Het emd als tool: is er een correlatie tussen een verhoogde urinezuurspiegel en cardiovasculaire events?

Jacobs Vicky, Vrije Universiteit Brussel

Promotor: Prof. Dr. Frank Buntinx, Katholieke Universiteit Leuven

Co-promotor: Dr. Daniël Lousbergh

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

2014-2016

INHOUDSTAFEL

1. ABSTRACT……3
2. INLEIDING……4
    1. DEFINITIES……4
    2. EPIDEMIOLOGIE……5
    3. URINEZUUR METABOLISME……5
    4. DE ROL VAN URINEZUUR IN HET ONTSTAAN VAN CARDIOVASCULAIRE AANDOENINGEN……6
    5. LITERATUURONDERZOEK……7
3. DOEL VAN HET ONDERZOEK……9
4. METHODOLOGIE……9
    1. ONDERZOEKSPOPULATIE……9
    2. DESIGN……10
    3. ANALYSE……12
    4. TOESTEMMING ETHISCHE COMMISSIE……12
5. RESULTATEN……13
6. DISCUSSIE……22
    1. VERGELIJKING MET DE LITERATUUR……22
    2. STERKTES EN ZWAKTES VAN HET ONDERZOEK……23
    3. IMPLEMENTATIES EN TOEKOMSTIG ONDERZOEK……23
7. BESLUIT……24
8. DANKWOORD……24
9. REFERENTIES……25
10. BIJLAGEN……27
    1. BIJLAGE 1: STUDIEPROTOCOL……27
    2. BIJLAGE 2: TOESTEMMING OPLEIDINGSSPECIFIEKE BEGELEIDINGSCOMMISSIE……28
    3. BIJLAGE 3: TABEL……31

1. ABSTRACT

CONTEXT: Bij de term hyperuricemie wordt er in de eerste plaats aan jicht gedacht, en verder aan nefrolithiasen. Ondanks dat een verhoogde urinezuurspiegel wordt beschouwd als een afwijkende labowaarde, wordt er verder weinig aandacht aan besteed. Nochtans zijn er reeds meerdere studies waarin aangetoond wordt dat er een link is tussen urinezuur en cardiovasculaire risicofactoren. Het is zelfs mogelijk dat hyperuricemie een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor is.

ONDERZOEKSVRAAG: Het primaire doel van dit onderzoek is nagaan of er een verband is tussen de serum urinezuurspiegels en het optreden van cardiovasculaire events. Er wordt ook onderzocht of er een verband is tussen de serum urinezuurspiegels en het optreden van jicht en urolithiasen.

METHODE: Het gaat om een retrospectief cohort onderzoek waarbij we patiënten met hyperuricemie ≥ 7 mg/dL matchen met patiënten zonder hyperuricemie < 7 mg/dL.. De opvolging duurt maximaal 10 jaar. Er wordt met twee cohorten gewerkt: in het eerste cohort wordt de tijd tot het optreden van de cardiovasculaire events bestudeerd. In het tweede cohort wordt de tijd tot het optreden van de jicht en urolithiasen bestudeerd. Co-variabelen zijn leeftijd, geslacht, praktijk, diabetes, het gebruik van andere antihypertensiva (β-blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren, sartanen en combinatiepreparaten van deze middelen) en het gebruik van statines. Voor de data analyse worden gegevens uit de Intego databank gebruikt. Deze werd opgericht in 1990 aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven met als doel een databank te creëren over morbiditeit in eerste lijn en met informatie over incidentie en prevalentie van ziekten in Vlaanderen. Het registratienetwerk omvat 48 huisartspraktijken uit Vlaanderen in het voorjaar van 2014. Op dat moment zijn er gegevens van 381 089 verschillende patiënten waarbij de patiëntenpopulatie representatief is voor de Vlaamse bevolking op niveau van leeftijd, geslacht en gemiddeld inkomen.

RESULTATEN: Het totaal aantal patiënten bedraagt 35808. Er is een verhoogd voorkomen van cardiovasculaire events bij patiënten met hyperuricemie (HR 1.24, 95% CI 1.12;1.37). Hyperuricemie heeft een significante impact op het voorkomen van angina pectoris (HR 1.26, 95% CI 1.03;1.55), acuut myocard infarct (HR 1.53, 95% CI 1.20;1.96), chronische ischemische ziekten (HR 1.38, 95% CI 1.07;1.79) en CVA (HR 1.28, 95% CI 1.03;1.59). Hyperuricemie heeft in dit onderzoek geen significante impact op het optreden van TIA en perifeer arterieel lijden. Bij patiënten met hyperuricemie is er een verhoogd voorkomen van jicht (HR 14.72, 95% CI 11.56;18.76) en urolithiasen (HR 1.32, 95% CI 1.05;1.67).

CONCLUSIE: De causale rol van urinezuur in cardiovasculaire events is nog niet bewezen. Het lijkt dan ook nog niet aan te raden om hyperuremische patiënten te behandelen met oog op verminderde cardiovasculaire mortaliteit. Gezien de associatie met cardiovasculaire risicofactoren moet men wel bedacht zijn voor het opsporen van andere factoren die wijzen op metabool syndroom of cardiovasculaire aandoeningen.

SLEUTELWOORDEN: cardiovasculaire risicofactoren, cardiovasculaire aandoeningen, hyperuricemie, jicht, urinezuur, huisartsgeneeskunde

2. INLEIDING

Urinezuur is het eindproduct van het purinemetabolisme.[1,2,3] De meerderheid van de zoogdieren heeft zeer lage urinezuurspiegels (1 mg/dL of 60 mmol/L), omdat het product wordt omgezet naar allantoïne, een excretieproduct met hoge oplosbaarheid.[1] Het enzyme dat deze reactie katalyseert, uricase, wordt bij mensen niet meer tot expressie gebracht.[1,2,4] Bijgevolg vinden we bij de mens serumspiegels die de theoretische limiet van de urinezuuroplosbaarheid in het serum bereiken en overschrijden.[1,2,3] Daardoor wordt er regelmatig urine geëxcreteerd die overgesatureerd is met urinezuur.[1,2,4] Bij de term hyperuricemie wordt er in de eerste plaats aan jicht gedacht, en verder aan nefrolithiasen. Ondanks dat een verhoogde urinezuurspiegel wordt beschouwd als een afwijkende labowaarde, wordt er verder weinig aandacht aan besteed. Nochtans zijn er reeds meerdere studies waarin gesuggereerd wordt dat er een link is tussen urinezuur en cardiovasculaire risicofactoren. Het is zelfs mogelijk dat hyperuricemie een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor.[5,6,7] In dit onderzoek willen wij het verband tussen hyperuricemie en cardiovasculaire events testen binnen de Intego databank.

2.1 DEFINITIES

Het eindproduct van het metabolisme van purine componenten is urinezuur. De statistische definitie van hyperuricemie is moeilijk te bepalen vanwege de niet-normale distributie van serum urinezuur concentraties binnen de meeste populaties.[5,8,9] Daarom wordt als definitie van hyperuricemie de oplosbaarheid limiet in het serum genomen, overeenkomstig met uraat concentraties van 7 mg/dL (416 micromol/L).[6,9,10,11] Ook in dit rapport gebruiken wij dit afkappunt tenzij anders aangegeven. Een definitie van hyperuricemie volgens zijn associatie met andere aandoeningen is moeilijker. Er is namelijk een hoge prevalentie van urinezuur waarden die de saturatie limiet overschrijden.[2,4] Verder is er de associatie tussen serum urinezuur en andere aandoeningen bij uricemieën gelegen onder deze saturatiedrempel.[9] Overigens blijft twee derde van de patiënten met hyperuricemie asymptomatisch, waardoor er voorlopig weinig argument is om mensen met een asymptomatische hyperuricemie te behandelen.[12] Een waarde van >9mg/dL wordt het meest gevonden bij jicht, maar ook dit is geen absolute causale factor.[2,4]

Hypouricemie wordt arbitrair gedefinieerd als een serum uraat concentratie van <2mg/dL (119umol/L). Het komt voor bij <2% van de populatie en wordt beschouwd als.een afwijking zonder enige klinische significantie tenzij als merker van onderliggende ziekte. [13]

2.2 EPIDEMIOLOGIE

Jicht is een pathologie met toenemende incidentie en prevalentie.[2,3,7,9] Dit is mogelijks te wijten aan 'nieuwere' risicofactoren zoals de toenemende gemiddelde leeftijd van de bevolking, metabool syndroom (hypertensie, glucose intolerantie, dyslipidemie, truncale obesitas), diuretica gebruik, gebruik van lage dosissen aspirine, cyclosporine gebruik en terminaal nierfalen.[1,2,3] Wereldwijd is er een grote variatie in de prevalentie, deze is te wijten aan regionaal verschillende erfelijke, diëtaire en milieufactoren.[1] De aandoening is minder frequent bij vrouwen dan bij mannen door het uricosurische effect van oestrogenen.[14,15] Na de menopauze stijgen de urinezuurspiegels van vrouwen naar waarden die vergelijkbaar zijn met die van mannen van dezelfde leeftijd.[2,14] Het gebruik van hormonale substitutie therapie kan deze stijging echter wel maskeren.[4] De piek van jicht wordt bereikt tussen het 60ste en 80ste levensjaar bij vrouwen. Bij mannen daarentegen komt jicht het vaakst voor in de leeftijdsgroep van 30 tot 60 jaar.[2,4] De hogere prevalentie bij ouderen wordt mede veroorzaakt door het vaker voorkomen van chronisch hartfalen en hypertensie en het daaruitvolgende gebruik van diuretica en acetylsalicylzuur in deze leeftijdsgroep.[2,4,16] De National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III; Verenigde Staten) toonde een man:vrouw ratio van 4:1 <65 jaar en 3:1 >65 jaar voor jicht.[2,3] Wat betreft nieuw vastgestelde diagnosen zou 50% van de patiënten boven de 60 jaar vrouwelijk zijn, en zelfs meer dan 50% boven de 80 jaar.[3] De NHANES 2007-2008 schatte de prevalentie van jicht op 3.9% (5.9% bij mannen; 2.0% bij vrouwen) en de prevalentie van hyperuricemie op 21.4% (21.2% voor mannen; 21.6% voor vrouwen).[2,3] Kinderen hebben lage uraat spiegels en het geslacht speelt bij hen geen rol in de waarden.[2] Het verschil in voorkomen van jicht gerelateerd aan etnische factoren is te wijten aan erfelijke factoren en verschil in dieet. In de VS komt jicht voor bij 3.11 per 1000 personen bij Afro-Amerikanen en 1.82 per 1000 bij blanke personen. In Afrika zelf komt jicht zeer zelden voor. In Nederland en België lijden enkelen per duizend inwoners aan jicht. In de National Health Interview Survey was er een prevalentie van zelf-gerapporteerde jicht van 0.5% in 1969 tem 0.9% in 1996.[2,3,4]In Europa steeg het aantal van 0.7% in 1956 naar 5.8% in 1992 bij mannen.[2] De wereldwijde prevalentie en incidentie van jicht neemt toe omwille van de verhoogde inname van vlees en alcohol.[3,4]

Statistics Belgium geeft aan dat hart- en vaatziekten als doodsoorzaak wellicht dalen in belang, van 36% in 1998 naar 28,8% in 2012. Het blijft echt de belangrijkste doodsoorzaak in België. [17] Het gunstig verloop is te verklaren door de betere behandelingsmogelijkheden en verhoogde aandacht voor preventie.[18] Dit heeft het aantal sterfgevallen in de leeftijdsgroep tot 69 jaar sterk doen dalen. Anderzijds is er ook een toename van de levensverwachting en gaat hoge leeftijd eerder gepaard

met cardiovasculaire sterfte. Daardoor blijft dit de belangrijkste doodsoorzaak.[17,18] In Vlaanderen bedraagt de incidentie van hart-en vaatziekten ongeveer 9600 patiënten per jaar voor CVA/TIA en 7500 patiënten voor acuut myocardinfarct (2007).[18] Cardiovasculaire sterfte wordt voornamelijk veroorzaakt door ischemische of coronaire hartziekten en cerebrovasculaire aandoeningen. Boven 85 jaar en vooral bij vrouwen treedt hartfalen naar de voorgrond.[18]

