



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
ВТОРА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УС „Ендокринология и болести на обмяната“

Д-р Гергана Тошева Маринова

**ТЕЛЕСЕН СЪСТАВ, БИОХИМИЧНИ
ПОКАЗАТЕЛИ, СИЛА НА ЗАХВАТ И СКОРОСТ НА
ХОДЕНЕ ПРИ ЖЕНИ С ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
„доктор“

Научна специалност: „Ендокринология“

Научен ръководител:

Доц. д-р Мира Валентинова Сидерова, дм

Варна, 2025

Дисертационният труд съдържа общо 150 страници, онагледени с 38 таблици и 53 фигури. Библиографията съдържа 325 литературни източника, от тях 13 на кирилица и 312 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрен съвет към Втора катедра по вътрешни болести, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Научно жури:

Външни членове:

Доц. д-р Боян Иванов Нончев, д.м., УМБАЛ „Каспела“, МУ Пловдив

Доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, д.м.н., УМБАЛ „Александровска“, МУ-София

Доц. д-р Катя Николова Тодорова, д.м - УМБАЛ „Г. Странски“, МУ- Плевен

Вътрешни членове:

Проф. д-р Кирил Христов Христозов, д.м., УМБАЛ „Св.Марина“, МУ-Варна

Доц. д-р Цветослав Антонов Георгиев, д.м., УМБАЛ „Св.Марина“, МУ-Варна

Резервни членове:

Доц. д-р Лъчезар Боянов Лозанов, д.м., Аджибадем Сити Клиник“ - УМБАЛ Токуда

Доц. д-р Соня Василева Галчева, д.м., УМБАЛ „Св.Марина“, МУ-Варна

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 20.03.2025 г. от..... на открито заседание на Научното жури във виртуалната зала на електронната платформа Webex към Медицински университет – Варна .

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ-Варна и са публикувани на интернет страницата на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	3
I. Увод.....	5
II. Цел и задачи.....	7
III. Материали и методи.....	8
IV. Резултати.....	14
1. Резултати по задача 1: Съпоставяне на антропометричните и биохимични параметри между жени с хипертиреозидизъм и здрави контроли.....	14
2. Резултати по задача 2: сравнение на телесния състав между група А и група Б.....	20
3. Резултати по задача 3: Сравнение на силата на захват, ASMI (ASM/m ²) и скоростта на ходене (диагностични компоненти за саркопения) между жени с хипертиреозидизъм и здрави контроли.....	24
4. Резултати по задача 4: Зависимости между антропометричните показатели и телесния състав, както и между антропометричните показатели и диагностичните критерии за саркопения- ASMI, силата на захват и скоростта на ходене.....	28
5. Резултати по задача 5: Да се потърси връзка между хормоналните и биохимични показатели и телесния състав, както и между хормоналните и биохимични показатели и диагностичните компоненти за саркопения - сила на захват, скелетно-мускулна маса на крайниците/м ² и скорост на ходене.....	38
6. Резултати по задача 6: Да се установи рискът за развитие на вторична саркопения, да се определи честотата ѝ сред изследваните лица и праговата възраст, над която вероятността за вторична саркопения нараства.....	46
7. Резултати по задача 7: да се потърсят корелационни зависимости между антропометричните, хормонални и биохимични показатели, от една страна, и диагностичните компоненти за саркопения- ASMI, сила на захват и скорост на ходене- от друга, сред засегнатите от саркопения лица.....	48
8. Резултати по задача 8: Съпоставка и откриване на корелационни зависимости между изследваните параметри сред жените с хипертиреозидизъм, спрямо тези с хипертиреозидизъм и установена саркопения.....	50
9. Допълнителни резултати: корелационни анализи на засегнатите от тиреотоксикоза и саркопения лица (подгрупа A2).....	55
V. Обсъждане.....	58
VI. Изводи.....	73
VII. Заключение.....	75
VIII. Приноси.....	76
IX. Публикации, свързани с дисертационния труд.....	77
Благодарности.....	78

Използвани съкращения

Алб	албумин
АТФ	аденозинтрифосфат
БМТ	бяла мастна тъкан
ВМТ	висцерална мастна тъкан
ИТМ	индекс на телесна маса
КМТ	кафява мастна тъкан
КТ	компютърна томография
КФК	креатинфосфокиназа
МТ	мастна тъкан
ПМТ	подкожна мастна тъкан
СМ	скелетна мускулатура
СММ	скелетно-мускулна маса
СЗО	Световната Здравна Организация
ТХ	тиреоидни хормони
ЯМР	ядрено-магнитен резонанс
25(ОН)Д ₃	25-хидрокс витамин Д ₃
ASMI	appendicular skeletal muscle mass index (индекс за мускулната маса на крайниците)
BIA	анализ чрез биоелектричен импеданс (bioelectrical impedance analysis)
DXA	двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия
ESPEN	The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FT3	свободен трийодтиронин
FT4	свободен тироксин
HDLc	high-density lipoprotein cholesterol
LDL-c	low-density lipoprotein cholesterol
mRNA	информационна РНК (messenger RNA)
TPO Ab	тиреопероксидазни антитела
TR	рецептори за тиреоидни хормони
TRAb	TSH-рецепторни антитела
TSH	тирео-стимулиращ хормон
VDR	витамин Д рецептор

