



УДК 616.7-007.234-009.17:616.379-008.64-053.9
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-233-238



Связаны ли уровни гормонов щитовидной железы и саркопении у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и эутиреозом?

© С.В. Булгакова, Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев, И.С. Четверикова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – изучить взаимосвязь показателей функции щитовидной железы (FT3, FT4, FT3/FT4 и ТТГ) и параметров, характеризующих саркопению (мышечная масса и сила, физическая работоспособность) у пациентов с СД2 и эутиреозом.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 312 пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в состоянии эутиреоза (средний возраст $65,39 \pm 2,28$ года). Всем участникам определяли антропометрические показатели, гормоны щитовидной железы (свободный Т3 (FT3), свободный Т4 (FT4), тиреотропный гормон (ТТГ)), глюкозу крови натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c), С-пептид и инсулин натощак, показатели липидного профиля, композиционный состав тела, силу хвата кисти, скорость ходьбы.

Результаты. Распространенность саркопении у пациентов с СД2 в состоянии эутиреоза составила 26,9%. Бинарный логистический регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол, курение и употребление алкоголя, продолжительность СД2, гипертензию, уровень HbA1c, рСКФ, ТГ, ЛПВП и долю жировой массы показал, что высоко-нормальный уровень FT3 (отношение шансов (ОШ) = 0,522, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,304–0,895, $p = 0,018$), низконормальный уровень FT4 (ОШ = 1,126, 95% ДИ: 1,009–1,258, $p = 0,034$) и повышенное отношение FT3/FT4 (ОШ = 0,923, 95% ДИ: 0,879–0,969, $p = 0,001$) связаны с низкой распространенностью саркопении. Концентрация FT3 положительно связана с мышечной силой (ОШ = 0,525, 95% ДИ: 0,305–0,902, $p = 0,020$) и скоростью ходьбы (ОШ = 0,443, 95% ДИ: 0,259–0,758, $p = 0,003$), а концентрация FT4 отрицательно связана с мышечной массой (ОШ = 1,114, 95% ДИ: 1,009–1,232, $p = 0,036$). Соотношение FT3/FT4 положительно связано с мышечной массой (ОШ = 0,943, 95% ДИ: 0,905–0,981, $p = 0,006$), мышечной силой (ОШ = 0,945, 95% ДИ: 0,901–0,992, $p = 0,021$) и скоростью ходьбы (ОШ = 0,934, 95% ДИ: 0,894–0,975, $p = 0,002$). Концентрация ТТГ с саркопенией не связана.

Заключение. Высокое соотношение FT3/FT4 достоверно связано с низким риском саркопении у пациентов с СД2 в состоянии эутиреоза.

Ключевые слова: геронтология, саркопения, биоимпедансный анализ, композиционный состав тела, щитовидная железа, эутиреоз, сахарный диабет 2 типа, гормоны щитовидной железы, гликированный гемоглобин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Булгакова С.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Четверикова И.С. Связаны ли уровни гормонов щитовидной железы и саркопении у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и эутиреозом? *Наука и инновации в медицине.* 2023;8(4):233-238. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-233-238

Сведения об авторах

Булгакова С.В. – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии. ORCID: 0000-0003-0027-1786 E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Тренева Е.В. – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и гериатрии. ORCID: 0000-0003-0097-7252

E-mail: e.v.trenea@samsmu.ru

Курмаев Д.П. – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии

и гериатрии. ORCID: 0000-0003-4114-5233 E-mail: d.p.kurmaev@samsmu.ru

Четверикова И.С. – аспирант кафедры эндокринологии и гериатрии.

ORCID: 0000-0001-7519-7360 E-mail: chetverikova_irina@list.ru

Автор для переписки

Булгакова Светлана Викторовна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

СД2 – сахарный диабет 2 типа; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеин низкой плотности; ЛПВП – липопротеин высокой плотности; ТГ – триглицерид; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТТГ – тиреотропный гормон; АЛАТ – аланинаминотрансфераза; АСАТ – аспаратаминотрансфераза; ИАСММ – индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Рукопись получена: 14.03.2023

Рецензия получена: 10.05.2023

Решение о публикации принято: 20.05.2023

Are thyroid hormone levels and sarcopenia in elderly patients associated with type 2 diabetes mellitus and euthyroidism?

© Svetlana V. Bulgakova, Ekaterina V. Treneva, Dmitrii P. Kurmaev, Irina S. Chetverikova

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to study the relationship between thyroid function parameters (free T3 (FT3), free T4 (FT4), FT3/FT4 ratio), thyroid-stimulating hormone (TSH) and parameters characterizing sarcopenia (muscle mass and strength, physical performance) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and euthyroidism.

Material and methods. The study included 312 elderly patients with T2DM in a state of euthyroidism (mean age 65.39 ± 2.28 years). In all participants the following parameters were measured: anthropometric parameters, thyroid hormones (FT3, FT4), TSH, fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), fasting C-peptide and insulin, lipid profile, body composition, handgrip strength, walking speed.

