



**TC**

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**GERİATRİK OLGULARDA SARKOPENİ VE SERUM ÜRİK ASİT İLİŞKİSİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Eda ÖNCEL**

**İzmir -2021**



TC

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

GERİATRİK OLGULARDA SARKOPENİ VE SERUM ÜRİK ASİT İLİŞKİSİ

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Eda ÖNCEL

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ahmet Turan IŞIK

## **TEŞEKKÜRLER.....**

*İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,*

*Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve hekimliğin aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım olan sayın hocam Prof. Dr. Ahmet Turan Işık'a,*

*Tez sürecim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, her umutsuzluğa düştüğümde bana umut aşılayan, sonsuz desteğini sunan, bana sabırla katlanan ve güler yüzünü samimiyetini asla esirgemeyen sevgili ablam Uzm. Dr. Fatma Sena DOST'a,*

*Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter ve personelimize,*

*Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan canım aileme ve sevgili eşim Cihat YÖRÜK 'e teşekkür ederim.*

*Dr. Eda ÖNCEL YÖRÜK*

## İÇİNDEKİLER

|                                                        |             |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TABLO LİSTESİ.....</b>                              | <b>iii</b>  |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ .....</b>                             | <b>iv</b>   |
| <b>GRAFİK LİSTESİ .....</b>                            | <b>v</b>    |
| <b>KISALTMALAR.....</b>                                | <b>vi</b>   |
| <b>ÖZET .....</b>                                      | <b>viii</b> |
| <b>SUMMAR .....</b>                                    | <b>ix</b>   |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>                          | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>                         | <b>2</b>    |
| <b>2.1 Sarkopeni Tanımı ve Değerlendirilmesi .....</b> | <b>2</b>    |
| 2.1.1 Kas Gücü Değerlendirilme .....                   | 2           |
| 2.1.2 Kas Kütlesi değerlendirilmesi .....              | 3           |
| 2.1.3 Fiziksel Performans Değerlendirilmesi .....      | 3           |
| <b>2.2.Sarkopeni Epidemiyolojisi .....</b>             | <b>4</b>    |
| <b>2.3 Sarkopeni Patofizyolojisi.....</b>              | <b>5</b>    |
| <b>2.4 Sarkopeni Risk Faktörleri .....</b>             | <b>7</b>    |
| 2.4.1 Düşük Fiziksel Aktivite .....                    | 8           |
| 2.4.2 Hormon Düzeyindeki Dengesizlikler.....           | 8           |
| 2.4.3 Oksidatif Stres ve İnflamatuvar Durumlar .....   | 8           |
| 2.4.4 Diyet ve Yetersiz Protein Sentezi .....          | 8           |
| 2.4.5 Yaş ve Vücut Kitle İndeksi (BMI) .....           | 9           |
| 2.4.6 Sigara Kullanım Durumu .....                     | 9           |
| 2.4.7 Kronik hastalıklar.....                          | 9           |

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| 2.5.Sarkopeni Sınıflaması .....               | 9  |
| 2.6 Sarkopeni Klinik Önemi .....              | 10 |
| 2.7 Sarkopeni Tedavisi.....                   | 11 |
| 2.8 Ürik Asit Metabolizması .....             | 12 |
| 2.9 Ürik Asidin Antioksidan Etkileri.....     | 14 |
| 2.10 Ürik Asidin Prooksidan Etkileri.....     | 15 |
| 2.11 Ürik Asit ile İlişkili Hastalıklar ..... | 15 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM.....                        | 17 |
| 3.1 Etik kurul onayı.....                     | 17 |
| 3.2 Araştırma Seçimi .....                    | 17 |
| 3.3 Örneklem Büyüklüğü .....                  | 17 |
| 3.4 Hasta Seçimi.....                         | 17 |
| 3.5 Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme .....   | 18 |
| 3.6 Laboratuvar Ölçümleri .....               | 18 |
| 3.7 Sarkopeni Tanısı.....                     | 19 |
| 3.8 İstatiksel Analiz .....                   | 20 |
| 4.BULGULAR .....                              | 21 |
| 5.TARTIŞMA VE SONUÇ .....                     | 25 |
| 6.KAYNAKLAR.....                              | 28 |

## **TABLO LİSTESİ**

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Sarkopeni tanımı ve tanısı .....                                                                                                            | 2  |
| <b>Tablo 2:</b> Kas Gücü, Kas Kütlesi ve Fiziksel Performans Ölçümü için<br>Yöntemler .....                                                                 | 4  |
| <b>Tablo 3:</b> Sarkopenide etyopatolojik faktörler .....                                                                                                   | 7  |
| <b>Tablo 4:</b> Sarkopeni Sınıflaması .....                                                                                                                 | 10 |
| <b>Tablo 5:</b> Sarkopeni ve İlişkili Durumlar .....                                                                                                        | 11 |
| <b>Tablo 6:</b> Demografik Özellikleri, Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme<br>Testleri, Laboratuvar Parametreleri ve Komorbiditeleri İle İlgili Veriler ..... | 21 |
| <b>Tablo 7:</b> Çoklu lineer regresyon analizi .....                                                                                                        | 23 |

## **ŞEKİL LİSTESİ**

**Şekil 1:** Kronik İnflamasyonun ve Oksidatif Stresin Sarkopeni Oluşumuna

Etkisi ..... 6

**Şekil 2:** Ürik asit oluşum döngüsü ..... 13



## **GRAFİK LİSTESİ**

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| <b>Grafik 1:</b> Sarkopeni Tedavi Temel Unsurları ..... | 12 |
|---------------------------------------------------------|----|





## **KISALTMALAR**

**ABCG2:** ATP Bağlayıcı Alt Ünite G2

**AGD:** Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme

**ANG II:** Anjiyotensin II

**BIA:** Biyoelektrik empedans analizi

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CDR :** Klinik Demans Evreleme Ölçeği

**CRP:** C Reaktif Protein

**DM:** Diyabetes Mellitus

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**DXA:** Çift Enerjili X-ışını Absorpsiyometri

**ESC:** European Society of Cardiology

**ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**EWGSOP:** The European Working Group on Sarcopenia in Older People

**FOXO:** Forkhead transkripsiyon faktör

**GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı

**GLUT 9:** Glukoz Taşıyıcı 9

**HGF:** Hepatik Büyüme Hormonu

**HT:** Hipertansiyon

**IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu

**IL 6:** İnter Lökin 6

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**MAPK:** Mitojen Aktive Protein Kinaz

**MMSE:** Mini Mental Durum Muayenesi

**MNA:** Mini Nutrisyonel Değerlendirme

**MRG:** Manyetik Rezonans görüntüleme

**MTOR:** Mammalian Target of Rapamycin

**NF  $\kappa$ B:** Nuclear Factor kappa B

**PAH:** Periferik Arter Hastalığı

**POMA:** Tinetti Performans ve Mobilite Değerlendirmesi

**ROS:** Reaktif Oksijen

**SMI:** Skeletal Muscle Index

**SPPB:** Kısa Fiziksel Performans Pili(bataryası)

**SVO:** Serebro Vasküler Olay

**TSH:** Tiroid Stimulan Hormon

**TNF  $\alpha$ :** Tümör Nekroz Faktör alfa

**UP&GO:** Zamanlanmış Kalk ve Yürü Testi

**URAT 1:** Ürat Anyon Taşıyıcı 1

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi

# GERİATRİK OLGULARDA SARKOPENİ VE SERUM ÜRİK ASİT İLİŞKİSİ

**Dr. Eda ÖNCEL YÖRÜK**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
35340 İnciraltı/İZMİR**

## ÖZET

**Giriş:** Sarkopeni yaşlı bireylerde mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili bir geriatrik sendromdur. Sarkopeninin etiyopatogenezini önemini korumaktadır. Bu çalışmada sarkopeni ile güçlü bir antioksidan ve aynı zamanda hücre içi proinflamatuvar etkili olan ürik asidin ilişkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma retrospektif, kesitsel ve kohort tipi bir çalışmadır. Çalışmaya Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı'na herhangi bir sebeple başvuran 60 yaş ve üstü tüm hastalar dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak dahil edilmiştir. Sarkopeni tanısı EWGSOP 2 kriterlerine göre konulmuştur. Hasta grubu hiperürisemisi olan (kadın için eşik değer  $>6\text{mg/dl}$ , erkek için  $>7\text{mg/dl}$ ) ve olmayan olarak iki gruba ayrılarak sarkopeni ve sarkopeni ile ilişkili parametreler açısından değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya toplamda 936 hasta dahil edilmiştir. Hiperürisemisi olan grubun yaş ortalaması ve kadın cinsiyet sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Sarkopeni ve sarkopeni ile ilişkili parametreler üzerine etkili olabilecek yaş, cinsiyet, hipertansiyon, Diabetes Mellitus, demans, obezite, yüksek ESC skoru, tiroid stimulan hormon, cedim, C reaktif protein, glomeruler filtrasyon hızı ve malnutrisyona göre yapılan regresyon analizi sonuçlarında sarkopeni hiperürisemi ile negatif ilişkili bulunmuştur. ( $p=0,034$ ) Kas gücü ve SMI ile hiperürisemi arasında ise pozitif bir ilişki saptanmıştır. ( $p= 0.026$ )

**Sonuç:** 60 yaş ve üzeri hiperürisemisi olan bireylerde sarkopeni sıklığının daha az olduğu, hiperüriseminin kas kitlesi ve kavrama gücü ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sarkopeni, ürik asit, hiperürisemi, yaşlı bireyler

# THE RELATIONSHIP BETWEEN URIC ACID AND SARCOPENIA IN OLDER ADULTS

**Dr. Eda ÖNCEL YÖRÜK**

**Dokuz Eylul University School of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Geriatric Medicine, 35340 Inciraltı/İZMİR**

## **SUMMARY**

**Introduction:** Sarcopenia, which is associated with morbidity and mortality, is a common geriatric syndrome in older adults. In this study, we investigated the relationship between uric acid, a powerful antioxidant and has an intracellular proinflammatory activity, and sarcopenia in older adults.

**Materials and Methods:** This is a longitudinal retrospective study. A total of 936 patients were included in the study. The diagnosis of sarcopenia was evaluated based on the EGWSOP 2 criteria. The patients were divided into two groups according to the presence of hyperuricemia (for females >6mg/dl, for men >7mg/dl). The patients were divided into two groups as hyperuricemia and control.

**Results:** The frequency of hyperuricemia was 65.40%. Patients with hyperuricemia were older than the control group and female gender frequency was higher ( $p=0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively). After the adjustment analysis according to hypertension, Diabetes Mellitus, dementia, obesity, high ESC score, thyroid-stimulating hormone, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and malnutrition, sarcopenia was found to be negatively related to hyperuricemia ( $p=0.034$ ). Besides, muscle mass (SMI) and muscle strength were associated with hyperuricemia ( $p=0.026$  and  $p=0.009$ , respectively).

**Conclusion:** In our study, the frequency of sarcopenia was lower, the mean of SMI and muscle strength were higher in older adults with hyperuricemia. Considering the positive effect of hyperuricemia on sarcopenia, avoiding aggressive uric acid-lowering therapy may be a good option in older adults with asymptomatic hyperuricemia.

**Keywords:** Older adults, muscle mass, muscle strength, sarcopenia, uric acid, hyperuricemia.

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Yaşlı nüfus her geçen gün artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son verilerine göre 2050 yılında dünya nüfusunun %20 sini 65 yaş ve üstü bireylerin oluşturacağı ve bu nüfusun çoğunluğunun daha az gelişmiş ülkelerde yoğunlaşacağı ön görülmektedir.(1) Yaşlı nüfustaki artış ile bu yaş grubunu ilgilendiren hastalıklarda da artış beklenmektedir.

