



## Postmenopozal Kadınlardaki Ürik Asit Düzeyinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi

*The Effect of Uric Acid Levels on Bone Metabolism in Postmenopausal Women*

✉ Mustafa Şahin, ✉ Okan Dikker\*, ✉ Sevgi Atar\*\*

Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

\*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

\*\*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Östrojen düzeyindeki azalma, hücrede reaktif oksijen türlerinin birikimine ve antioksidan savunma sisteminde baskılanmaya yol açarak oksidatif stres oluşturur. Böylece osteoklastların aktivitesi ve kemik rezorpsiyonu uyarılır. Antioksidan özelliğinden dolayı ürik asitin kemik mineral yoğunluğuna (KMY) katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda; postmenopozal dönemdeki kadınlarda serum ürik asit düzeylerinin, KMY ve diğer kemik metabolik belirteçleri ile ilişkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Yaşları 50 ile 69 arasında değişen 141 postmenopozal dönemdeki kadının KMY ve laboratuvar verileri (glukoz, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, ürik asit, paratiroid hormon ve 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> düzeyleri) değerlendirildi. Katılımcılar t-skoruna göre üç gruba ayrıldı. Bunlar; <-2,5 olanlar osteoporoz hasta grubu; -2,5 ile -1,0 arasında olanlar osteopeni hasta grubu, >-1 olanlar ise normal KMY grubu idi. Biyokimyasal testler fotometrik yöntemle ölçüldü ve hormon testleri elektrokemilüminesans yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Ürik asit düzeyleri osteopeni grubunda normal KMY grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,023). Osteoporoz-osteopeni ve osteoporoz-normal KMY grupları arasında ise ürik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tüm gruplarda ürik asit düzeyleri ile KMY arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Postmenopozal osteopeni ve normal KMY grupları arasındaki ürik asit düzeylerinde negatif korelasyon bulurken (r=-0,423, p=0,016), osteoporoz ve normal KMY grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

**Sonuç:** Çalışmamız sonucunda postmenopozal kadınlarda ürik asit ile lomber KMY arasında net bir ilişkiden bahsetmek zor gözükmektedir. Ürik asit bilmecesinin çözülmesi ve kemik metabolizması üzerine etkisinin açıklanması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca postmenopozal osteopenili hastalardaki ürik asit düzeyi ayrıntılı olarak incelenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Ürik asit, kemik mineral yoğunluğu, kemik metabolik belirteçleri

### Abstract

**Objective:** The decrease in estrogen levels leads to oxidative stress by accumulating reactive oxygen species in the cell and suppressing the antioxidant defense system. Thus, the activity of osteoclasts and bone resorption are stimulated. It is stated that uric acid may contribute to the bone mineral density (BMD) due to antioxidant specialty. In our study; we investigated the relationship among serum uric acid levels, BMD and other bone metabolic markers in women with the postmenopausal period.

**Materials and Methods:** BMD and laboratory data (glucose, urea, creatinine, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, uric acid, parathyroid hormone, and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels) of 141 postmenopausal women aged between 50 and 69 were evaluated.

The participants were divided into three groups according to the t-score. These were; the patients with t-score <-2.5 were osteoporosis patient group, t-score between -2.5 and -1.0 were osteopenia patient group, and t-score >-1 were normal BMD group. Biochemical tests were measured by photometric method and hormone tests were measured by electrochemiluminescence method.

**Results:** Uric acid levels were significantly higher in the osteopenia group than the normal BMD group (p=0.023). There was no statistically significant difference in uric acid levels between the osteoporosis-osteopenia and the osteoporosis-normal BMD groups. No correlation was found between uric acid levels and BMD in all groups. While there was a negative correlation in uric acid levels between the postmenopausal osteopenia and the normal BMD groups (r=-0.423, p=0.016), there was no a significant difference between the osteoporosis and the normal BMD groups (p>0.05).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mustafa Şahin, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

**Tel.:** +90 364 219 30 00 **E-posta:** mustafaistanbulx@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6073-563X

**Geliş Tarihi/Received:** 26.12.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Osteoporoz Derneği

Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

**Conclusion:** As a result of our study, it is difficult to mention a clear relationship between uric acid and lumbar BMD in postmenopausal women. We believe that further studies are needed for solving the uric acid riddle and explaining the effect on bone metabolism. In addition, uric acid levels in patients with postmenopausal osteopenia should be examined in detail.

