

尿酸与衰弱

肖明会, 马厚勋*

重庆医科大学附属第一医院老年病科, 重庆

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

随着全球人口结构的快速改变以及人口老龄化的加剧, 老年人的健康问题逐渐为医疗卫生领域所重视, 而衰弱正是影响老年人群体健康的重要问题之一。衰弱的定义为: “衰弱是力量降低和生理机能的异常, 这一状态增加个体的依赖性、脆弱性及对死亡的易感性”。但目前衰弱的识别更多依靠各种测量工具进行身体数据测量, 进而以量表进行评估。因此, 本文通过复习国内外相关文献, 对衰弱、血清尿酸及两者的相互联系做一综述, 以期为衰弱的识别提供更多内容与途径, 增强衰弱评估的客观性。

关键词

衰弱, 血清尿酸, 氧化应激, 老龄化, 生物标志物

Serum Uric Acid and Frailty

Minghui Xiao, Houxun Ma*

Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 24th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

With the rapid changes in the global population structure and the intensification of population aging, the health issues of the elderly have gradually been emphasized in the field of healthcare, and frailty is one of the important issues affecting the health of the elderly population. The definition of frailty is: “Weakness is a state of decreased strength and abnormal physiological functions, which increases an individual’s dependence, vulnerability, and susceptibility to death”. But currently, the identification of frailty relies more on various measurement tools for body data measurement, which are then evaluated using scales. Therefore, this article reviews relevant literature at home and abroad to provide a comprehensive review of frailty, serum uric acid, and their interrelationships, in order to provide more content and approaches for the identification of frailty and en-

*通讯作者。

文章引用: 肖明会, 马厚勋. 尿酸与衰弱[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2288-2293.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451684

hance the objectivity of frailty assessment.

Keywords

Frailty, Serum Uric Acid, Oxidative Stress, Aging Population, Biomarkers

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

随着全球老年人口的增加, 衰弱逐渐成为国际的热点话题之一。“衰弱”是一个老年综合征, 也是老年人群的主要公共卫生问题之一。国际老年学与老年医学协会(the International Association of Gerontology and Geriatrics, IAGG)衰弱专家共识将衰弱定义为: “衰弱是力量降低和生理机能的异常, 这一状态增加个体的依赖性、脆弱性及对死亡的易感性” [1]。导致衰弱的因素有很多, 包括与衰老相关的生理变化、疾病、炎症、多药共用、内分泌紊乱、营养不良等, 而目前的研究也表明, 衰弱与跌倒、行动不便、残疾、死亡等不良结局相关。多个前瞻性队列研究显示, 衰弱可作为老年人不良结局风险的标志, 并且越来越多地被一些专科用于预测患者临床结局[2]。本文旨在总结目前尿酸与衰弱的关系的研究进展, 讨论血尿酸(Serum Uric Acid, SUA)成为衰弱生物学指标的可能, 或为临床上的衰弱评估提供参考。