Sarkopeni terimi tarihte ilk kez 1988 yılında Irwin Rosenberg tarafından yaşlanma ile ilişkili kas kütlelerinde azalma olarak tanımlanmıştır.(2) Sarkopeni günlük yaşam aktivitelerinde bozulma, morbidite ve mortalite gibi sonuçlar yaratan bir geriatric sendromdur. Küresel prevalansı 65 yaş ve üzeri kişilerde %6-32 civarındadır.(3), (4), (5), (6) Sarkopeni yaşlı nüfus artışı ile artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. İlk defa 2016 yılında DSÖ tarafından bir hastalık olarak kabul edilmiştir ve bir çok ülkede ICD-10-MC teşhis koduna sahip bir kas hastalığı olarak resmi kayıtlara geçmiştir.(7)

Sarkopeni etiyolojisi araştırıldığında birçok mekanizma saptanmıştır; ancak en önemli mekanizmanın oksidatif hasar yapan reaktif oksijen (ROS) türlerinin birikimi sonucu olduğu düşünülmektedir.(8) Bu oksidatif hasarın giderilmesinde büyük ölçüde etkili olan durum ise antioksidan aktivitedir. Vücudumuzda bilinen en güçlü antioksidanlardan biri ürik asittir. Antioksidan yönü düşünüldüğünde ürik asidin sarkopeni gelişiminde engelleyici güç olduğu kabul edilebilir. Fakat ürik asidin aynı zamanda hücre içi proinflatuar etki gösterdiği unutulmamalıdır.(9) Bu durum sarkopeni gelişimine katkı sağlayacak da olabilir.

Ürik asidin hem antioksidan hem de hücre içi proinflatuar etkisi göz önünde bulundurulduğunda sarkopeni üzerindeki etkisi merak konusudur ve henüz bu ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda 60 yaş ve üzeri hastalarda ürik asit ile sarkopeni ve sarkopeni ilişkili parametrelerin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Sarkopeni Tanımı ve Değerlendirilmesi**

Sarkopeni, yaşam boyu ortaya çıkan olumsuz kas değişikliklerinden kaynaklanan, daha çok ileri yaşta ortaya çıkan bir kas hastalığıdır. Sarkopeni, kronik hastalıklar, genetik ve çevresel birçok faktörün etkileşimi ile oluşan bir durum olup, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma, morbidite ve mortalitede artışa neden olan bir geriatrik sendromdur.(2)

The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) tarafından 2010 yılında sarkopeninin saptanması ve bireylerin bakımındaki ilerlemeleri teşvik etmeyi amaçlayan bir sarkopeni tanımı yayınlanmıştır. EWGSOP'a göre sarkopeni tanısı için kas kitlesinde, kas gücünde ve hasta performansında azalmanın beraber görülmesi gerekmektedir.(10) Bu grup 2018'in başlarında, son on yılda oluşturulan bilimsel ve klinik kanıtları yansıtmak ve orijinal tanımı güncellemek için tekrar bir araya geldi (EWGSOP 2). EWSGOP 2'ye göre sarkopeni tanısı için ilk basamak kas gücünde azalmadır. Kas gücünde azalmaya kas kitlesinde azalmanın da eşlik etmesi sarkopeni olarak tanımlanmış en son olarak fiziksel performansta azalmanın eklenmesi ise sarkopeninin şiddeti için bir gösterge kabul edilmiştir. (11)

**Tablo 1: EWGSOP 2 Sarkopeni Tanımı (11)**

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>Muhtemel sarkopeni: Kriter 1</b>        |
| <b>Kesin sarkopeni: Kriter 1 ve 2</b>      |
| <b>Şiddetli sarkopeni: kriter 1,2 ve 3</b> |
| 1.Düşük kas gücü                           |
| 2.Düşük kas miktarı ve kalitesi            |
| 3.Düşük fiziksel performans                |

#### **2.1.1 Kas Gücü Değerlendirilmesi**

Kas (kavrama) gücünü ölçmek basit ve ucuzdur. Çalışmalarda düşük kavrama gücünün daha uzun hastanede kalma, artan fonksiyonel sınırlamalar, kötü yaşam kalitesi ve ölüm gibi sonuçların güçlü bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.(12)(13) Kavrama gücünün doğru ölçümü, uygun referans popülasyonlarından elde edilen

verilerle, doğru kalibre edilmiş bir dinamometre kullanımını gerektirir. Farklı kas gruplarını ölçen dinamometreler mevcuttur. En sık ise el dinamometresi kullanılarak yapılmaktadır ve bu test el sıkma gücü (hand grip) testi olarak bilinmektedir.(14)

EWGSOP 2 uzlaşısı raporuna göre el sıkma testi sınır değerleri erkeklerde 27 kg, kadınlarda ise 16 kg olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin altında ise azalmış kas gücü olarak kabul edilmektedir. Sınır değerler toplumlarda farklılık gösterebilmektedir. Esra Ateş Bulut ve ark.'larının yaptığı çalışmada bu değer erkeklerde 28 kg, kadınlarda ise 14 kg olarak bulunmuştur.(4)

### **2.1.2 Kas Kütlesi Değerlendirilmesi**

Klinik ortamlarda kas kütlesini değerlendirmek için en doğru yöntemler biyoelektrik impedans analizi (BİA) ve daha geniş bir kullanım alanı olan, altın standart kabul edilen dual enerji X-ray absorpsiyometrisidir (DXA). DXA klinik pratikte en sık kullanılan yöntemdir.(15) Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)kullanımları sınırlıdır.(16)

BİA, basit uygulanması ve maliyet etkin bir yöntemdir ve vücuttan geçirilen alternatif akımlara gösterilen direnç seviyelerine göre ölçüm yapmaktadır. İmpedans dokunun akıma göstermiş olduğu dirençtir. İmpedans değerleri hesaplama denklemleri kullanılarak yağ kütlesi, yağsız vücut kitlesi, vücut su miktarı ve bunların yüzdeleri hesaplanabilmektedir. Bu tetkikin basit ve hızlı uygulanması ile radyasyon maruziyeti olmaması avantajlarıdır. Kalibre edilmiş BİA tetkiki sonuçları ile MRG sonuçları büyük oranda benzerlik göstermektedir.(17) EWGSOP 2 uzlaşısı raporuna göre iskelet kas kitlesi (Skeletal muscle mass index - SMI) eşik değerleri erkek için 7kg/m<sup>2</sup> kadın için 5,5 kg/m<sup>2</sup> olarak tanımlanmıştır. Türk toplumunda yetişkinlerde SMI eşik değerleri kadınlar için 5,70 kg/m<sup>2</sup>, erkekler için 8,33 kg/m<sup>2</sup> olarak tanımlanmıştır.(4)

### **2.1.3 Fiziksel Performans Değerlendirilmesi**

Fiziksel performans, hareketle ilgili nesnel olarak ölçülen tüm vücut işlevi olarak tanımlanmıştır. Bu sadece kas değil aynı zamanda dengeyi de içeren merkezi ve periferik sinir fonksiyonlarını da kapsayan çok boyutlu bir kavramdır.(11) Fiziksel performans, yürüyüş hızı, kısa fiziksel performans pili (SPPB)(18), 4 metre yürüme hızı ve zamanlanmış kalk ve yürü testi (UP & GO) ile çeşitli şekillerde ölçülebilir.(19)

Dört metre yürüme testi, kas performansı değerlendirilmesinde klinikte en çok kullanılan yöntemdir. EWGSOP 2 uzlaşısı raporu fiziksel performans değerlendirmek için yürüme testi kullanılmasını önermiş ve eşik değer olarak 0.8m/sn belirlemiştir.(20)

UP&GO, hastanın oturur pozisyondan düz bir zeminde 3 metre mesafede en hızlı şekilde yürümesi ve yeniden oturmasına kadar geçen süre hesaplanarak değerlendirilir. Kalk yürü testinde eşik değer 13 saniye olarak belirlenmiştir.(21)

**Tablo 2. Kas Gücü, Kas Kütlesi ve Fiziksel Performans Ölçümü için Yöntemler**  
(22)

| <b>KAS KÜTLESİ</b>                       | <b>KAS GÜCÜ</b>              | <b>FİZİKSEL PERFORMANS</b>    |
|------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Antropometrik ölçümler                   | El sıkma gücü                | Kısa fiziksel performans pili |
| Bilgisayarlı tomografi                   | Diz fleksiyonu /ekstansiyonu | Normal yürüyüş hızı           |
| Manyetik rezonans görüntüleme            |                              | Zamanlanmış kalk-yürü testi   |
| Çift enerjili X -ışını absorpsiyometrisi |                              |                               |
| Biyoempedans analizi                     |                              |                               |

## 2.2.Sarkopeni Epidemiyolojisi

Sarkopeni tanımı ilk defa Irwin Rosenberg tarafından 1988 yılında yapılmıştır. Et anlamına gelen “sarx” ve eksiklik anlamına gelen “penia” kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır.(2) Sarkopeni, düşük kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performans ile karakterize, yaşa bağlı bir hastalıktır. Sarkopeninin tanımlandığı günden bu yana prevalans çalışmaları yapılmaktadır.

DSÖ’nün verilerine göre 2000 yılında 600 milyon olan 60 yaş ve üzeri nüfusun, 2025 yılında 1,2 milyar olacağı ve günümüzdeki sarkopeni tanılı hasta sayısının 50 milyon olduğu ve önümüzdeki 40 yıl içinde bu sayının 200 milyon olacağı tahmin edilmektedir.  
(23)·(24)

Günümüzde yapılan çalışmalarda ise sarkopeni prevalansının sağlıklı yaşlı yetişkinlerde %15, hastaneye yatırılan 65 yaş üstü hastalarda %76 ve taburculuk sonrası geriatri kliniğine başvuran hastalarda %69 olduğu saptanmıştır. (25)·(26)·(27)  
Ateş Bulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada geriatri olgularında sarkopeni prevalansı %23,1 olarak saptanmıştır.(4)



### 2.3 Sarkopeni Patofizyolojisi

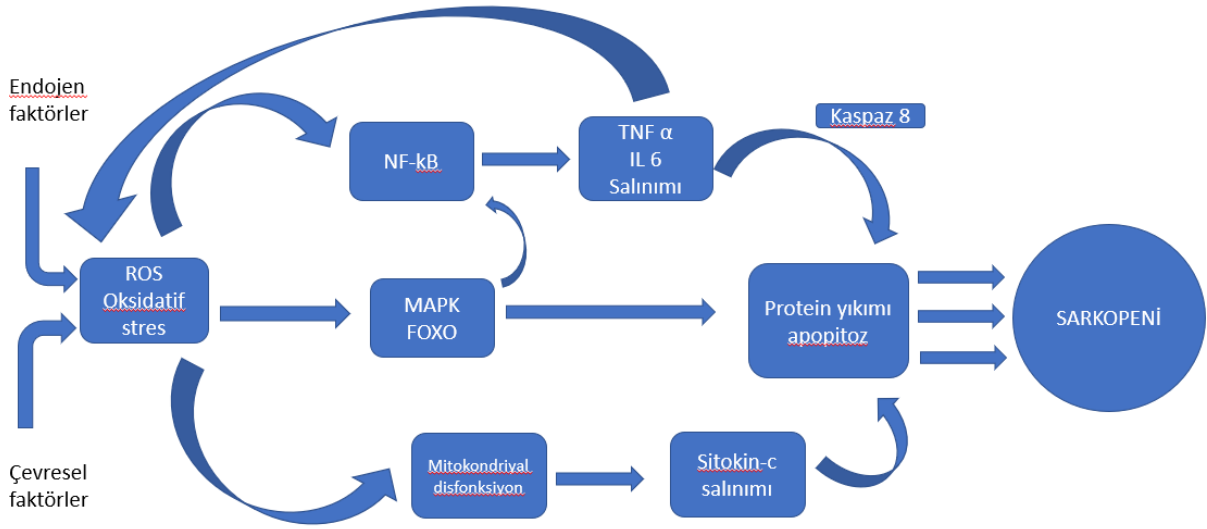
Sarkopeni, yaşlanma sırasında meydana gelen kas kütlesi ve gücündeki ilerleyici azalmadır. (28) Bu durum geriatrik araştırmalarda önemli bir konudur ve bir halk sağlığı önceliğidir. Sarkopeni ile mücadele kapsamında patofizyolojisinin bilinmesi önemli rol oynar.