Results. Sarcopenia was prevalent in 26.9% of T2DM patients with euthyroidism. A binary logistic regression analysis adjusted for age, gender, smoking and alcohol consumption, T2DM duration, hypertension, HbA1c level, eGFR, TG, HDL and fat mass fraction showed that the high-normal FT3 level (OR = 0.522, 95% CI: 0.304–0.895, $p = 0.018$), a low-normal FT4 level (OR = 1.126, 95% CI: 1.009–1.258, $p = 0.034$) and an increased FT3/FT4 ratio (OR = 0.923, 95% CI: 0.879–0.969, $p = 0.001$) were associated with a low prevalence of sarcopenia. FT3 concentration was positively associated with muscle strength (OR = 0.525, 95% CI: 0.305–0.902, $p = 0.020$) and walking speed (OR = 0.443, 95% CI: 0.259–0.758, $p = 0.003$), while FT4 concentration was negatively associated with muscle mass (OR = 1.114, 95% CI: 1.009–1.232, $p = 0.036$). The FT3/FT4 ratio was positively

associated with muscle mass (OR = 0.943, 95% CI: 0.905–0.981, $p = 0.006$), muscle strength (OR = 0.945, 95% CI: 0.901–0.992, $p = 0.021$), and walking speed (OR = 0.934, 95% CI: 0.894–0.975, $p = 0.002$). TSH levels were not associated with sarcopenia.

Conclusion. The high FT3/FT4 ratio is significantly associated with a low risk of sarcopenia in T2DM patients with euthyroidism.

Keywords: gerontology, sarcopenia, bioimpedance analysis, body composition, thyroid gland, euthyroidism, type 2 diabetes mellitus, thyroid hormones, glycated hemoglobin.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Bulgakova SV, Treneva EV, Kurmaev DP, Chetverikova IS. Are thyroid hormone levels and sarcopenia in elderly patients associated with type 2 diabetes mellitus and euthyroidism? *Science and Innovations in Medicine*. 2023;8(4):233-238. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-4-233-238

Information about authors

Svetlana V. Bulgakova – PhD, Associate professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics. ORCID: 0000-0003-0027-1786 E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Ekaterina V. Treneva – PhD, Associate professor, Department of Endocrinology and Geriatrics. ORCID: 0000-0003-0097-7252 E-mail: e.v.treneva@samsmu.ru

Dmitrii P. Kurmaev – PhD, assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics. ORCID: 0000-0003-4114-5233 E-mail: d.p.kurmaev@samsmu.ru

Irina S. Chetverikova – a postgraduate student, Department of Endocrinology and Geriatrics. ORCID: 0000-0001-7519-7360 E-mail: chetverikova_irina@list.ru

Corresponding Author

Svetlana V. Bulgakova

Address: Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Received: 14.03.2023

Revision Received: 10.05.2023

Accepted: 20.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является возраст-ассоциированным метаболическим заболеванием, которое характеризуется гипергликемией и инсулинорезистентностью. Глобальная распространенность СД2 быстро растет из-за старения населения, урбанизации и изменения образа жизни. Саркопения характеризуется прогрессирующим системным снижением массы скелетных мышц, мышечной силы и физической работоспособности. Известно, что саркопения является новым осложнением сахарного диабета у пожилых людей, приводящим к увеличению риска и количества падений, переломов, госпитализации и летальных исходов [1]. Более того, саркопения увеличивает продолжительность пребывания в стационаре, расходы на госпитализацию, создавая значительное экономическое бремя для общества. Окислительный стресс, хроническое воспаление, инсулинорезистентность, накопление конечных продуктов гликирования при СД2 объясняют более высокую распространенность саркопении у данных пациентов по сравнению с лицами без сахарного диабета (21% против 5,5%), и эта распространенность увеличивается с увеличением продолжительности диабета [2–4].

Одним из органов-мишеней для гормонов щитовидной железы являются скелетные мышцы. Ряд исследований показал, что гормоны щитовидной железы регулируют состав тяжелых цепей миозина, миогенез, скорость сокращения и расслабления, функцию скелетных мышц, энергетический обмен [5]. Гипотиреоз и тиреотоксикоз вызывают снижение мышечной массы и ее функции, которые улучшаются после нормализации уровня гормонов щитовидной железы на фоне терапии этих дисфункций [6]. По мнению L.J. Greenlund и соавт. (2008), субклиническая дисфункция щитовидной железы также может влиять на мышечную массу и мышечную функцию [7]. L. Chen и соавт. (2021) обнаружили, что уровни Т3 положительно связаны с мышечной массой у женщин с эутиреозом и СД2 [8]. L. Chen и Y. Hu (2020) доказали, что поддержание уровня свободного тироксина в сыворотке крови (FT4) в диапазоне нормы связано с лучшей силой хвата кисти рук у пожилых мужчин с эутиреозом [9]. В когортном исследовании с участием 198 069 участников с эутиреозом было показано, что у мужчин с эутиреозом уровни FT4 показывают обратную корреляцию с низкой мышечной массой [10].

Доказано участие гормонов щитовидной железы – свободного трийодтиронина (FT3), FT4, а также их

соотношения FT3/FT4 и тиреотропного гормона (ТТГ) в работе скелетных мышц [11]. Т4 трансформируется в Т3 под действием дейодиназы 2 в скелетных мышцах, Т3 играет важную роль в регуляции экспрессии генов в ядре клетки. Соотношение FT3/FT4 представляет собой степень трансформации Т4 в Т3, которая зависит от активности дейодиназы и может коррелировать с мышечной функцией и работоспособностью [12]. Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с сахарным диабетом и эутиреозом снижено соотношение FT3/FT4 [13].