**Keywords:** Uric acid, bone mineral density, bone metabolic markers

## Giriş

ABD’de 10 milyondan fazla kişinin osteoporoz ve 30 milyondan fazla kişinin osteopeni olduğu tahmin edilmektedir (1). Oksidatif stres kemik kaybına yol açan sebeplerin başında gelmektedir. Yapılan çalışmalarda, östrojen düzeylerindeki azalmanın, hücrede reaktif oksijen türlerinin birikimine ve antioksidan savunma sisteminde baskılanmaya yol açarak oksidatif stres oluşturduğu ve sonuçta osteoklastların aktivitesini ve kemik rezorpsiyonunu uyardığı gösterilmiştir (2). Östrojen, bir hormon olmasının yanında, bir antioksidan olarak da kemik dokusunu oksidatif reaksiyonlara karşı korur (3). Birçok çalışmada, plazma C, E ve A vitaminleri, plazma glutatyon peroksidaz ve alfa lipoik asit gibi antioksidan moleküllerin azalmış düzeylerinin osteoporoz ve kemik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,5).

Ürik asit, pürin metabolizmasının son oksidasyon ürünüdür. Artmış düzeyleri hipertansiyon, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalık ile ilişkili bulunmuş olmasına rağmen (6-8), ürik asitin kanser (9), çeşitli nörolojik hastalıklar (10) ve antioksidan etkileri nedeniyle osteoporoz gibi metabolik kemik hastalıklarına karşı potansiyel olarak koruyucu olabileceği de öne sürülmüştür (11). Antioksidan özelliğinden dolayı, ürik asit, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe edebileceği ve daha yüksek kemik mineral yoğunluğuna (KMY) katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (12).

Ürik asit ve KMY pek çok çalışmada araştırılmış ve çalışmalar arasında çelişkili bulgular elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar KMY ile ürik asit düzeyleri arasında ilişki bulurken (11-13), bazı araştırmacılar ise herhangi bir ilişki bulamadıklarını rapor ettiler (14).

Çalışmamızda; postmenopozal dönemdeki kadınlarda osteoporoz, osteopeni ve normal KMY olanlarda serum ürik asit düzeylerinin, KMY ve diğer kemik metabolik belirteçleri ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız; fizik tedavi polikliniğine gelen ve yaşları 50 ile 69 arasında değişen 141 postmenopozal dönemdeki gönüllü kadının KMY ve laboratuvar verileri taranarak retrospektif olarak yapıldı. Polikliniğe başvuran hastaların KMY ölçüldükten sonra, rutin tetkikleri [glukoz, üre, kreatinin, kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfat (ALP), ürik asit, paratiroid hormon (PTH), 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> (25(OH)VitD<sub>3</sub>)] düzeyleri ölçüldü. Hastaların bilinen bir gut ya da böbrek taşı hikayesi yoktu. Hastaların hiçbirisi allopurinol veya kolşisin gibi ürik asit düşürücü bir ilaç kullanmamaktaydı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) boy ve kilo değerleri kullanılarak hesaplandı.

Obez kişiler (VKİ>30 kg/m<sup>2</sup>), en az 6 ay kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar (bifosfonat,

sistemik glukokortikoidler, hormon tedavisi, D<sub>3</sub> vitamini, kalsiyum desteği vb.), osteoporoz tedavisi görenler, kronik bir hastalığı olanlar, malignitesi olanlar, Diabetes mellitus hastaları, hipertiroidisi olanlar, kanser, romatoid artrit vb. enflamatuvar hastalığı olanlar, sigara kullananlar, kronik ilaç ve alkol kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların KMY değerleri, DEXA yöntemini kullanan kemik dansitometresinde (GE Healthcare, Lunar 8548 model, ABD) ölçüldü. Hastalara ait KMY ölçümleri için, lumbar L1-L4 spine, L2-L4 spine bölgelerinde, femoral boyun ve femur toplam bölgelerinde olmak üzere 4 farklı bölgeden ölçüm yapıldı. KMY sonuçları g/cm<sup>2</sup> (1 cm<sup>2</sup>’deki g cinsinden mineral içeriği) olarak verildi. Bu değerden, her bir ölçüm bölgesine göre, t-skorları hesaplandı.

T-skoruna göre hastalar osteoporoz veya osteopeni tanısı aldılar. T-skoru -2,5< olanlar osteoporoz; -2,5 ile -1,0 arasında olanlar osteopeni, >1’den olanlar ise normal KMY olarak değerlendirildi (15). Bir hastada lumbar spine L1-L4 ve L2-L4 bölgesinde ölçülen KMY t-skor ölçümlerinden en düşüğü değerlendirmeye alındı. Ayrıca femoral bölgedeki t-skoru, lumbar bölgeden daha düşük olanlar ve femoral osteoporozu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. En az 1 yıl süreyle spontan amenoreisi olan kadınlar postmenopozal dönemde olarak değerlendirildi (16).

Olgular Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterleri esas alınarak kemik mineral yoğunluklarına göre 3 gruba ayrıldı (17). Birinci grup osteoporozu olan 59 postmenopozal dönemdeki kadından, 2. grup osteopenisi olan 32 postmenopozal kadından ve 3. grup ise normal KMY olan postmenopozal dönemdeki 50 kadından oluşmaktadır.