2.3 URINEZUUR METABOLISME

Urinezuur is een zwak organisch zuur en komt voor onder twee vormen in biologische systemen, afhankelijk van de ph waarde: het weinig oplosbare ongedissocieerde urinezuur, de meeste voorkomende vorm bij een pH<5.5 en de meer oplosbare uraat anion vorm, de meest voorkomende (98%) vorm bij een fysiologische pH van 7.4 en in principe de vorm waaronder het voorkomt in het menselijke lichaam. Bij normale steady state condities is er een dagelijkse turnover van 60% van de uraat pool, gereguleerd door een gebalanceerde productie en eliminatie van urinezuur. De gemiddelde volwassen man heeft in totaal 1200 mg uraat in het lichaam, twee keer zoveel als de gemiddelde vrouw.[14,16]

Hyperuricemie ontstaat door overproductie van uraat of onvoldoende excretie ervan door de nieren. Overproductie van uraat is slechts in minder dan 10% van de gevallen de oorzaak. Meer dan 90% is te wijten aan inefficiëntie excretie door nierinsufficiëntie of medicatie die de renale urinezuur klaring verhindert. Typische medicatie die verantwoordelijk is voor hyperuricemie is thiazide en lisdiuretica en acetylsalicylzuur.[16] Voedingsfactoren die bijdragen tot hyperuricemie omvatten alcoholgebruik, de fructose inname en de consumptie van purine-rijk voedsel zoals rood vlees en zeevruchten.[1,3] Hyperuricemie is ook gerelateerd met metabool syndroom, onafhankelijk van diureticagebruik en nierinsufficientie.[15,19,20]

2.4 DE ROL VAN URINEZUUR IN CARDIOVASCULAIRE AANDOENINGEN

Er wordt gesteld dat uraat een causale rol speelt in de pathogenese van insuline resistentie, hypertensie en metabool syndroom.[15,19,20] Anderzijds zou het ook kunnen dat hoge urinezuurspiegels gewoonweg een merker zijn van dezelfde metabole pathways die leiden tot zowel defectieve renale handling van uraat als insuline resistensie en hypertensie.[9] Langdurige hyperuricemie resulteert via een aantal in vitro vastgestelde vasculaire effecten (onderdrukking van NO gehaltes, toegenomen platelet derived growth factor expressie, lokale thromboxaan productie, cyclo- oxygenase-2

stimulatie, inductie van endotheliale proliferatie, angiotensine II productie, toename van merkers van oxidatieve stress en toegenomen productie endotheline-1) in een irreversiebele Na-sensitieve uraat-ongevoelige hypertensie.[1,12] Hiervoor werd een tweevoudig stadium model afgeleid: vroegtijdig ontstane hypertensie die gemedieerd wordt door toename van renale renine activiteit en reductie van circulerende plasma nitraten - en laattijdige, irreversiebele hypertensie secundair aan gewijzigde intrarenale vasculaire architectuur.[12]
Verder zijn er verhoogde monosodium uraat spiegels vastgesteld in atherosclerotische plaques en blijkt er een correlatie tussen serum urinezuur waarden en de carotis intima-media dikte, een merker voor atherosclerose. Uricemie is aldus een potentiële biomerker van subklinische atherosclerose in jong volwassenen.[12]

2.5 LITERATUURONDERZOEK

De Framingham Heart Study in 1999 heeft enkel een verband kunnen aantonen tussen hyperuricemie en hypertensie, maar niet tussen de uricemie en cardiovasculaire aandoeningen of cardiovasculaire mortaliteit.[12,21] Ook in een meta-analyse die 18 studies betrok werd er een significant verhoogd risico voor incidentele hypertensie bij patiënten met hyperuricemie vastgesteld, na aanpassing voor traditionele risicofactoren (increased risk ratio 1.41).[20] In verscheidene studies werd overigens vastgesteld dat hyperuricemie meer voorkomt bij primaire dan bij secundaire hypertensie. Dit doet ook vermoeden dat het minder waarschijnlijk is dat hypertensie resulteert in hyperuricemie.[19]

De National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) bestudeerde in 2007–2008, de prevalentie van jicht, hyperuricemie en comorbiditeiten in niet-gehospitaliseerde volwassenen.[3,14] Hieruit werd hypertensie vastgesteld bij 74% van de jicht patiënten, en bij 47% van de asymptomatische hyperuricemische patiënten. Dit in vergelijking met een prevalentie van slechts 24% bij normo-uremische patiënten. Wanneer er gekeken werd naar de prevalentie van hypertensie bij jicht patiënten met hyperuricemie bedroeg deze 77.7% en voor jicht patiënten zonder hyperuricemie 70.8% , hoger dan deze bij asymptomatische hyperuricemie (47%). De prevalentie van hypertensie was significant hoger bij patiënten met een serum uraat van ≥10 mg/dL ten opzichte van deze met de laagste uraat waarden <4 md/dL.[3,12,14]

De NHANES 2007-2008 toonde overigens wel een prevalentie van 14% voor myocard infarct bij jicht patiënten, met een odds ratio (OR) van 2.37 (95% CI, 1.54;3.65) tov non-jicht patiënten. De

prevalentie van myocard infarct was 5.7% voor hyperuricemische patiënten met een OR van 1.21 (95% CI 1.02;1.43) tov normo-uricemische patiënten. De prevalentie was ook significant hoger in hypuricemische individuen met jicht (11.6%) en normo-uricemische patiënten met jicht (14.1%) ten opzichte van hyperuricemische patiënten die niet gekend zijn met één of meerdere episoden van jicht arthritis (5.7%).[3] Binnen de NHANES werd ook geconcludeerd dat hogere serum urinezuur spiegels gerelateerd waren met perifere arteriele ziekten, onafhankelijk van andere traditionele risicofactoren.[3,12,14] Een secundaire analyse van de data van de Multiple Risk Factor Intervention Trial toonde een toegenomen kans op perifere arteriële vaatziekte in associatie met hyperuricemie met een OR van 1.23 (95% CI 0.98;1.54). Het ging hier wel om niet-significante resultaten.[14]
Ook het risico op hartfalen en de mortaliteit bij patiënten met hartfalen was verhoogd bij hyperuremische patiënten in vergelijking met normo-uremische patiënten in de NHANES data, met een OR van 2.52 (95% CI 1.58;4.04) voor de prevalentie van hartfalen ten opzichte van normo-uremische patiënten. Voor de vergelijking van jicht en non-jicht patiënten was de OR 2.68 (95% CI 1.88;3.83).[12,14] Een analyse binnen de Framingham cohort studie toonde dat patiënten met jicht en zonder klinische verschijnselen van hartfalen 2-3x meer risico hadden op hartfalen en echocardiografisch vastgestelde systolische dysfunctie, bij een follow up periode van 15.9 jaar.[21] Ook de mortaliteit was toegenomen, enerzijds bij patiënten met jicht ten opzichte van deze zonder - en bij patiënten met jicht en hartfalen ten opzichte van deze met enkel hartfalen.[12,21]

Een verband tussen hyperuricemie en cardiovasculaire events werd in meerdere studies vastgelegd binnen hoog risico groepen.[6,7,20] Voor de algemene populatie is dit verband echt niet aangetoond.[12] Het toegenomen risico op cardiovasculaire ziekten bij hyperuricemische patiënten kan worden toegeschreven aan de associatie tussen uricemie en metabool syndroom of insuline resistentie.[15,19] De uricemie als onafhankelijke risicofactor in de algemene populatie werd als eerst onderzocht en vastgesteld in de Framingham study.[12,21] Twee aparte onderzoeken leidden echter tot verschillende conclusies.[12] Ook de National health and nutrition examination survey (NHANES-I) heeft een onafhankelijk verband kunnen vaststellen tussen deze factoren. Echter, de patiëntengroep met hyperuricemie was onvoldoende groot om dit met zekerheid te kunnen stellen.[3,12,14]
De NHANES 2007-2008 toonde een toegenomen incidentie van CVA bij patiënten met jicht met een OR van 2.02 (95% CI 0.98;4.19) en hyperuricemie met een OR van 1.74 (95% CI 1.16;2.59) in vergelijking met de controle populatie.[3,12,14] Een systematische review en meta-analyse van 16 studies toonde na aanpassing voor gekende risicofactoren dat hyperuricemie geassocieerd was met een toegenomen risico van 47% voor CVA en 26% voor de mortaliteit.[6] Hier werd geen verschil in geslacht gezien.[6] Interventie onderzoeken met urinezuur verlagende therapie gaven echter

tegenstrijdige resultaten en er is totnogtoe geen evidentie voor het gebruik van deze medicatie ter preventie van CVA.[10,11,22,23] Er zijn ook studies die een toegenomen risico op coronaire aandoeningen aantoonden in vrouwen met jicht. Een eerste meta-analyse hier rond toonde een toegenomen risico op coronaire aandoeningen van 13% bij de top tertiel ten opzichte van het laagste teriel van serum urinezuur (RR 1.13) . Een daaropvolgende meta-analyse van 26 studies toonde een matig maar significant verhoogd risico op coronaire ziekten (1.09) en mortaliteit (1.16) bij hyperuricemische patiënten, na correctie voor traditionele risicofactoren. [24]

Er zijn weinig studies in kader van het behandelen van hyperuricemische patiënten met oog op vermindering van cardiovasculaire, metabole en nefrologische aandoeningen. Er is dan ook geen evidentie voor het empirisch opstarten van een urinezuurverlagende therapie.[25] Ondanks een aantal kleinschalige onderzoeken met positief resultaat, heeft een Cochrane review uitgewezen dat urinezuur verlagende therapie met als doel bloeddruk vermindering onvoldoende bewezen is.[22]

3. DOEL VAN HET ONDERZOEK

Het primaire doel van dit onderzoek is nagaan of er een verband is tussen de serum urinezuur spiegels en het optreden van cardiovasculaire events. Andere outcome maten die onderzocht worden zijn het optreden van jicht en urolithiasen.