Однако вышеуказанные исследования взаимосвязь тиреоидных гормонов одновременно с мышечными массой, силой, функцией не изучали [8–10]. Исследования данных параметров у пациентов с СД2 и эутиреозом отсутствуют.

ЦЕЛЬ

Изучить взаимосвязь показателей функции щитовидной железы (FT3, FT4, FT3/FT4 и ТТГ) и параметров, характеризующих саркопению (мышечные масса и сила, физическая работоспособность) у пациентов с СД2 и эутиреозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 312 больных СД2 пожилого возраста в состоянии эутиреоза, давших добровольное информированное письменное согласие на участие. *Критерии исключения:* острые осложнения сахарного диабета; острые соматические заболевания; заболевания щитовидной железы в анамнезе или использование лекарственных препаратов, которые могут влиять на функцию щитовидной железы (например, литий и амиодарон); текущий или предшествующий исследованию в течение 6 месяцев прием препаратов, которые могут непосредственно изменять мышечную массу или влиять на состав тела (например, кортикостероиды и диуретики); злокачественные новообразования; психические заболевания; тяжелые заболевания печени (цирроз печени или активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаратаминотрансферазы (АСАТ) в сыворотке крови более 120 ЕД/л); заболевание почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73м².

Участников исследования распределили на две группы: первая группа – пациенты с СД2 без саркопении и вторая группа – больные СД2 и саркопенией.

У обследуемых проводились сбор жалоб, анамнеза, наличия вредных привычек (курение: ежедневно или несколько раз в неделю; употребление алкоголя: еженедельно

или несколько раз в месяц); антропометрических данных (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)); измерение артериального давления; определение в сыворотке крови глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина и С пептида натощак, уровней свободного Т3 (FT3), свободного Т4 (FT4), ТТГ, соотношения FT3/FT4, креатинина сыворотки общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) на автоматическом анализаторе Beckman CX4CE. Рассчитывались индекс резистентности к инсулину (НОМА-IR) по формуле: инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5 [14], расчетная скорость клубочковой фильтрации, (рСКФ мл/мин/1,73 м²) [15]. Уровни ТТГ, FT3 и FT4 в сыворотке исследовали с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа (хемилюминесцентный иммуноанализатор ADVIA Centaur, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Эрланген, Германия). Эутиреоз диагностировался при референсных показателях FT3 (2,30–6,30 пмоль/л), FT4 (10,3–24,5 пмоль/л), ТТГ (0,350–5,5 мкМЕ/л).

Композиционный состав тела изучали с помощью биоимпедансного анализа на аппарате ABC-02 («Медасс», Россия). Определяли следующие параметры: доля жировой массы (% ЖМ), индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы (ИАСММ). Диагностическим критерием низкой мышечной массы принимали снижение ИАСММ менее 7,0 кг/м² у мужчин и менее 5,5 кг/м² у женщин [16]. Мышечная сила рук определялась с помощью кистевого динамометра ДК-50 (Россия), критерием низкой мышечной силы являлись показатели менее 16,0 кг для женщин и менее 27,0 кг для мужчин [16]. Для оценки физической активности (функции) использовалась скорость ходьбы на расстояние 4 метра, низкой считалась скорость ходьбы менее 0,8 м/с. Диагноз саркопении ставился согласно рекомендациям EWGSOP2 [16].

Статистический анализ. Непрерывные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (M ± SD), категориальные – как частота (%). Оценку статистической значимости различий непрерывных переменных проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA, а категориальных – с помощью критерия хи-квадрат. Чтобы изучить корреляцию между функцией щитовидной железы и мышечной массой, мышечной силой и физической работоспособностью, были рассчитаны скорректированные отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) с использованием моделей бинарной логистической регрессии. Несколько моделей были созданы с независимыми переменными для бинарного логистического регрессионного анализа: модель 1 – нескорректированная; модель 2 – с поправкой на возраст, пол, курение и употребление алкоголя, длительность СД2, артериальную гипертензию и уровень HbA1c; модель 3 – скорректированная с учетом возраста, пола, курения и употребления алкоголя, длительности СД2, артериальной гипертензии, уровня HbA1c, рСКФ, уровня ТГ, уровня ХС-ЛПВП и процентного содержания жира в организме. Для выполнения анализа статистических данных использовали программу SPSS 21.0 (IBM, США). p < 0,05 принимали в качестве критерия статистической значимости.