## Laboratuvar Testleri

Glukoz, üre, kreatinin, Ca, P, ALP, ürik asit düzeyleri biyokimya otoanalizöründe (Beckman Coulter marka, AU5200 model, 2014, ABD) fotometrik olarak; 25-OH VitD<sub>3</sub> ve PTH düzeyleri ise immünoassay otoanalizöründe (Beckman Coulter marka, DXI 800 model, 2017, ABD) immünokemilüminesans yöntemle ölçüldü. Serum ürik asit düzeyleri ürikaz yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel olarak randomizasyon çalışması yapılmamıştır ancak olgu seçimi çalışmaya dahil etme/etmeme kriterlerine göre yapılmıştır

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan 20.11.2018 tarih ve 1042 sayılı ile onay alınmıştır. Helsinki deklarasyonuna bağlı kalmıştır ve hastaların onamı alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS version 20.0 (SPSS Inc, Chicago Illinois) program ile yapıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Fosfor değişkeni hariç diğer

değişkenler normal dağılım göstermemektedir. Normal dağılım değişkenler tabloda ortalama  $\pm$  standart sapma ile verilirken, normal dağılmayan değişkenler median ile min-maks değeri şeklinde verilmiştir. İki bağımsız grup arasındaki parametrik verilerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t-testi ile yapıldı. Normal dağılmayan verilerin analizi Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Ürik asit ile diğer parametreler arasındaki korelasyon, non-parametrik spearman testi ile değerlendirildi.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Postmenopozal hasta gruplarına ait veriler Tablo 1’de verilmiştir. Postmenopozal osteoporoz ve osteopeni grupları arasında yaş, KMY t-skor ve KMY g/cm<sup>2</sup> değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ürik asit düzeyleri ve diğer parametreler iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı görülmedi.

Postmenopozal osteoporoz ve normal KMY grupları arasında yaş, VKİ, KMY t-skor, KMY g/cm<sup>2</sup>, glukoz ve kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Ürik asit düzeyleri ve diğer parametreler, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı görülmedi.

KMY t-skor ve KMY g/cm<sup>2</sup> çalışma tasarımına uygun olarak istatistiksel anlamlı farklı olarak osteopeni grubunda, normal KMY grubuna göre daha düşük bulundu. Ürik asit düzeyleri

osteopeni grubunda normal KMY grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Diğer parametreler bu iki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi.

Her bir grupta ürik asit ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 2’de gösterilmiştir. Postmenopozal osteoporoz grubunda; ürik asit düzeyleri VKİ, kreatinin ve kalsiyum düzeyleri ile korelasyon görüldü. Postmenopozal osteopeni grubunda; ürik asit düzeyleri KMY t-skoru ile negatif ve glukoz düzeyleri ile pozitif korelasyon görüldü. Postmenopozal normal KMY grubunda; ürik asit düzeyleri VKİ ve kreatinin düzeyleri ile pozitif korelasyon görüldü.

## Tartışma

Ürik asidin antioksidan etkileri sebebiyle, KMY ile olan ilişkisi pek çok çalışmada araştırılmıştır (11-13). Özellikle normal KMY’lilerde olmak üzere osteoporozlularda araştırmalar yapılmış, ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Literatürü incelediğimizde pek çok araştırmacının genç ve yaşlılardan oluşan sağlıklı genel popülasyonda yapıldığını gözlemledik (13,17-20). Ishii ve ark. (13) sağlıklı Japon kadın popülasyonunda ürik asit düzeyleri ile lomber KMY (g/cm<sup>2</sup> cinsinden) arasında pozitif yönde bir ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Makovey ve ark. (15) lomber KMY ile serum ürik asit düzeyleri arasında yine pozitif yönde bir ilişki bulduklarını, ayrıca zaman içinde KMY’deki değişikliklerin ürik asit düzeyleri