Sarkopeni patofizyolojisi, yaşa bağlı kas kaybı ve atrofisi, kas güçsüzlüğüne ve fonksiyonel bozukluğa neden olan hücresel anormallikler, hücreler arası iletim bozuklukları, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyon ile karakterizedir.(29) (30)

Sarkopeni başlangıç evresinde, kas kütlesinde bir azalma ile karakterizedir. Zamanla kas dokusu kalitesinde de bir azalma meydana gelir. Bu, kas liflerinin yağ dokusu ile yer değiştirmesi, fibroziste artış, kas metabolizmasındaki değişiklikler, oksidatif stres ve nöromüsküler kavşağın dejenerasyonu ile karakterizedir.(31) Bu durum sonuç olarak ilerleyici kas fonksiyonu kaybına ve kırılabilirliğe yol açar. Bu çok faktörlü kas fonksiyon ve kütle kaybının oluşumunu anlamak, sarkopeninin önlenmesi ve tedavisinde de gündemi oluşturmaktadır.

Sarkopeni gelişimine, TNF  $\alpha$ , IL 6 ve C reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar faktörler doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla katkı sağlamaktadır. TNF  $\alpha$  reseptör aracılığıyla, nükleer faktör  $\kappa\beta$  (NF  $\kappa\beta$ ) ve ROS doğrudan veya dolaylı olarak kas yıkımına neden olmaktadır. NF  $\kappa\beta$  protein reseptör sayısındaki artış, serum ve kas IL 6 ve TNF  $\alpha$  seviyesinde artışa neden olarak kaspaz 8 bağımlı yolu ile oluşan nekroptozu aktive edebilir.(32) Yapılan çalışmalarda IL 6 düzeyi yüksek olan yaşlılarda sarkopeni gelişim sıklığında artış gözlenmiştir. İlk kontrollerindeki IL 6 ve CRP düzeyleri yüksek olan olgularda üç yıl içerisinde el kavrama gücünü yüzde 40'ından daha fazlasını kaybetme riski üç kat daha fazla olarak saptanmıştır.(33)

**Şekil 1: Kronik İnflamasyonun ve Oksidatif Stresin Sarkopeni Oluşumuna Etkisi**  
(34)\*



ROS: Reaktif Oksijen Türleri, NF-κβ: Nükleer Faktör κβ, MAPK:Mitojen Aktive Protein Kinaz, FOXO: Forkhead transkripsiyon faktör, TNF α: Tümör nekroz faktör alfa, IL 6: İnter Löklin 6

\*referanstan faydalanılmıştır.

İnflamatuar faktörlerin kas gücü ve kütlesinde yapmış olduğu tahribatın engellenmesinde etkili olan antioksidan kapasitenin %50 den fazlasını ürik asit oluşturmaktadır.(35) Ancak ürik asidin hücre içi proinflamatuar etki yarattığı göz önünde bulundurularak sarkopeni gelişimi üzerine etkisi yapılan çalışmalara rağmen belirsizdir.

Sarkopeni gelişiminde rol alan etiyopatolojik faktörlerden biri de beslenme yetersizliğine bağlı olarak protein sentezinde azalmadır. Protein sentezinde rol alan mammalian target of rapamiycin (mTOR) geni nutrisyon durumu ile yakın ilişkilidir. Hücre büyümesinde rol alan bu genin yaşlanma süreci ve beslenme eksikliği nedeniyle aktivitesinde azalma olduğu düşünülmektedir. Kas liflerinde enerji yetersizliği ile ortaya çıkan AMP bağımlı protein kinaz aktivasyonu, mTOR'u inihibe ederek otofajinin başlamasına neden olmaktadır.(36)

**Tablo 3 Sarkopenide Etiyopatolojik Faktörler (37)**

### **YETERSİZ BESLENME**

Kas içi doymuş yağ birikiminde artış  
Ateroskleroz riskinde artış

### **KAS YAPISINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER**

HGF sinyalinde kusurların neden olduğu uydu hücrelerinin daha düşük aktivitesi  
Kas içi proteoliz aktivasyonunun neden olduğu motor ünitelerde azalma  
Oksidatif stresin varlığı

### **DEĞİŞEN KAS SİNYALİ**

Miyostatin yolunun aktivasyonu,  
Anabolik hormonların azalması (Testosteron ve büyüme hormonu)  
Nöronal disfonksiyon

### **AZALTILMIŞ FİZİKSEL AKTİVİTE**

HGF:hepatik büyüme faktörü

## **2.4 Sarkopeni Risk Faktörleri**

Sarkopeni gelişimini etkili bir şekilde önlemek için, duruma hangi risk faktörlerinin katkıda bulunduğunu bilmek önemlidir. Yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, düşmeler, kırılabilirlik, komorbiditeler, vücut kitle indeksi (VKİ), yetersiz beslenme ve sigara gibi sarkopeniye katkıda bulunan birçok faktör tanımlanmıştır; ancak bu risk faktörleri ile ilgili veriler tüm çalışmalarda tutarlı değildir.(38),(39) Hepsi tam olarak aydınlatılamamış olsa da kesinliği kanıtlanmış ve üzerinde çalışılan risk faktörleri bulunmaktadır. En önemli risk faktörleri düşük fiziksel aktivite, hormonal değişiklikler, oksidatif stres ve inflamatuvar durumlar, diyet ve yetersiz protein sentezi, yaş ve VKİ, sigara ve kronik hastalıklardır.

### **2.4.1 Düşük Fiziksel Aktivite**

Elli yaş ve sonrasında kas lifi sayılarında kademeli bir düşüş başlar.(40) Fiziksel olarak daha aktif olan hastalara kıyasla sedanter yaşam tarzına sahip hastalarda kas kitlesi ve gücündeki azalma daha belirgindir.

#### **2.4.2 Hormon Düzeyindeki Dengesizlikler**

Büyüme hormonu, testosteron, tiroid hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü de dahil olmak üzere hormon konsantrasyonlarında yaşa bağlı düşüşler, kas kütlesi ve gücü kaybına yol açar.(31)

#### **2.4.3 Oksidatif Stres ve İnflamatuvar Durumlar**

Yaşlanma ve buna bağlı olarak sarkopeni; kronik oksidatif stres ve inflamasyonun bağışıklık sistemini indükleyerek inflamatuvar bir durum yarattığı kısır bir döngüdür. TNF  $\alpha$  ve IL 6 gibi proinflamatuvar sitokinlerdeki artış kas gücü ve fonksiyon kaybı ile doğru ilişkilidir. Çalışmamızın konusu olan ürik asidin hücre içi etkisi inflamatuvardır. Artan serum ürik asidinin, bazı koşullar altında serumdaki artmış inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum sarkopeniye yatkınlık oluşturabilir.(41) Ancak ürik asidin en önemli fizyolojik özelliği güçlü bir antioksidan olmasıdır(42) ve serumun antioksidan aktivitesinin %50 den fazlasını oluşturur. Bu antioksidan aktivite sarkopeni gelişimini azaltacaktır. Ürik asidin bu özel durumu araştırmaya değerdir.

#### **2.4.4 Diyet ve Yetersiz Protein Sentezi**

Yaşlanmayla birlikte iskelet kasında oksitlenmiş proteinler artar ve proteoliz yoluyla yetersiz şekilde uzaklaştırılan lipofuskin, dokuda birikir aynı şekilde çapraz bağlı proteinlerin birikmesine yol açar. Bu iskelet kaslarında kontraktıl olmayan disfonksiyonel protein birikimi kas gücünün azalmasının bir nedenidir.(43) Diyetle alınan D vitamini, kemik sağlığının yanı sıra kas kütlesini ve gücünü korumaya yardımcı olur.(44) Yine kliniğimizde yapılan 444 katılımcılı retrospektif kesitsel bir çalışmaya göre, yaşlı erişkinlerde olası sarkopeni ve şiddetli sarkopeninin osteoporoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(45) Benzer bir çalışmada Sarkopeni ve dinapeni insidansı B12 vitamini eksikliği olan hastalarda B12 vitamini eksikliği olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.(46)

#### **2.4.5 Yaş ve VKİ**

Sarkopeni ile ilişkisi kanıtlanmış faktörlerdendir. Yaş artışı ile kas kütlesindeki azalma bilinmektedir. VKİ'deki artış ile sarkopeni olasılığının azaldığı çalışmalarla kanıtlanmıştır.(47) Ancak ilerleyen yaş ile birlikte kilo çoğunlukla yağsız kütleden ziyade yağ olarak kazanılır ve obeziteye eğilimi (erkekler > %25 vücut yağı ve kadınlar > %35 vücut yağı)artırır. Sarkopeni ve obezite birçok patofizyolojik mekanizmayı paylaşır ve birbirlerinin olumsuz etkilerini güçlendirerek sarkopenik obeziteye neden olur.(48)

#### **2.4.6 Sigara Kullanım Durumu**

Sigara içen bireylerde daha önce hiç sigara kullanmayanlara göre sarkopeni saptanma olasılığı belirgin ölçüde yüksektir. Bu durumun sigaranın kas gücü üzerine olan negatif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.(49),(50)

#### **2.4.7 Kronik hastalıklar**

Kronik hastalıkların sarkopeni oluşumu için risk faktörü olduğu birçok çalışmanın konusudur. Ancak bu çalışmalar, kronik hastalıkların sarkopeni ile ilişkili olduğunu gösterse de hastalıkların kesin tipi ve sayısı belirlenmemiştir. (51)

#### **2.5.Sarkopeni Sınıflaması**

Sarkopeni, primer veya yaşa bağlı sarkopeni ve ikincil sarkopeni olarak ikiye ayrılabilir. Primer sarkopeni, başka bir spesifik neden olmadığında teşhis edilir.(10)

**Tablo 4 Sarkopeni Sınıflaması (24)**

|                           |                              |                                                                                                |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primer sarkopeni</b>   | Yaşa bağıli sarkopeni        | İleri yaş dışında etken yok                                                                    |
| <b>Sekonder sarkopeni</b> | Aktivite ilişkili sarkopeni  | Yatak istirahati<br>Sedanter yaşam                                                             |
|                           | Hastalık ilişkili sarkopeni  | İleri organ yetmezlikleri,<br>İnflamatuvar hastalıklar<br>Maligniteler<br>Endokrin hastalıklar |
|                           | Nutrisyon ilişkili sarkopeni | Diyetle yetersiz enerji ve /veya<br>protein alımı<br>Malabsorpsiyon<br>Anoreksi                |

## 2.6 Sarkopeni Klinik Önemi

Sarkopeni düşme, kemik kırıklarında artış, hareket kısıtlılığı, kırılgnlık, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir.(23) Kas kuvvetinde azalma denge kaybı ve düşme için risk faktörü oluşturmaktadır. Üst ekstremitte kas gücü ölçüm değeri 20 kg altında olan hastaların, kas gücü 20 kg'den daha yüksek olan hastalara göre 6 ay içerisinde düşme riskinin 2.3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.(52) Landi ve ark. 2012 yılında yayımlanan prospektif çalışma sonucunda 2 yıl takip edilen sarkopenik hastaların sarkopenik olmayan hastalara göre düşme oranı 3 kat daha fazla olarak saptanmışlardır.(53) Bunun yanı sıra 7 yıl izlem süresinde sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayan hasta grubuna göre mortalitenin 2,32 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.(54)