Показатель	I группа N=228 (73,1%)	II группа N=84 (26,9%)	P
Женщины, n (%)	105 (46,50%)	35 (41,7%)	0,490
Возраст (M ± SD), лет	63,33 ± 2,85	67,42 ± 2,05	<0,001
ИМТ (M ± SD), кг/м ²	27,12 ± 4,02	23,59 ± 2,82	<0,001
Длительность СД2 (M ± SD), лет	11,09 ± 7,89	15,81 ± 9,79	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	111 (48,7%)	50 (59,5%)	0,089
Курение, n (%)	47 (20,6%)	14 (16,7%)	0,436
Употребление алкоголя, n (%)	52 (22,8%)	19 (22,6%)	0,972
С пептид натощак (M ± SD), нг/мл	1,43 ± 0,81	1,17 ± 0,91	0,012
Инсулин натощак (M ± SD), мкМЕ/мл	16,08 ± 16,29	18,03 ± 27,89	0,464
Глюкоза в крови натощак (M ± SD), ммоль/л	7,71 ± 2,19	8,05 ± 3,06	0,271
HbA1c (M ± SD), %	8,29 ± 1,81	8,71 ± 1,83	0,169
НОМА-IR (M ± SD)	5,59 ± 6,03	5,95 ± 8,28	0,649
ОХ (M ± SD), ммоль/л	4,76 ± 3,62	4,45 ± 1,44	0,441
ТГ (M ± SD), ммоль/л	2,04 ± 2,09	1,57 ± 1,19	0,015
ЛПВП (M ± SD), ммоль/л	1,08 ± 0,27	1,19 ± 0,29	0,007
ЛПНП (M ± SD), ммоль/л	2,57 ± 0,78	2,48 ± 0,89	0,371
рСКФ (M ± SD), мл/мин/1,73 м ²	91,18 ± 22,59	85,11 ± 24,38	0,041
ОТ/ОБ (M ± SD)	1,19 ± 0,21	1,12 ± 0,23	0,013
Доля жировой массы (M ± SD), %	31,00 ± 6,66	31,45 ± 6,69	0,611
ИАСММ (M ± SD), кг/м ²	6,71 ± 1,01	5,67 ± 0,91	<0,001
FT3 (M ± SD), пмоль/л	4,87 ± 0,55	4,68 ± 0,59	0,008
FT4 (M ± SD), пмоль/л	14,74 ± 2,50	15,38 ± 2,40	0,044
FT3/FT4	0,34 ± 0,07	0,31 ± 0,08	0,001
ТТГ (M ± SD), мкМЕ/мл	1,71 ± 1,02	1,59 ± 1,01	0,271
Низкая мышечная масса (n, %)	52 (22,8%)	84 (100%)	<0,001
Низкая мышечная сила (n, %)	33 (14,5%)	44 (52,4%)	<0,001
Низкая скорость ходьбы (n, %)	75 (32,9%)	76 (90,5%)	<0,001

Примечания: p – значимость различий между группами.

Таблица 1. Характеристика участников I и II групп
Table 1. Characteristics of participants in groups I and II

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 отражены лабораторные и клинические показатели 312 участников исследования. Распространенность саркопении составила 26,9% (женщины: 25,0%, мужчины: 28,5%). Средний возраст участников исследования был 65,39 ± 2,28 года, а средняя длительность СД2 – 12,37 ± 8,70 года. В отличие от участников в I группе, во II группе пациенты были значительно старше (p<0,001), с большей продолжительностью СД2 и имели более низкие уровни С пептида натощак (p=0,012) и ТГ (p=0,014), рСКФ (p=0,041), соотношение ОТ к ОБ (ОТ/ОБ) (p=0,013), ИАСММ (p<0,001), уровни FT3 (p=0,008) и FT3/FT4 (p=0,001), а также больший процент низких мышечных сил, массы, скорости ходьбы (p=<0,001); кроме того, у них были более высокие уровни ЛПВП (p= 0,008) и FT4 (p=0,044). Достоверных различий между двумя группами по остальным показателям не обнаружено.

Для изучения факторов риска, способствующих развитию саркопении, был проведен бинарный логистический регрессионный анализ. В модели 2 с поправкой на возраст, пол, курение и употребление алкоголя, продолжительность СД, гипертензию, уровень HbA1c обнаружена взаимосвязь высококонормального уровня FT3 (ОШ = 0,562, 95% ДИ: 0,342–0,922, p = 0,023) и низкоконормального уровня FT4 (ОШ = 1,123, 95% ДИ: 1,008–1,252, p = 0,035) с саркопенией при увеличении на 1 пмоль/л каждого гормона. Кроме того, более высокое соотношение FT3/FT4 также было связано со сниженным риском саркопении (ОШ = 0,926, 95% ДИ: 0,883–0,970, p = 0,001) при увеличении на 0,01 ед. Однако

Независимая переменная	Модель 1		Модель 2		Модель 3	
	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P
FT3, на 1 пмоль/л	0,561 (0,352–0,869)	0,010	0,559 (0,341–0,921)	0,023	0,522 (0,312–0,897)	0,019
FT4, на 1 пмоль/л	1,111 (1,004–1,231)	0,046	1,123 (1,007–1,249)	0,035	1,126 (1,006–1,261)	0,034
FT3/FT4, на 0,01 ед.	0,929 (0,891–0,969)	0,001	0,927 (0,879–0,970)	0,001	0,921 (0,881–0,971)	0,001
ТТГ, на 1 мкМЕ /мл	0,859 (0,661–1,127)	0,268	0,902 (0,691–1,184)	0,455	0,901 (0,679–1,191)	0,469

Таблица 2. Логистический регрессионный анализ гормонов щитовидной железы и саркопении

Table 2. Logistic regression analysis of thyroid hormones and sarcopenia

статистической разницы между наличием саркопении и концентрацией ТТГ обнаружено не было (ОШ = 0,901, 95% ДИ: 0,686–1,183, $p = 0,455$). Модель 3 после дальнейшей поправки на рСКФ, ТГ, ЛПВП и долю жировой массы показала, что высоконормальный уровень FT3 (ОШ = 0,522, 95% ДИ: 0,304–0,895, $p = 0,018$) и низконормальный уровень FT4 (ОШ = 1,126, 95% ДИ: 1,009–1,258, $p = 0,034$) по-прежнему снижали ОШ для саркопении при увеличении каждого гормона на 1 пмоль/л. Более высокое отношение FT3/FT4 было достоверно связано со снижением ОШ для саркопении (ОШ = 0,923, 95% ДИ: 0,879–0,969, $p = 0,001$) при увеличении на 0,01 единицы (таблица 2). Однако участия ТТГ в развитии саркопении не было обнаружено даже после корректировки всех сопутствующих факторов в модели 3 (ОШ = 0,901, 95% ДИ: 0,679–1,197, $p = 0,473$).

