ-basierten Kaliumindex zur Identifikation potentieller Kalium-Blutdruck Zusammenhänge überlegen zu sein scheint.

Hinsichtlich der Relevanz erhöhter Harnsäurespiegel für den Blutdruck in der allgemeinen Bevölkerung konnte eine entsprechende direkte Assoziation insbesondere bei jüngeren Erwachsenen nachgewiesen werden. Dabei erwiesen sich verschiedene Klassen von Antihypertensiva mit bekanntem Einfluss auf das Serumharnsäureniveau als bedeutende Störfaktoren für die beobachteten Zusammenhänge: Zum einen konnte nach Adjustierung für die Einnahme dieser Antihypertensiva eine signifikante Assoziation zwischen Serumharnsäure und systolischem Blutdruck auch in der Gruppe der über 50-jährigen beobachtet werden, zum anderen waren die gefundenen Altersunterschiede in den

Harnsäure-Blutdruck Zusammenhängen in der Untergruppe der DEGS1-Teilnehmer ohne Blutdruckmedikation deutlich weniger ausgeprägt. Die berücksichtigten Ernährungsfaktoren hatten in den vorliegenden dezidierten DEGS1-Analysen hingegen keinen deutlichen Einfluss auf die untersuchte Harnsäure-Blutdruck-Beziehung.

Unsere epidemiologischen Auswertungen zur Bedeutung eines alkalisierenden Ernährungsmusters für die Höhe der Serumharnsäurespiegel sind in Einklang mit ersten experimentellen Ergebnissen, die einen positiven Einfluss einer Alkalisierung auf die Harnsäureausscheidungsfähigkeit und die Serumspiegel im Sinne einer Harnsäuresenkung zeigten und legen nahe, dass eine niedrige PRAL ein Marker für ein günstiges Ernährungsmuster bei Harnsäure-assoziierten Erkrankungen wie z.B. Gicht sein könnte. Neben der Identifikation eines direkten Zusammenhangs zwischen der PRAL und dem Serumharnsäureniveau in der DEGS1-Population konnten auch die Assoziationen weiterer, bereits in der Literatur beschriebener Ernährungsfaktoren wie z.B. Alkoholkonsum oder Verzehr von Milchprodukten mit der Harnsäure bestätigt werden. Darüber hinaus ließ sich die Säurelast assoziierte Serumharnsäureerhöhung gleichfalls in dem DEGS Teilkollektiv identifizieren, das weder eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwies, noch Diuretika oder Gichtmedikamente einnahm.

Zusammenfassend legen diese Ergebnisse nahe, dass eine Reduktion der ernährungsabhängigen Säurebelastung in der allgemeinen Erwachsenenbevölkerung, z.B. durch die Anhebung des Obst- und Gemüseverzehr, der weiterhin in großen Teilen der deutschen Bevölkerung zu niedrig ist, eine relevante präventivmedizinische Bedeutung für den Blutdruck und die Serumharnsäurespiegel haben könnte. Auch wenn es sich bei den vorliegenden Untersuchungen lediglich um Querschnittsanalysen handelt und daher Aussagen zu kausalen Zusammenhängen nicht unmittelbar möglich sind, scheint auch die Reduktion der Harnsäurespiegel auf Bevölkerungsebene ein eigenständiges, unter anderem von der Salzzufuhr unabhängiges Potential für eine Reduktion des Blutdrucks zu bieten.

## **5 Gegenüberstellung der ursprünglich geplanten zu den tatsächlich erreichten Zielen**

Die ursprünglich geplanten Ziele stimmen mit den tatsächlich erreichten Zielen überein. Die wissenschaftlichen und technischen Arbeitsziele wurden in vollem Umfang erreicht.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 1.1 – Ernährungsabhängige Säurebelastung und Blutdruck**