4. METHODOLOGIE

4.1 ONDERZOEKSPOPULATIE

Voor de data analyse worden gegevens uit de Intego databank gebruikt. De databank werd opgericht in 1990 aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven met als doel een databank te creëren over morbiditeit in eerste lijn en met informatie over incidentie en prevalentie van ziekten in Vlaanderen.[26,27]

De dataverzameling gebeurt vanuit registratie in het elektronische medische dossier (Medidoc), waarna deze data geïmporteerd wordt in een databank. [26,27] Er werd toestemming gegeven voor het project door de Belgische Privacy Commissie als ook door de ethische commissie van de Katholieke Universiteit Leuven. [27] In de wachtzaal van de betrokken artsen hangt een affiche waarin de patiënt

op de hoogte gebracht wordt van de registratie. Ook zijn er folders beschikbaar.[26] De informatie die opgehaald wordt is de volgende: informatie over patiëntencontacten, geboortejaar en geslacht, vaccinatiestatus, nevenwerkingen van medicatie, diagnosen, laboratorium uitslagen, de aan- of afwezigheid van een globaal medisch dossier of zorgtraject, parameters zoals roken, gewicht, lengte en bloeddruk en medicatie voorschriften.[26,27]

De kwaliteit van de gegevens wordt getest onder meer door controle van het aantal diagnosen dat een arts stelt per patiënt per jaar. De diagnosen moeten via de beschikbare trefwoorden in Medidoc ingevuld worden. Op die manier worden ze geclassificeerd in de International Classification of Primary Care (ICPC) -codering of de International Classification of Diseases (ICD). In de Intego databank worden de aandoeningen geclassifieerd volgens de ICPC-2-codering. De medicatievoorschriften worden via de nationale CNK-code geclassifieerd in internationale WGO-ATC-codes.[26,27]

Het registratienetwerk omvat 48 huisartspraktijken uit Vlaanderen in het voorjaar van 2014. Op dat moment zijn er gegevens van 381 089 verschillende patiënten waarbij de patiëntenpopulatie representatief is voor de Vlaamse bevolking op niveau van leeftijd, geslacht en gemiddeld inkomen. In het jaar 2013 werden 116 643 verschillende patiënten gezien, overeenkomstig met 1.83% van de Vlaamse bevolking.[26]

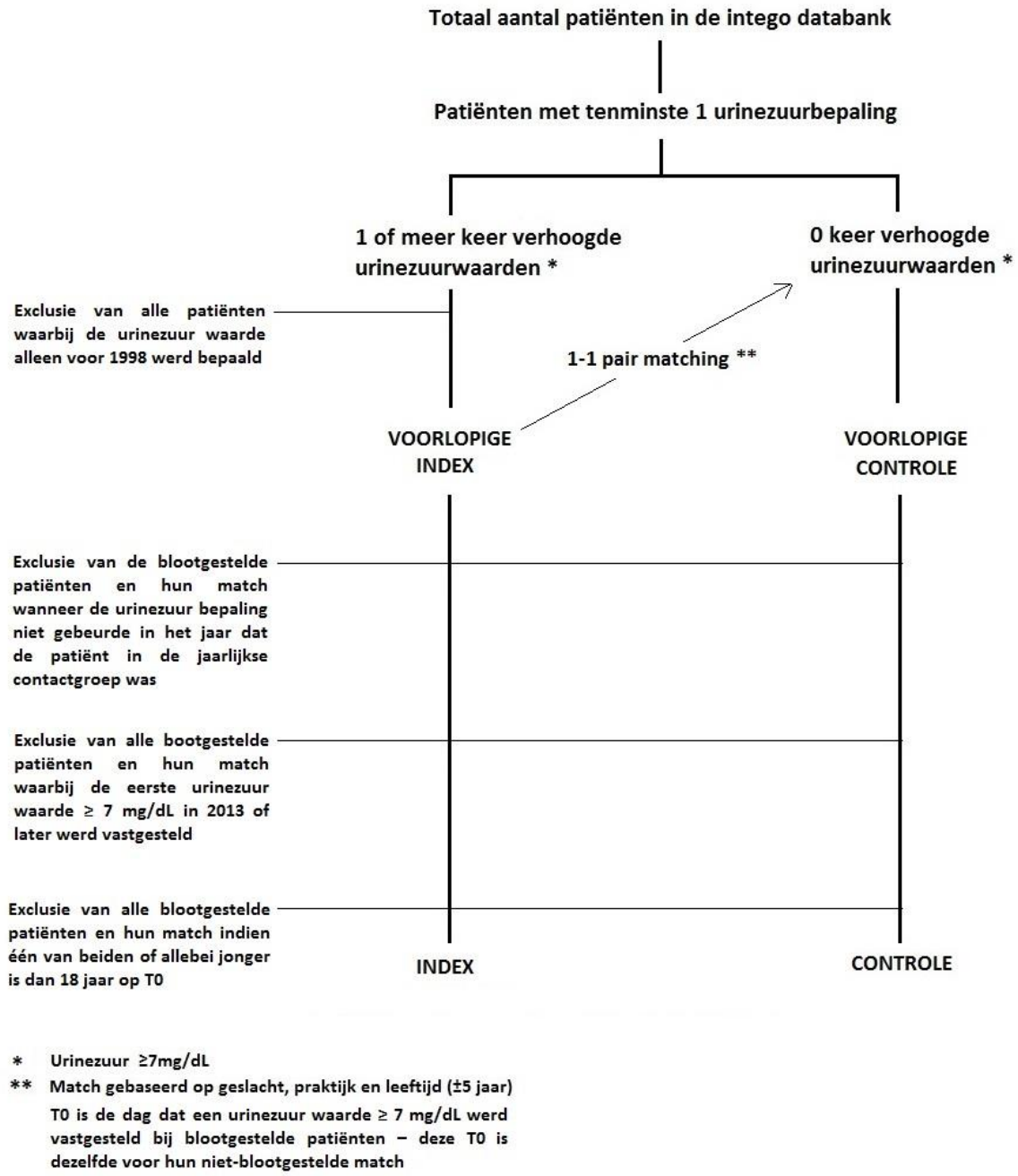
4.2 DESIGN

In dit onderzoek gaan we na wat de invloed is van de uricemie op het ontstaan van de cardiovasculaire events. Het gaat om een retrospectief cohort onderzoek. Het urinezuurgehalte wordt gesteld als de onafhankelijke variabele. De indeling van de populatie gebeurt categorisch volgens de uricemie: verhoogde waarde ≥ 7 mg/dL ; normale waarde < 7 mg/dL. De opvolging van deze patiënten gebeurt dan vanaf het tijdstip dat de eerste maal een waarde ≥ 7 mg/dL werd vastgesteld. Voor de controle groep wordt er gebruik gemaakt van 1-1 pair-matching: voor elke patiënt met een verhoogde urinezuur waarde wordt een patiënt gekozen waarbij nooit een verhoogde urinezuur waarde gevonden werd en die verder dezelfde baseline kenmerken (geboortejaar ±5 jaar, geslacht, praktijk) heeft. We gebruiken de registraties vanaf het jaar 1998 en stellen dat de patiënten tenminste 18 jaar zijn bij de start van de opvolging. Het algoritme voor de patiënten selectie wordt weergegeven in figuur 1.

De cardiovasculaire events en andere outcome events zijn de afhankelijke variabelen. Er is gekozen om met de volgende cardiovasculaire events te werken: angina pectoris, AMI, chronische ischemische ziekten, TIA, CVA, perifeer vaatlijden en ‘een van deze’. Andere outcome events die in

beschouwing genomen worden zijn jicht en urolithiase. Er wordt met twee cohorten gewerkt: in het eerste cohort worden de cardiovasculaire events als outcome bestudeerd. Hier is er exclusie van patiënten waarbij reeds cardiovasculaire events werden vastgesteld voor T0, maar geen exclusie van jicht of urolithiasen. In het tweede cohort worden jicht en urolithiasen als outcome bestudeerd. Hier is er exclusie van patiënten waarbij reeds jicht of urolithiasen werden vastgesteld voor T0 maar geen exclusie van cardiovasculaire events.

Figuur 1: selectie van de proefpersonen



Flow diagram van de patiënt selectie binnen de Intego databank

De primaire outcomemaat is de tijdsperiode tot het optreden van één van de cardiovasculaire events binnen cohort 1. Elke patiënt wordt opgevolgd vanaf de datum T0 dat de eerste waarde ≥7 mg/dL werd vastgesteld in de groep met hyperuricemie, deze T0 is dezelfde voor de match. De opvolging gebeurt tot het voor het eerst optreden van het op dat ogenblik onderzochte event, het einde van de registratieperiode (10 jaar), of het verdwijnen van de patiënt uit de cohort om eender welke reden. De aanwezigheid van het betrokken outcome event voor T0 geldt als exclusiecriterium. Co-variabelen zijn leeftijd, geslacht, praktijk, diabetes, het gebruik van andere antihypertensiva (β-blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren, sartanen en combinatiepreparaten van deze middelen) en het gebruik van statines. Het gebruik van diuretica en het gebruik van urinezuurremmers (allopurinol, febuxostat, tisopurine) geldt als interactievariabele. De medicatie wordt in beschouwing genomen indien minstens 2 voorschriften tussen T0 en het event of tussen T0 en het einde van de opvolgingsperiode.

4.3 ANALYSE

Er wordt een survival analyse toegepast gebruikt om te zien of er een relatie is tussen het aantal jaren tot het ontwikkelen van een cardiovasculair event en de uricemie. In eerste instantie maakten wij per outcome een Kaplan-Meier curve en toetsten het verschil tussen beide groepen met behulp van een log-rank test. Daarna gebeurde een Cox regressie analyse voor alle outcome events apart waarbij leeftijd, geslacht, praktijk, diabetes, het gebruik van andere antihypertensiva (β-blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren, sartanen en combinatiepreparaten van deze middelen) en het gebruik van statines in de analyse worden opgenomen om de berekening te corrigeren voor confounders. Er wordt afzonderlijk gekeken naar interactie met diuretica gebruik en interactie met het gebruik van urinezuurremmers. De analyses werden gedaan met de software R.

4.5 TOESTEMMING ETHISCHE COMMISSIE

Voor dit onderzoek werd de toelating van de Opleidingsspecifieke Begeleidingscommissie (OBC) van de KULeuven verkregen onder nummer mp04956. Het studieprotocol dat werd ingediend en de goedkeuring door het OBC werden toegevoegd als respectievelijk bijlage 1 en 2.

5. RESULTATEN

De baseline kenmerken van de geselecteerde populatie (n = 35808) worden weergegeven in tabel 1. Er zijn meer dan dubbel zoveel mannen (n = 24540) als vrouwen (n = 11268) geselecteerd. De gemiddelde leeftijd op T0 is 59.2 jaar voor alle patiënten, waarbij de mannen (54.6 jaar) geïncludeerd in de studie gemiddeld jonger zijn dan de vrouwen (69.2 jaar). Bij de vrouwen is er binnen beide cohorten een significant hoger gebruik van statines, diuretica, beta-blokkers, calcium antagonisten en renine-angiotensine-systeem agentia. Er is een significant lager gebruik van urinezuur antagonisten door vrouwen binnen beide cohorten. Het aantal ontbrekende waarden voor de totale populatie is als volgt: 15050 ontbrekende bloeddrukwaarden (42%), 11715 ontbrekende HDL waarden (32.7%), 18631 ontbrekende LDL waarden (52.0%), 8276 ontbrekende eGFR waarden (23.1%).

De outcome per patiënt volgens de uricemie wordt weergegeven in tabel 2. In het eerste cohort werden de volgende resultaten gevonden: Er is een verhoogd voorkomen van diabetes in de groep met hyperuricemie (n = 7.1%) tov de groep zonder uricemie (n = 4.9%) (p <0.001). Zowel de systolische als diastolische bloeddruk zijn hoger in de groep met hyperuricemie (p <0.001). De groep met hyperuricemie vertoont lagere HDL waarden (p <0.001), hogere LDL waarden (p <0.001) en een lagere eGFR (p <0.001). Er worden meer statines, uricosuria en antihypertensiva (alle klassen) gebruikt in de groep met hyperuricemie tov de groep zonder hyperuricemie (p <0.001). Er is een verhoogd voorkomen van cardiovasculaire events in de groep met hyperuricemie (6.2%) tov de groep zonder hyperuricemie (4.9%) (p<0.001). Bij elk afzonderlijk bestudeerd cardiovasculair event is er een significant verschil terug te vinden, met een verhoogd voorkomen van het event in de groep met hyperuricemie. In dit cohort ontbreekt volgende data: 12554 ontbrekende bloeddrukwaarden (45.1%), 9483 ontbrekende HDL waarden (34.1%), 15045 ontbrekende LDL waarden (54.0%), 6969 ontbrekende eGFR waarden (25.0%).