Проведен анализ взаимосвязи концентрации гормонов щитовидной железы в сыворотке крови и компонентов саркопении (мышечная сила, масса, функция). После поправки на возраст, пол, курение, употребление алкоголя, продолжительность СД, артериальную гипертензию и уровень HbA1c в модели 2 уровень FT3 был положительно связан с мышечной силой (ОШ = 0,476, 95% ДИ: 0,284–0,796, $p = 0,005$) и физической работоспособностью (ОШ = 0,474, 95% ДИ: 0,292–0,770, $p = 0,003$) с каждым увеличением на 1 единицу, в то время как уровень FT4 был обратно связан с мышечной массой (ОШ = 1,110, 95% ДИ: 1,004–1,226, $p = 0,041$) с каждым увеличением на 1 единицу (таблица 3). Кроме того, соотношение FT3/FT4 продемонстрировало положительную корреляцию с мышечной массой (ОШ = 0,944, 95% ДИ: 0,906–0,983, $p = 0,006$), мышечной силой (ОШ = 0,938, 95% ДИ: 0,895–0,984, $p = 0,008$) и скоростью ходьбы (ОШ = 0,931, 95% ДИ: 0,892–0,971, $p = 0,001$) с каждым увеличением на 0,01 единицы. Однако уровень ТТГ не был связан с мышечной массой (ОШ = 0,902, 95% ДИ: 0,705–1,156, $p = 0,416$), мышечной силой (ОШ = 0,770, 95% ДИ: 0,573–1,033, $p = 0,081$) и скоростью ходьбы (ОШ = 0,853, 95% ДИ: 0,660–1,101, $p = 0,222$) с увеличением на 1 мкМЕ/мл. При дальнейшей корректировке уровней рСКФ, ТГ, ХС-ЛПВП и процентного содержания телесного жира в модели 3 уровень FT3 оставался положительно связанным с мышечной силой (ОШ = 0,525, 95% ДИ: 0,305–0,902, $p = 0,020$) и скоростью ходьбы (ОШ = 0,443, 95% ДИ: 0,259–0,758, $p = 0,003$), а уровень FT4 был обратно связан с мышечной массой (ОШ = 1,114, 95% ДИ: 1,009–1,232, $p = 0,036$), тогда как FT3/FT4 был положительно связан со всеми тремя компонентами: мышечной массой (ОШ = 0,943, 95% ДИ: 0,905–0,981, $p =$

0,006), мышечной силой (ОШ = 0,945, 95% ДИ: 0,901–0,992, $p = 0,021$) и скоростью ходьбы (ОШ = 0,934, 95% ДИ: 0,894–0,975, $p = 0,002$) с каждым увеличением на 0,01 единицы. После корректировки всех возможных факторов статистически значимой связи между концентрацией ТТГ и мышечной массой (ОШ = 0,903, 95% ДИ: 0,703–1,162, $p = 0,429$), мышечной силой (ОШ = 0,746, 95% ДИ: 0,548–1,015, $p = 0,062$) и скоростью ходьбы (ОШ = 0,835, 95% ДИ: 0,639–1,091, $p = 0,186$) с увеличением на 1 мкМЕ/мл обнаружено не было.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали связи между саркопенией и показателями функции щитовидной железы (FT3, FT4, ТТГ) у пациентов с СД2 в состоянии эутиреоза. Результаты показали, что у участников исследования с более высоким соотношением FT3/FT4 наблюдались более низкая распространенность саркопении ($p=0,001$), более высокая мышечная масса, а также лучшие мышечная сила и скорость ходьбы ($p<0,05$) после корректировки ряда потенциально влияющих факторов. Более высокие уровни FT3, а также более низкие уровни FT4 были связаны с низкой распространенностью саркопении ($p<0,05$). При анализе взаимосвязи саркопении с показателями функции щитовидной железы обнаружено, что более высокий уровень FT3 был положительно связан с мышечной силой ($p<0,05$) и физической работоспособностью ($p<0,05$), но не с мышечной массой, в то время как более высокий уровень FT4 был отрицательно связан с мышечной массой ($p<0,05$), но не со скоростью ходьбы или мышечной силой после корректировки ряда потенциально влияющих факторов у пациентов с СД2 и эутиреозом.