**Tablo 1. Postmenopozal hasta gruplarına ait veriler**

	Osteoporotik (n=59)	Osteopenik (n=32)	Normal KMY (n=50)	p (Osteoporoz-osteopeni grupları arasında)	p (Osteoporoz-normal KMY grupları arasında)	p (Osteopenik-normal KMY grupları arasında)
	Medyan (Min-maks)	Medyan (Min-maks)	Medyan (Min-maks)			
Yaş (yıl)	61 (43-79)	56 (42-69)	55 (45-69)	0,001 <sup>a</sup>	≤0,001 <sup>a</sup>	0,502 <sup>a</sup>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,22 (19,95-29,97)	27,41 (20,44-29,97)	27,98 (18,73-29,97)	0,189 <sup>a</sup>	0,012 <sup>a</sup>	0,349 <sup>a</sup>
t-skor-KMY	-2,8 [-4,3(-2,5)]	-1,9 [-2,4(-1)]	-0,1 [-0,9(2,2)]	≤0,001 <sup>a</sup>	≤0,001 <sup>a</sup>	≤0,001 <sup>a</sup>
g/cm <sup>2</sup> -KMY	0,813 (0,565-0,862)	0,921 (0,786-1,088)	1,132 (0,785-1,417)	≤0,001 <sup>a</sup>	≤0,001 <sup>a</sup>	≤0,001 <sup>a</sup>
Glukoz (mg/dL)	92 (68-125)	96 (78-125)	98 (70-125)	0,401 <sup>a</sup>	0,023 <sup>a</sup>	0,268 <sup>a</sup>
Üre (mg/dL)	31 (12-57)	30 (15-37)	32 (16-62)	0,324 <sup>a</sup>	0,777 <sup>a</sup>	0,187 <sup>a</sup>
Kreatinin (mg/dL)	0,66 (0,45-1,1)	0,70 (0,49-1)	0,73 (0,49-1)	0,231 <sup>a</sup>	0,007 <sup>a</sup>	0,130 <sup>a</sup>
Ürik asit (mg/dL)	4,1 (2,2-6,4)	4,4 (3,3-6)	3,8 (2-6,4)	0,110 <sup>a</sup>	0,349 <sup>a</sup>	0,023 <sup>a</sup>
Kalsiyum (mg/dL)	9,9 (7,8-11,4)	9,8 (8,3-10,6)	9,9 (8,1-10,8)	0,770 <sup>a</sup>	0,817 <sup>a</sup>	0,703 <sup>a</sup>
Fosfor* (mg/dL)	4±0,1	4±0,1	4±0	0,540 <sup>b</sup>	0,751 <sup>b</sup>	0,731 <sup>b</sup>
ALP (U/L)	71 (33-144)	72 (35-137)	72 (36-170)	0,891 <sup>a</sup>	0,843 <sup>a</sup>	0,750 <sup>a</sup>
PTH (pg/mL)	52,0 (6-137)	48,1 (27,4-85,8)	44,7 (21,9-101)	0,219 <sup>a</sup>	0,112 <sup>a</sup>	0,614 <sup>a</sup>
25-OH Vit D <sub>3</sub> (µg/L)	12,8 (5-44,7)	14,0 (3,2-39,1)	11,5 (1,6-44,5)	0,702 <sup>a</sup>	0,32 <sup>a</sup>	0,125 <sup>a</sup>

25-OH Vit D<sub>3</sub>: 25- hidroksivitamin D<sub>3</sub>, VKİ: Vücut kitle indeksi, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, ALP: Alkalen fosfat, PTH: Paratiroid hormone, min: Minimum, maks: Maksimum, \*Ortalama  $\pm$  Standart sapma değerleri verilmiştir. <sup>a</sup>Mann-Whitney U testi, <sup>b</sup>Bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır

ile ilişkili olduğunu ve yüksek ürik asit düzeylerinin kemik kaybına karşı koruyucu etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ahn ve ark. (18) yüksek ürik asit düzeyleri ile lomber ve femoral KMY arasında pozitif ilişki olduğunu, Lin ve ark. (19) ürik asit düzeylerinin KMY ile pozitif yönde ilişkili olduğunu ve ürik asidin osteopeni ve osteoporoz için güçlü bir koruyucu olduğunu belirtmişlerdir. Dong ve ark. (20) çinli genç ve yaşlı yetişkinlerde ürik asit ile lomber ve femoral KMY arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Bazı çalışmalar ise ürik asit düzeyleri ile KMY arasındaki ilişkiyi osteoporozlu ve osteopenili postmenopozal kadınlarda incelemişlerdir. Han ve ark. (21) Çinli postmenopozal osteoporoz, osteopeni ve normal KMY'li hastalarda ürik asit düzeylerini incelemişler ve normal KMY'si olan gruba göre osteoporoz ve osteopeni grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük düzeylerde ürik asit düzeyleri bildirmişlerdir. Araştırmacılar tüm postmenopozal kadınlarda korelasyon analizi yapmışlar ve lomber spine KMY ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon bildirmişlerdir. Chen ve ark. (22) primer osteoporozlularda, lomber KMY ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif korelasyon bildirmişler fakat femur KMY ile bir korelasyon saptamamışlardır. Ayrıca çalışmalarında PTH ile değil ama 25-OH VitD<sub>3</sub> ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişler ve ürik asidin osteoporoz için koruyucu olduğunu belirtmişlerdir.