2. 尿酸在体内的作用

2.1. 抗氧化作用与促氧化作用

血尿酸是人类机体中嘌呤代谢的氧化产物, 通过各种途径和机制参与人体细胞的活动和代谢[3]。Sidar Copur 等人在文章中提到有一些大规模研究证明了 SUA 水平与肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病、心血管相关疾病等多种疾病的关系, 因为尿酸在细胞代谢和信号通路之间有着复杂的联系, 所以其在代谢综合征中及其在多器官系统中可以发挥多种作用[3]。在一些条件下, SUA 在某些神经系统疾病中会充当抗氧化剂分子, 但由于黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XO)的过度活化, 使得它也与氧化应激有关[4] [5]。SUA 具有抗氧化作用和促氧化作用[3]。其抗氧化作用和促氧化作用的转变与多个因素有关, 包括遗传、环境、其他促或抗氧化剂分子的存在、细胞类型和某些信号通路等。不过这还需要进一步的研究来寻找两者发生转变的临界点。SUA 的抗氧化作用在细胞外空间更为突出, 它可以清除氧自由基, 如羟基, 过氧基和单线态氧自由基, 并从外部氧化应激中提供细胞和器官的有益生产。另外, 由于 XO 活性的增强与细胞内 SUA 水平的增加直接相关, SUA 的促氧化作用在细胞内更为突出, 而 XO 是线粒体活性氧(ROS)的主要生产者之一[6]; 再者, SUA 水平升高导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶活化, 从而形成活性全酶, NADPH 氧化酶参与 ROS 的产生, 可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)导致促炎信号传导[7]。因此, XO 和 NADPH 氧化酶可以相互促进, 反复循环, 从而当细胞内 SUA 水平升高时产生更多的 ROS [8] [9]。SUA 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶途径、抑制腺苷单磷酸活化蛋白激酶途径、激活磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)-Akt 途径、一氧化氮合成的下降等机制显示促炎特性[3]。由此可以看出, SUA 的促炎性与细胞内氧化应激息息相关。有实验研究表明, 尿酸可通过刺激氧化应激、炎症、内皮功能障碍和血管收缩等途径, 参与心房颤动、高血压病、2 型糖尿病、代谢综合征等疾病的发生发展[10]。

2.2. 破坏肠道微生物菌群

SUA 可能是肠道, 肝脏和肾脏之间代谢变化的中枢介质, 从而在代谢综合征中发挥作用[11] [12]。近 25% 的 SUA 分泌到肠道中, 并被某些肠道微生物群所代谢[11] [12]。有研究表明, 肠道生态失调与高尿酸血症之间存在联系, 因为高 SUA 水平可能会改变肠道内的环境, 从而损害肠道屏障, 并改变肠道菌群; 越来越多的证据表明, 肠道微生物群的生态失调与几种代谢、心血管和炎症性肠病有关[13] [14]。一项小鼠研究中, SUA 通过直接增加肠道通透性被证明是结肠炎的罪魁祸首[15]。我们目前所知, 果糖是体内 SUA 产生的增强剂之一, 它也会导致小肠生态失调, 由于果糖摄入量高, SUA 引起的内毒素血症和肠道通透性会加重肝脏脂肪生成, 同时会导致非酒精性脂肪性肝病的发生[16]。

2.3. 加重骨质疏松

SUA 可以减少 25(OH)D 向 1,25(OH)₂D 转化。通过抑制肾脏中编码 1 α -羟化酶的 CYP27B1 基因的表达, 因此 SUA 可导致甲状旁腺功能亢进, 从而抑制 ATP 结合盒转运蛋白 G2 转运蛋白并导致 SUA 排泄减少[17], 因此, 维生素 D、SUA 和甲状旁腺功能亢进之间形成恶性循环。SUA 因为在细胞内促氧化作用更突出, 可促进氧化应激和炎症, 通过刺激骨细胞来增加骨吸收, 并通过抑制成骨细胞来减少骨形成。因此, 高尿酸血症所导致维生素 D 缺乏会促进骨吸收, 导致骨质疏松症加重[18]。