Sarkopenik yaşlı hastaların yaşam kalitesi üzerinde 2017 yılında Betty ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sarkopenik olan hastalar ile sarkopeni olmayan veya presarkopenik hastalar incelendiğinde hem fiziksel hem zihinsel açıdan sağlıklı yaşam kalitesi arasında ters orantı görülmüştür.(55)

**Tablo 5: Sarkopeni ve İlişkili Durumlar**

|                              |
|------------------------------|
| Düşme, denge kaybı           |
| Kemik kırıklarında artış     |
| Hareket kısıtlılığında artış |
| Fiziksel kapasitede azalma   |
| Kırılgnalık                  |
| Yaşam kalitesinde azalma     |
| Hastane yatışında artış      |
| Mortalitede artış            |

Sarkopeni öncü bir sendrom veya kırılgnalığın fiziksel tezahürü olarak kabul edilir ve yatarak tedavi alan hastalarda çok sık görülen bir sendromdur. Genellikle benzer doku kaybı sendromları ile sık birliktelik gösterir. Bu doku kaybı sendromları kırılgnalık, kaşeksi ve yetersiz beslenmedir. Bu sendromlar birbirine neden sonuç ilişkisi ile bağlıdır. Ve yapılan bir çalışma yatan hastaların %8 inde bu dört sendromun birlikte görüldüğünü saptamıştır.(56)

## 2.7 Sarkopeni Tedavisi

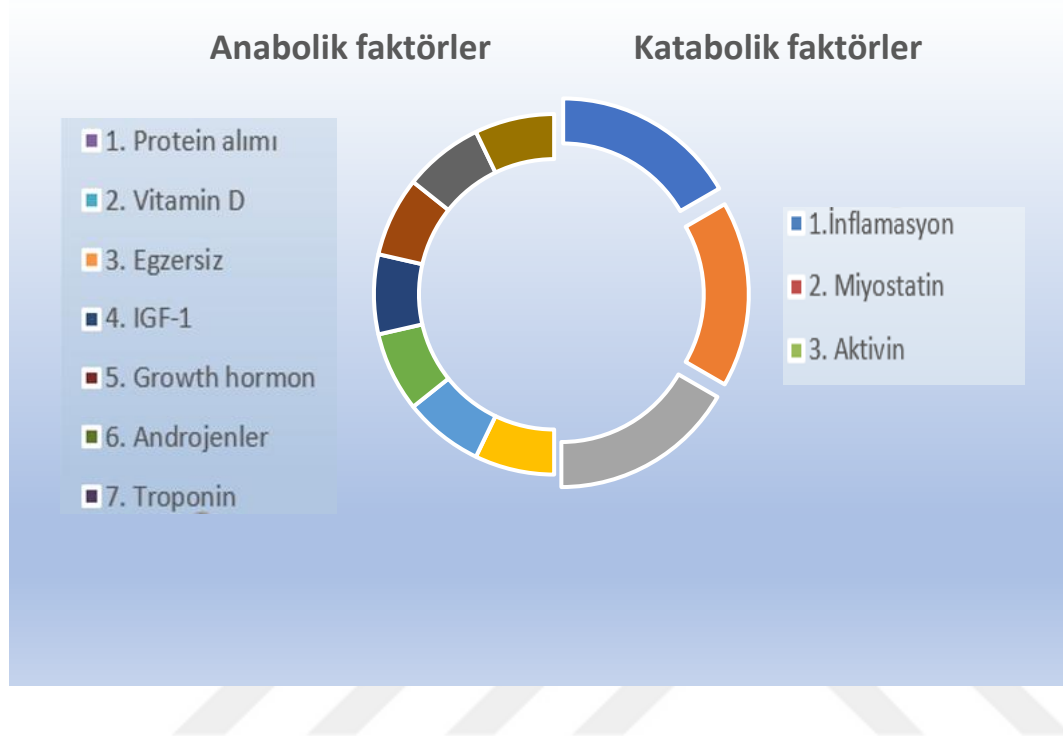
Sarkopeni tedavisi etiyopatogenez de göz önünde bulundurularak çok yönlü ele alınmalıdır. Tedavi temelinde en önemli olanlar direnç egzersizi, protein alımının artırılması ve eksikliği saptanması durumunda D vitamini takviyesidir.(57)

Egzersiz sarkopeni için ilk basamak, önemi kanıtlanmış tedavidir ve en az 3 ay süre ile yapılması önerilir.(58),(59)

Lösinden zengin protein takviyesinin, özellikle kas kütlesini ve daha az bir ölçüde de işlevi artırmada etkili olduğu gösterilmiştir.(60)Diğer bir önemli parametre olan D vitamini replasmanının kas gücünü arttırdığı ve düşmeleri azalttığı gösterilmiştir, ancak kas kütlesi üzerinde net etkisi ortaya konamamıştır. Şu anda tavsiye edilen yaklaşım ileri yaş bireylere ve D vitamini düzeyi düşük olanlara D vitamini replasmanı yapılmasıdır. (61)

Bu üç temel tedavi dışında ise katabolik sürece karşı anabolik süreci destekleyen tedavi parametrelerinin sarkopeniye eğilimi azaltacağı ön görülmektedir. Aşağıdaki şekilde anabolik ve katabolik faktörler sıralanmıştır.

**Grafik 1 Sarkopeni Tedavi Temel Unsurları (57)\***



IGF-1: insülin benzeri büyüme hormonu

\*referanstan faydalanılmıştır.

Anabolik sürece katkısı olan; androjenik steroidler, (62) seçici androjen reseptör modülatörleri, (63)protein anabolik ajanları, miyostatin inhibitörleri, (64) aktivin 2 reseptör ilaçları, (65) troponin aktivörleri (66) gibi ajanlar sarkopeni tedavisi için değerlendirilmektedirler.

## 2.8 Ürik Asit ve Metabolizması

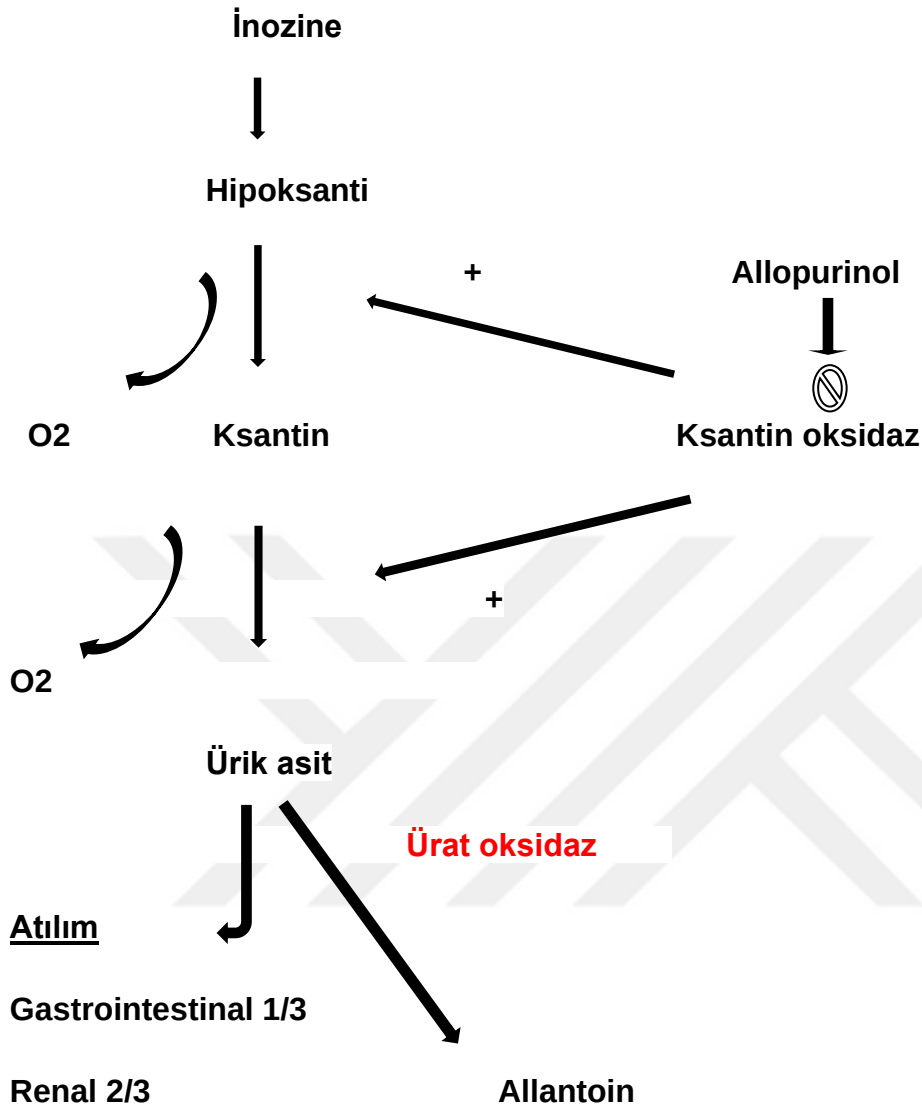
Ürik asit, ekzojen diyetetik bileşiklerin ve ayrıca endojen olarak pürinlerin katabolik son ürünüdür.

## Şekil 2 Ürik asit oluşum döngüsü (67)

Adenozine







Nükleik asitler ve serbest pürin nükleotidlerinden ürik aside kadar giden katabolik yolda ara ürün olarak, hipoksantin ve ksantin oluşur. Ksantin de ksantin oksidaz enzimi ile kataliz edilerek ürik asit oluşur.(68) Ürik asidi daha çözünür bir bileşik olan allantoina oksitleyen urat oksidaz enzimi insanlarda yoktur. Bu durumun basitçe evrimsel bir kazadan ibaret olmadığı görüşü ürik asidin antioksidan etkisinin bilinmesi ile yaygınlaşmaktadır.

İnsanlarda, tüm ürik asidin yaklaşık üçte ikisi idrarla ve üçte biri de gastrointestinal kanaldan atılır.(69) Serumda bulunan ürik asit glomerüllerden serbestçe filtre edilmektedir. Ürik asit kolaylaştırılmış difüzyon ile proksimal tübül membranından

geçmektedir. Böbrekte ürik asit başlangıçta süzülür ve ek olarak salgılanır, ancak en büyük kısmı (%90) genellikle geri emilir. Metabolizması esnasında glukoz taşıyıcı 9 (GLUT9), urat anyon taşıyıcı 1 (URAT 1), ATP bağlayıcı alt ünite G2(ABCG2) olarak bilinen 3 urat taşıyıcı görev almaktadır ve bunların disfonksiyonu sonucu hiperürisemi oluştuğu da bilinmektedir.(70)

Ürik asit fizyolojik pH'ya göre zayıf bir asit yapısındadır. Bu nedenle serumda sodyum tuzu (ürat) şeklinde dolaşır. Ürik asidin suda çözünürlüğü düşüktür ve insanlarda ortalama ürik asit konsantrasyonu doyumluk sınırı 6,4- 6,8 mg/dL kabul edilir. 7mg/dl çözünürlüğün olabildiği üst sınırdır.(35) Ürik asidin normal referans aralığı, kadınlarda 1,5 ila 6,0 mg/dL ve erkeklerde 2,5 ila 7 mg/dL'dir. (71)

Ürik asidin insan vücudunda çözünürlük sınırı olan 7 mg/dL hiperürisemi sınırı kabul edilir. Kadınlarda bu sınır 6 mg/dl üzeri kabul edilmesinin nedeni östrojenik bileşiklerin ürikozürik etkisidir.(70) Fizyolojik olarak, ürik asit plazma konsantrasyonları yaşla birlikte artar, doğurganlık çağındaki kadınlarda östrojenik etkiden dolayı daha düşük değerlerde bulunur. Menopoz sonrası kadınlarda erkeklerde bulunan değerlere benzer değerlere yükselir. Ürik asidin yüksek seviyede bulunması, artan üretimin, azalan ürik asit atılımının veya her iki durumun birlikteliği sonucu olabilir. Yüksek ürik asit ayrıca hızlanmış pürin yıkımında, yüksek hücre döngüsü durumlarında da (hemoliz, rabdomiyoliz ve tümör lizisi) saptanır.