I. Увод

Хипертиреоидизмът е състояние, характеризиращо се с повишена продукция на тиреоидни хормони и увеличаване на нивото им в кръвното русло. Най-честите причини са Базедова болест, токсична полинодозна струма и единичен токсичен аденом. Независимо от причината за хипертиреоидизма, той е разпространен по-често сред жените, отколкото сред мъжете (*Meng Z et al., 2015*). Фактът, че най-често засяга населението в трудоспособна възраст, допълнително налага своевременно диагностициране и адекватно терапевтично поведение.

Щитовидните хормони са важни за нормалното функциониране на целия организъм, като излишъкът им предизвиква катаболно състояние, характеризиращо се с повишен енергиен разход, нарастване на основната обмяна, повишена липолиза, разграждане на костен матрикс и повишен метаболизъм на протеини (*Riis AL et al., 2005*). Около 80% от засегнатите проявяват симптоми на астено-адинамия, сърцебиене, дистален тремор, отслабване на телло и мускулна слабост (*Bousquet-Santos K et al., 2006*).

Интерес представляват промените в телесния състав, предизвикани от хипертиреоидизма и произтичащото от него, в повечето случаи, отслабване на телло. Все повече се набляга на оптималното съотношение на тъканите за здравето на индивида. В литературата са налични ограничени и разнопосочни данни за промените в телесния състав при излишък на тиреоидни хормони. Това ни подтикна към изследването му при новодиагностициран хипертиреоидизъм, като резултатите ни биха допринесли за натрупването на информация в тази област.

Някои колективи наблюдават, че редуцията на телло и промените в телесния състав се дължат основно на намаляване на мастната тъкан, като тя е и първата, която се покачва след достигането на еутиреоидизъм (*Greenlund LJ et al, 2008*). В други студии се докладва за първоначално и по-значимо засегане на чистата немастна телесна маса (основно мускулна), а на телесните мазнини - в по-слаба степен (*Dutta P et al., 2012*).

Мускулатурата е таргетен орган за тиреоидните хормони, което се демонстрира и чрез миопатните симптоми, срещащи се между 50 и 62% сред лицата с хипертиреоидизъм (*Duyff RF et al., 2000*). Засегнати са както проксималните, така и дисталните части на скелетната мускулатура (*Olson BR et al., 1991*), като обективно функционалното ѝ засягане в условията на хипертиреоидизъм чрез измерване силата на захват е оценено за първи път през 2015 г. от Erkol İnal и съавт. (*Erkol İnal E et al., 2015*).

Силата на захват е изследване, което набира широка популярност в много области на медицината. То отразява не само физическия капацитет на индивида, но е и маркер за цялостното му здравословно състояние. Намаляването на силата на захват се свързва с опасни падания, по-дълъг болничен престой, влошено качество на живот и по-висока смъртност (*Prasitsiriphon O et Pothisiri W, 2018*). Предлага се като биомаркер за определяне на риска от инвалидизация и влошаване в качеството на живот с много по-добра предиктивна стойност спрямо хронологичната възраст. Все по-често изследването на силата на захват се препоръчва в различни области на медицината за стратифициране на риска от сърдечно-съдова смъртност, проследяване на ефекта от терапевтичното поведение, както и предиктор за изхода от заболяването (*Leong DP et al., 2015*).

Намалената сила на захват е един от диагностичните компоненти за саркопения и слабостта, свързана със стареенето. Въпреки, че е лесно приложимо изследване, публикациите, отразяващи силата на захват сред хипертиреоидни лица са ограничени на брой.

Друг показател за функционалното състояние на мускулатурата и за физическия капацитет е скоростта на ходене. Тя е важен индикатор за здравословното състояние, като забавената скорост на ходене се асоциира с повишена индвалидизация, затруднение в извършването на ежедневните дейности, влошено качество на живот, както и повишени разходи в здравеопазването (*Bano A et al., 2016*). Скоростта на ходене е изследване, препоръчвано от Европейската работна група по саркопения (EWGSOP2) с цел обективизиране на физическото представяне на засегнатите, като забавената скорост определя саркопенията като тежка (*Cruz-Jentoft AJ et al., 2019*). Проучванията на количествените промени, както и на функционалното състояние на мускулатурата при тиреоидна дисфункция са ограничени (*Bano A et al., 2016*). Интерес представлява фактът, дали тези промени са идентични със саркопеничните изменения.