Гормоны щитовидной железы активно участвуют в физиологических функциях скелетных мышц, таких как сократительная, миогенез и регенерация [17]. Кроме того, многочисленные работы показали, что уровни гормонов щитовидной железы связаны с увеличением мышечной массы или мышечной силы у участников с эутиреозом [8–10, 18, 19]. Y. Sheng и соавт. (2019) показали положительную связь между уровнями FT3 и физической активностью у пожилых участников с эутиреозом [18]. Однако С. Szlejf и соавт. (2020) обнаружили, что у взрослых среднего возраста и старше уровень FT3, находящийся в пределах нормы, имеет отрицательную связь с их мышечной массой [19]. Кроме того, А. W. van den Beld и соавт. (2005) после четырехлетнего исследования пришли к выводу, что высоконормальный уровень FT4 связан с более высоким риском четырехлетней смертности [20]. В целом результаты исследований противоречивы. Мы считаем, что различия в результатах могут объясняться разницей в дизайне исследований. Например, одни участники исследований были самостоятельно проживающими [10, 18, 20], тогда как другие находились на стационарном лечении с различной степенью тяжести заболевания [8, 9]. Известно, что уровень FT3 часто снижен у истощенных или ослабленных пациентов, что является синдромом нетиреоидного заболевания [21]. Кроме того, многочисленные результаты исследований показали, что нарушение функции щитовидной железы может увеличить риск саркопении и СД2, а низконормальный уровень гормонов щитовидной железы связан с инсулинорезистентностью и повышенным уровнем глюкозы в крови [22, 23]. Гормоны щитовидной железы регулируют углеводный обмен,

Независимая переменная	Модель 1		Модель 2		Модель 3	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Мышечная масса						
FT3, на 1 пмоль/л	0,701 (0,472–1,044)	0,078	0,675 (0,432–1,051)	0,068	0,662 (0,420–1,061)	0,079
FT4, на 1 пмоль/л	1,091 (0,989–1,189)	0,067	1,110 (1,003–1,232)	0,042	1,115 (1,011–1,229)	0,035
FT3/FT4, за 0,01 ед.	0,952 (0,919–0,991)	0,008	0,939 (0,905–0,979)	0,005	0,939 (0,911–0,979)	0,007
ТТГ, на 1 мкМЕ /мл	0,831 (0,649–1,041)	0,112	0,911 (0,711–1,148)	0,421	0,910 (0,706–1,158)	0,431
Мышечная сила						
FT3, на 1 пмоль/л	0,391 (0,236–0,624)	<0,001	0,481 (0,279–0,788)	0,004	0,521 (0,301–0,989)	0,021
FT4, на 1 пмоль/л	1,055 (0,949–1,172)	0,296	1,069 (0,958–1,202)	0,206	1,076 (0,961–1,205)	0,206
FT3/FT4, за 0,01 ед.	0,929 (0,889–0,969)	0,001	0,937 (0,892–0,981)	0,007	0,946 (0,989–0,992)	0,022
ТТГ, на 1 мкМЕ /мл	0,821 (0,623–1,077)	0,152	0,769 (0,572–1,029)	0,081	0,751 (0,547–1,014)	0,063
Скорость ходьбы						
FT3, на 1 пмоль/л	0,372 (0,241–0,575)	<0,001	0,474 (0,292–0,770)	0,003	0,443 (0,259–0,758)	0,003
FT4, на 1 пмоль/л	1,062 (0,970–1,162)	0,193	1,094 (0,989–1,210)	0,081	1,087 (0,980–1,206)	0,115
FT3/FT4, за 0,01 ед.	0,931 (0,889–0,959)	<0,001	0,929 (0,891–0,968)	0,001	0,934 (0,894–0,975)	0,002
ТТГ, на 1 мкМЕ /мл	0,951 (0,762–1,188)	0,628	0,849 (0,658–1,111)	0,222	0,828 (0,641–1,089)	0,192

Таблица 3. Логистический регрессионный анализ гормонов щитовидной железы и компонентов саркопении

Table 3. Logistic regression analysis of thyroid hormones and sarcopenia components

включая всасывание глюкозы, гликогенолиз и глюконеогенез [22]. Следовательно, существуют различия в уровнях гормонов щитовидной железы между пациентами с СД2 и без него. Причинно-следственная связь между функцией щитовидной железы и саркопенией остается до конца не изученной, поэтому необходимы дополнительные исследования для изучения точного механизма.

В нашем исследовании было выявлено значимо низкое соотношение FT3/FT4 в группе СД2 и саркопении ($p=0,001$). Ряд авторов показывает, что соотношение FT3/FT4 оказывает значительное влияние на функциональное состояние мышц и продолжительность жизни [24, 25]. Так, G. Pasqualetti и соавт. (2018) подтвердили значимую связь между сниженным соотношением FT3/FT4 и синдромами старческой астении и саркопении, а также ухудшением всех доменов комплексной гериатрической оценки и указали значимость соотношения FT3/FT4 как независимого показателя краткосрочной и долгосрочной выживаемости среди госпитализированных пожилых пациентов [24]. S.H. Kong и соавт. (2020) доказали, что повышенное соотношение FT3/FT4 положительно связано с объемом мышечной массы и физической работоспособностью и это соотношение может быть индикатором развития саркопении [25]. Подобные результаты получили R. Ostan и соавт. (2019), сделавшие вывод о том, что снижение соотношения FT3/FT4 связано с нарушением функционального состояния мышц [26]. Для определения наличия причинно-следственной связи между соотношением FT3/FT4 и мышечной функцией Y. Gu и соавт. (2019) провели лонгитюдное исследование, которое показало, что высоконормальные уровни FT3, а также повышенное отношение FT3/FT4 взаимосвязаны с высокой мышечной силой у взрослых среднего и старшего возраста и эутиреозом [27]. Исследование J. Gussekloo и соавт. (2004), которое проводилось в течение четырех лет, показало, что пожилые люди с более высоким соотношением FT3/FT4 имеют более длительную продолжительность жизни [28]. Таким образом, проведенные исследования доказали, что более высокое отношение FT3/FT4 указывает на лучшую мышечную функцию и большую продолжительность жизни.