Ürik asit, insanlarda pürin metabolizmasının basit bir son ürünü değildir, daha çok potansiyel antioksidan, prooksidan ve proinflamatuvar etkilere sahiptir. Bu birçok potansiyel etki ürik asidin ilişkili hastalıklar etiolojisindeki yerini tartışmalı kılmaktadır.

## **2.9 Ürik Asidin Antioksidan Etkileri**

Ürik asit çift bağları sayesinde güçlü antioksidan kapasiteye sahiptir ve toplam plazma antioksidan kapasitesinin 2/3'ünden sorumludur.(72)

Ürik asidin antioksidan etki yollarından biri direkt olarak hidroksil radikalleri, peroksinitrit, nitrik oksit ve hidrojen peroksit gibi radikallerle reaksiyona girerek kararlı ara ürünler oluşturmaktadır.(73) Bu mekanizma dışında oksijen radikallerini temizlemek için süperoksit dismutaz ile işbirliği yapar.(74) Demir ve bakır gibi iyonlarla şelatlar oluşturur(75) ve peroksinitrit ile indüklenen protein nitrifikasyonunu ve lipid

peroksidasyonunu inhibe eder.(76) Tüm bu mekanizmaların yanında ürik asit, serbest oksijen radikallerini üreten hücrelerde oksidasyon aktivitesini teşvik edebilir.

## **2.10 Ürik Asidin Prooksidan Etkileri**

Antioksidan moleküller belirli koşullarda prooksidan olarak etki gösterebilmektedir. Benzer şekilde güçlü bir antioksidan etkisi olan ürik asit belli dönem ve durumlarda paradoksal etki ile prooksidan aktivite göstermektedir. Ürik asit prooksidan etkiyi, arteriyel endotel hücrelerinde nitrik oksit üretiminin azaltılması ve vazodilatasyonun engellenmesi,(77) adipositlerde adiponektin sentezinin inhibe edilmesi, trikarboksilik asit döngüsüne ve yağ asidi  $\beta$  oksidasyonuna zarar verme, renin-anjiyotensin sistemini aktive etme, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve anjiyotensin II (Ang II) üretimini uyarmak,(78) ve kronik bir inflamatuvar reaksiyon oluşturma(79) mekanizmaları ile sağlamaktadır.

## **2.11 Ürik Asit ile İlişkili Hastalıklar**

Ürik asidin tüm bu antioksidan ve prooksidan etkileri göz önünde tutulduğunda hastalık patogenezi üzerindeki etkisi tartışmalı kabul edilmiştir. Hiperürisemi, birçok hücre hattında oksidatif stresi teşvik edebilir. Örnek olarak; güncel çalışmalar, oksidatif stres ve inflamasyonun insülin direncinin patofizyolojik temeli olabileceğini doğrulamaktadır. Oksidatif stres, aşırı üretilen ROS ve insülin direnci kardiyak fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğinden, insülin direncine bağlı kardiyovasküler komplikasyonların nedeni olabilir.(80) Bunların hepsi birbiri ile bağlı durumlardır. Aynı şekilde insülin direnci mekanizması üzerinden yüksek serum ürik asidi, hipertansiyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. İnsülin direncinin neden olduğu hiperinsülineminin, renal sodyum geri emilimini arttırarak hipertansiyona yol açabileceği düşünülmektedir.(81) Çok sayıda kanıt, yüksek ürik asit düzeylerinin, kronik bir otoinflamatuvar kardiyovasküler hastalık olan, ateroskleroz oluşumu ile ilişkili olduğunu da göstermektedir.(82) Bu durum göz önüne alınarak 2015 yılında Liu ve ark. yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada; asemptomatik hiperürisemisi olan 176 hastanın, allopurinol kullanarak serum ürik asit seviyelerinin etkili bir şekilde düşürülmesi sonucu insülin direncinin iyileştiği, CRP seviyesinin düştüğü, karotis intima medya kalınlığının arttığı ve aterosklerozun alevlenmesinin iyileştiği tespit edilmiştir. (83)

Yaşlılarda en yaygın kalp ritmi bozukluğu olan atrial fibrilasyonun, başlıca risk faktörleri ileri yaş, hipertansiyon, obezite, diyabet, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı ve miyokard infarktüsü dışlandıktan sonra hiperürisemi ile yakından ilişkili ve bu ilişkinin kadınlarda erkeklerden daha güçlü olduğunu göstermiştir.(84)

Yüksek serum ürik asidi seviyelerinin bahsedilen bu kötü etkileri yanında kognitif etkilenenin ön planda olduğu, patogenezinde reaktif oksijen türlerinin ve oksidatif stresin başrol oynadığı hastalıklarda nöroprotektif etkisi ile koruyucu rol oynadığı bilinmektedir.(85) Ürik asidin sarkopeni üzerine etkileri birçok çalışmada tartışmalı olmakla birlikte kas gücüne benzer mekanizmalar ile pozitif etkisi bilinmektedir.(86) Bizim çalışmamız da hastalarda ürik asidin sarkopeni ile ilişkisine değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

### **3-GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1 Etik kurul onayı**

“Geriatrik Olgularda Sarkopeni ve Serum Ürik Asit Düzeyi İlişkisi” başlıklı bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’nun 06.05.2021 tarihli 2021/14-48 no’lu kararı (EK-1) ile uygun bulunmuştur.

### **3.2 Araştırmanın Seçimi**

Bu çalışma retrospektif, kesitsel ve kohort tipi bir çalışmadır.

### **3.3 Örneklem Büyüklüğü**

Çalışmamız için Song ve arkadaşlarının yaptığı geriatrik yaş grubundaki hiperürisemi sıklığının araştırıldığı çalışmadaki hiperürisemi sıklığı temel alınmış ve ona göre örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Bu çalışmada yaşlı kişilerde hiperürisemi sıklığı %6,4 saptanmış olup, %95 güven aralığında minimum örneklem büyüklüğü 237 olarak belirlenmiştir.(87)

### **3.4 Hasta Seçimi**

Ocak 2015– Şubat 2021 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Hastanesi geriatri kliniğine başvuran ve ayrıntılı geriatrik değerlendirme (AGD) uygulanan 4500 geriatrik olgunun geriye dönük kayıtları incelendi. Çalışmaya 60 yaşın üzerinde herhangi bir sebeple merkezimize başvuran hastalar alındı. Akut hastalık tablosu, ürik asit metabolizmasını etkileyecek hastalıklar ve ilaç kullanım durumları dışlandı. Dışlama kriterlerine uymayan ürik asit düzeyine bakılmış, sarkopeni değerlendirmesi yapılmış dosyasında eksik olmayan 936 hasta çalışmaya dahil edildi. Asetil salisilik asit yüksek dozda kullanımı ürikozürik etkisinden dolayı dışlama kriteri kabul edilmiş olup, düşük doz (81 mg, 100 mg) kullanan hastalar kardiyovasküler risk grubunda olmaları ve yüksek ürik asit düzeyinin bu grup hastalarda koruyucu etkisi olduğu bilindiğinden, bu hasta grubunu kaybetmemek adına çalışmadan dışlanmadı.

Dışlama kriterleri;

- Değerlendirme sırasında deliryum kliniği olanlar,

- Son bir ayda akut serebrovasküler olay, gastrointestinal kanama, sepsis, akut böbrek yetmezliği, akut koroner sendrom, akut karaciğer yetmezliği veya yoğun bakım yatışı gereken akut solunum yetmezliği gibi genel sağlık durumlarını ciddi şekilde bozabilen hastalık öyküsü olanlar,
- Madde ya da alkol intoksikasyonu, yoksunluğu veya kullanımının yol açtığı ruhsal bozuklukları olanlar,
- Miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar, solid organ malignite, son dönem böbrek yetmezliği veya hiperparatiroidizm gibi ikincil hiperürisemiye neden olabilecek tanısı olanlar,
- Serum ürik asit düzeyini etkileyen ilaç kullanımı (allopurinol, diüretikler, losartan, L-Dopa, yüksek doz asetil salisilik asit) olanlar,
- 60 yaşın altındaki hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

### 3.5 Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme

Geriatri kliniğine başvuran 60 yaş üzeri hastaların ayrıntılı geriatrik değerlendirmesi amacıyla, nörokognitif değerlendirme için Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) ve Klinik Demans Evreleme Ölçeği (CDR) kullanıldı. Hastalarda denge ve yürümenin değerlendirilmesi için Kalk ve Yürü testi (UP&GO), Tinetti Performans ve Mobilite Değerlendirmesi (POMA)(88) ve nutrisyonel değerlendirme için Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA-sf)(89) kısa formu, kırılabilirliği değerlendirmek için FRAIL(90) ve FRIED(91) ölçeği kullanılmış olup, 3 ve üzeri puan alan hastalar kırılabilir olarak kabul edilmiştir. Hastalar komorbid durumlar (DM, HT, KY, böbrek yetmezliği, demans gibi) ve ilaç kullanımı açısından sorgulandı. Kardiyak risk skorunu belirlemek için European Society of Cardiology (ESC) kardiyak risk skorlaması(92) kullanıldı.

### 3.6 Laboratuvar Bulguları

Geriatri kliniğimizde takip edilen hastaların biyokimyasal, metabolik ve nutrisyonel durumlarının tespiti için rutin laboratuvar testleri yapılmaktadır. Çalışmada hastaların dosyalarındaki kayıtlar kullanılmıştır. Ürik asit, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), vitamin B12, tiroid stimulan hormon (TSH), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düzeyleri DEÜ Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Diagnostic Mudolar Systems Autoanalyzer (Roche E170 and P-800, İsviçre) ile çalışıldı. Serum 25-OH D vitamini

ise Cobas e601 otoanalizöründe (Manheim, Germany) radioimmunoassay yöntemi ile ölçüldü. Hiperürisemi için sınır değerler ise kadınlarda > 6mg /dl, erkeklerde ise > 7mg/dl olarak belirlendi.(77)

### 3.7 Sarkopeni Tanısı

Sarkopeni tanısı için Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu'nun 2018 yılında revize edilen EGWSOP2 kriterleri kullanılmıştır. EGWSOP2 kriterlerine göre sarkopeni tanısı kas kitlesi, gücü ve performansının değerlendirilmesi ile konulmaktadır. (11)

Düşük kas gücünün saptanması olası sarkopeni, düşük kas gücüne kas kütlesindeki azalmanın eşlik etmesi kesin sarkopeni, fiziksel performansta azalmanın eklenmesi ise şiddetli sarkopeni olarak tanımlanmıştır. Kas gücü değerlendirilmesi için Jamar el dinamometresi kullanılmıştır. Test hastanın dirseğin 90 derece fleksiyonda, ön kolu nötral pozisyonda, el bileğinin ise 0 ile 30 derece dorsifleksiyonda iken yapılmıştır. Hastanın eli bu pozisyonda iken dinamometreyi 5 saniye süre sıkması ve bu işlemi 3 defa tekrarlanması istenir. Dominant elin kas gücünün en yüksek değeri alınmıştır. Çalışmada erişkin el sıkma gücü testi Türk validasyon çalışması sonucuna göre eşik değerleri kadınlarda 14 kg, erkeklerde 28 kg altı düşük kas gücü olarak kabul edilmiştir.(4)