Саркопенията е заболяване, което засяга различни количествени и качествени аспекти от мускулатурата и набирането на данни за него е в своята зора. Важността на проблема се крие в повишения риск от инвалидизация, неблагоприятни здравни последиствия и смъртност. Докато има ясна дефиниция на понятието „първична саркопения“, то липсва яснота по въпроса кои заболявания могат да доведат до развитието на вторична саркопения.

Ограничен брой студии посочват хипертиреоидизма като вероятен фактор за по-ранно развитие на вторична саркопения сред засегнатите. Липсата на достатъчно информация в литературните източници за връзката между тези два болестни процеса, стимулира нашето научно търсене в тази посока.

II. Цел и задачи

1. Цел

Целта на научното изследване е да оцени връзката на хипертиреозидизма при жени с телесния състав, силата на захват и скоростта на ходене (диагностични компоненти за саркопения), както и с някои биохимични показатели (витамин Д, креатинин, креатинфосфокиназа, албумин).

2. Задачи

За изпълнението на тази цел си поставихме следните задачи:

1. Да се съпоставят антропометричните и биохимични параметри между жени с хипертиреозидизъм и здрави контроли.
2. Да се съпостави телесният състав на двете групи (здрави контроли и жени с хипертиреозидизъм).
3. Да се сравнят силата на захват, скелетно-мускулна маса на крайниците (ASM/m^2 , $ASMI$) и скоростта на ходене при жени с хипертиреозидизъм и здрави контроли.
4. Да се потърси зависимост между антропометричните показатели и телесния състав, както и между антропометричните показатели и диагностичните критерии за саркопения- $ASMI$, силата на захват и скоростта на ходене.
5. Да се потърси връзка между хормоналните и биохимични показатели, и телесния състав, както и между хормоналните и биохимични показатели и диагностичните компоненти на саркопения- силата на захват, скелетно-мускулна маса на крайниците/ m^2 и скоростта на ходене.
6. Да се установи рискът за развитие на вторична саркопения, да се определи честотата й сред изследваните лица и праговата възраст, над която рискът за вторична саркопения нараства.
7. Сред лицата с идентифицирана саркопения, да се потърсят корелационни зависимости между антропометричните, хормонални и биохимични показатели, от една страна, и диагностичните компоненти за саркопения- $ASMI$, сила на захват и скоростта на ходене- от друга.
8. Съпоставка и търсене на корелационни зависимости между изследваните параметри сред жените с хипертиреозидизъм, спрямо тези с хипертиреозидизъм и установена саркопения.

III. Материали и методи

1. Дизайн на проучването

Проведе се срезово проучване, тип „случай-контрола“ сред пълнолетни жени. Подборът и изследването на участниците се осъществи в амбулаторни условия, в периода 2020-2022 година, което съвпадна с пандемията от Коронавирус.

Набирането на пациенти започна след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания на МУ-Варна от 19.12.19г., протокол №89.

Изследвахме общо 90 жени, разделени на 2 групи- 45 от тях, засегнати от хипертиреозидизъм (група А), а останалите 45 - без данни за тиреоидна патология, служещи за контролна група (група Б).

Допълнително за провеждане на поданализ, група А е разделена на 2 подгрупи- подгрупа А1 (жени с хипертиреозидизъм, без саркопения), и подгрупа А2 (жени с хипертиреозидизъм, със саркопения).

2. Критерии за подбор на участниците в проучването

Селекцията на участниците се осъществи след стриктен подбор на жени отговарящи на конкретни включващи и изключващи критерии.

2.1. Включващи критерии:

- женски пол;
- лица над 18 годишна възраст;
- новодиагностициран хипертиреозидизъм (Базедова болест, единичен токсичен нодул, токсична полинодозна струма) с давност на симптомите не по-голяма от 6 месеца;
- да не са провеждали до момента терапия за тиреоидно заболяване;
- контролите са сходни по пол и възраст, без данни за настояща или предходна тиреоидна дисфункция с отрицателни тиреоидни антитела.

2.2. Изключващи критерии:

Изключващи критерии за участие в проучването са: липсата на информирано съгласие от страна на пациента; психични нарушения, частична или пълна имобилизация, скорошни операции на крайниците (по-малко от 1 година), скорошна употреба (минимум 3 месеца) на лекарства с действие върху имунната или мускулна система (противовирусни медикаменти, ваксини, кортикостероиди, статини, полови и растежни хормони), болести (остри и хронични вирусни хепатити, цироза, туберкулоза, ХИВ, захарен диабет, хронично бъбречно заболяване, сърдечна недостатъчност, ХОББ, ревматоидни заболявания, анорексия и маразм, карциноми, бариатрична хирургия, синдром на Кушинг, хипогонадизъм), бременни, родилки до 12 месеца след раждане, както и лактиращи жени.

3. Методи

При първоначалната визита се проведе медицински преглед, включващ анамнестични данни за налични оплаквания, давност на симптоматиката, придружаващата патология, прием на медикаменти, рискови фактори и фамилна анамнеза.