Патофизиология соотношения FT3/FT4 в отношении мышечной функции изучена не до конца. Известно, что повышенная активность 5'-дейодиназы способствует превращению прогормона T4 в активный T3 в скелетных мышцах [29]. Активность 5'-дейодиназы снижается с возрастом, что приводит к уменьшению трансформации T4 в T3 и снижению уровня T3 в сыворотке [24]. Масса скелетных мышц и активность йодтиронин-дейодиназ также уменьшаются с возрастом,

что может свидетельствовать об участии йодтиронин-дейодиназ в метаболизме скелетных мышц. По данным A. Sindoni и соавт. (2016), T3 может влиять на пролиферацию и регенерацию мышечных клеток, таким образом, влияя и на мышечную силу [30]. Основываясь на вышеуказанных механизмах, низконормальная концентрация FT3, высоконормальная концентрация FT4 и сниженное соотношение FT3/FT4 могут привести к большей распространенности саркопении. Кроме того, избыточный уровень гормонов щитовидной железы может подавлять секрецию гормона роста и снижать уровень инсулиноподобного фактора роста-1 – мощного гормона, влияющего на мышечную массу, функцию и регенерацию мышц [31].

Одним из неожиданных результатов нашего исследования было отсутствие взаимосвязи уровня ТТГ с саркопенией и ее компонентами. В то же время В. J. Kim и соавт. (2018) показали, что высоконормальный уровень ТТГ был связан с увеличением мышечной силы у пожилых мужчин [11]. S.H. Ahn и соавт. (2020) подчеркнули, что уровень ТТГ был в значительной степени связан с силой хвата кисти у корейских мужчин в состоянии эутиреоза [32]. Однако Y. Sheng и соавт. (2019) значимой корреляции между уровнем ТТГ и мышечными массой, силой и функцией у пожилых китайских участников с эутиреозом не обнаружили [18], а Y. Gu и соавт. (2019) сообщили об отсутствии связи между уровнем ТТГ и мышечной силой у людей среднего и старшего возраста в состоянии эутиреоза [27]. Таким образом, в настоящее время существуют разногласия и неопределенность в отношении взаимосвязи между уровнем ТТГ и саркопенией. Мы предполагаем, что возможной причиной может быть влияние активности мышечной йодтирозин-дейодиназы на уровни тиреоидных гормонов, но не на показатели ТТГ. Кроме того, до сих пор неизвестно, имеют ли рецепторы ТТГ в скелетных мышцах какую-либо функциональную ценность. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность саркопении у пациентов с СД2 пожилого возраста в состоянии эутиреоза составляет 26,9% (женщины: 25,0%, мужчины: 28,5%). Повышенное соотношение FT3/FT4 статистически значимо связано со

снижением риска саркопении, высокими мышечными массами, силой и скоростью ходьбы у пациентов с СД2 в состоянии эутиреоза. Низконормальный уровень FT3 в сыворотке и высоко нормальный уровень FT4 в сыворотке являются факторами риска саркопении. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на изучении