Kas kütlesinin ölçümü indirekt yöntem olan BIA ile saptanmıştır. BIA ekipmanı kas kütlesini doğrudan ölçemez, bunun yerine tüm vücut elektriksel iletkenliğine dayalı bir kas kütlesi tahmini elde eder. BIA, belirli bir popülasyonda Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile ölçülen yağsız kütle referansı ile kalibre edilen bir dönüşüm denklemini  $((kg) = (boy(cm)^2 / R \times 0,401) + (cinsiyet \times 3,825) + (yaş \times -0,071) + 5,102)$  kullanır. (4) İskeletsel kas indeksi (SMI) ise elde edilen sonucun boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile elde edilir. SMI için eşik değer erkek <8,33 kg/m<sup>2</sup>, kadın <5,7 kg/m<sup>2</sup> olarak alınmıştır. (4)

Şiddetli sarkopeni tanımı içerisinde yer alan fiziksel aktivite parametresi ise çalışmamızda 4 metre yürüme testi ile değerlendirilmiştir. Bu üç parametre yardımı ile olası, kesin ve şiddetli sarkopeni tanısı konulmuştur.(11)

Çalışmamızda sarkopeni tanısı için Türk toplumunda 2019 yılında yapılan validasyon çalışmasında belirlenen eşik değerleri kullanıldı.(4)

- SMI için eşik değer erkek <8,33 kg/m<sup>2</sup>, kadın <5,7 kg/m<sup>2</sup>

- Düşük kas gücü için eşik değerler; erkek <28 kg, kadın <14 kg,
- Düşük yürüme hızı için eşik değer ise 0,8m/sn olarak kabul edilmiştir.(11)

### 3.8 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 (SPSS Inc.) paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde (%) kullanılarak belirtilirken, sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak verildi. Öncelikle değişkenler normal dağılım uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan verilerin ortalama değerleri Student's t testi, normal dağılmayan veriler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılırken, kategorik değişkenlerin yorumu için Ki-kare ve Fischer's Exact testleri kullanıldı. P <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Hastalar ürik asit düzeylerine göre hiperürisemi olan ve ürik asit düzeyi normal olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar demografik veriler, komorbid durumlar, ilaç kullanımları, laboratuvar değerleri, ayrıntılı geriatrik değerlendirme parametreleri, sarkopeni tanısı ve sarkopeni ile ilişkili parametreler açısından kıyaslandı. Hiperürisemi ile sarkopeni ilişkisini değerlendirmek için, yaş, cinsiyet, HT, DM, Demans, obezite, yüksek ESC skoru, TSH, Sedim, CRP, eGFR, malnutrisyon göre Binary Lojistik Regresyon analizi kullanılarak regresyon yapıldı.

## **4-BULGULAR**

Çalışmaya toplamda 936 dahil edilmiştir. Hastaların 613'ünün (%65,4) ürik asit düzeyi normal veya düşük, 323'ünün ise (%34,6) ürik asit düzeyi yüksek saptandı.



Hiperürisemi grubunun yaş ortalaması ve kadın cinsiyet sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksekti. ( $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ).

Hiperürisemi grubunun yüksek ESC skor ve demans sıklığı daha düşük iken; obezite, HT ve DM sıklığı daha yüksekti ( $p<0,005$ , her biri için).

Laboratuvar tetkiklerinde GFR, CRP, ESR ve TSH Hiperürisemi grubunda daha yüksekti ( $p<0,005$ , hepsi için). Hastaların demografik özellikleri, kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri, laboratuvar parametreleri ve komorbid durumlar ile ilgili bilgileri Tablo 5'de özetlenmiştir.

**Tablo 6 Hastaların özellikleri**

|                              | Kontrol<br>n:613 | Hiperürisemi<br>n=323 | p                |
|------------------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| <b>DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER</b> |                  |                       |                  |
| Yaş                          | 73,01±7,40       | 74,67±7,34            | <b>0,001</b>     |
| Cinsiyet(K)                  | 53,2(326)        | 81,7(264)             | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>KOMORBİD DURUMLAR</b>     |                  |                       |                  |
| Yüksek ESC Skoru             | 51,7(317)        | 43,3(140)             | <b>0,038</b>     |
| Obezite                      | 21,7(133)        | 46,7(151)             | <b>&lt;0,001</b> |
| Charlson                     | 5,82±1,36        | 5,77±1,34             | 0,561            |
| HT                           | 48,3(296)        | 66,3(214)             | <b>&lt;0,001</b> |
| DM                           | 19,1(117)        | 31,9(103)             | <b>&lt;0,001</b> |
| Hba1C                        | 7,17±1,66        | 6,85±1,11             | 0,391            |
| SVO                          | 6,7(41)          | 4,6(15)               | 0,208            |
| Demans                       | 24,5(150)        | 18,3(59)              | <b>0,030</b>     |
| KAH                          | 14,7(90)         | 13,6(44)              | 0,660            |
| <b>LABORATUVAR</b>           |                  |                       |                  |
| Sedim                        | 17,11±13,92      | 23,70±17,08           | <b>&lt;0,001</b> |
| Crp                          | 6,78±18,18       | 7,10±9,88             | <b>&lt;0,001</b> |
| Vitamin D                    | 22,79±9,94       | 21,38±10,01           | 0,081            |
| TSH                          | 1,60±1,52        | 2,23±4,26             | <b>&lt;0,001</b> |

|                          |               |               |                  |
|--------------------------|---------------|---------------|------------------|
| Vitamin B12              | 415,43±303,18 | 430,81±304,04 | 0,247            |
| eGFR                     | 81,94±15,03   | 68,08±18,29   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>AGD</b>               |               |               |                  |
| Malnütrisyon             | 25(153)       | 18.3(59)      | <b>0.019</b>     |
| Kırılgnlık               | 23(141)       | 26,6(86)      | 0.340            |
| Muhtemel sarkopeni       | 34,9(214)     | 31,9(103)     | 0.353            |
| Sarkopeni                | 13,5(83)      | 6,5(21)       | <b>0.001</b>     |
| Düşük kas kitlesi %      | 24(147)       | 14,6(47)      | <b>0,001</b>     |
| Kavrama (kg)             | 22,66±9,75    | 19,58±9,19    | <b>&lt;0,001</b> |
| SMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 7,49±1,39     | 7,11±1,30     | <b>&lt;0,001</b> |
| 4metre (m/sn)            | 1,01±0,33     | 0,92±0,32     | <b>&lt;0,001</b> |

ESC:European Society of Cardiology kardiyak risk skorlaması, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, SVO: Serebrovasküler Olay, KAH: Koroner Arter Hastalığı, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, AGD:Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme, SMI: Skeletal Muscle Index

Sarkopeni ve sarkopeni ile ilişkili parametreler üzerine etkili olabilecek parametrelere göre (yaş, cinsiyet, HT, DM, Demans, obezite, yüksek ESC skoru, TSH, Sedim, CRP, eGFR ve malnutrisyon) yapılan regresyon analizi sonucu Tablo 6' da özetlenmiştir. Regresyon analizi sonuçlarına göre sarkopeni hiperürisemi ile negatif ilişkili idi. (OR: 0.375 %95 CI 0,152-0,929 p=0,034) Kas gücü ve SMI ile hiperürisemi arasında ise pozitif bir ilişki saptandı. (OR: 1,069 %95 CI 1,016-1,124 p=0,009 ve OR: 1,451 %95 CI 1,045-2,014 p= 0.026)

**Tablo 7 Hiperürisemi ve sarkopeni, sarkopeni ilişkili parametrelerin analizi**

|                     |
|---------------------|
| <b>Hiperürisemi</b> |
|---------------------|

|                          | OR           | 95% CI      | p                |
|--------------------------|--------------|-------------|------------------|
| <b>Model-1</b>           |              |             |                  |
| Sarkopeni                | <b>0,395</b> | 0,277-0,688 | <b>0,001</b>     |
| Düşük Kas kitlesi (%)    | <b>0,513</b> | 0,342-0,768 | <b>0,001</b>     |
| Kavrama Gücü (kg)        | <b>1,029</b> | 1,007-1,051 | <b>0,009</b>     |
| SMI (kg/m <sup>2</sup> ) | <b>1,644</b> | 1,381-1,958 | <b>&lt;0,001</b> |
| Yürüme hızı (m/sn)       | 0,895        | 0,540-1,482 | 0,666            |
| Düşük Yürüme (%)         | 1,040        | 0,746-1,450 | 0,816            |
| <b>Model-2</b>           |              |             |                  |
| Sarkopeni                | <b>0,424</b> | 0,217-0,830 | <b>0,012</b>     |
| Düşük Kas kitlesi (%)    | 0,743        | 0,455-1,212 | 0,233            |
| Kavrama Gücü (kg)        | <b>1,044</b> | 1,016-1,073 | <b>0,002</b>     |
| SMI (kg/m <sup>2</sup> ) | <b>1,508</b> | 1,231-1,847 | <b>&lt;0,001</b> |
| Yürüme hızı (m/sn)       | 1,020        | 0,560-1,859 | 0,947            |
| Düşük Yürüme (%)         | 1,044        | 0,696-1,565 | 0,836            |
| <b>Model-3</b>           |              |             |                  |
| <b>Sarkopeni</b>         | <b>0,349</b> | 0,142-0,859 | <b>0,022</b>     |
| Düşük Kas kitlesi (%)    | 0,833        | 0,405-1,713 | 0,619            |
| Kavrama Gücü (kg)        | <b>1,072</b> | 1,022-1,124 | <b>0,005</b>     |
| SMI (kg/m <sup>2</sup> ) | <b>1,506</b> | 1,094-2,074 | <b>0,012</b>     |
| Yürüme hızı (m/sn)       | 1,136        | 0,420-3,072 | 0,802            |
| Düşük Yürüme (%)         | 1,284        | 0,708-2,328 | 0,410            |
| <b>Model-4</b>           |              |             |                  |
| Sarkopeni                | <b>0,375</b> | 0,152-0,929 | <b>0,034</b>     |
| Düşük Kas kitlesi (%)    | 0,918        | 0,441-1,914 | 0,820            |
| Kavrama Gücü (kg)        | <b>1,069</b> | 1,016-1,124 | <b>0,009</b>     |
| SMI (kg/m <sup>2</sup> ) | <b>1,451</b> | 1,045-2,014 | <b>0,026</b>     |
| Yürüme hızı (m/sn)       | 1,014        | 0,360-2,858 | 0,979            |
| Düşük Yürüme (%)         | 1,402        | 0,756-2,599 | 0,284            |

CI:Confidental Interval, OR:Odds Ratio, SMI:Skeletal Muscle Index, ESC:European Society of Cardiology kardiyak risk skorlaması, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, SVO: Serebrovasküler Olay, KAH: Koroner Arter Hastalığı, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, AGD:Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme

Model 1: Yaş cinsiyet

Model 2: Yaş, cinsiyet, HT, DM, Demans, obezite, yüksek ESC skoru

Model 3: Yaş, cinsiyet, HT, DM, Demans, obezite, yüksek ESC skoru TSH, Sedim, CRP, eGFR

Model 4: Yaş, cinsiyet, HT, DM, Demans, obezite, yüksek ESC skoru, TSH, Sedim, CRP, eGFR, malnutrisyon



## **5-TARTIŞMA VE SONUÇ**

Bu çalışmada hiperürisemisi olan bireylerde sarkopeni sıklığının daha az olduğunu, hiperüriseminin kas kitlesi ve kavrama gücü ile ilişkili olduğunu saptadık.