In het tweede cohort werden de volgende resultaten gevonden: Er is een verhoogd voorkomen van diabetes in de groep met hyperuricemie (n = 7.1%) tov de groep zonder uricemie (n = 4.9%) (p <0.001). Zowel de systolische als diastolische bloeddruk zijn hoger in de groep met hyperuricemie (p<0.001). De groep met hyperuricemie vertoont lagere HDL waarden (p <0.001), hogere LDL waarden (p <0.001) en een lagere eGFR (p <0.001). Er worden meer statines, uricosuria en antihypertensiva (alle klassen) gebruikt in de groep met hyperuricemie tov de groep zonder hyperuricemie (p <0.001). Jicht komt minder voor in de groep zonder hyperuricemie (n = 71) tov de groep met hyperuricemie (n = 983) (p < 0.001). Er is geen verschil in het voorkomen van urolithiasen (p = 0.203). In dit cohort ontbreekt volgende data: 13595 ontbrekende bloeddrukwaarden (42.7%),

10943 ontbrekende HDL waarden (32.9%), 16738 ontbrekende LDL waarden (52.6%), 7463 ontbrekende eGFR waarden (23.4%).

Tabel 1: baseline kenmerken van de geselecteerde populatie

	Totaal (N=35808) n (%) of Gemiddelde ±SD	**Man (N=24540) n (%) of Gemiddelde ±SD**	**Vrouw (N =11268) n (%) of Gemiddelde ±SD**	**p-waarde**
Leeftijd op T0, jaren	59.2±17.6	54.6±16.8	69.2±14 .9	<0.001
Systolische/Diastolische bloeddruk, mmHg	134.3±15.7/ 81.0±9.0	133.3±15.6/ 81.5±9.3	136.1±15.9/ 80.0±8.3	<0.001/ <0.001
<140/<90 mmHg	12457 (34.8)	8316 (33.9)	4141 (36.8)	
≥140 and/or ≥90 mmHg	8301 (23.2)	5174 (21.1)	3127 (27.8)	
Not measured	15050 (42.0)	11050 (45.0)	4000 (35.5)	
HDL Cholesterol, mg/dL	53.5±15.3	50.06±13.7	59.4±16.7	<0.001
≥60 mg/dL	7038 (19.7)	3547 (14.5)	3491 (31.0)	
40-59 mg/dL	13151 (36.7)	9480 (38.6)	3671 (32.6)	
<40 mg/dL	3904 (10.9)	3235 (13.2)	669 (5.9)	
Not measured	11715 (32.7)	8278 (33.7)	3437 (30.5)	
LDL Cholesterol, mg/dL	129.2±37.9	129±37.2	129.5±39.3	<0.001
<100 mg/dL	3828 (10.7)	2504 (10.2)	1324 (11.8)	
100-159 mg/dL	9883 (27.9)	6661 (27.1)	3222 (28.6)	
160-189 mg/dL	2406 (6.7)	1589 (6.5)	817 (7.3)	
≥190 mg/dL	1060 (3.0)	676 (2.8)	384 (3.4)	
Not measured	18631 (52.0)	13110 (53.4)	5521 (49.0)	
eGFR, ml/min	71.3±21.1	76.1±19.4	61.9±21.1	<0.001
≥60 ml/min	20057 (56.0)	15195 (61.9)	4862 (43.1)	
45-59 ml/min	4747 (13.3)	2225 (9.1)	2522 (22.4)	
<45 ml/min	2728 (7.6)	853 (3.5)	1875 (16.6)	
Not measured	8276 (23.1)	6267 (25.5)	2009 (17.8)	
Diabetes	2847 (8.0)	1520 (6.2)	1327 (11.8)	<0.001
Hyperuricemie	17904 (50.0)	12270 (50.0)	5634 (50.0)	0.999
Statine therapie (Alle CV events)	7836 (21.9)	5117 (20.9)	2719 (24.1)	<0.001
Diuretica therapie (Alle CV events)	5072 (14.2)	2358 (9.6)	2714 (24.1)	<0.001
Beta-blocker therapie (Alle CV events)	8651 (24.2)	5082 (20.7)	3569 (31.7)	<0.001
Ca antagonist therapie (Alle CV events)	3834 (10.7)	2403 (9.8)	1431 (12.7)	<0.001
RAS agentia therapie (Alle CV events)	7769 (21.7)	4786 (19.5)	2983 (26.5)	<0.001
Urinezuur antagonist therapie (Alle CV events)	1617 (4.5)	1208 (4.9)	409 (3.6)	<0.001
Statine therapie (Alle JU events)	8312 (23.2)	5455 (22.2)	2857 (25.4)	<0.001
Diuretica therapie (Alle JU events)	5322 (14.9)	2491 (10.2)	2831 (25.1)	<0.001
Beta-blockers therapie (Alle JU events)	9013 (25.2)	5317 (21.7)	3696 (32.8)	<0.001
Ca antagonist therapie (Alle JU events)	4054 (11.3)	2544 (10.4)	1510 (13.4)	<0.001
RAS agent therapie (Alle JU events)	8093 (22.6)	4978 (20.3)	3115 (27.6)	<0.001
Urinezuur antagonist therapie (Alle JU events)	1231 (3.4)	894 (3.6)	337 (3.0)	0.002

Independent Student's two-sample t-test voor vergelijking van gemiddelden tussen mannen en vrouwen: leeftijd, systolische/diastolische bloeddruk, HDL cholesterol, LDL cholesterol, eGFR

Pearson's Chi kwadraat test voor vergelijking van properties mannen en vrouwen: diabetes, hyperuricemie, statine therapie (CV en JU events) diuretica therapie (CV en JU events), beta-blocker therapie (CV en JU events), Ca antagonist therapie CV en JU events), RAS agentia therapie (CV en JU events), urinezuur antagonist therapie (CV en JU events)

SD: standaard deviatie; CV events = cardiovasculaire events; JU events = jicht/urolithiasen events; HDL = high density lipoproteïne; LDL = low density lipoproteïne; eGFR = estimated glomerulaire filtratie rate; RAS = renine-angiotensine systeem; AMI = acuut myocard infarct ; CVA = cerebrovasculair accident; TIA = transiënte ischemische aanval

Tabel 2: outcome per patiënt volgens de uricemie

Variabele	Totaal n (%) of gemiddelde ± SD	Uricemie<7 mg/dL n (%) of gemiddlede ± SD	Uricemie≥7 mg/dL n (%) or gemiddelde ± SD	p-waarde
Cohort 1 (CV events)	N=27842	N=13921	N=13921	
Leeftijd, jaren	55.5±17.6	55.5±17.5	55.5±17.6	0.902
Geslacht: vrouw	8192 (29.4)	4096 (29.4)	4096 (29.4)	0.999
Systolische/Diastolische bloeddruk, mmHg	134±15.8/ 81.6±9.2	131.2±15.8/ 79.9±9.0	136.1±15.6/ 82.8±9.0	<0.001/ <0.001
<140/<90 mmHg	9171 (32.9)	4423 (31.8)	4748 (34.1)	
≥140 and/or ≥90 mmHg	6117 (22.0)	2180 (15.7)	3937 (28.3)	
Not measured	12554 (45.1)	7318 (52.6)	5236 (37.6)	
HDL Cholesterol, mg/dL	53.4±15.3	56.8±15.3	51.5±15.3	<0.001
≥60 mg/dL	5331 (19.1)	2411 (17.3)	2920 (21.0)	
40-59 mg/dL	10060 (36.1)	3350 (24.1)	6710 (48.2)	
<40 mg/dL	2968 (10.7)	704 (5.1)	2264 (16.3)	
Not measured	9483 (34.1)	7456 (53.6)	2027 (14.6)	
LDL Cholesterol, mg/dL	130.3±37.7	128.2±38.5	131.4±37.3	
<100 mg/dL	2688 (9.7)	967 (6.9)	1721 (12.4)	<0.001
100-159 mg/dL	7452 (26.8)	2793 (20.1)	4656 (33.5)	
160-189 mg/dL	1839 (6.6)	627 (4.5)	1212 (8.7)	
≥190 mg/dL	818 (2.9)	214 (1.5)	604 (4.3)	
Not measured	15045 (54.0)	9320 (66.9)	5725 (41.1)	
eGFR, ml/min	73.7±20.6	87.7±21.3	71.0±20.8	<0.001
≥60 ml/min	16258 (58.4)	6314 (45.4)	9944 (71.4)	
45-59 ml/min	3049 (11.0)	795 (5.7)	2254 (16.2)	
<45 ml/min	1566 (5.6)	144 (1.0)	1422 (10.2)	
Not measured	6969 (25.0)	6668 (47.9)	301 (2.2)	
Diabetes	1663 (6.0)	681 (4.9)	982 (7.1)	<0.001
Statine therapie (alle CV events)	5425 (19.5)	2175 (15.6)	3250 (23.3)	<0.001
Diuretica therapie (alle CV events)	3243 (11.6)	913 (6.6)	2330 (16.7)	<0.001
Beta-blocker therapie (alle CV events)	6035 (21.7)	2054 (14.8)	3981 (28.6)	<0.001
Ca antagonist therapie (alle CV events)	2556 (9.2)	912 (6.6)	1644 (11.8)	<0.001
RAS agent therapie (alle CV events)	5386 (19.3)	1775 (12.8)	3611 (25.9)	<0.001
Urinezuur antagonist therapie (alle CV events)	1258 (4.5)	134 (1.0)	1124 (8.1)	<0.001
Alle CV events	1544 (5.5)	685 (4.9)	859 (6.2)	<0.001
Angina pectoris	381 (1.4)	166 (1.2)	215 (1.5)	0.011
AMI	277 (1.0)	109 (0.8)	168 (1.2)	<0.001
Chronic ischemic disease	250 (0.9)	103 (0.7)	147 (1.1)	0.005
TIA	224 (0.8)	110 (0.8)	114 (0.8)	0.788
CVA	345 (1.2)	149 (1.1)	196 (1.4)	0.011
Peripheral vascular disease	336 (1.2)	148 (1.1)	188 (1.4)	0.028
Cohort 2 (JU events)	N=31850	N=15925	N=15925	
Leeftijd, jaren	58.8±17.6	58.8±17.6	58.7±17.6	0.889
Geslacht: vrouw	10436 (32.8)	5218 (32.8)	5218 (32.8)	0.999
Systolische/Diastolische bloeddruk, mmHg	134.1±15.7/ 80.9±9.0	131.9±15.6/ 79.6±8.9	135.9±15.8/ 81.8±9.1	<0.001/ <0.001
<140/<90 mmHg	11059 (34.7)	5253 (33.0)	5806 (36.5)	
≥140 and/or ≥90 mmHg	7196 (22.6)	2712 (17.0)	4484 (28.2)	
Not measured	13595 (42.7)	7960 (50.0)	5635 (35.4)	
HDL Cholesterol, mg/dL	53.6±15.4	57.0±15.4	51.6±15.2	<0.001
≥60 mg/dL	6329 (19.9)	2941 (18.5)	3388 (21.3)	
40-59 mg/dL	11598 (36.4)	3959 (24.9)	7639 (48.0)	
<40 mg/dL	3430 (10.8)	836 (5.2)	2594 (16.3)	
Not measured	10493 (32.9)	8189 (51.4)	2304 (14.5)	
LDL Cholesterol, mg/dL	129.2±38.0	127.8±37.8	130.0±38.1	<0.001
<100 mg/dL	3361 (10.6)	1203 (7.6)	2158 (13.6)	
100-159 mg/dL	8700 (27.3)	3365 (21.1)	5335 (33.5)	
160-189 mg/dL	2118 (6.6)	751 (4.7)	1367 (8.6)	

≥190 mg/dL	933 (2.9)	257 (1.6)	676 (4.2)	
Not measured	16738 (52.6)	10379 (65.0)	6389 (40.1)	
eGFR, ml/min	71.4±21.2	77.0±21.1	68.3±21.0	<0.001
≥60 ml/min	17736 (55.7)	7331 (46.0)	10405 (65.3)	
45-59 ml/min	4221 (13.3)	1183 (7.4)	3038 (19.1)	
<45 ml/min	2430 (7.6)	239 (1.5)	2191 (13.8)	
Not measured	7463 (23.4)	7172 (45.0)	291 (1.8)	
Diabetes	2448 (7.7)	974 (6.1)	1474 (9.3)	<0.001
Statine therapie (alle JU events)	7246 (22.8)	3018 (19.0)	4228 (26.5)	<0.001
Diuretica therapie (alle JU events)	4671 (14.7)	1386 (8.7)	3285 (20.6)	<0.001
Beta-blockers therapy (all JU events)	7962 (25.0)	2868 (18.0)	5094 (32.0)	<0.001
Ca antagonist therapy (all JU events)	3522 (11.1)	1359 (8.5)	2163 (13.6)	<0.001
RAS agent therapy (all JU events)	7062 (22.2)	2443 (15.3)	4619 (29.0)	<0.001
Uric acid antagonist therapy (all JU events)	880 (2.8)	112 (0.7)	768 (4.8)	<0.001
Alle JU events	1344 (4.2)	210 (1.3)	1134 (7.1)	<0.001
Jicht	1054 (3.3)	71 (0.4)	983 (6.2)	<0.001
Urolithiasen	302 (0.9)	140 (0.9)	162 (1.0)	0.203

!Events before 10 years after T0!