Türk postmenopozal kadınlarda ilk çalışmayı yapan Beyazit ve ark. (11), kontrol grubuna göre osteoporoz ve osteopenilerde anlamlı düşük ürik asit düzeyleri bildirmişler ve tüm kadınlarda ürik asit ile lomber spine KMY arasında pozitif yönde korelasyon bulmuşlardır. Ayrıca PTH, Ca, üre, kreatinin, ALP düzeylerini osteopeni ve normal KMY grupları arasında istatistiksel olarak farksız bulmuşlar ve ürik asit düzeyleri ile PTH, Ca, üre, kreatinin, ALP, yaş, VKİ arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlardır. Çalışmamızda, normal KMY'li gruba göre postmenopozal osteopeni grubunda serum ürik asit düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Osteoporoz-osteopeni ve

osteoporoz- normal KMY'li gruplar arasında ise anlamlı bir fark bulamadık. Ayrıca tüm gruplarda ürik asit ile KMY arasında herhangi bir korelasyon bulamadık.

Bulgularımız ile uyumlu olarak, literatürde ürik asit düzeyleri ile lomber KMY arasında herhangi bir ilişki bildirmeyen çalışmalarda mevcuttur (14,23). Sritara ve ark. (23), lomber spine KMY ile serum ürik asit düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlardır. Zhang ve ark. (14) sağlıklı amerikan popülasyonunda ve deneysel çalışmalarında, femur ve lomber spine KMY ile serum ürik asit düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Bu iki araştırmaclarında bulguları bizim bulgularımız ile benzerdir.

Bazı araştırmacılar (24,25), mendelian randomizasyon analizini kullanarak KMY ile ürik asit arasında pozitif korelasyon olduğunu ancak, artan KMY'de yüksek serum ürik asit düzeylerinin bir rolü olmadığını bildirmişlerdir.

Tüm bu çalışmalardan farklı olarak; Bhupathiraju ve ark. (26) ise sağlıklı postmenopozal kadınlarda serum ürik asit düzeylerinin trabeküler kemik mineral içeriği ile negatif yönde korele olduğunu bildirmiş ve ürik asidin kemiğe olumsuz etkilerinden bahsetmişlerdir. Ayrıca Sritara ve ark. (23) ürik asit ile femur boynu KMY arasında negatif yönde bir korelasyon bildirmişlerdir. Literatürde bahsettiğimiz bu çalışmaların çoğu, esas olarak serum ürik asit düzeyleri ile g/cm<sup>2</sup> cinsinden KMY arasındaki ilişki üzerine odaklanmış, t-skor ve z-skor gibi değişkenlerden bahsetmemişlerdir. Halbuki bu skorlar kemik kaybının değerlendirilmesinde anahtar değişkenler olarak bilinir. Çünkü t-skoru ve genç popülasyonda değerlendirilen z-skoru, ölçüm yapılan bireylerin benzer cinsiyet, yaş ve etnik kökenlerini dikkate alarak kemik kaybını doğru ve direkt olarak yansıtır. Oysaki literatürdeki çalışmaların genelinde g/cm<sup>2</sup> cinsinden KMY'ler değerlendirilmiş ve sonuca gidilmiştir. Bu yüzden biz çalışmamızda t-skorunuda değerlendirdik.

Tüm gruplarda ayrı ayrı yaptığımız korelasyon analizi ile sadece osteopeni grubunda t-skoru cinsinden KMY ile ürik asit düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulduk. Osteoporoz ve normal KMY gruplarında ise t-skoru cinsinden KMY ile ürik

**Tablo 2. Gruplarda ürik asitin diğer parametrelerle korelasyonları**

		Vit D <sub>3</sub>	VKİ	t-skor	g/cm <sup>2</sup>	Glukoz	Üre	Kreatinin	Ca	P	ALP	PTH	
Osteoporoz	Ürik asit	r	-0,183	0,324	0,093	0,074	0,177	0,020	0,448	0,323	-0,026	0,104	0,232
		p	0,165	0,012	0,484	0,578	0,180	0,883	<0,001	0,013	0,847	0,431	0,076
Osteopeni	Ürik asit	r	-0,155	0,144	-0,423	-0,049	0,356	0,159	0,253	-0,001	0,151	0,115	-0,063
		p	0,396	0,430	0,016	0,790	0,046	0,384	0,163	0,998	0,410	0,531	0,733
Kontrol	Ürik asit	r	0,129	0,443	-0,240	-0,022	0,057	0,099	0,372	0,078	-0,027	0,094	0,108
		p	0,373	0,001	0,093	0,879	0,692	0,493	0,008	0,589	0,853	0,517	0,456

VKİ: Vücut kitle indeksi, ALP: Alkalen fosfataz, PTH: Paratiroid hormon, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Vit: Vitamin

asit düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulamadık. Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda literatürden farklı olarak osteopenilerde ürik asidin KMY üzerine olumsuz etkisinden söz edebiliriz. ancak yinede g/cm<sup>2</sup> cinsinden KMY ile korelasyon bulmadığımızdan dolayı ve literatür bilgilerinden dolayı ürik asit ile KMY arasındaki ilişkiyi kurmayı güçleştirmektedir.