3.1. Антропометрични методи

Измерването на ръста (см) беше извършено при изправен стоеж с плътен допир на глава и останалите дорзални повърхности на тялото към стената чрез статичен, закрепен към нея ръстомер.

Теглото (кг) бе измерено чрез апарат Tanita BC-545N Body Composition Analyzer. Същият е използван и определянето на различните компоненти на телесния състав чрез био-импедансен анализ (БИА).

Индексът на телесна маса (ИТМ) се изчисли въз-основа на възприетата формула:

$$\text{ИТМ (кг/м}^2\text{)} = \text{тегло (кг)} / \text{ръст}^2 \text{ (м}^2\text{)}.$$

За обиколките на талията и ханша (см) бе използван неразтеглив сантиметър с точност до 0,1см. Измерването е извършено в края на експириума, по средата между долния ръб на Х-то ребро и горната граница на илиачната кост.

3.2. Физикални методи

3.2.1. Оценка на мускулна сила

За определяне на мускулната сила извършихме измерване на силата на захват (в килограми) с помощта на портативен ергономичен ръчен динамометър, модел Е19.5503. Пациентът е позициониран в седнало положение с аддукция на рамото, флексия на предмишницата в лакетната става на 90 градуса, неутрална позиция на предмишницата и китката. Изследваният се инструктира да стиска с максимална сила уреда по 3 пъти за всяка ръка с почивка от 30 секунди между опитите. Като показател се отчита измерената максимална абсолютна стойност (фигура 1).



Фигура 1. Измерване на силата на захват

3.2.2. Оценка на физическия капацитет

За оценка на физическия капацитет, съгласно препоръките на EWGSOP2, използвахме скоростта на ходене (м/сек), като се отмери времето за изминаване на 4 метрова дистанция с нормален ход.

3.3. Оценка на телесния състав



За оценка на телесния състав използвахме портативен апарат, достъпен в амбулаторни условия - уред за биоелектрическият импеданс анализ Tanita BC-545N.

Изследването се извършва съгласно препоръките на ESPEN- сутрин на гладно, без прием на течности и кафе, без предходно физическо натоварване. Пациентът е в изправена позиция с боси стъпала, поставени на долните 2 електрода и ръце, сгънати на 90 градуса в лакътната става, обхващащи другите 2 електрода плътно с пръсти и длани. Измерването се извърши извън периода на менструално кървене на жените (фигура 2).

Фигура 2. Измерване на телесен състав

3.4. Лабораторна диагностика

Всички хематологични изследвания се проведеха сутрин, след 12-часов нощен глад. Кръв се взе от кубиталната вена на всеки пациент, с последващо центрофугиране и отделяне на серум. Използвани са лабораторни системи на Roche Diagnostics, с апарат Cobas Pro- за биохимични показатели и Cobas 6000- за тиреоидни показатели.

Биохимични показатели:

- креатинин, определен чрез кинетичен метод Jaffe, референтни стойности 58,00 – 96,00 $\mu\text{mol/L}$;
- креатинфосфокиназа- измерена чрез спектрофотометрия; референтни стойности за жени < 170,0 U/L;
- общ белтък- спектрофотометрия/колориметрия, референтни стойности 60,00 – 83,00 g/L;
- албумин- спектрофотометрия/колориметрия, референтни стойности 35,00 – 53,00 g/L;
- ACAT - IFCC методика, референтни стойности < 42,00 U/L

- АЛАТ- IFCC методика, референтни стойности < 42,00 U/L
- общ холестерол (ОХ)- ензимен метод, референтни стойности 3,5 – 5,2 mmol/l
- LDL-холестерол - ензимен метод, референтни стойности <3,34 mmol/l
- HDL-холестерол- ензимен метод, референтни стойности > 1,55 mmol/L
- триглицериди (Тг) 0,60 – 2,20 mmol/L
- кръвна глюкоза- хексокиназен метод, референтни стойности 3,3 – 5,6 mmol/l;
- 25-хидрокс витамин Д (25(ОН)Д) - хемилуминисцентен имуноанализ; референтни стойности 20,6 – 50,00 ng/mL

Хормонални показатели:

За изследване на тиреоидните показатели е използван хемилуминисцентен имуноанализ. Изследвани са:

- тиреостимулиращ хормон (ТСХ/ TSH- thyroid-stimulating hormone): референтни стойности 0,35 – 4,59 mUI/L;
- свободен трийодтиронин (СТ3/ FT3- free triiodothyronine): референтни стойности 3,10 – 6,80 pmol/L;
- свободен тироксин (СТ4/ FT4- free thyroxine): референтни стойности 12,00 – 22,00 pmol/L;
- тиреопероксидазни антитела (thyroid peroxidase antibodies- TPO Ab): референтни стойности <34,0 Iu/mL;
- ТСХ-рецепторни антитела (Thyrotropin Receptor Antibodies- TRAb): референтни стойности (U/mL) <1 отрицателен; 1,1-1,9 граничен; >2,0 положителен.