Independent Student's two-sample t-test voor vergelijking van gemiddelden tussen patiënten met en zonder hyperuricemie: leeftijd, systolische/diastolische bloeddruk, HDL cholesterol, LDL cholesterol, eGFR

Pearson's Chi kwadraat test voor vergelijking van properties tussen patiënten met en zonder hyperuricemie: diabetes, hyperuricemie, statine therapie (CV en JU events) diuretica therapie (CV en JU events), beta-blocker therapie (CV en JU events), Ca antagonist therapie (CV en JU events), RAS agentia therapie (CV en JU events), urinezuur antagonist therapie (CV en JU events), alle CV events, angina pectoris, AMI, chronische ischemische ziekten, TIA, CVA, perifeer vaatlijden, alle JU events, jicht, urolithiasen

SD: standard deviation; CV events = cardiovasculaire events; JU events = jicht/urolithiasen events; HDL = high density lipoproteïne; LDL = low density lipoproteïne; eGFR = estimated glomerulaire filtratie rate; RAS = renine -angiotensine system; AMI = acuut myocard infarct ; CVA = cerebrovasculair accident; TIA = transiënte ischemische aanval

Het effect van de hyperuricemie op de verschillende outcome events na regressie analyse wordt weergegeven in tabel 3. De volgende resultaten zijn gevonden in cohort 1: er is een verhoogd voorkomen van cardiovasculaire events bij patiënten met hyperuricemie (HR 1.24, 95% CI 1.12;1.37). Hyperuricemie heeft een significante impact op het voorkomen van angina pectoris (HR 1.26, 95% CI 1.03;1.55), acuut myocard infarct (HR 1.53, 95% CI 1.20;1.96), chronische ischemische ziekten (HR 1.38, 95% CI 1.07;1.79) en CVA (HR 1.28, 95% CI 1.03;1.59). Hyperuricemie heeft in dit onderzoek geen significante impact op het optreden van TIA (HR 0.97, 95% CI 0.74;1.27) en perifeer arterieel lijden (HR 1.23, 95% CI 0.98;1.53). Bij de survival analyses worden gelijkaardige resultaten vastgesteld. Deze resultaten worden weergegeven in figuur 2 tot en met figuur 8 voor de cardiovasculaire events. Hier is echter wel een significant verschil bij het voorkomen van perifeer vaatlijden (p = 0.036). De gemiddelde opvolging voor alle cardiovasculaire events bedraagt 4.9 jaar.

De volgende resultaten zijn gevonden in cohort 2: er is een verhoogd voorkomen van jicht bij patiënten met hyperuricemie (HR 14.72, 95% CI 11.56;18.76). Ook urolithiasen komen meer voor bij hyperuremische patiënten (HR 1.32, 95% CI 1.05;1.67). De survival analyse toont ook het verschil in voorkomen van jicht (p<0.001), maar niet bij het voorkomen van urolithiasen (p = 0.257). Deze resultaten worden weergegeven in figuur 10 en figuur 11. De gemiddelde opvolging voor jicht als

outcome bedraagt 4.9 jaar; de gemiddelde opvolging voor urolithiasen als outcome bedraagt 5.1 jaar.

Ook werd er een vergelijking gemaakt van de kenmerken van de geïncludeerde patiënten (blootgestelde patiënt met match) en van de niet-geïncludeerde patiënten (blootgestelde patiënt zonder match). Deze resultaten staan in bijlage 3 en worden niet besproken.

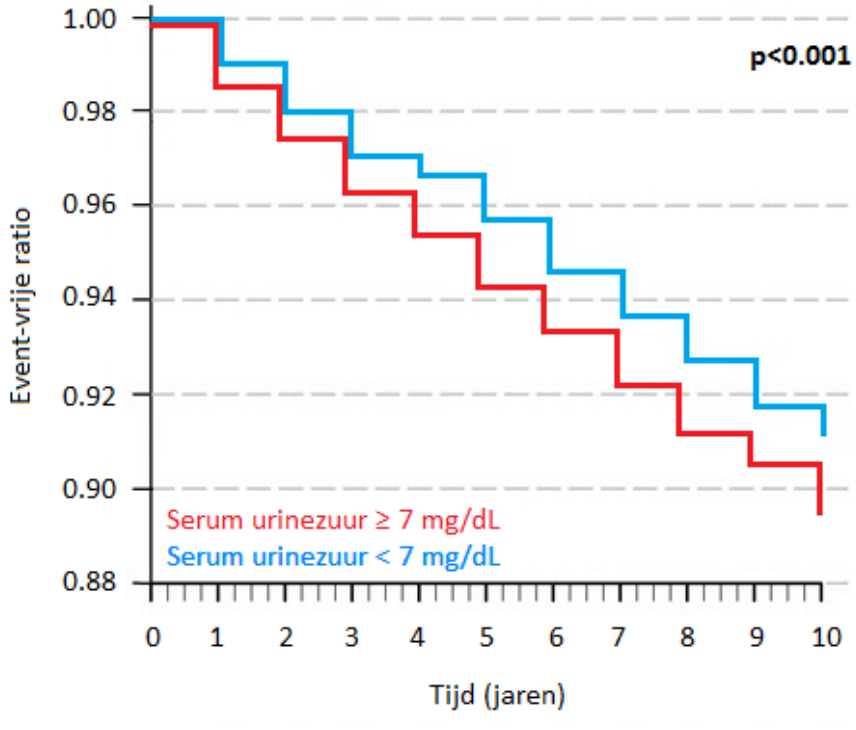
Tabel 3: effect van hyperuricemie op cardiovasculaire en andere outcome events

	Aantal events		**Unadjusted HR (95%CI)**	**p-waarde**	**Adjusted HR (95%CI)***	**p-waarde**
	Uricemie <7 mg/dL	Uricemie ≥7 mg/dL				
Cohort 1						
Totaal for alle CV events						
Totaal	685/13921	859/13921	1.25 (1.13; 1.39)	<0.001	1.24 (1.12; 1.37)	<0.001
Diuretica	66/913	184/2330	1.11 (0.83; 1.47)	0.480	1.17 (0.88; 1.56)	0.285
Geen diuretica	619/13008	675/11591	1.25 (1.12; 1.39)	<0.001	1.23 (1.10; 1.37)	<0.001
Urinezuur antagonist	9/134	67/1124	0.62 (0.31; 1.25)	0.180	0.64 (0.32; 1.29)	0.210
Geen urinezuur antagonist	676/13787	792/12797	1.30 (1.17; 1.44)	<0.001	1.27 (1.15; 1.41)	<0.001
Angina pectoris	166/13921	215/13921	1.28 (1.05; 1.57)	0.016	1.26 (1.03; 1.55)	0.031
AMI	109/13921	168/13921	1.53 (1.20; 1.94)	<0.001	1.53 (1.20; 1.96)	<0.001
Chronische ischemische ziekten	103/13921	147/13921	1.42 (1.10; 1.82)	0.007	1.38 (1.07; 1.79)	0.014
TIA	110/13921	114/13921	1.03 (0.79; 1.33)	0.850	0.97 (0.74; 1.27)	0.826
CVA	149/13921	196/13921	1.30 (1.05; 1.61)	0.015	1.28 (1.03; 1.59)	0.027
Perifeer vaatlijden	148/13921	188/13921	1.26 (1.02; 1.56)	0.036	1.23 (0.98; 1.53)	0.068
Cohort 2						
Jicht						
Totaal	71/15925	983/15925	14.19 (11.16; 18.06)	<0.001	14.72 (11.56; 18.76)	<0.001
Diuretica	7/1392	235/3297	15.30 (7.21; 32.45)	<0.001	15.41 (7.25; 32.73)	<0.001
Geen diuretica	64/14533	748/12628	14.01 (10.85; 18.08)	<0.001	14.52 (11.24; 18.76)	<0.001
Urinezuur antagonist	3/114	92/776	3.83 (1.21; 12.10)	0.022	4.10 (1.30; 12.99)	0.016
Geen urinezuur antagonist	68/15811	891/15149	14.20 (11.09; 18.17)	<0.001	14.69 (11.47; 18.82)	<0.001
Urolithiasen						
Totaal	140/15925	162/15925	1.14 (0.91; 1.43)	0.260	1.32 (1.05; 1.67)	0.017
Diuretica	3/1392	16/3387	2.26 (0.66; 7.75)	0.200	2.57 (0.74; 8.93)	0.138
Geen diuretica	137/14533	146/12538	1.24 (0.98; 1.57)	0.070	1.35 (1.06; 1.70)	0.014
Urinezuur antagonist	0/121	6/1121	NA	NA	NA	NA
Geen urinezuur antagonist	140/15804	156/14804	1.20 (0.95; 1.50)	0.120	1.36 (1.08; 1.71)	0.009

Cox regressie analyse

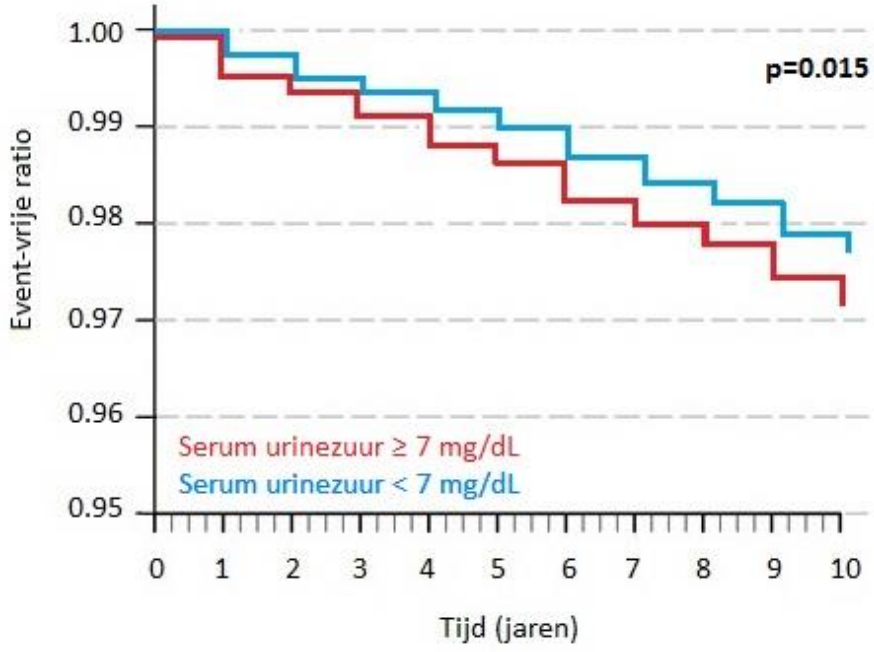
*Gecorrigeeerd voor leeftijd, geslacht, praktijk, diabetes, het gebruik van andere antihypertensiva (β-blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren, sartanen en combinatiepreparaten van deze middelen) en het gebruik van statines .