3. 衰弱

中国人口目前已经是老龄化状态, 并将在几十年内继续快速老龄化。2021 年, 中国 65 岁及以上的人口占总人口的 14.2% [19]。田鹏等人[20]在中国老年衰弱患病率的系统评价中指出: 中国老年社区人群衰弱患病率为 12.8%, 医院人群衰弱患病率为 22.6%, 养老机构人群衰弱患病率为 44.3%。衰弱是一种具有多种原因的医学综合征, 其特点是力量、耐力的下降和多个生理系统功能的减弱, 伴随着对压力源的脆弱性增加, 从而使个体残疾、住院、死亡的风险增加[1]。衰弱不仅给患者、其家人和护理人员带来负担, 也给卫生和社会护理系统带来负担。但是, 衰弱不是衰老的必然结果, 即使在高龄时, 许多人也不会变得衰弱。相反, 衰弱不仅限于老年人, 衰弱和衰弱前期可能存在于 65 岁以下的个体中, 尤其是在多病共存的患者中。衰弱是动态变化的, 个体可以在衰弱状态和非衰弱状态之间转变。因此, 衰弱的预防很重要, 特别是在早期阶段, 及时识别衰弱对于最大限度地增加干预机会至关重要。造成衰弱的危险因素涉及多方面, 包括社会人口学、临床因素、生活方式相关和生物学领域, 社会人口学包括高龄、女性、受教育程度低、少数民族、社会经济地位低、独居、孤独感; 临床因素包括多病共存和慢性病、肥胖症、营养不良、认知功能受损、抑郁症、多重用药; 生活方式因素包括缺乏身体活动、低蛋白摄入、吸烟、酒精摄入量增加; 生物因素包括炎症(细胞因子或 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、降钙素原等炎症因子增加)、内分泌因素(脂质代谢相关指标、蛋白质代谢相关指标、糖代谢指标、骨代谢指标等)、微量营养素缺乏(类胡萝卜素、维生素 B6 维生素 D 或维生素 E) [21] [22]。目前衰弱的诊断主要靠各种测量工具来进行, 但识别衰弱的测量工具还没有统一的标准, 临床应用更多的有 Freid 表型、FRAIL 量表、衰弱指数(frailty index, FI)、HALF4 量表、自陈式社会衰弱状态问卷等。其中 Fried 表型和 FI 因其更加简便而在临床中更多的被使用, Fried 表型将衰弱定义为以下 5 个列表中的 3 个或更多身体变化: 步行速度减慢、握力低、体重减轻(一年内下降大于 4.5 kg)、疲惫(自我报告)和低体力活动(基于体力活动问卷)。FI 用于测量研究对象的衰弱状况, 是健康缺陷项目占总测量健康缺陷项目数的比例, 包含认知状态、情绪、自理能力、营养状况及社交功能等 70 个健康选项, 每个选项代表一种健康缺陷。实际应用中测量指标数量一般 30~70 个, 通常认为 $FI \geq 0.25$ 为衰弱; $0.08 < FI < 0.25$ 为衰弱前期; $FI \leq 0.08$ 为无衰弱[23]。以上所提到的方法都是通过量表和模型来评估, 目前可用于参与评估衰弱的生物指标很少。

4. 尿酸与衰弱的关系

冯[24]等人在其著作中总结了已发表的与社区老年人相关危险因素和保护因素纵向研究的结果, 这些纵向研究涉及与 60 岁及以上社区老年人的身体、生物、生活方式相关和心理风险或保护因素相关的社会人口学、身体、生物学、生活方式相关和心理风险或保护因素, 研究提出血清尿酸浓度显示与衰弱风险呈正剂量反应相关。另有许多研究证明尿酸与 2 型糖尿病、肾功能受损、代谢综合征等衰弱相关的慢性疾病呈独立的相关关系[25], 这为证明尿酸可能是衰弱的危险因素之一提供了思路; 有研究表明, 尿酸在正常水平下, 可能对心脏、血管和神经细胞的氧化应激和氧化损伤具有保护作用; 胰岛素抵抗和/或高胰岛素血症通过直接和间接机制导致尿酸升高, 包括尿酸生成增加以及肾尿酸排泄减少, 血尿酸水平升高反过来可能加剧胰岛素抵抗及相关特征, 如高血压、葡萄糖耐受不良、动脉粥样硬化性血脂异常和内皮功能障碍, 从而增加心血管风险[26]。在一项关于意大利老年人衰弱状态之间过渡的影响因素研究中指出, 高龄、女性、肥胖、心血管疾病、骨关节炎、维生素 D 缺乏症、高尿酸血症、吸烟、视力丧失、日常生活能力下降和身体表现不佳与虚弱的风险增加显著相关[27]。