Kemik metabolizması belirteçleri kemik sağlığı ve osteoporoz açısından yararlı bilgiler sağlayabilir. Çalışmamızda literatürde ilk kez KMY açısından farklı gruplarda ürik asit ile diğer metabolik kemik belirteçleri arasında korelasyon analizleri de yaptık. Bazı çalışmalarda (20,27) ürik asit ile PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu iki değişkenin ürik asit kliresini etkileyebileceğini, ürik asit ve kemik metabolizması arasındaki ilişkide PTH düzeylerinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Xiong ve ark. (25) ise çalışmalarında postmenopozal kadınlarda, ürik asit ile serum Ca, fosfor ve PTH düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bildirmemişlerdir. Beyazıt ve ark. (11) da ürik asit ile serum Ca, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bildirmemişlerdir. Peng ve ark (28), genel popülasyonda ve ayrıca Hordon ve Peacock (29), femur kırığı olan kadınlarda, düşük ürik asit düzeyleri ile yükselmiş (25-OH)Vit D<sub>3</sub> düzeyleri arasında bir ilişki olduğundan bahsetmişlerdir. Zhang ve ark (14), deneysel modellerinde ürik asit ile kemiğin metabolik parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlardır. Biz ise çalışmamızda postmenopozal osteoporoz grubunda ürik asit düzeyleri ile VKİ, kreatinin ve Ca düzeyleri arasında pozitif korelasyon; postmenopozal osteopeni grubunda ürik asit düzeyleri KMY t-skoru arasında negatif ve glukoz düzeyleri ile pozitif korelasyon; postmenopozal normal KMY grubunda ise ürik asit düzeyleri ile VKİ ve kreatinin düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulduk. Bu verilerle osteoporoz ve normal KMY'li grupta VKİ ile özellikle de kreatinin düzeyleri arasında pozitif yöndeki ilişki dikkat çekicidir. Bu yüzden özellikle diğer çalışmalarda bahsedilmeyen kreatinin düzeyleri ve glomerüler filtrasyon hızındaki farklılıklar ürik asit düzeyleri ile KMY arasındaki bilmeceyi çözümünde etkili olabilir.

Östrojen, böbrek klirensini artırarak serum ürik asit düzeylerini azaltır (30). Bu yüzden premenopozal-postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmaların hiçbirinde ne östrojen ne de kreatinin düzeylerinden bahsedilmemiştir. Eğer östrojen kaynaklı oksidatif stres kemik kaybında en önemli neden ise biz ve diğer araştırmacılar öncelikle hastaların östrojen düzeyleri ve oksidatif stres düzeylerini ölçmek çalışmalara katkı sağlayabilir (31). Bu ölçümlerin yapılması konuyu daha da aydınlatacaktır. Çünkü östrojen ve ürik asit düzeyleri arasındaki bu ters ilişki çalışma sonuçlarını etkiliyor olabilir.

Çalışmalar arasında tutarsızlık için diğer potansiyel nedenler arasında hasta gruplarının irksal farklılıkları, yaş ve cinsiyet gibi değişkenler rol alabilir. Bazı çalışmalar Asyalılarda (13,18-21), bazıları batı popülasyonunda (14), bazıı Türklere (11) yapılmıştır. Ayrıca çalışma tasarımı ve büyüklüğü de çalışma sonuçları arasında farklılığı sebep oluyor olabilir.

Vitamin D<sub>3</sub> bir vitamin olması ve kemik üzerine pek çok

etkisi bulunmasının yanında, antioksidan etkilerinin de olduğu ve plazma düzeylerinin oksidatif stres belirteçleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (32). Biz çalışma gruplarımızda ürik asit ile 25-OH Vit D<sub>3</sub> arasında bir korelasyon bulamadık.

Ürik asidin, pek çok çalışmada oksidatif stres ile ilişkili yaşlanma ve çeşitli hastalıklara karşı mücadelede bir antioksidan olarak etki ettiğine dair gözlemsel ve epidemiyolojik kanıtlar da mevcuttur (10,33,34). Ayrıca çalışmalarda düşük antioksidan düzeyleri (C ve E vitaminleri, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz veya karotenoidler vs.) azalmış KMY ve osteoporoz ile ilişkilendirmiştir (5,35). Bu yüzden daha sonra yapılacak çalışmalarda grupların diğer antioksidan özellikteki molekül düzeyleri de ele alınmalıdır.