Figuur 2: cardiovasculaire event-vrije survival in functie van de tijd



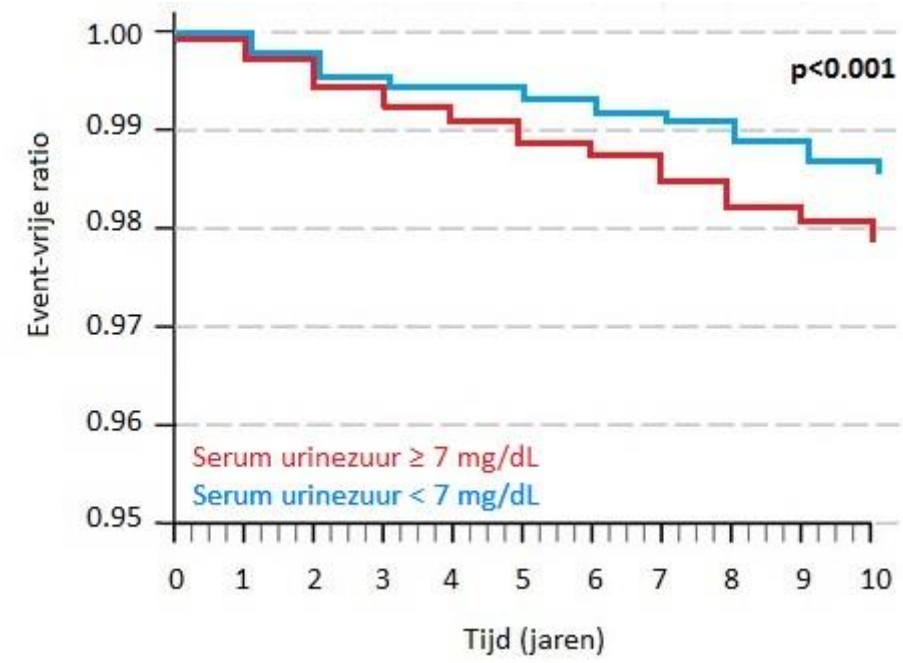
Kaplan-Meier curve toont de proportie vrij van cardiovasculaire events
Log-rank test: Chi^2=19.7; 1 degree of freedom; p<0.001
Lost to follow up: 10706/13921 na 10 jaar in de groep ≥7 mg/dL (76.90%) ; 10905/13921 in de groep <7 mg/dL (78.33%)

Figuur 3: angina pectoris vrije survival in functie van de tijd tussen patiënten met en zonder hyperuricemie



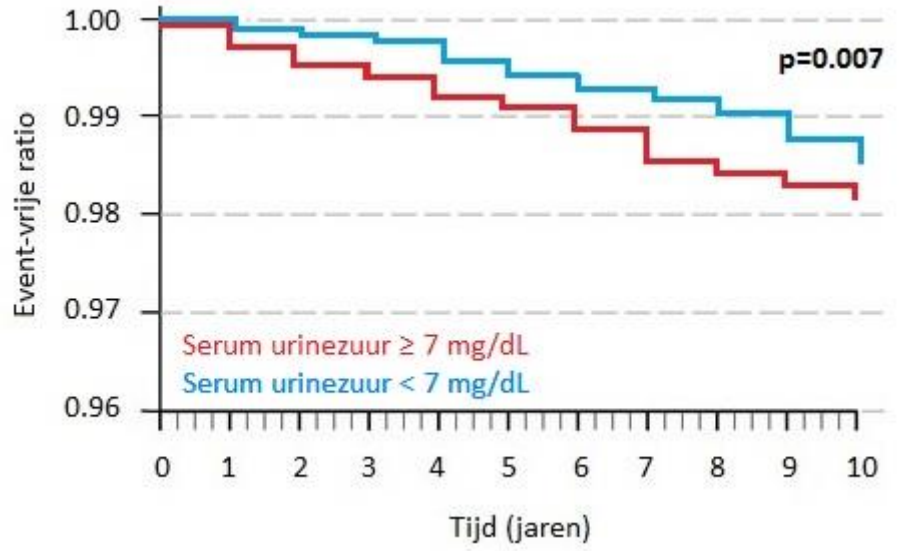
Kaplan-Meier curve toont de proportie vrij van angina pectoris
Log-rank test: Chi^2=5.9; 1 degree of freedom; p=0.015
Lost to follow up: 11146/13921 na 10 jaar in de groep ≥7 mg/dL (80.06%) ; 11273/13921 in de groep <7 mg/dL (80.97%)

Figuur 4: AMI vrije survival in functie van de tijd tussen patiënten met en zonder hyperuricemie



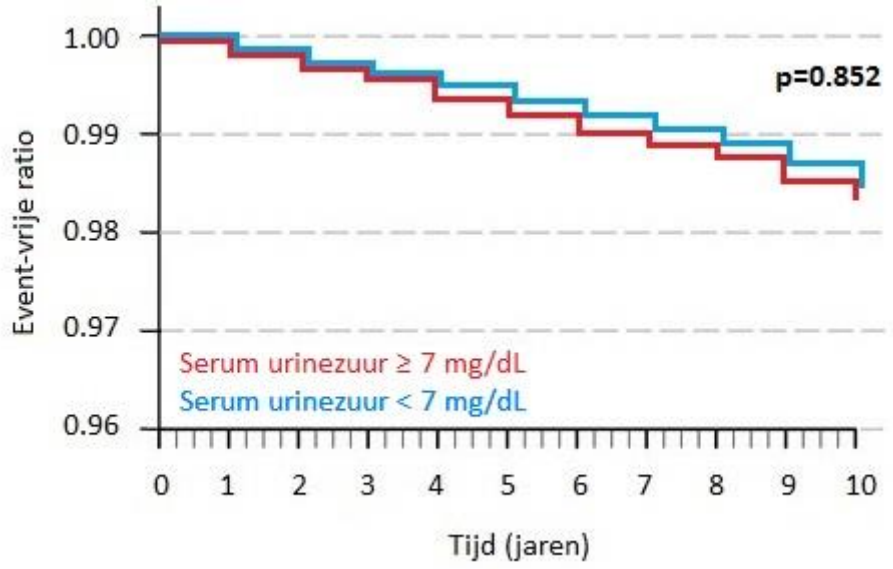
Kaplan-Meier curve toont de proportie vrij van AMI
Log-rank test: Chi^2=12.0; 1 degree of freedom; p<0.001
Lost to follow up: 11173/13921 na 10 jaar in de groep ≥7 mg/dL (80.26%) ; 11294/13921 in de groep <7 mg/dL (81.12%)

Figuur 5: 'chronische ischemische ziekten' vrije survival in functie van de tijd tussen patiënten met en zonder hyperuricemie



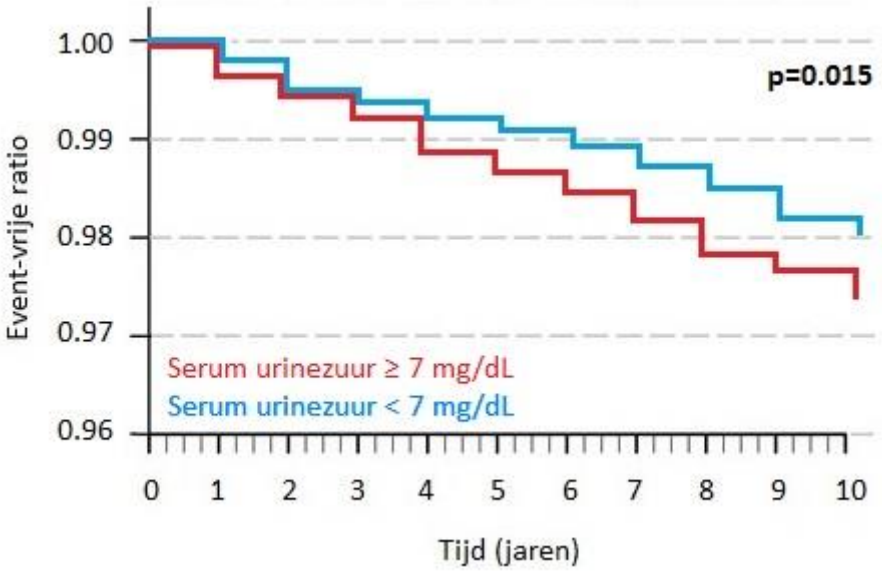
Kaplan-Meier curve toont de proportie vrij van chronische ischemische ziekte
Log-rank test: Chi^2=7.4; 1 degree of freedom; p=0.007
Lost to follow up: 11189/13921 na 10 jaar in de groep ≥7 mg/dL (80.37%) ; 11304/13921 in de groep <7 mg/dL (81.20%)

Figuur 6: TIA vrije survival tussen patiënten in functie van de tijd met en zonder hyperuricemie



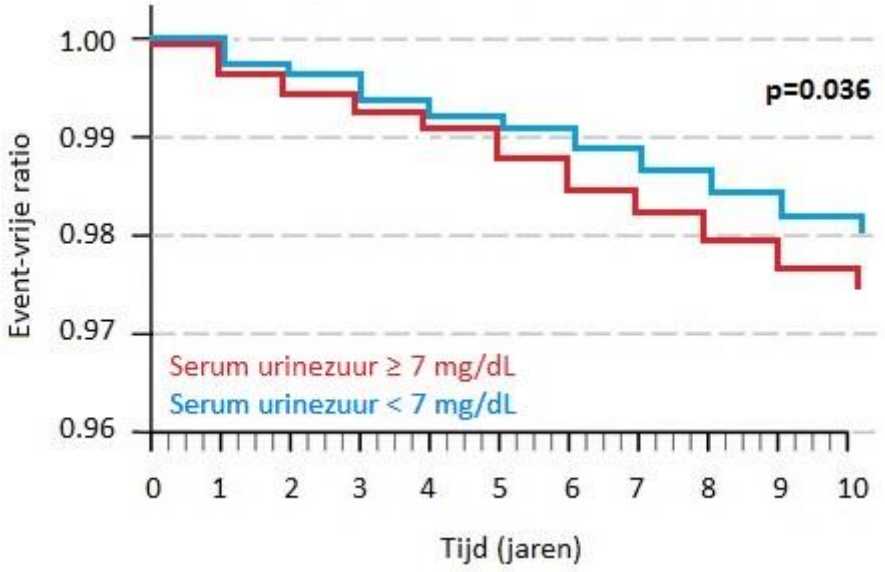
Kaplan-Meier curve toont de proportie vrij van
Log-rank test: Chi^2=0.0; 1 degree of freedom; p=0.852
Lost to follow up: 11209/13921 na 10 jaar in de groep ≥7 mg/dL (80.51%) ; 11296/13921 in de groep <7 mg/dL (81.14%)

Figuur 7: CVA vrije survival in functie van de tijd tussen patiënten met en zonder hyperuricemie