Sarkopeni yaşla birlikte artan, kırılabilirlik, düşme, bağımsızlıkta kayıp, yaşam kalitesinde azalma ve hatta mortalite ile yakından ilişkili bir durumdur. Dünya yaşlı nüfusu arttıkça sarkopeni prevalansı da artış göstermektedir. Küresel prevalansı %1-29 civarındadır.(3),(4),(59) Erişkinlerde sarkopeni prevalansı ölçüm yöntemi ,ırk ,yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermekte olup %10 ile %31,7 arasında seyretmektedir.(5)·(6) Çalışmamızda sarkopeni prevalansı %11 saptanmış olup literatür ile uyumludur. Mortalite ve birçok morbidite ile ilişkili bir geriatrik sendrom olan sarkopeni yaşlı bireylerin değerlendirilmesinde giderek önem kazanmaktadır.

inflamasyon hem yaşlanmada hem de sarkopeninin etiyopatogenezinde rol oynayan önemli bir faktör olduğu için bu konuda antiinflamatuvarlar giderek önem kazanmaktadır.Hem endojen üretilen hem de diyetle alınabilen ve güçlü bir antioksidan kabul edilen ürik asit bunların başında gelmektedir.(93) Ürik asit ve sarkopeni ilişkisini inceleyen çalışmaların ilklerinden kabul edilen InCHIANTI çalışmasında 789 katılımcı değerlendirilmiş ve serum ürik asidin daha yüksek seviyelerde daha iyi kas fonksiyonu ile ilişkili oksidatif strese karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak aynı ilişki fiziksel performans ile saptanmamıştır.(94) Yine benzer şekilde Mugello çalışmasında 65 yaş ve üzeri 497 kişi 3 yıl serum ürik asit ve kas gücü bulguları ile takip edilmiş ve daha yüksek serum ürik asit düzeylerinin yaşlılarda daha iyi kas fonksiyonu ile ilişkili olduğu, benzer şekilde sarkopeninin ilerlemesini yavaşlatabileceği gösterilmiştir.(95) Yaşlı kişilerde ürik asidin sarkopeniden koruyucu etkisini destekler bir başka çalışma ise KHNHANES 2016 çalışmasıdır. Yirmi yaş ve üzeri kişilerde yapılan çalışmada 60 yaş ve üzeri kişilerde bizim çalışmamızla benzer sonuçlar görülse de 20-59 yaş arası bireylerde kas gücü ve serum ürik asit değeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (96) Bizim çalışmamızdan farklı olarak metabolik sendromu olan bireyler de incelenmiştir. Çalışma sonucunda metabolik sendromlu yaşlı bireylerde serum ürik asit yüksekliğinin kas gücünü arttırdığı saptanmıştır.

Örnek verdiğimiz bu çalışmaların hiç birisinde hiperürisemisi olanlar ve hiperürisemisi olmayanlar arasında bir değerlendirilme yapılmamış ve kavrama gücünün değerlendirilmesinde EWGSOPS 2 kriterleri kullanılmamıştır.

Huang ve ark. yaptığı 30 yaş ve üstü 630 Japon erkek bireyin katıldığı çalışmada ise çalışmamızla benzer şekilde hiperürisemisi olanların hiperürisemisi olmayanlara göre çok daha düşük kas gücüne sahip olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kas gücü

ile serum ürik asit seviyesi arasındaki ilişkinin ters j şekilli bir eğri benzeri olduğu gözlenmiştir.(97) Yaşlanma ile sarkopeninin ortak etiyopatogenezlerinden biri olan inflamasyon düşünüldüğünde, çalışmamızdaki sonuçların ürik asidin antioksidan etkisi ile yaşlı bireylerde sarkopeniden koruyucu olması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Daha genç bireylerde yapılan çalışmalarla bizim çalışmamızda olduğu gibi yaşlı bireylerde yapılan çalışmalarda bu farklı sonuç yaşlanma ile ilişkili inflamasyon “inflammaging ” olabilir.(98) İlerleyen yaşta iskelet kaslarının oksidatif strese karşı koymada ürik asidin antioksidan etkisinden daha çok yararlandığı düşünülmektedir.(99)

Ürik asidin antioksidan etkisi cinsiyetler arasında da farklılık gösterir, ancak altta yatan mekanizma tam açıklanamamıştır. Ürik asidin antioksidan etkisini araştırmak için akut iskemik infarktüs kadınlarda ve erkeklerden oluşan bir grupta antioksidan rejimin tedaviye katkısı araştırılmış, sonuç olarak ürik asit düzeyleri ile iskemi alanının büyümesi arasındaki ilişkinin yalnızca kadın cinsiyette anlamlı olduğu saptanmıştır.(100) Çalışmamız kadın cinsiyet hiperürisemi grubunda daha sıkı, ancak regresyon analizinde bu etkiye göre düzeltme yapılması yaşlı bireylerde cinsiyetten bağımsız olarak sarkopeni ile ürik asidin ilişkili olduğunu göstermektedir. Ürik asit düzeyinin kadınlarda düşük olması estrogenin ürikozürük etkisine bağlansa da (101) yaşlı kadın bireylerde menopoza nedeniyle östrojen etkisinden uzaklaşıldığı bu nedenle ürik asit düzeyinin erkeklerde benzer olduğunu öneren çalışmalar da dikkat çekicidir. (102)

Ürik asidin antioksidan ve prooksidan özellik gösterdiğini biliyoruz.(103) Farklı hastalıklarda farklı sonuçları olması nedeniyle ürik asidin komorbid durumlarla ilişkisi tartışmalıdır. Serum ürik asit yüksekliğinin bilişsel fonksiyonlarda koruyucu etki yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir.(104)·(105) Her ne kadar çalışmamızın birincil amacı olmasa da biz de hiperürisemisi olan hastalarda demans sıklığının daha önceki çalışmalarla benzer şekilde daha düşük olduğunu saptadık.(106) Yine literatür ile uyumlu olarak HT ve DM sıklığı hiperürisemi grubunda daha fazla idi.(81),(83) Beklenenin aksine hiperürisemi grubunda ESC'ye göre yüksek kardiyovasküler riskli olanların sıklığı kontrol grubuna göre daha az idi. (82) Bunun sebebi her ne kadar çalışmalarda hiperürisemi kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak gösterilse de tam olarak net bir sonucun olmaması olabilir. Ürik asidin inflamasyondaki etkisinin tamamen molekülün kendisinden mi yoksa sentez ve atılım yollarının inflamasyon ile ilişkisinden mi olduğu bilinmemektedir. Yani ürik asit anti ve/veya proinflamatuvar

sürecin sonucu mudur? Yoksa kendi mi bu özelliklere tek başına sahiptir? Bu durumların net olarak ortaya konulması gerekir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında ürik asit düzeyini etkileyen ilaçları kullanan kişilerin çalışmaya alınmaması ve endojen hiperüriseminin değerlendirilmesi ilk sıradadır. Çalışmaya alınan bireylere ayrıntılı geriatrik değerlendirme yapılmıştır. Çalışma büyüklüğü yeterlidir. Çalışmamızın kısıtlılıkları ise öncelikle retrospektif ve kesitsel olmasıdır. Sarkopeni değerlendirmesinde kas kitlesinin altın standart olan DXA yerine indirekt ölçüm olan BIA ile yapılmış olması sayılabilir.

Sonuç olarak hem antioksidan hem de prooksidan etkisi olan ürik asidin yaşlı bireylerde sarkopeni ile ilişkili olduğu, hiperüriseminin sarkopeniden koruyucu olabileceği, kas gücü ve kas kitlesi ile ilişkili olduğu çalışmamızda görülmektedir. Hiperüriseminin önemli bir geriatrik sendrom olan sarkopeni üzerindeki pozitif etkisi düşünülünce yaşlı bireylerde asemptomatik hiperürisemiye yaklaşımda takip kararı vermek, ürik asit düşürücü agresif tedavilerden kaçınmak önemli olabilir. Hiperüriseminin yaşlı bireylerde sarkopeni üzerindeki etkisini değerlendirmek için takip çalışmalarının yapılması daha aydınlatıcı olacaktır.

### **KAYNAKÇA**

1. Ageing and health. No Title [Internet]. world population ageing 2013. 2013. p. 114. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en/>.
2. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. J Nutr. 1997 May 1;127(5).
3. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al.

- International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148–61.
4. Ates Bulut E, Soysal P, Dokuzlar O, Kocyigit SE, Aydin AE, Yavuz I, et al. Validation of population-based cutoffs for low muscle mass and strength in a population of Turkish elderly adults. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2020 Sep;32(9):1749–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31898170>
  5. Ates Bulut E, Soysal P, Isik AT. Frequency and coincidence of geriatric syndromes according to age groups: single-center experience in Turkey between 2013 and 2017. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1899–905.
  6. Du K, Goates S, Arensberg MB, Pereira S, Gaillard T. Prevalence of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Vary with Race / Ethnicity and Advancing Age. 2018;(January).
  7. Vellas B, Fielding RA, Bens C, Bernabei R, Cawthon PM, Cederholm T, et al. Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *J frailty aging*. 2018;7(1):2–9.
  8. Mecocci P, Fanó G, Fulle S, MacGarvey U, Shinobu L, Polidori MC, et al. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 1999 Feb;26(3–4):303–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9895220>
  9. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJG, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 May;27(10):1174–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611671>
  10. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412–23.
  11. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age*



- Ageing [Internet]. 2019;48(1):16–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312372>
12. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot feasibility Stud.* 2016;2:27.
  13. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* (London, England). 2015 Jul;386(9990):266–73.
  14. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011 Jul;40(4):423–9.
  15. Albano D, Messina C, Vitale J, Sconfienza LM. Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 Apr;30(4):2199–208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31834509>
  16. Cooper C, Fielding R, Visser M, van Loon LJ, Rolland Y, Orwoll E, et al. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2013 Sep;93(3):201–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842964>
  17. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* [Internet]. 2000 Aug;89(2):465–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926627>
  18. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* [Internet]. 1994 Mar;49(2):M85-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126356>
  19. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-

- dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2009 Dec;13(10):881–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924348>
20. Stanaway FF, Gnjjidic D, Blyth FM, Le Couteur DG, Naganathan V, Waite L, et al. How fast does the Grim Reaper walk? Receiver operating characteristics curve analysis in healthy men aged 70 and over. *BMJ* [Internet]. 2011 Dec 15;343:d7679. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22174324>
  21. Podsiadlo D, Richardson S. The timed 'Up & Go': a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1991 Feb;39(2):142–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991946>
  22. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2016 Nov;31(6):1054–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27809450>
  23. Visser M, Schaap LA. Consequences of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2011 Aug;27(3):387–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21824554>
  24. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2010 Jan;13(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19915458>
  25. Pacifico J, Geerlings MAJ, Reijnierse EM, Phassoulitis C, Lim WK, Maier AB. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* [Internet]. 2020 Mar;131:110801. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556519307417>
  26. Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, Corica F, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia, Identified According to the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm, in Hospitalized Older People: The GLISTEN Study. *Journals Gerontol Ser A* [Internet]. 2017 Oct 12;72(11):1575–81. Available from  
: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/72/11/1575/2932131>