- Für die nachfolgenden inhaltlichen Analysen wurde zunächst die PRAL als Marker der ernährungsbedingten Säurelast anhand von FFQ-Zufuhrdaten für das DEGS1-Kollektiv geschätzt. Dieser PRAL-Schätzer zeigte in der Validierung sowohl mit FFQ-basierten Zufuhrdaten als auch mit der geschätzten 24-h Kaliumexkretion eine plausible Übereinstimmung.
- Die Bedeutung der PRAL für das systolische und diastolische Blutdruckniveau wurde zunächst in multivariablen linearen Regressionsmodellen untersucht, wobei zur Berücksichtigung von Gewichtungsfaktoren und der Clusterung innerhalb der DEGS1-Population die SAS-Prozedur SURVEYREG Anwendung fand. Die ernährungsabhängige Säurebelastung erwies sich hierbei als stabile Einflussgröße des systolischen Blutdrucks sowohl in den Grundmodellen als auch nach zusätzlicher Berücksichtigung relevanter potentieller Störgrößen. Anhand der Effektschätzer konnte ein um 0.5 mmHg höherer systolischer Blutdruck bei einer PRAL-Erhöhung um 10 mEq/d vorhergesagt werden. Entsprechende signifikante Zusammenhänge für den diastolischen Blutdruck ergaben sich hingegen nicht.
- Ergänzend dienten logistische Regressionsmodelle (PROC SURVEYLOGISTIC) der Abschätzung der Relevanz der ernährungsbedingten Protonenlast für die Hypertonie-Prävalenz im Untersuchungskollektiv. Hierbei zeigte sich ein erhöhtes Odds Ratio von 1.45 für die Wahrscheinlichkeit einer Hypertonie bei Probanden mit hoher Säurelast im Vergleich zu denjenigen mit einer niedrigeren Säurelast.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 1.2 – Vergleich der unter 1.1 ermittelten Zusammenhänge mit der Blutdruckrelevanz der Kaliumzufuhr**

- Analog zu der unter 1.1 beschriebenen Vorgehensweise wurden die Zusammenhänge zwischen der Kaliumzufuhr und dem Blutdruckniveau mittels linearer Regression analysiert. Die Abschätzung der Kaliumzufuhr erfolgte hierbei einerseits anhand des aus FFQ-Daten berechneten Kaliumindex, andererseits über die aus Spontanurindaten geschätzte 24-h Kaliumexkretion. Ebenso wie die PRAL erwies sich die Kaliumzufuhr in den adjustierten Modellen als signifikante Einflussgröße des systolischen Blutdrucks; daneben zeigten jedoch sowohl der Kaliumindex als auch die Kaliumexkretion einen signifikanten Zusammenhang auch zum diastolischen Blutdruck. Insgesamt zeigten sich dabei deutlichere Assoziationen für den Biomarker-basierten Kaliumschätzer: Eine um 1g höhere Kaliumexkretion ging gemäß Effektschätzern mit einem 0.8 mmHg niedrigeren systolischen Blutdruck und einem 0.4 mmHg niedrigeren diastolischen Blutdruck einher. Für den

Kaliumindex lagen entsprechende vorhergesagte Blutdruckdifferenzen bei -0.4 mmHg und -0.3 mmHg pro g höherer Kaliumzufuhr.

- Die durchgeführten logistischen Regressionsanalysen deckten sich weitestgehend mit den Ergebnissen der linearen Modelle. Für Teilnehmer mit einer hohen Kaliumexkretion lag das OR für eine Hypertonie bei 0.77 im Vergleich zu denjenigen mit einer niedrigen Kaliumexkretion. Für den Kaliumindex lag das entsprechende OR bei 0.82.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 1.3 – Interaktionsanalysen**

- Da Interaktionsanalysen in den Grundmodellen keine konsistenten Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der Bedeutung der ernährungsbedingten Säurelast für den Blutdruck zeigten, wurde alle nachfolgenden Analysen im Gesamtkollektiv durchgeführt.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 1.4 – Identifikation potentiell vulnerabler Subgruppen**