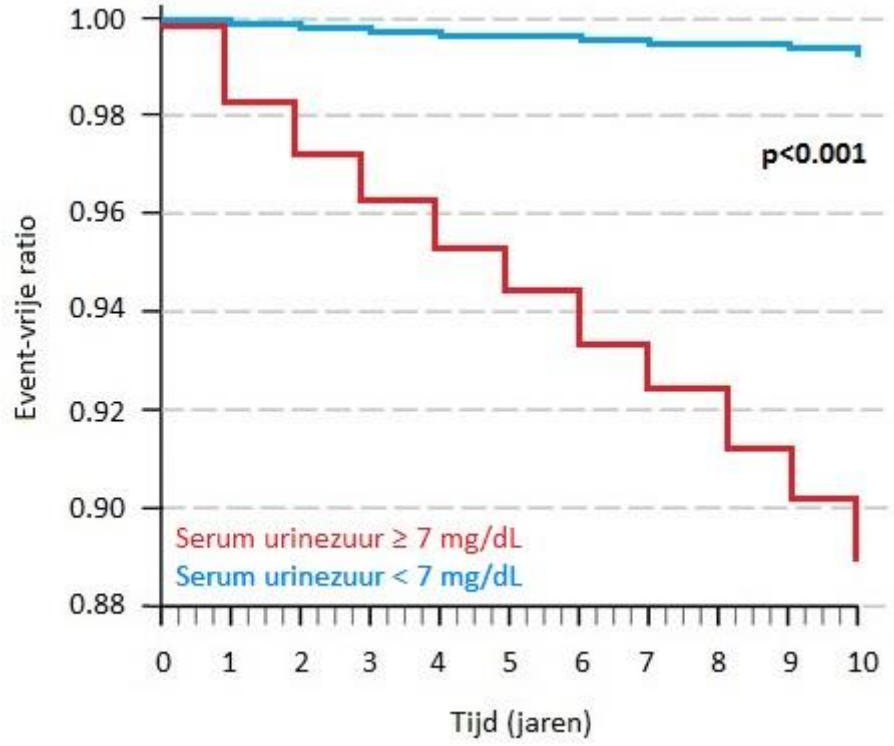
Kaplan-Meier curve toont de proportie vrij van CVA
Log-rank test: Chi^2=5.9; 1 degree of freedom; p=0.015
Lost to follow up: 11147/13921 na 10 jaar in de groep ≥7 mg/dL (80.07%) ; 11271/13921 in de groep <7 mg/dL (80.96%)

Figuur 8: 'perifeer vaatlijden' vrije survival in functie van de tijd tussen patiënten met en zonder hyperuricemie



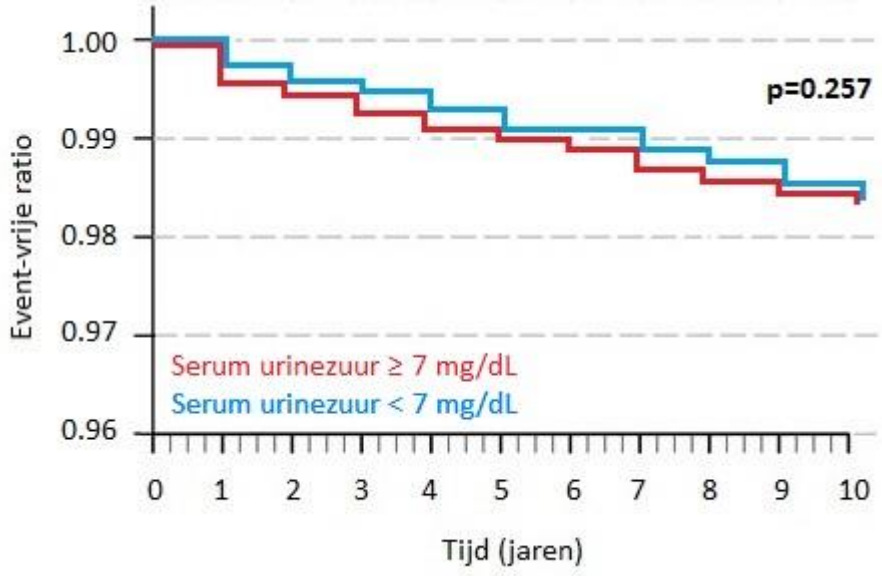
Kaplan-Meier curve toont de proportie vrij van perifeer vaatlijden
Log-rank test: Chi^2=4.4; 1 degree of freedom; p=0.036
Lost to follow up: 11162/13921 na 10 jaar in de groep ≥7 mg/dL (80.18%) ; 11279/13921 in de groep <7 mg/dL (81.02%)

Figuur 9: jicht vrije survival in functie van de tijd tussen patiënten met en zonder hyperuricemie



Kaplan-Meier curve toont de proportie vrij van jicht
Log-rank test: Chi^2=812.0; 1 degree of freedom; p<0.001
Lost to follow up: 12419/15925 na 10 jaar in de groep ≥7 mg/dL (77.98%) ; 13109/15925 in de groep <7 mg/dL (82.23%)

Figuur 10: urolithiasen vrije survival in functie van de tijd tussen patiënten met en zonder hyperuricemie



Kaplan-Meier curve toont de proportie vrij van urolithiasen
Log-rank test: Chi^2=1.3; 1 degree of freedom; p=0.257
Lost to follow up: 12967/15925 na 10 jaar in de groep ≥7 mg/dL (81.42%) ; 13069/15925 in de groep <7 mg/dL (82.06%)

6. DISCUSSIE

In deze studie is er een verband tussen hyperuricemie en het optreden van cardiovasculaire events enerzijds en hyperuricemie en het optreden van jicht en urolithiasen anderzijds. Hyperuricemie heeft een significante impact op het voorkomen van angina pectoris, acuut myocard infarct, chronische ischemische ziekten en CVA. Hyperuricemie heeft in dit onderzoek geen significante impact op het optreden van TIA en perifeer arterieel lijden. Er zijn geen gegevens over de mortaliteit.

6.1 VERGELIJKING MET DE LITERATUUR

Urinezuur is een risicofactor voor cardiovasculaire events in hoog risico patiënten.[5,23] Urinezuur speelt vermoedelijk een rol in het ontstaan van metabole syndromen en al dan niet ook in het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen.[5] Hoewel het verband met cardiovasculaire aandoeningen is aangetoond in verschillende studies, is een eventuele causale rol van urinezuur niet bewezen.[5] Hyperuricemie gaat vaak gepaard met reeds aanwezige cardiovasculaire risicofactoren.[19] Een stijging van de urinezuurspiegel kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van een verminderde nierklaring, renale vasoconstrictie, diureticagebruik ea.[19] Voor het ontstaan van hypertensie is er wel reeds bewijs van causale rol van de urinezuurspiegel.[9] Dit zou dan ook verklaren waarom in de

Framingham studie hyperuricemie niet onafhankelijk van hypertensie als risicofactor beschouwd kon worden (hyperuricemie veroorzaakt hypertensie, en hypertensie veroorzaakt hart-en vaatziekten).[19] Ook in deze studie is er een verband tussen hyperuricemie en het optreden van cardiovasculaire events enerzijds en hyperuricemie en het optreden van jicht en urolithiasen anderzijds. Het verhoogd gebruik van statines en antihypertensiva bij de vrouwen is vermoedelijk te wijten aan de hogere leeftijd binnen deze groep. Het lager gebruik van urinezuur antagonisten door vrouwen zou te wijten kunnen zijn aan de later optredende piek van jicht in deze groep.

6.2 STERKTES EN ZWAKTES VAN HET ONDERZOEK

Deze studies had verschillende limitaties. Het gaat om een cohort studie waarbij er bepaalde associaties gemaakt worden, maar deze associaties kunnen niet met zekerheid herleid worden tot een oorzakelijke rol van urinezuur. Gezien het een retrospectief onderzoek betreft, is er behoorlijk wat ontbrekende data, zowel door gebrekkige registaties (voor cohort 1 / cohort 2 respectievelijk: 45.1% / 42.7% bloeddrukwaarden; 34.1% / 32.9% HDL waarden; 54.0% / 52.6% LDL waarden 25% / 23.4 eGFR waarden) als door verlies van follow up (77.62 % verlies voor alle cardiovaculaire events, 80.15% verlies voor jicht, 81.74 % verlies voor urolithiasen). Dit resulteert in selectiebias. Overigens werden niet alle patiënten gedurende 10 jaar opgevolgd (gemiddelde opvolging 4.9 jaar voor alle cardiovaculaire events, 4.9 jaar voor jicht en 5.1 jaar voor urolithiasen). De expositiefactor in dit onderzoek betreft de uricemie op het tijdstip T0. Er wordt geen rekening gehouden met de wijze waarop deze waarde per patiënt mogelijks evolueert tijdens de opvolging. Anderzijds blijkt wel dat serum urinezuur waarden relatief stabiel zijn over een tijdsperiode van enkele jaren. [9] Ook zijn er geen gegevens omtrent de mortaliteit - gezien deze niet worden bijgehouden in de Intego databank.
Deze studie heeft ook zeker zijn sterktes. Het gaat om een grote studie, de totale cohort populatie bedroeg 35808 patiënten met een opvolging tot maximaal 10 jaar. De database omvat patiëntendata die representatief is voor de algemene populatie. Een ander voordeel van dit onderzoek is dat er verschillende outcomes konden onderzocht worden. Verder werd het onderzoek zodanig opgesteld dat de expositiefactor (uricemie) gekend is vóór het optreden van één van de outcomes.

6.3 IMPLEMENTATIE EN TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Het kan in de toekomst nodig zijn om urinezuur verlagende medicatie te gebruiken in de preventie van cardiovasculaire ziekten. De oorzakelijk rol van urinezuur voor cardiovasculaire ziekten is echter nog niet voldoende bewezen. Indien hyperuricemie effectief een onafhankelijke cardiovasculaire

risicofactor blijkt te zijn, kan er gecontroleerd worden of urinezuur verlagende therapie ook leidt tot verminderde cardiovasculaire mortaliteit en of het dan kosten-baten effectief is om een urinezuur bepaling te doen. Ook kan er nagegaan worden of het nuttig is om een behandeling met urinezuur antagonisten op te starten bij patiënten die reeds andere cardiovasculaire risicofactoren vertonen.
Overigens wordt het tijd dat de grenswaarde voor hyperuricemie herbekeken wordt gezien het verhoogd cardiovasculair risico al vastgesteld wordt bij uricemie waarden vanaf 5mg/dL.[5] Met betrekking tot jicht, urinezuur nefropathie en urinezuur lithiasen kan de huidige cut off waarde behouden worden, maar mogelijks ligt de grens voor uricemie met betrekking tot het ontwikkelen van hypertensie, metabool syndroom en cardiovasculaire ziekte lager.[9]

7. BESLUIT

Momenteel is er onvoldoende data om te besluiten welke rol urinezuur speelt in het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen en het optreden van cardiovasculaire events. Het lijkt dan ook nog niet aan te raden om asymptomatische hyperuremische patiënten te behandelen met oog op verminderde cardiovasculaire mortaliteit. Anderzijds moet er toch voldoende waakzaamheid zijn bij de vaststelling van hyperuricemie. Dit omwille van het gekende risico op het optreden van jicht aanvallen, zeker bij waarden >9 mg/dL. Gezien de gekende associatie geldt dit ook voor het opsporen van andere mogelijke factoren die wijzen op metabool syndroom of cardiovasculaire aandoeningen.

8. DANKWOORD

Deze tekst is natuurlijk niet het werk van één persoon. Daarom maak ik hier gebruik om iedereen die heeft meegewerkt aan dit project te bedanken. Ten eerste wil ik mijn dank betuigen aan mijn promotor, Prof. Dr. Frank Buntinx. Zonder zijn hulp en voorstel tot het gebruiken van de Intego databank was dit werk van een lager kaliber geweest. Ik dank hem voor zijn bedenkingen, het bijsturen waar nodig, het beantwoorden van mijn vragen en het tot een goed einde brengen van dit werk. Overigens geldt dit ook voor mijn copromotor, Dr. Daniël Lousbergh, die deze totstandkoming met veel interesse heeft opgevolgd. Vervolgens dank ik Dr. Bert Vaes voor de hulp bij de data-extractie, voor zijn kritische kijk op mijn werk en voor het beantwoorden van mijn vele vragen. Séverine Henrard dank ik voor de dataverwerking en statistische analyse. Ook een algemene erkentelijkheid aan het team van Intego en alle artsen die hieraan meewerken voor hun inzet en het

ter beschikking stellen van hun data. En niet te vergeten wil ik mijn appreciatie tonen aan mijn praktijkopleider, Dr. Wouters Michel, die zich de afgelopen twee jaar zeer flexibel heeft opgesteld. Tenslotte verdienen de volgende mensen nog mijn erkenning: mijn vriendinnen en collega-haio's Seher en Melissa voor de gedeelde frustraties tijdens deze studieweg.