механизмов влияния гормонов щитовидной железы, 5'-дейодиназы в развитии саркопении у пациентов с СД2 в состоянии эутиреоза. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huang JX, Liao YF, Li YM. Clinical Features and Microvascular Complications Risk Factors of Early-onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Med Sci*. 2019;39(5):754-758. doi: 10.1007/s11596-019-2102-7
- Bulgakova SV, Chetverikova IS, Treneva EV, Kurmaev DP. Senior asthenia and type 2 diabetes: two related conditions? *Clinical gerontology*. 2022;28(3-4):60-67. (In Russ.). Булгакова С.В., Четверикова И.С., Тренива Е.В., Курмаев Д.П. Старческая астения и сахарный диабет типа 2: два взаимосвязанных состояния? *Клиническая геронтология*. 2022;28(3-4):60-67. doi: 10.26347/1607-2499202203-04060-067
- Purnamasari D, Tetraswi EN, Kartiko GJ, et al. Sarcopenia and Chronic Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Rev Diabet Stud*. 2022;18(3):157-165. doi: 10.1900/RDS.2022.18.157
- Kurmaev DP, Bulgakova SV, Zakharova NO. What is primary: frailty or sarcopenia? *Advances in Gerontology*. 2021;34(6):848-856. (In Russ.). [Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Что первично: старческая астения или саркопения? *Успехи геронтологии*. 2021;34(6):848-856. doi: 10.34922/AE.2021.34.6.005
- Ambrosio R, De Stefano MA, Di Girolamo D, Salvatore D. Thyroid hormone signaling and deiodinase actions in muscle stem/progenitor cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;459:79-83. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.014
- Wang K, Zhang D, Cao G, et al. A Low Free T3 to Free T4 Ratio Is Associated with Sarcopenia in Euthyroid Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2022;2022:2305156. doi: 10.1155/2022/2305156
- Greenlund LJ, Nair KS, Brennan MD. Changes in body composition in women following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism. *Endocr Pract*. 2008;14(8):973-978. doi: 10.4158/EP.14.8.973
- Chen L, Zhang M, Xiang S, et al. Association Between Thyroid Function and Body Composition in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patients: Does Sex Have a Role? *Med Sci Monit*. 2021;27:e927440. doi: 10.12659/MSM.927440
- Chen L, Hu Y. The correlation between serum thyroid hormone levels and hand grip among elderly male Chinese inpatients. *Aging Male*. 2020;23(5):928-933. doi: 10.1080/13685538.2019.1634044
- Park YS, Chang Y, Lee YT, et al. The prospective relationship between low muscle mass and thyroid hormones among 198 069 euthyroid men and women; comparing different definitions of low muscle mass. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13710. doi: 10.1111/ijcp.13710
- Kim BJ, Lee SH, Isaacs CM, et al. Association of Serum TSH With Handgrip Strength in Community-Dwelling Euthyroid Elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3986-3992. doi: 10.1210/jc.2018-01095
- Xiu S, Mu Z, Zhao L, Sun L. Low free triiodothyronine levels are associated with risk of frailty in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Exp Gerontol*. 2020;138:111013. doi: 10.1016/j.exger.2020.111013
- Qin K, Zhang F, Wu Q, et al. Thyroid Hormone Changes in Euthyroid Patients with Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:2533-2540. doi: 10.2147/DMSO.S260039
- Turner RC, Rudenski AS, Matthews DR, et al. Application of structural model of glucose-insulin relations to assess beta-cell function and insulin sensitivity. *Horm Metab Res Suppl*. 1990;24:66-71.
- Kuster N, Cristol JP, Cavalier E, et al. Enzymatic creatinine assays allow estimation of glomerular filtration rate in stages 1 and 2 chronic kidney disease using CKD-EPI equation. *Clin Chim Acta*. 2014;428:89-95. doi: 10.1016/j.cca.2013.11.002
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing*. 2019;48(4):601]. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. https://doi.org/10.1093/ageing/afy169
- Wojcicka A, Bassett JH, Williams GR. Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(7):3979-3986. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.05.005
- Sheng Y, Ma D, Zhou Q, et al. Association of thyroid function with sarcopenia in elderly Chinese euthyroid subjects. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(8):1113-1120. doi: 10.1007/s40520-018-1057-z
- Szlejfc C, Suemoto CK, Janovsky CCPS, et al. Thyroid Function and Sarcopenia: Results from the ELSA-Brasil Study. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(7):1545-1553. doi: 10.1111/jgs.16416
- van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6403-6409. doi: 10.1210/jc.2005-0872
- Li C, Zhao C, Yu Z, et al. Low free triiodothyronine levels are associated with frail phenotype in hospitalized in patients with cirrhosis. *J Postgrad Med*. 2022;134(5):516-523. doi: 10.1080/00325481.2022.2063487
- He J, Lai Y, Yang J, et al. The Relationship Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome and Its Components: A Cross-Sectional Study in a Chinese Population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:661160. doi: 10.3389/fendo.2021.661160
- Falkowski B, Rogowicz-Frontczak A, Grzelka A, et al. Higher free triiodothyronine concentration is associated with lower prevalence of microangiopathic complications and better metabolic control in adult euthyroid people with type 1 diabetes. *Endocrine*. 2018;60(3):458-465. doi: 10.1007/s12020-018-1582-8
- Pasqualetti G, Calsolaro V, Bernardini S, et al. Degree of Peripheral Thyroxine Deiodination, Frailty, and Long-Term Survival in Hospitalized Older Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1867-1876. doi: 10.1210/jc.2017-02149
- Kong SH, Kim JH, Park YJ, et al. Low free T3 to free T4 ratio was associated with low muscle mass and impaired physical performance in community-dwelling aged population. *Osteoporos Int*. 2020;31(3):525-531. doi: 10.1007/s00198-019-05137-w
- Ostan R, Monti D, Mari D, et al. Heterogeneity of Thyroid Function and Impact of Peripheral Thyroxine Deiodination in Centenarians and Semi-Supercentenarians: Association With Functional Status and Mortality. *J Gerontol. A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(6):802-810. doi: 10.1093/gerona/gly194
- Gu Y, Meng G, Wu H, et al. Thyroid Function as a Predictor of Handgrip Strength Among Middle-Aged and Older Euthyroid Adults: The TCLSIH Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(10):1236-1241. doi: 10.1016/j.jamda.2019.06.014
- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004;292(21):2591-2599. doi: 10.1001/jama.292.21.2591
- Dentice M, Salvatore D. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *J Endocrinol*. 2011;209(3):273-282. doi: 10.1530/JOE-11-0002
- Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, et al. Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(4):499-519. doi: 10.1007/s11154-016-9357-0
- Song YH, Song JL, Delafontaine P, Godard MP. The therapeutic potential of IGF-I in skeletal muscle repair. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(6):310-319. doi: 10.1016/j.tem.2013.03.004
- Ahn SH, Seo DH, Cho Y, et al. Different Relationships Between Thyrotropin and Muscle Strength According to Sex and Age in Euthyroid Koreans (The 6th Korea National Health and Nutritional Examination Survey 2014-2015). *Thyroid*. 2020;30(12):1710-1717. doi: 10.1089/thy.2019.0601