3.5. Статистически методи

Данните са обработени чрез използване на IBM SPSS Statistics Version 26.0 за Windows 10.

3.5.1. Метод за статистическа групировка на данните

Основният етап на статистическото проучване е статистическата групировка на данните. Това служи за база, която предоставя възможност да се проникне в структурата на изучаваното явление и да се разкрият връзки, зависимости и влияния. В резултат на коректно проведена групировка на данните се получават емпирични разпределения с едномерен, двумерен или многомерен характер.

3.5.2. Описателни (дескриптивни) методи

За оценка на количествените променливи използвахме дескриптивни методи. В зависимост от целта на изследването, приложихме различни дескриптивни методи като за установяване на централни тенденции използвахме средни величини, медиана, за установяване на различия между единиците (средно квадратично отклонение), за

установяване на отклонения от еталонни разпределения (коефициент на асиметрия, коефициент на ексцес).

3.5.3. Проверка на статистически хипотези

За проверка на статистически хипотези издигнахме основна (нулева) хипотеза и алтернативна хипотеза. Проверката на хипотези преминава през следния алгоритъм, който е спазен и в дисертационния труд:

- дефиниране на нулевата хипотеза H_0 и на алтернативната хипотеза H_1 ;
- избор на равнище на значимост α (риск за грешка) или “p-value”;
- избор на подходящ статистически критерий и теоретични разпределение, пряко свързано с формулираната нулева хипотеза;
- Изборът между нулевата и алтернативната хипотеза се свежда до сравнение на възприето еталонно равнище на значимост (риск за грешка α / “p-value”) и изчислено гранично равнище на значимост. Този способ е приложен в дисертационния труд при проверката на статистически хипотези. За статистически значими резултати се считат тези с „p-value” $<0,05$, а за статистически незначими- “p-value” $>0,05$.
- Ако изчисленото въз основа на данни от извадката равнище на значимост е по-малко от възприетото като норма равнище на значимост, се отхвърля нулевата хипотеза и се възприема алтернативната хипотеза, а ако изчисленото равнище на значимост е по-голямо от възприетото като норма равнище на значимост, се възприема основната хипотеза.

За проверка на статистически хипотези използвахме T-test за зависими и независими величини с Levene’s test за равенство на вариациите.

3.5.4. Корелационен анализ

Корелационният анализ представлява статистически метод, който измерва силата и посоката на корелационната връзка между две или повече явления. Основен измерител на теснотата на зависимостта е корелационният коефициент r . Неговата стойност се интерпретира спрямо представената по-долу скала (таблица 1).

Стойност на коефициента на корелация r	Интерпретация силата на зависимостта
0	Липсва връзка
0-0,3	Слаба връзка
0,3-0,5	Умерена връзка
0,5-0,7	Значителна връзка
0,7-0,9	Силна връзка
0,9-1	Много силна връзка
1	Функционална връзка

Таблица 1. Определяне на силата на корелацията спрямо коефициента „ r ”

Когато корелационният коефициент r е с положителна стойност, то може да се твърди, че зависимостта между явленията е права. При отрицателен знак на корелационния коефициент r се твърди, че зависимостта е обратна.

От съществено значение е да се оцени дали полученият корелационен коефициент е статистически значим. Решението се свежда до сравнение на възприето еталонно равнище на значимост (риск за грешка α) и изчислено гранично равнище на значимост (Significance). Този способ е приложен в настоящото изследване при проверката за статистическа значимост на получения корелационен коефициент r .

Ако изчисленото въз основа на данни от извадката равнище на значимост (Sig) е по-малко от възприетото като норма равнище на значимост (α/p -value), се възприема, че полученият корелационен коефициент е статистически значим и надежден. Ако изчисленото равнище на значимост (Sig) е по-голямо от възприетото като норма равнище на значимост (α/p -value) се приема, че полученият корелационен коефициент не е статистически значим.

Корелационен анализ е разработен на базата на интервални скали, тоест при количествени променливи. Логически анализът в дисертационния труд е базиран на абсолютни стойности, като в този случай подходящ е параметричният коефициент на Pearson.

3.5.4. Метод за определяне на прагови стойности

За определяне на праговите стойности на възрастта за поява на вторична саркопения сред засегнати от хипертиреоидизъм жени използвахме ROC curve анализ.