*In vitro* bir çalışmada ürik asidin osteoklastogenezi doza bağlı bir şekilde suprese ettiği ve osteoblast prekürsörlerinde reaktif oksijen türlerinin üretimini azalttığı gösterilmiştir ve sonucunda osteoklast aktivitesi ve kemik rezorpsiyonu azalmıştır. Bu veriler ürik asidin kemik üzerinde antioksidan etkileri için bir kanıttır (18). Ancak çoğu çalışma bu kanıtı doğrulayamadı (14,26). Ayrıca ratlarda hiperüriseminin 1- $\alpha$ hidroksilazı suprese ederek 1,(25-OH)Vit D<sub>3</sub> düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (36). Koruyucu ve toksik etkileri arasındaki belirgin paradoks, ürik asidin belirli durumlarda pro-oksidan bileşikler olabileceğine dair klinik kanıtlarla desteklenmektedir (37). Ayrıca ürik asit kanda süpersature olduğunda (38) prooksidan etkili olabilir. O yüzden ürik asidin normal düzeylerde ya da süpersature olmasına göre prooksidan ve antioksidan etkileri değişebilir (37).

Çeşitli kemik metabolik belirteçlerinin ölçülmesi, gruplar arasında karşılaştırma yapmamız ve farklı gruplarda korelasyon araştırmamız pek çok benzer çalışmaya göre çalışmamızın üstün yönüdür. Literatürdeki karmaşıklık ve bizim çalışma sonuçlarımız sonucunda, ürik asit ile KMY arasındaki ilişki zor çözülecek bir bilmece gibi görünüyor. Yine de kanıtlanmış antioksidan özelliğinden dolayı, ayrıca gut, renal taş oluşumuna ve belirli patolojilerin yatkınlığına sebep olduğundan dolayı ürik asidi fizyolojik sınırlarda tutmak dışında bir yol olmadığından kemik sağlığı için ürik asit doğru ve direkt bir mediatör olmayabilir. Ancak çalışmamız sonucunda ve literatürdeki farklı sonuçlara bakarak, çalışma tasarımında birtakım eklemeler yapılarak ürik asit ve KMY bilmececinin çözülebileceği kanaatindeyiz.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

İleride yapılacak çalışmalarda ürik asit ve KMY ilişkisinin aydınlatılması için;

- 1- Östrojen eksikliği kemik kaybı için en önemli sebep ise hastaların östrojen düzeyleri bilinmeli;
- 2- Kemik kaybında en önemli patolojik mekanizma oksidatif stres ise kadınların total oksidan düzeyleri bilinmeli;
- 3- Diğer antioksidan moleküllerde kadınlardaki KMY üzerinde etkili ise total antioksidan düzeyi ve/veya spesifik antioksidanların düzeyleri belirlenmeli;
- 4- Yapılacak çalışmalarda glomerüler filtrasyon hızları muhakkak değerlendirilmelidir.



## Sonuç

Çalışmamız sonucunda postmenopozal kadınlarda ürik asit ile lomber KMY arasında net bir ilişkiden bahsetmek zor görünmektedir. Postmenopozal osteopenili hastalardaki ürik asit düzeyi ayrıntılı olarak incelenmelidir. Ürik asit bilmecesinin çözülmesi ve ürik asidin kemik metabolizmasını tam olarak nasıl etkilediğinin bilinmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 20.11.2018 tarih ve 1042 sayı ile onay alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.D., M.Ş., Konsept: O.D., M.Ş., S.A., Dizayn: M.Ş., O.D., Veri Toplama veya işleme: O.D., S.A., Analiz veya Yorumlama: O.D., M.Ş., S.A., Literatür Arama: O.D., M.Ş., Yazan: M.Ş., O.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Varacallo MA, Fox EJ. Osteoporosis and Its Complications. The Medical Clinics of North America. 2014;98:817-31.
2. Lean JM, Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA ve ark. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. J Clin Inves 2003; 112: 915-23.
3. Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, Bergamini CM, Patella A, Castaldini C, et al. Bone mass density selectively correlates with serum markers of oxidative damage in post-menopausal women. Clin Chem Lab Med 2013;51:333-8.
4. Mainini G, Rotondi M, Di Nola K, Pezzella MT, Iervolino SA, Seguin E, et al. Oral supplementation with antioxidant agents containing alpha lipoic acid: effects on postmeno-pausal bone mass. Clin Exp Obstet Gynecol 2012;39:489-93.
5. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1523-7.
6. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003;41:1183-90.
7. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. Diabetes Care 2008;31:361-2.
8. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension 2000;36:1072-8.
9. Taghizadeh N, Vonk JM, Boezen HM. Serum uric acid levels and cancer mortality risk among males in a large general population-based cohort study. Cancer Causes Control 2014;25:1075-80.
10. Andreadou E, Nikolaou C, Gournaras F, Rentzos M, Boufidou F, Tsoutsou A, et al. Serum uric acid levels in patients with

Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. Clin Neurol Neurosurg 2009;111:724-8.