- Um auszuschließen, dass sich die beobachteten Zusammenhänge zwischen der ernährungsabhängigen Säurelast und dem Blutdruck lediglich auf Personen mit bereits gestörter Nierenfunktion beschränken, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen bei denjenigen DEGS1-Teilnehmern durchgeführt, die keine Hinweise auf eine vorliegende Nierenerkrankung aufwiesen. Die Regressionsmodelle zeigten in dieser Untergruppe sehr ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu denjenigen im Gesamtkollektiv.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 2.1 – Serumharnsäurespiegel und Blutdruck**

- Die Zusammenhänge zwischen den Serumharnsäurespiegeln und dem Blutdruckniveau wurden in 3 aufeinander aufbauenden multivariablen Regressionsmodellen (PROC SURVEYREG) untersucht. Das 3. Modell diente dabei der separaten Berücksichtigung von Ernährungsfaktoren mit bekannter Relevanz sowohl für den Blutdruck als auch die Serumharnsäurespiegel. Wie unter 2.2 erläutert ist, wurden alle Analysen altersstratifiziert durchgeführt. Hierbei zeigte sich in den final adjustierten Modellen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Harnsäure und dem systolischen (1.1 mmHg höherer Blutdruck pro mg höherer Serumharnsäure) sowie dem diastolischen (0.7 mmHg höherer Blutdruck pro mg höherer Serumharnsäure) Blutdruck bei DEGS1-Teilnehmern unter 50 Jahren. Die Harnsäure war ebenfalls eine signifikante Einflussgröße des systolischen Blutdrucks in der Gruppe der über 50-jährigen (0.6 mmHg höherer Blutdruck pro mg höherer Serumharnsäure). Die untersuchten Ernährungsfaktoren schienen für die beobachteten Zusammenhänge von eher untergeordneter Bedeutung zu sein.
- Logistische Regressionsanalysen (PROC SURVEYLOGISTIC) zeigten ein signifikant höheres OR für eine Hypertonie bei Probanden mit erhöhten Harnsäurespiegeln in beiden Altersgruppen (OR: 1.71 <50 Jahre, OR: 1.81 ≥50 Jahre).
- Um die Bedeutung der Blutdruckmedikation für die Zusammenhänge zwischen Harnsäure und Blutdruck im Detail zu untersuchen, wurden zusätzliche

Sensitivitätsanalysen bei Personen ohne Einnahme von Antihypertensiva durchgeführt. Während sich die beobachteten Assoziationen bei DEGS1-Teilnehmern unter 50 Jahren nur wenig veränderten, zeigten sich deutlichere Zusammenhänge zwischen Serumharnsäure und Blutdruck bei älteren Probanden ohne Blutdruckmedikation im Vergleich zu den Analysen im Gesamtkollektiv.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 2.2 – Potentielle Interaktionen**

- In den initial durchgeführten Analysen konnten keine eindeutigen Geschlechtsinteraktionen nachgewiesen werden. Da es jedoch neuere Hinweise aus der Literatur gab, dass sich die Bedeutung der Harnsäure für den Blutdruck in Abhängigkeit vom Lebensalter unterscheiden könnte [35] und unsere Analysen im Gesamtkollektiv signifikante Altersinteraktionen sowohl für den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck zeigten, wurden die finalen Analysen altersstratifiziert durchgeführt.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 2.3 – Bedeutung der Nierenfunktion für die Harnsäure-Blutdruck Assoziationen**

- Neben einer Adjustierung für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate in den Regressionsmodellen wurde die Bedeutung der Nierenfunktion für die Harnsäure-Blutdruck Assoziationen mittels Sensitivitätsanalysen überprüft. Hierbei ergaben sich in der Untergruppe der DEGS1-Teilnehmer ohne Hinweise auf eine Nierenerkrankung vergleichbare Zusammenhänge wie in der Gesamtgruppe.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 3.1 – Ernährungsabhängige Säurebelastung und Serumharnsäure**