有许多研究表明, 尿酸是衰弱的保护因素。一项 Mugello 研究显示, 在老年人中, 较高的 SUA 水平与更好的肌肉功能之间存在独立的联系, 维持较高浓度 SUA 的能力与某些重要的生物学优势有关[28]。在 YUBI-WAKKA 指环测试肌肉减少变化的因素的一项回顾性观察研究中显示[29], 从多变量分析来看, 男性 SUA 和女性 BMI 升高是防止肌肉减少变化的保护因素。SUA 在单因素分析中反复显示与肌肉减少量变化呈负相关, 但 SUA 不能作为多变量分析的独立因素[30] [31]。一份关于肾移植患者的报告称, SUA 水平与肌肉质量和力量呈正相关, 但与肌肉能力无关[32]。一项关于日本老年妇女的研究中指出, SUA 与握力呈正相关并且是肌肉质量和力量的生物标志物[33]。以上这些研究均证明尿酸是肌肉质量或功能的一个保护因素, 而正如前面我们所提到的, 肌肉减少是造成衰弱的一个危险因素, 也就是说, 尿酸也许是衰弱的一个保护因素。

但也有研究显示, 尿酸是衰弱的危险因素。在一项针对西班牙社区老年人的研究中, 血清尿酸浓度与衰弱风险呈剂量 - 反应正相关[24]; 相反, 在握力的结果中表明, 随着血清尿酸浓度的增加, 衰弱的风险降低, 两者结论相悖[34]。在衰弱作为血液透析患者死亡率的一个重要预测因素的一项前瞻性研究中证明, 尿酸与衰弱呈负相关关系[35]。

一项对 3047 名参与者进行的平均随访期为 68.85 个月的研究表明, SUA 水平与心血管疾病和全因死亡率之间呈 U 形曲线相关关系。男性 SUA 水平高于 370.5 $\mu\text{mol/L}$ 和女性高于 327.65 $\mu\text{mol/L}$ 、男性 SUA 水平低于 180.5 $\mu\text{mol/L}$ 和女性低于 165.7 $\mu\text{mol/L}$ 与全因和心血管疾病死亡率较高有关[7]。同时, 有人认为尿酸与心脏代谢疾病之间存在 U 型关联, 不仅高尿酸血症, 低尿酸血症(定义为 SUA 水平 $< 2 \text{ mg/dL}$)也会增加潜在的不良反应[4]。越来越多的证据表明, 尽管缺乏关于低尿酸血症影响的大规模队列研究, 但极低的 UA 水平与认知功能的下降和痴呆的进展有关, 而衰弱与痴呆风险密切相关, 或许可以间接说明尿酸浓度在某个较低的水平时与衰弱的发生有关。

5. 总结

近年来, 衰弱逐渐受到大家的关注, 成为老年综合征中的一个热点。但是对于衰弱的诊断仍然依靠各种量表的评估, 会受到被测试者主观性的限制, 因此亟需一些生物学指标作为衰弱的客观评价指标。目前有一些研究直接或间接表明, 血清尿酸浓度与衰弱有相关关系, 尿酸参与衰弱状态转变的机制有氧化应激、炎症、内皮功能障碍和血管收缩、细胞代谢和信号通路等途径, 以及改变肠道微生物群, 损害肠道屏障, 使得肠道微生物群的生态失调。目前对尿酸和衰弱的关系研究大致可分为三类: 一方面, 尿酸与衰弱呈负相关关系, 这可能与尿酸可刺激氧化应激、炎症、内皮功能障碍和血管收缩有关, 可能通

过细胞代谢和信号通路等途径参与肌肉质量的变化来影响衰弱的发生; 另一方面, 尿酸可作为衰弱的危险因素。这些研究在探讨尿酸和衰弱的相关关系时, 同时会包含有其他疾病, 这些疾病可能会是影响得出结论的混杂因素, 因此, 这些结论可能并不准确。但还有更多的研究指出, 由于血清尿酸水平过高或过低时会呈现抗氧化特性和促氧化特性, 从而增加衰弱的发生, 尿酸水平在某一范围内或许可成为衰弱的生物标志物之一。尿酸矛盾的双重作用对于衰弱的影响不能单方面分析, 需要通过更多的基础及临床研究来证明尿酸在不同水平下对衰弱的影响, 寻找在抗氧化与促氧化应激之间的平衡点, 把尿酸控制在合适的范围内, 从而为临床中衰弱的早期发现提供可靠依据。