11. Beyazit F., Pek E. Effects of vitamin B12, folate, uric acid, and serum biomarkers of inflammation on bone mineral density in postmenopausal women. Menopause Rev 2018;17:69-76.
12. Lane NE, Parimi N, Lui LY, Wise BL, Yao W, Lay YA, et al; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of serum uric acid and incident nonspine fractures in elderly men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. J Bone Miner Res 2014;29:1701-7.
13. Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int 2014;25:1099-105.
14. Zhang D, Bobulescu IA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Poindexter J, Park S, et al. Relationship between serum uric Acid and bone mineral density in the general population and in rats with experimental hyperuricemia. J Bone Miner Res 2015;30:992-9.
15. Makovey J, Macara M, Chen JS, Hayward CS, March L, Seibel MJ, et al. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal study. Bone 2013;52:400-6.
16. Topçuoğlu A, Uzun H, Aydın S, Kahraman N, Vehid S, Zeybek G, et al. The effect of hormone replacement therapy on oxidized low density lipoprotein levels and paraoxonase activity in postmenopausal women. Tohoku J Exp Med 2005;205: 9-86.
17. WHO. Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis 1998. Report of WHO Study Group.
18. Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, LimKH, Bae SJ, Kim EH, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int 2013;24:2961-70.
19. Lin X, Zhao C, Qin A, Hong D, Liu W, Huang K, et al. Association between serum uric acid and bone health in general population: a large and multicentre study. Oncotarget 2015;6:35395-403.
20. Dong XW, Tian HY, He J, Wang C, Qiu R, Chen YM. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with Greater Bone Mineral Density and Skeletal Muscle Mass in Middle-Aged and Older Adults. PLoS One 2016;11:e0154692.
21. Han W, Bai X, Wang N, Han L, Sun X, Chen X. Association between lumbar bone mineral density and serum uric acid in postmenopausal women: a cross-sectional study of healthy Chinese population. Arch Osteoporos 2017;12:50.
22. Chen L, Peng Y, Fang F, Chen J, Pan L, You L. Correlation of serum uric acid with bone mineral density and fragility fracture in patients with primary osteoporosis: a single-center retrospective study of 253 cases. Int J Clin Exp Med 2015;8:6291-4.
23. Sritara C, Ongphiphadhanakul B, Chailurkit L, Yamwong S, Ratanachaiwong W, Sritara P. Serum uric acid levels in relation to bone-related phenotypes in men and women. J Clin Densitom 2013;16:336-40.
24. Dalbeth N, Topless R, Flynn T, CadzowM, Bolland MJ, Merriman TR. Mendelian randomization analysis to examine for a causal effect of urate on bone mineral density. J Bone Miner Res 2015;30:985-91.
25. Xiong A, Yao Q, He J, Fu W, Yu J, Zhang Z. No causal effect of serum urate on bone-related outcomes among a population of postmenopausal women and elderly men of Chinese Han ethnicity—a Mendelian randomization study. Osteoporos Int 2016;27:1031-9.
26. Bhupathiraju SN, Alekel DL, Stewart JW, Hanson LN, Shedd KM, Reddy MB, et al. Relationship of circulating total homocysteine and C-reactive protein to trabecular bone in postmenopausal women. J Clin Densitom 2007;10:395-403.
27. Bowman GL, Shannon J, Frei B, Kaye JA, Quinn JF. Uric acid as a CNS antioxidant. J Alzheimers Dis 2010;19:1331-6.
28. Peng H, Li H, Li C, Chao X, Zhang Q, Zhang Y. Association between vitamin D insufficiency and elevated serum uric acid among middle-aged and elderly Chinese Han women. PLoS One 2013;8:e61159.

29. Hordon LD, Peacock M. Vitamin D metabolism in women with femoral neck fracture. *Bone Miner* 1987;2:413-26.
30. Yahyaoui R, Esteve I, Haro-Mora JJ, Almaraz MC, Morcillo S, Rojo-Martínez G, et al. Effect of longterm administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2230-3.
31. Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Shimokata H, et al. Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density: findings from post-menopausal Japanese female subjects. *Osteoporos Int* 2011;22:143-52.
32. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Simó-Jordá R, Laporta-Martín P, Carratalá-Calvo A, Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J Pediatr* 2012;161:848-54.
33. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, Janu MR, Waite LM, Naganathan V, et al. Serum Uric Acid Is Associated With Bone Health in Older Men: A Cross-Sectional Population-Based Study. *J Bone Miner Res* 2011;26:955-64.
34. Massa J, O'Reilly E, Munger KL, Delorenze GN, Ascherio A. Serum uric acid and risk of multiple sclerosis. *J Neurol* 2009;256:1643-8.
35. Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Yano M. Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids. *Osteoporos Int* 2008;19:211-9.
36. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspa M, Gerard S, Chonchol M, Johnson RJ, et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. *Metabolism* 2014;63:150-60.
37. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2008;392:1-7.
38. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes prooxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J* 1999;340:143-52.