- Der Zusammenhang zwischen der nutritiven Säurelast und dem Serum-Harnsäurespiegel wurde in 3 aufeinander aufbauenden multivariablen Regressionsmodellen (PROC SURVEYREG) untersucht. Hierbei zeigte sich sowohl im gesamten DEGS1 Kollektiv als auch in einem Teilkollektiv unter Ausschluss aller DEGS1-Teilnehmer mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sowie der Einnahme von Diuretika oder Gichtmedikamenten ein signifikanter Zusammenhang zwischen PRAL und Serumharnsäure. Dieser Zusammenhang war auch in separaten Regressionsmodellen nach zusätzlicher Adjustierung für die geschätzte Zufuhr der Harnsäureäquivalente als Marker der Purinzufuhr zu beobachten.
- Logistische Regressionsanalysen (PROC SURVEYLOGISTIC) zeigten ein signifikant niedrigeres OR für eine Hyperurikämie bei Probanden mit einer niedrigen PRAL (OR=0.60, 95% KI: 0.43-0.83). Eine zusätzliche Adjustierung für die Purinzufuhr in einem separaten logistischen Regressionsmodell änderte diesen Zusammenhang nur geringfügig.

### **Wissenschaftliches Arbeitsziel 3.2 – Harnsäure als potentieller Mediator der PRAL-Blutdruck Beziehung**

- Zur Identifikation einer möglichen Mediatorwirkung des Serum-Harnsäurespiegels auf die PRAL-Blutdruck-Beziehung wurde die Variable Serumharnsäure als

zusätzliche Kovariate in separaten Regressionsmodellen berücksichtigt. Hierbei ergaben die entsprechenden Querschnittanalysen keine Hinweise darauf, dass der Serumharnsäure eine bedeutsame Mediatorrolle und damit ein entscheidender Erklärungsmechanismus für die postulierte und in den Assoziationsanalysen beobachtete blutdrucksenkende Wirkung einer reduzierten ernährungsbedingten Säurelast zukommt.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 **Neuhauser H, Thamm M, Ellert U.** Blutdruck in Deutschland 2008-2011: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):795–801.
- 2 **WHO.** Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2009.
- 3 **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.** 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013;34(28):2159–219.
- 4 **Taylor EN, Stampfer MJ, Mount DB, et al.** DASH-style diet and 24-hour urine composition. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2315–22.
- 5 **Maurer M, Riesen W, Muser J, et al.** Neutralization of Western diet inhibits bone resorption independently of K intake and reduces cortisol secretion in humans. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003;284(1):F32–40.
- 6 **Pizzorno J, Frassetto LA, Katzinger J.** Diet-induced acidosis: is it real and clinically relevant? *Br. J. Nutr.* 2010;103(8):1185–94.
- 7 **Hietavala E, Stout JR, Hulmi JJ, et al.** Effect of diet composition on acid-base balance in adolescents, young adults and elderly at rest and during exercise. *Eur J Clin Nutr* 2014.
- 8 **Krupp D, Johner SA, Kalhoff H, et al.** Long-term dietary potential renal acid load during adolescence is prospectively associated with indices of nonalcoholic fatty liver disease in young women. *J. Nutr.* 2012;142(2):313–19.
- 9 **Krupp D, Shi L, Remer T.** Longitudinal relationships between diet-dependent renal acid load and blood pressure development in healthy children. *Kidney Int.* 2014;85(1):204–10.
- 10 **Remer T, Manz F, Alexy U, et al.** Long-term high urinary potential renal acid load and low nitrogen excretion predict reduced diaphyseal bone mass and bone size in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(9):2861–68.
- 11 **Taylor EN, Forman JP, Farwell WR.** Serum anion gap and blood pressure in the national health and nutrition examination survey. *Hypertension* 2007;50(2):320–24.
- 12 **Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML.** Lower serum bicarbonate and a higher anion gap are associated with lower cardiorespiratory fitness in young adults. *Kidney Int.* 2012;81(10):1033–42.
- 13 **Mandel EI, Forman JP, Curhan GC, et al.** Plasma bicarbonate and odds of incident hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2013;26(12):1405–12.
- 14 **Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, et al.** Association between dietary acid-base load and cardiometabolic risk factors in young Japanese women. *Br. J. Nutr.* 2008;100(3):642–51.
- 15 **Zhang L, Curhan GC, Forman JP.** Diet-dependent net acid load and risk of incident hypertension in United States women. *Hypertension* 2009;54(4):751–55.
- 16 **Akter S, Eguchi M, Kurotani K, et al.** High dietary acid load is associated with increased prevalence of hypertension: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition* 2015;31(2):298–303.
- 17 **Wang J, Qin T, Chen J, et al.** Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 2014;9(12):e114259.