参考文献

- [1] Morley, J.E., Vellas, B., Van Kan, G.A., *et al.* (2013) Frailty Consensus: A Call to Action. *Journal of the American Medical Directors Association*, **14**, 392-397. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>
- [2] The, L. (2019) Bringing Frailty into All Realms of Medicine. *Lancet*, **394**, 1298. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32279-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32279-2)
- [3] Copur, S., Demiray, A., Kanbay, M. (2022) Uric Acid in Metabolic Syndrome: Does Uric Acid Have a Definitive Role? *European Journal of Internal Medicine*, **103**, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.022>
- [4] Weir, C.J., Muir, S.W., Walters, M.R., *et al.* (2003) Serum Urate as an Independent Predictor of Poor Outcome and Future Vascular Events after Acute Stroke. *Stroke*, **34**, 1951-1956. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000081983.34771.D2>
- [5] Amaro, S., Soy, D., Obach, V., *et al.* (2007) A Pilot Study of Dual Treatment with Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Uric Acid in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **38**, 2173-2175. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480699>
- [6] Demiray, A., Afsar, B., Covic, A., *et al.* (2022) The Role of Uric Acid in the Acute Myocardial Infarction: A Narrative Review. *Angiology*, **73**, 9-17. <https://doi.org/10.1177/00033197211012546>
- [7] Gherghina, M.E., Peride, I., Tiglis, M., *et al.* (2022) Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3188. <https://doi.org/10.3390/ijms23063188>
- [8] Yang, Y., Zhou, Y., Cheng, S., *et al.* (2016) Effect of Uric Acid on Mitochondrial Function and Oxidative Stress in Hepatocytes. *Genetics and Molecular Research*, **15**, 2. <https://doi.org/10.4238/gmr.15028644>
- [9] Sánchez-Lozada, L.G., Lanaspa, M.A., Cristóbal-García, M., *et al.* (2012) Uric Acid-Induced Endothelial Dysfunction Is Associated with Mitochondrial Alterations and Decreased Intracellular ATP Concentrations. *Nephron Experimental Nephrology*, **121**, e71-e78. <https://doi.org/10.1159/000345509>
- [10] Kanbay, M., Segal, M., Afsar, B., *et al.* (2013) The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Human Cardiovascular Disease. *Heart*, **99**, 759-766. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302535>
- [11] De Oliveira, E.P. and Burini, R.C. (2012) High Plasma Uric Acid Concentration: Causes and Consequences. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **4**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-12>
- [12] Wang, J., Chen, Y., Zhong, H., *et al.* (2022) The Gut Microbiota as a Target to Control Hyperuricemia Pathogenesis: Potential Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **62**, 3979-3989. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1874287>
- [13] Xu, D., Lv, Q., Wang, X., *et al.* (2019) Hyperuricemia Is Associated with Impaired Intestinal Permeability in Mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **317**, G484-G492. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00151.2019>
- [14] Guo, Y., Yu, Y., Li, H., *et al.* (2021) Inulin Supplementation Ameliorates Hyperuricemia and Modulates Gut Microbiota in Uox-Knockout Mice. *European Journal of Nutrition*, **60**, 2217-2230. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02414-x>
- [15] Zhang, W., Wang, T., Guo, R., *et al.* (2021) Variation of Serum Uric Acid Is Associated with Gut Microbiota in Patients with Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 761757. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.761757>
- [16] Jensen, T., Abdelmalek, M.F., Sullivan, S., *et al.* (2018) Fructose and Sugar: A Major Mediator of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **68**, 1063-1075. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019>
- [17] Ponvilawan, B. and Charoenngam, N. (2021) Vitamin D and Uric Acid: Is Parathyroid Hormone the Missing Link? *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, **25**, Article ID: 100263. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100263>