3.5.5. Графични и таблични изображения

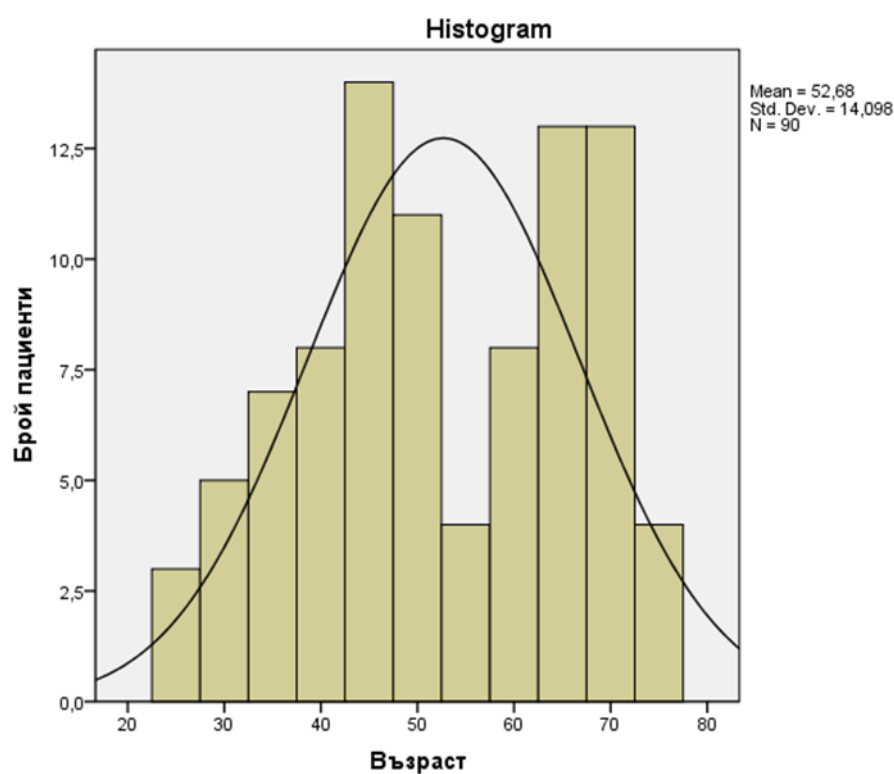
За изобразяване на резултатите от дескриптивните методи използвахме графично представяне на емпиричното разпределение чрез: хистограма, структурни кръгови и линейни диаграми. За онагледяване на корелационните зависимости се приложиха scatter/dot диаграми.

IV. Резултати

1. Резултати по задача 1: Съпоставяне на антропометричните и биохимични параметри между жени с хипертиреозидизъм и здрави контроли

1.1. Антропометрични показатели

Изследвани са 90 жени (45 с хипертиреозидизъм и 45 здрави контроли) на възраст между 24 и 77 години. Средната възраст на пациентките с хипертиреозидизъм е 54,98 г. ($\pm 15,26$), а тази на контролната група 54,36 г. ($\pm 14,57$) ($p = 0,862$). Коефициентът на асиметрия, който има отношение при разпределяне на единиците е със стойност в цялата извадка пациенти от $(-0,118)$, което говори за умерена асиметрия с дясно изтеглена крива на разпределение /показана на хистограмата долу/ и съпоставимост на двете групи по признака възраст (фиг. 3).



Фигура 3. Разпределение на пациентите по възраст в общата извадка

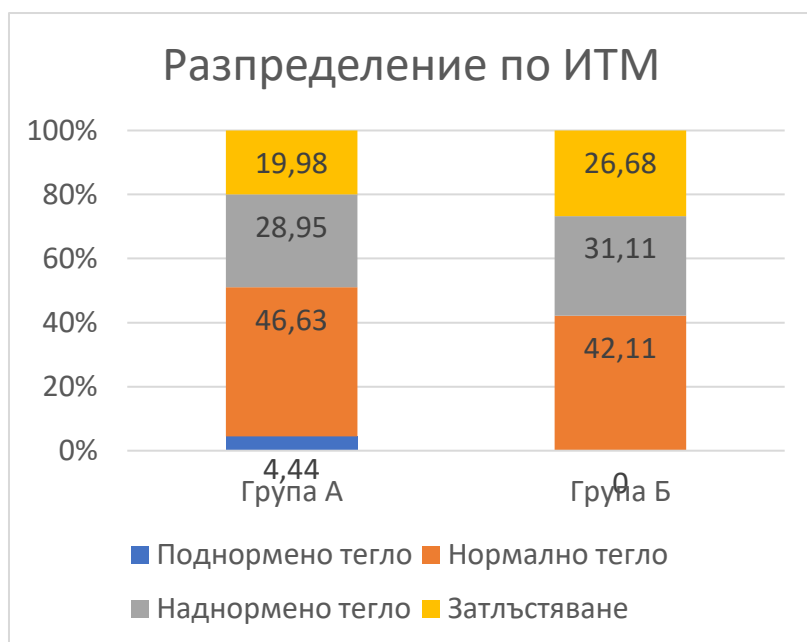
Резултатите от антропометричните показатели (ръст, тегло, ИТМ, талия, ханш, отношение талия/ханш) на двете групи са представени в таблица 2.