- 18 **Mazzali M, Hughes J, Kim Y, et al.** Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. *Hypertension* 2001;38(5):1101–06.
- 19 **Johnson RJ, Kang D, Feig D, et al.** Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41(6):1183–90.
- 20 **Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al.** 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(10):1431–46.
- 21 **Kanbara A, Miura Y, Hyogo H, et al.** Effect of urine pH changed by dietary intervention on uric acid clearance mechanism of pH-dependent excretion of urinary uric acid. *Nutr J* 2012;11:39.
- 22 **Saito J, Matsuzawa Y, Ito H, et al.** The alkalizer citrate reduces serum uric Acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor allopurinol. *Endocr. Res.* 2010;35(4):145–54.
- 23 **Song H, Wang X, Cai Q, et al.** Association of metabolic syndrome with decreased glomerular filtration rate among 75,468 Chinese adults: a cross-sectional study. *PLoS ONE* 2014;9(11):e113450.
- 24 **Mensink, G B M, Truthmann J, Rabenberg M, et al.** Obst- und Gemüsekonsum in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):779–85.
- 25 **Gosswald A, Lange M, Kamtsiuris P, et al.** DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Bundesweite Quer- und Langsschnittstudie im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55(6-7):775–80.
- 26 **Kurth B, Lange C, Kamtsiuris P, et al.** Gesundheitsmonitoring am Robert Koch-Institut. Sachstand und Perspektiven. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2009;52(5):557–70.
- 27 **Haftenberger M, Heuer T, Heidemann C, et al.** Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring. *Nutr J* 2010;9:36.
- 28 **Remer T, Manz F.** Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994;59(6):1356–61.
- 29 **Remer T, Manz F.** Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc* 1995;95(7):791–97.
- 30 **Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, et al.** Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015;15:641.
- 31 **Johner SA, Boeing H, Thamm M, et al.** Urinary 24-h creatinine excretion in adults and its use as a simple tool for the estimation of daily urinary analyte excretion from analyte/creatinine ratios in populations. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(12):1336–43.
- 32 **Ferguson MA, Waikar SS.** Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem* 2012;58(4):680–89.
- 33 **Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M.** Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290(3):R546-52.
- 34 **Augusto J, Teboul J, Radermacher P, et al.** Interpretation of blood pressure signal: physiological bases, clinical relevance, and objectives during shock states. *Intensive Care Med* 2011;37(3):411–19.
- 35 **Lee JJ, Ahn J, Hwang J, et al.** Relationship between uric acid and blood pressure in different age groups. *Clin Hypertens* 2015;21:14.

- 36 **Choi HK, Curhan G.** Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2004;51(6):1023–29.
- 37 **Choi HK.** A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(2):165–72.
- 38 **Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK.** Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3136–41.
- 39 **Choi JWJ, 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(1):109–16.
- 40 **Choi HK, Curhan G.** Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):816–21.
- 41 **Choi HK, Liu S, Curhan G.** Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):283–89.
- 42 **Curthoys NP, Moe OW.** Proximal tubule function and response to acidosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(9):1627–38.
- 43 **Mount DB, Kwon CY, Zandi-Nejad K.** Renal urate transport. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32(2):313–31, vi.
- 44 **Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al.** Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363(9417):1277–81.
- 45 **Yu TF, Sirota JH, Berger L, et al.** Effect of sodium lactate infusion on urate clearance in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957;96(3):809–13.
- 46 **Ka T, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al.** Effect of exercise and beer on the plasma concentration and urinary excretion of purine bases. *J Rheumatol* 2003;30(5):1036–42.
- 47 **Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, et al.** Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1677–82.
- 48 **Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al.** Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350(11):1093–103.