- [18] Lin, K.M., Lu, C.L., Hung, K.C., *et al.* (2019) The Paradoxical Role of Uric Acid in Osteoporosis. *Nutrients*, **11**, Article 2111. <https://doi.org/10.3390/nu11092111>
- [19] Kinsella, K. and He, W. (2013) An Aging World: 2008 International Population Reports. <https://www.scienceopen.com/>
- [20] 田鹏, 杨宁, 郝秋奎, 等. 中国老年衰弱患病率的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(6): 656-664.
- [21] Hoogendijk, E.O., Afilalo, J., Ensrud, K.E., *et al.* (2019) Frailty: Implications for Clinical Practice and Public Health. *Lancet*, **394**, 1365-1375. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31786-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31786-6)
- [22] 丁健操, 邢云利. 生物标志物结合衰弱评估量表对老年房颤患者的衰弱预测价值[J]. 现代临床医学, 2023, 49(1): 39-41, 51.
- [23] 郝秋奎, 李峻, 董碧蓉, 李小鹰. 老年患者衰弱评估与干预中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(3), 251-256.
- [24] Feng, Z., Lugtenberg, M., Franse, C., *et al.* (2017) Risk Factors and Protective Factors Associated with Incident or Increase of Frailty among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *PLOS ONE*, **12**, e0178383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178383>
- [25] Holme, I., Aastveit, A.H., Hammar, N., *et al.* (2009) Uric Acid and Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Congestive Heart Failure in 417,734 Men and Women in the Apolipoprotein Mortality Risk Study (AMORIS). *Journal of Internal Medicine*, **266**, 558-570. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x>
- [26] Johnson, R.J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L.G., *et al.* (2013) Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes*, **62**, 3307-3315. <https://doi.org/10.2337/db12-1814>
- [27] Trevisan, C., Veronese, N., Maggi, S., *et al.* (2017) Factors Influencing Transitions between Frailty States in Elderly Adults: The Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, **65**, 179-184. <https://doi.org/10.1111/jgs.14515>
- [28] Molino-Lova, R., Sofi, F., Pasquini, G., *et al.* (2017) Higher Uric Acid Serum Levels Are Associated with Better Muscle Function in the Oldest Old: Results from the Mugello Study. *European Journal of Internal Medicine*, **41**, 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.03.014>
- [29] Fujii, H., Kodani, E., Kaneko, T., *et al.* (2023) Factors Influencing Sarcopenic Changes in YUBI-WAKKA Finger-Ring Test Results after One Year: A Retrospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine Research*, **15**, 23-30. <https://doi.org/10.14740/jocmr4827>
- [30] Fujii, H., Kodani, E., Kaneko, T., *et al.* (2022) Sarcopenia and Coexistent Risk Factors Detected Using the 'Yubi-Wakka' (Finger-Ring) Test in Adults Aged over 65 Years in the Public Annual Health Check-Up in Tama City, Tokyo: A Cross-Sectional Study. *BMJ Open*, **12**, e061613. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061613>
- [31] Pineda, C., Soto-Fajardo, C., Mendoza, J., *et al.* (2020) Hypouricemia: What the Practicing Rheumatologist Should Know About This Condition. *Clinical Rheumatology*, **39**, 135-147. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04788-8>
- [32] Floriano, J.P., Nahas, P.C., De Branco, F.M.S., *et al.* (2020) Serum Uric Acid Is Positively Associated with Muscle Mass and Strength, But Not with Functional Capacity, in Kidney Transplant Patients. *Nutrients*, **12**, Article 2390. <https://doi.org/10.3390/nu12082390>
- [33] Kawamoto, R., Ninomiya, D., Kasai, Y., *et al.* (2016) Serum Uric Acid Is Positively Associated with Handgrip Strength among Japanese Community-Dwelling Elderly Women. *PLOS ONE*, **11**, e0151044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151044>
- [34] García-Esquinas, E., Guallar-Castillón, P., Carnicero, J.A., *et al.* (2016) Serum Uric Acid Concentrations and Risk of Frailty in Older Adults. *Experimental Gerontology*, **82**, 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.07.002>
- [35] Fu, W., Zhang, A., Ma, L., *et al.* (2021) Severity of Frailty as a Significant Predictor of Mortality for Hemodialysis Patients: A Prospective Study in China. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 3309-3317. <https://doi.org/10.7150/ijms.51569>