9. REFERENTIES

1. Choi HK, Mount DB, Reginato AM; Pathogenesis of gout; American College of Physicians; American Physiological Society; Ann Intern Med. 2005;143(7):499-516.
2. Luk AJ, Simkin PA; Epidemiology of hyperuricemia and gout; Am J Manag Care. 2005;11 (15):435-42.
3. 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.
4. Roddy E, Choi HK; Epidemiology of gout.; Rheum Dis Clin North Am. 2014;40(2):155-75.
5. Jin YL, Zhu T, Xu L, Zhang WS, Liu B, Jiang CQ, Yu H, Huang LM, Cheng KK, Thomas GN, Lam TH; Uric acid levels, even in the normal range, are associated with increased cardiovascular risk: the Guangzhou Biobank Cohort Study; Int J Cardiol. 2013;168(3):2238-41.
6. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA; Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis; Arthritis Rheum. 2009;61(7):885-92.
7. Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z; Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies; Atherosclerosis. 2014;232(2):265-70.
8. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH.; Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study; Arthritis Rheum. 2009;61(2):225-32.
9. Leiba A, Vinker S, Dinour D, Holtzman EJ, Shani M; Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study; J Am Soc Hypertens. 2015;9(8):600-9
10. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, Seeger JD, Lu N, Rho YH, Choi HK; Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population;Ann Rheum Dis. 2015; 74(7): 1368–1372.
11. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, Zhou XH, Kestenbaum BR, Choi HK; Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients; Rheumatology (Oxford). 2009;48(7):804-6.
12. Sattui SE, Singh JA, Gaffo AL; Comorbidities in patients with crystal diseases and hyperuricemia.; Rheum Dis Clin North Am. 2014 May;40(2):251-78.
13. Ogino K, Hisatome I, Saitoh M, et al. Clinical significance of hypouricemia in hospitalized patients. J Med. 1991;22(2):76-82.

14. Iliesiu A, Campeanu A; Dusceac D; Serum uric acid and cardiovascular disease; Maedica (Buchar). 2010;5(3):186-92.
15. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E; Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? Curr Hypertens Rep. 2013 Jun;15(3):175-81.
16. Moriwaki Y; Effects on Uric Acid Metabolism of the Drugs except the Antihyperuricemics; Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine; J Bioequiv Availab. 2014; 6:1.
17. Statistics Belgium; Hart- en vaatziekten en kanker blijven veruit de belangrijkste doodsoorzaken; Persbericht 21/05/2015; Beschikbaar via: http://statbel.fgov.be/nl/binaries/PERSBERICHT%20doodsoorzaken%202012_tcm325-267267.pdf . [Geraadpleegd 10/11/2015].
18. Boland B, Christiaens T, Goderis G, Govaerts F, Philips H, Smeets F, Van de Vyver N, Van Duppen D; Globaal cardiovasculair risicobeheer; Huisarts Nu 2007;36(7):339-371.
19. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ;Uric Acid and Cardiovascular Risk; N Engl J Med. 2008; 359(17): 1811–1821.
20. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK; Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis; Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(1):102-10.
21. Bruce F. Culleton, MD; Martin G. Larson, ScD; William B. Kannel, MD; and Daniel Levy, MD; Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study; Ann Intern Med. 1999;131(1):7-13.
22. Gois P, Souza E; Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients; Editorial Group: Cochrane Hypertension Group; 2013 (published online)
23. Wei L, Mackenzie IS, Chen Y, Struthers AD,MacDonald TM; Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome; Br J Clin Pharmacol. 2011;71(4):600-7.
24. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA.; Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis; Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(2):170-80.
25. Vinik O, Wechalekar MD, Falzon L, Buchbinder R, van der Heijde DM, Bombardier C.; Treatment of asymptomatic hyperuricemia for the prevention of gouty arthritis, renal disease, and cardiovascular events: a systematic literature review; J Rheumatol Suppl. 2014;92:70-4.
26. Truyers C, Stevens E, Goderis G, Buntinx F; 20 jaar huisartspraktijk in vlaanderen; Leuven: Uitgeverij Acco; 2015. p. 121.
27. Truyers C, Goderis G, Dewitte H, Vanden Akker M, Buntinx F; The Intego database: background, methods and basic results of a Flemish general practice-based continuous morbidity registration project; BMC medical informatics and decision making. 2014; 14:48.

10. BIJLAGEN

Bijlage 1: studieprotocol

KU LEUVEN

Biomedische Wetenschappen

Ethische begeleiding masterproeven

mp04956	Het EMD als tool: is er een verband tussen een verhoogde urinezuurspiegel en cardiovasculaire risicofactoren?

Student(en):
Vicky Jacobs (vicky.jacobs@student.kuleuven.be)
Promotor:
Frank Buntinx (Frank.Buntinx@med.kuleuven.be - u0012319 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Hoofdonderzoeker:
Daniel Lousbergh
Faculteit:
Geneeskunde
Opleiding:
Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)
Het onderzoek is:
monocentrisch
De opdrachtgever is:
academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is:
Het onderzoek maakt gebruik van bestaand lichaamsmateriaal (bloed, urine, weefsel...).

Bijkomende gegevens:

Achtergrond:

Urinezuur is het eindproduct van het purinemetabolisme. De meerderheid van de zoogdieren heeft zeer lage urinezuurspiegels, omdat het product wordt omgezet naar allantoïne, een excretieproduct met hoge oplosbaarheid. Het enzyme dat deze reactie katalyseert, uricase, wordt bij mensen niet meer tot expressie gebracht, maar komt enkel nog voor als pseudogen. Bijgevolg vinden we bij de mens serumspiegels die de theoretische limiet van de urinezuuroplosbaarheid in het serum bereiken en overschrijden. Ook wordt er regelmatig urine geëxcreteerd wordt die overgesatureerd is met urinezuur.

Bij de term hyperuricemie wordt er in de eerste plaats aan jicht gedacht, en verder aan nefrolithiasen. Ondanks dat een verhoogde urinezuurspiegel wordt beschouwd als een afwijkende labowaardo, wordt er verder weinig aandacht aan besteed. Nochtans zijn er reeds meerdere studies waarin gesuggereerd wordt dat er een link is tussen urinezuur en cardiovasculaire risicofactoren. Hyperuricemie is zelfs mogelijks een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor. Binnen de eigen patiëntenpopulatie zal dit verband getest worden. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de beschikbare data in het EMD.

Is er een verband tussen de urinezuurspiegel en cardiovasculaire risicofactoren?

Methodologie:

Via het emd zal de patiëntenselectie gebeuren: de patiënten met een verhoogd urinezuurgehalte worden vergeleken met de patiënten met een normaal urinezuur. Er wordt nagegaan wat bij beide groepen het cardiovasulaire risicoprofiel is. Er zullen zoveel mogelijk parameters in rekening gebracht worden, zoals totaal cholesterol, HDL, nuchtere glycemie, gewicht, bloedddruk en levensstijlfactoren. Indien voldoende beschikbare data, worden er ook harde eindpunten in beschouwing genomen, zoals CVA, TIA of AMI. De resultaten zullen vergeleken worden met de gekende studies, met een kritische bespreking mbt de overeenkomsten en verschillen in bevindingen met andere studies. De data is overigens afkomstig van het emd dat behoort tot een netwerkpraktijk. Bijgevolg wordt een voldoende grote populatie verwacht.

Referenties:

Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH.; Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study; Arthritis Rheum. 2009 Feb 15;61(2):225-32

Clarson L, Chandratre P, Hider S, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, Mallen C;

Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and

meta-analysis; Eur J Prev Cardiol. 2015 Mar;22(3):335-343

Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK; Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis; Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Jan;63(1):102-10

Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA.; Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis; Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Feb;62(2):170-80

Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA; Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis; Arthritis Rheum. 2009 Jul 15;61(7):885-92

Van Durme C, van Echteld IA, Falzon L, Aletaha D, van der Heijde DM, Landewé RB; Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature; J Rheumatol Suppl. 2014 Sep;92:9-14

Bijlage 2: goedkeuring Opleidingsspecifieke Begeleidingscommissie

Van: Martine Goossens [mailto:martine.goossens@med.kuleuven.be]
Verzonden: donderdag 21 april 2016 17:39
Aan: Frank Buntinx
CC: Vicky Jacobs
Onderwerp: Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "Het EMD als tool: is er een verband tussen een verhoogde urinezuurspiegel en cardiovasculaire risicofactoren?" (mp04956)

English version below

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Het EMD als tool: is er een verband tussen een verhoogde urinezuurspiegel en cardiovasculaire risicofactoren?" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Het EMD als tool: is er een verband tussen een verhoogde urinezuurspiegel en cardiovasculaire risicofactoren?" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Bijlage 3: comparison of characteristics of people with UA≥7 and included in the analysis (exposed with a match) to those not included in the analysis (exposed without a match)

Variable	Exposed with a match (N=17904) n (%) or mean±SD	Exposed without a match (N=169) n (%) or mean±SD	p-value
Age, years	59.1±17.6	82.2±12.3	<0.001
Gender, females	5634 (31.5)	50 (29.6)	0.600
Diabetes before T0	1693 (9.5)	25 (14.9)	0.019
Statin therapy (All CV events)	4607 (25.7)	28 (16.6)	0.007
Diuretics therapy (All CV events)	4807 (26.8)	32 (18.9)	0.021
Beta-blockers therapy (All CV events)	5601 (31.3)	41 (24.3)	0.050
Ca antagonist therapy (All CV events)	2375 (13.3)	28 (16.6)	0.208
RAS agent therapy (All CV events)	5122 (28.6)	44 (26.0)	0.461
Uric acid antagonist therapy (All CV events)	1416 (7.9)	10 (5.9)	0.339
Statin therapy (All GU events)	4807 (26.8)	32 (18.9)	0.021
Diuretics therapy (All GU events)	3745 (20.9)	59 (34.9)	<0.001
Beta-blockers therapy (All GU events)	5747 (32.1)	42 (24.9)	0.044
Ca antagonist therapy (All GU events)	2476 (13.8)	28 (16.6)	0.305
RAS agent therapy (All GU events)	5252 (29.3)	45 (26.6)	0.442
Uric acid antagonist therapy (All GU events)	1037 (5.8)	7 (4.1)	0.360
Cohort 1 – CV events	N=13921	N=125	
All CV events	859 (6.2)	13 (10.4)	0.051
Angina pectoris	215 (1.5)	2 (1.6)	0.720
AMI	168 (1.2)	1 (0.8)	0.999
Chronic ischemic disease	147 (1.1)	1 (0.8)	0.999
TIA	113 (0.8)	2 (1.6)	0.276
CVA	196 (1.4)	3 (2.4)	0.261
Peripheral vascular disease	188 (1.4)	6 (4.8)	0.008
Cohort 2 – GU events	N=15925	N=154	
All GU events	1145 (7.1)	10 (6.5)	0.763
Gout	983 (6.2)	6 (3.9)	0.242
Urolithiasis	162 (1.0)	4 (2.6)	0.076

Test for comparison of means: independent Student's two-sample t-test
Test for comparison of proportions: Pearson's Chi-squared test