Показател	Група	N	Mean	Std. Deviation	p-value
Възраст (години)	А	45	54,98	15,26	0,862
	Б	45	54,36	14,57	
Ръст (см)	А	45	163,07	7,475	0,777
	Б	45	163,49	6,598	
Тегло (кг)	А	45	69,07	17,688	0,242
	Б	45	73,31	16,421	
ИТМ (кг/м²)	А	45	26,1489	6,27189	0,300
	Б	45	27,5067	6,08394	
Талия (см)	А	45	86,31	13,237	0,750
	Б	45	87,20	13,166	
Ханш (см)	А	45	103,56	13,255	0,406
	Б	45	105,82	12,505	
Талия/Ханш	А	45	0,8297	0,06810	0,322
	Б	45	0,8149	0,07291	

Таблица 2. Средни стойности на антропометричните показатели на двете групи и статистическа проверка на хипотези за същественост на различието между двете групи (хипер- и еутиреоидни жени).

Обиколката на талията на жените в двете групи преминава прага от ≥ 80 см, определен като критерий за диагностициране на метаболитен синдром при жени, докато отношението талия/ханш е нормално – под 0,85.

Преобладаващият брой пациенти и в двете групи са с нормален ИТМ (ИТМ 18,5-24,9 кг/м²) като за група А това са 46,63% от случаите, докато за група Б това са 42,11% от включените лица. Делът на жените с наднормено тегло е близък за двете групи (група А- 28,95%; група Б- 31,11%), а такива с поднормено тегло или ИТМ < 18,5 кг/м², се наблюдават единствено в групата с хипертиреоидизъм (4,44%). Разпределението по ИТМ сред лицата от група А и Б е представено на фигура 4.



Фигура 4. Разпределение на лицата според ИТМ, изразено в %

1.2. Лабораторни показатели

1.2.1. Тиреоидни показатели

Стойностите на изследваните тиреоидни показатели отразяват извадката от жени, включени в проучването - такива с хипертиреозидизъм, основно с автоимунна генеза и здрави контроли. Необходимо условие при подбор на контролната група Б бе липсата на тиреоидно заболяване, включително и негативен имунологичен профил (ТРО Ab, TRAb).

Хормоналните изследвания, изразяващи се в значително понижена стойност на серумния TSH и повишени нива на FT3 и FT4, характеризират хипертиреоидното състояние на пациентките от група А и очаквано показват статистически значима разлика спрямо контролната група Б. Пациентите от група А са представени основно от лица с Базедова болест (n=36), последвани от токсична полинодозна гуша (n=7) и единичен токсичен нодул (n=2) - фигура 5.



Фигура 5. Разпределение на пациентите от група А според причината за тиреотоксикоза

Според тиреоидния статус 38 от изследваните пациенти от група А са с явен хипертиреоидизъм, а 7 са със субклиничен хипертиреоидизъм (2 случая с единичен тоскичен нодул и 5 случая с токсична полинодозна гуша).

Средните стойности на имунологичните показатели - ТРО Ab и TRAb са сигнификантно по-високи при хипертиреоидните лица, докато при жените от група Б те са по-ниски и под референтните лабораторни стойности, диагностични за аутоимунно заболяване. Данните са отразени подробно в таблица 3.

Показател	Група	Mean	Std. Deviation	p- value
TSH (mIU/L)	А	0,1032	0,13294	0,000
	Б	1,9804	0,91668	
FT3 (pmol/L)	А	10,3507	9,39974	0,000
	Б	4,2851	0,85573	
FT4 (pmol/L)	А	34,2588	37,17789	0,003
	Б	16,1598	2,36535	
ТРОAb (IU/mL)	А	232,2834	352,06177	0,000
	Б	12,5697	11,35092	
TRAb (IU/L)	А	5,5213	7,93423	0,001
	Б	0,9017	0,27490	