27. Churilov I, Churilov L, MacIsaac RJ, Ekinici EI. Systematic review and meta-analysis of prevalence of sarcopenia in post acute inpatient rehabilitation. *Osteoporos Int* [Internet]. 2018 Apr 18;29(4):805–12. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-018-4381-4>
28. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2017 Feb;29(1):11–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28155183>
29. Marzetti E, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Coelho-Junior HJ, Gervasoni J, et al. Inflammatory signatures in older persons with physical frailty and sarcopenia: The frailty ‘cytokinome’ at its core. *Exp Gerontol* [Internet]. 2019;122:129–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31054959>
30. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Gervasoni J, Persichilli S, et al. A Distinct Pattern of Circulating Amino Acids Characterizes Older Persons with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study. *Nutrients* [Internet]. 2018 Nov 6;10(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30404172>
31. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology* [Internet]. 2008 Aug;9(4):213–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299960>
32. Wiedmer P, Jung T, Castro JP, Pomatto LCD, Sun PY, Davies KJA, et al. Sarcopenia – Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021 Jan;65:101200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163720303354>
33. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* [Internet]. 2006 Jun;119(6):526.e9-17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750969>
34. Meng S-J, Yu L-J. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2010 Apr 12;11(4):1509–26. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20480032>

35. de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2012 Apr 4;4:12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22475652>
36. Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2012 Sep;3(3):163–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22673968>
37. Pascual-Fernández J, Fernández-Montero A, Córdova-Martínez A, Pastor D, Martínez-Rodríguez A, Roche E. Sarcopenia: Molecular Pathways and Potential Targets for Intervention. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Nov 22;21(22). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33266508>
38. Khongsri N, Tongsuntud S, Limampai P, Kuptniratsaikul V. The prevalence of sarcopenia and related factors in a community-dwelling elders Thai population. *Osteoporos sarcopenia*. 2016 Jun;2(2):110–5.
39. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* [Internet]. 2013 Mar;42(2):145–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315797>
40. Abate M, Di Iorio A, Di Renzo D, Paganelli R, Saggini R, Abate G. Frailty in the elderly: the physical dimension. *Eura Medicophys* [Internet]. 2007 Sep;43(3):407–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117147>
41. Ruggiero C, Cherubini A, Guralnik J, Semba RD, Maggio M, Ling SM, et al. The interplay between uric acid and antioxidants in relation to physical function in older persons. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2007 Aug;55(8):1206–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661959>
42. Alvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Is there anything good in uric acid? *QJM* [Internet]. 2011 Dec;104(12):1015–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908382>

43. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2003 Oct;58(10):M911-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570858>
44. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJC, Walrand S, Kanis JA, et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* [Internet]. 2014 Sep;79(1):122–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082206>
45. Ontan MS, Dokuzlar O, Ates Bulut E, Soysal P, Isik AT. The relationship between osteoporosis and sarcopenia, according to EWGSOP-2 criteria, in outpatient elderly. *J Bone Miner Metab* [Internet]. 2021 Jul;39(4):684–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33821303>
46. Ates Bulut E, Soysal P, Aydin AE, Dokuzlar O, Kocyigit SE, Isik AT. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults. *Exp Gerontol* [Internet]. 2017;95:136–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549839>
47. Linge J, Heymsfield SB, Dahlqvist Leinhard O. On the Definition of Sarcopenia in the Presence of Aging and Obesity-Initial Results from UK Biobank. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2020;75(7):1309–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31642894>
48. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(9):513–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30065268>
49. Lee JSW, Auyeung T-W, Kwok T, Lau EMC, Leung P-C, Woo J. Associated factors and health impact of sarcopenia in older chinese men and women: a cross-sectional study. *Gerontology* [Internet]. 2007;53(6):404–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17700027>
50. Kok MO, Hoekstra T, Twisk JWR. The longitudinal relation between smoking and

- muscle strength in healthy adults. *Eur Addict Res* [Internet]. 2012;18(2):70–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178906>
51. Kim K-S, Park K-S, Kim M-J, Kim S-K, Cho Y-W, Park SW. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2014 Feb;14 Suppl 1:115–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450569>
  52. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A V, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2006 Oct;61(10):1059–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077199>
  53. Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the ilSIRENTE study. *Clin Nutr* [Internet]. 2012 Oct;31(5):652–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414775>
  54. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from ilSIRENTE study. *Age Ageing* [Internet]. 2013 Mar;42(2):203–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321202>
  55. Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Rosas-Carrasco O, Gutiérrez-Robledo LM, Avila-Funes JA. Sarcopenia Is Associated With Physical and Mental Components of Health-Related Quality of Life in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2017 Jul 1;18(7):636.e1-636.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549718>
  56. Gingrich A, Volkert D, Kiesswetter E, Thomanek M, Bach S, Sieber CC, et al. Prevalence and overlap of sarcopenia, frailty, cachexia and malnutrition in older medical inpatients. *BMC Geriatr* [Internet]. 2019;19(1):120. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31029082>
  57. Fuggle N, Shaw S, Dennison E, Cooper C. Sarcopenia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2017;31(2):218–42. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29224698>

58. Valenzuela T. Efficacy of progressive resistance training interventions in older adults in nursing homes: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2012 Jun;13(5):418–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169509>
59. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* [Internet]. 2014 Nov;43(6):748–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25241753>
60. Gryson C, Ratel S, Rance M, Penando S, Bonhomme C, Le Ruyet P, et al. Four-month course of soluble milk proteins interacts with exercise to improve muscle strength and delay fatigue in elderly participants. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2014 Dec;15(12):958.e1-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444576>
61. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Nov;99(11):4336–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25033068>
62. Morley JE, Perry HM. Androgens and women at the menopause and beyond. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2003 May;58(5):M409-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730248>
63. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, Hancock ML, Rodriguez D, Dodson ST, et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2011 Sep;2(3):153–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031847>
64. Becker C, Lord SR, Studenski SA, Warden SJ, Fielding RA, Recknor CP, et al.

- Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Dec;3(12):948–57.
65. Morley JE. Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2016 Apr;98(4):319–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100650>
  66. Zhang T, Birbrair A, Wang Z-M, Taylor J, Messi ML, Delbono O. Troponin T nuclear localization and its role in aging skeletal muscle. *Age (Dordr)* [Internet]. 2013 Apr;35(2):353–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189912>
  67. Hare JM, Johnson RJ. Uric Acid Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure. *Circulation* [Internet]. 2003 Apr 22;107(15):1951–3. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000066420.36123.35>
  68. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016 Jun;213:8–14.
  69. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012 Nov;19(6):358–71.
  70. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys - to treat or not to treat? *Ren Fail* [Internet]. 2020 Nov;42(1):978–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32972284>
  71. Park JH, Jo Y-I, Lee J-H. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. *Korean J Intern Med.* 2020;35(6):1291–304.
  72. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter MA, Thorpe GH, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 1997 Jun;27(6):484–90.
  73. Gersch C, Palii SP, Imaram W, Kim KM, Karumanchi SA, Angerhofer A, et al. Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2009 Feb;28(2):118–49.



74. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001 Sep;38(3):365–71.
75. Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J*. 1986 May;235(3):747–54.
76. Whiteman M, Ketsawatsakul U, Halliwell B. A reassessment of the peroxynitrite scavenging activity of uric acid. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 May;962:242–59.
77. Papežíková I, Pekarová M, Kolářová H, Klinke A, Lau D, Baldus S, et al. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production. *Free Radic Res*. 2013 Feb;47(2):82–8.
78. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008 Feb;26(2):269–75.
79. Inaba S, Sautin Y, Garcia GE, Johnson RJ. What can asymptomatic hyperuricaemia and systemic inflammation in the absence of gout tell us? *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):963–5.
80. Zhi L, Yuzhang Z, Tianliang H, Hisatome I, Yamamoto T, Jidong C. High Uric Acid Induces Insulin Resistance in Cardiomyocytes In Vitro and In Vivo. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147737.
81. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med*. 2009 Jan;169(2):155–62.
82. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspa MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):851–65.
83. Liu P, Wang H, Zhang F, Chen Y, Wang D, Wang Y. The Effects of Allopurinol on the Carotid Intima-media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Asymptomatic Hyperuricemia: A Three-year Randomized Parallel-controlled

- Study. *Intern Med*. 2015;54(17):2129–37.
84. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, Nishi Y, Takahashi O, Kario K, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017 Mar;231:137–42.
  85. Sakuta H, Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Numao A, Fujita H, et al. Serum uric acid levels in Parkinson's disease and related disorders. *Brain Behav*. 2017;7(1):e00598.
  86. Floriano JP, Nahas PC, de Branco FMS, Dos Reis AS, Rossato LT, Santos HO, et al. Serum Uric Acid Is Positively Associated with Muscle Mass and Strength, but Not with Functional Capacity, in Kidney Transplant Patients. *Nutrients* [Internet]. 2020 Aug 10;12(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32785016>
  87. Song P, Wang H, Xia W, Chang X, Wang M, An L. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):4314. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29531237>
  88. Schülein S, Pflugrad L, Petersen H, Lutz M, Volland-Schüssel K, Gaßmann K-G. [German translation of the performance-oriented mobility assessment according to Tinetti]. *Z Gerontol Geriatr* [Internet]. 2017 Aug;50(6):498–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312196>
  89. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* [Internet]. 1999 Feb;15(2):116–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9990575>
  90. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2013 Jun;14(6):392–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764209>
  91. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2001 Mar;56(3):M146-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253156>

92. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jun;24(11):987–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788299>
93. Bowman GL, Shannon J, Frei B, Kaye JA, Quinn JF. Uric acid as a CNS antioxidant. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2010;19(4):1331–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061611>
94. Macchi C, Molino-Lova R, Polcaro P, Guarducci L, Lauretani F, Cecchi F, et al. Higher circulating levels of uric acid are prospectively associated with better muscle function in older persons. *Mech Ageing Dev*. 2008 Sep;129(9):522–7.
95. Molino-Lova R, Sofi F, Pasquini G, Vannetti F, Del Ry S, Vassalle C, et al. Higher uric acid serum levels are associated with better muscle function in the oldest old: Results from the Mugello Study. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017 Jun;41:39–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342714>
96. Lee J, Hong YS, Park S-H, Kang KY. High serum uric acid level is associated with greater handgrip strength in the aged population. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019;21(1):73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867037>
97. Huang C, Niu K, Kobayashi Y, Guan L, Momma H, Cui Y, et al. An inverted J-shaped association of serum uric acid with muscle strength among Japanese adult men: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2013 Aug 30;14:258. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24000893>
98. Johnston APW, De Lisio M, Parise G. Resistance training, sarcopenia, and the mitochondrial theory of aging. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007 Dec;33(1):191–9.
99. Pansarasa O, Bertorelli L, Vecchiet J, Felzani G, Marzatico F. Age-dependent changes of antioxidant activities and markers of free radical damage in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 1999 Sep;27(5–6):617–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10490283>
100. Llull L, Amaro S, Chamorro Á. Response to Letter Regarding Article, ‘Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke’.

Stroke [Internet]. 2015 Nov;46(11):e242. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26451015>

101. Mateos Antón F, García Puig J, Ramos T, González P, Ordás J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: Evidence for a lack of influence of estradiol-17 $\beta$  (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism*. 1986;35(4):343–8.
102. Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2008;10(5):R116. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822120>
103. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* [Internet]. 2008 Jun;27(6):608–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18600514>
104. Wu Y, Zhang D, Pang Z, Jiang W, Wang S, Tan Q. Association of serum uric acid level with muscle strength and cognitive function among Chinese aged 50-74 years. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2013 Jul;13(3):672–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23170844>
105. Khan AA, Quinn TJ, Hewitt J, Fan Y, Dawson J. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. *Age (Dordr)* [Internet]. 2016 Feb;38(1):16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26820749>
106. Tuven B, Soysal P, Unutmaz G, Kaya D, Isik AT. Uric acid may be protective against cognitive impairment in older adults, but only in those without cardiovascular risk factors. *Exp Gerontol* [Internet]. 2017;89:15–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28062372>