Таблица 3. Тиреоидни показатели сред лицата от група А и група Б

1.2.2. Биохимични показатели

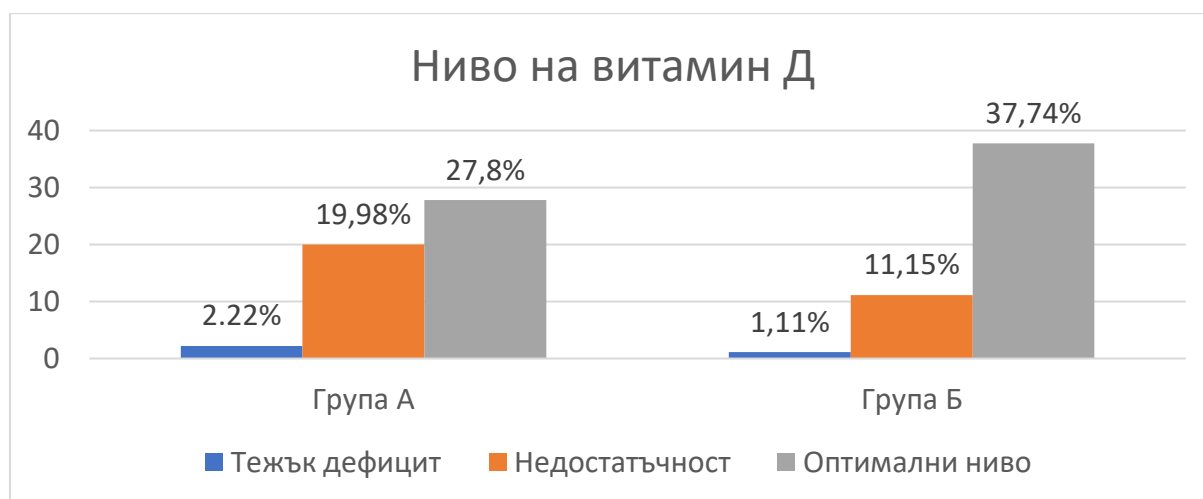
Изследвахме общо 12 биохимични показатели, като 8 от тях с цел да се установят лицата с изключващи критерии. Останалите 4 (креатинин, КФК, албумин и витамин Д) са анализирани с изследователска цел поради описаната в литературата връзка с разпределението на телесния състав и наличието на саркопения. Те са във фокуса ни за сравнение между двете групи лица.

От таргетните показатели, два се открииха със значима разлика в стойностите между двете групи. Това са креатинфосфокиназата (КФК) - средна стойност за група А $75,23 \pm 35,06$ U/L и $98,11 \pm 45,13$ U/L за група Б (p 0,021), както и витамин Д – средна стойност за група А $19,30 \pm 6,45$ ng/mL срещу средно $23,56 \pm 11,11$ ng/mL за група Б (p 0,04). Креатининът показва гранична по значимост разлика (p 0,056) - група А $66,77 \pm 14,09$ μ mol/L; група Б $72,76 \pm 10,39$ μ mol/L. Стойностите на всички гореспоменати параметри са по-ниски сред засегнатите от хипертиреоидизъм лица, в сравнение с еутиреоидните контроли. Те не излизат извън възприетите референтни граници, с изключение нивото на витамин Д. Подобно на това в общата популация, то е ниско, отговарящо на витамин Д недостатъчност в група А (средно $19,29 \pm 6,45$ ng/mL).

Лицата, диагностицирани с недостатъчност и дефицит на витамин Д в общата извадка са общо 31, или изразени в процентно съотношение 34,4 % от всички изследвани. В група А 20 лица са с дефицит на витамин Д, т.е. стойности < 20 ng/mL, като 2 са с тежък

дефицит ($< 10 \text{ ng/mL}$). За група Б засегнатите от дефицит на витамин Д жени са 11, като една от тях е с тежък дефицит.

Нивата на витамин Д, отнесени към цялата извадка изглеждат така: тежък дефицит имат 2,22% от лицата в група А и 1,11% от жените с еутиреоидизъм. Тези с недостатъчност са 19,98% в група А, а процентното им разпределение в група Б е 11,15% (фигура 6).



Фигура 6. Разпределение на пациентите от група А и група Б според нивата на витамин Д (възприетите стойности за тежък дефицит са $< 10 \text{ ng/mL}$, за недостатъчност $10\text{-}20 \text{ ng/mL}$, субоптимално ниво $>20\text{-}30 \text{ ng/mL}$, а оптималните концентрации са $>30\text{-}50 \text{ ng/mL}$).

Макар и в референтни стойности, серумните нива на общия белтък и албумина са по-ниски при група А ($71,86 \pm 3,29 \text{ g/L}$ и съответно $44,14 \pm 2,96 \text{ g/L}$) в сравнение с група Б ($72,54 \pm 5,95 \text{ g/L}$ и $45,08 \pm 5,95 \text{ g/L}$), като разликата не достига статистическа значимост. Нормалните нива на общ белтък и албумин са включващ критерий за участие в проучването, поради което нито един пациент от извадката не е с хипоалбуминемия.

Изследваните липидни параметри са в референтните граници или с незначително отклонение в стойностите, вероятно поради един от изключващите критерии – прием на статини. Въпреки това се отчита, характерното са хипертиреоидизма по-ниско ниво на общия холестерол, триглицериди и LDL-с. Сигнификантна е разликата между нивата на LDL-с между двете групи ($p 0,006$). Стойностите на HDL-с са по-ниски сред еутиреоидните лица ($1,43 \pm 0,36$), като това не достига статистическа значимост ($p 0,086$).

Изследвани са и чернодробните трансаминази - АСАТ и АЛАТ, като в подбора на пациенти са включени единствено лица с нормален хепатален статус (без отклонение в стойностите на трансаминазите и без анамнестични данни за чернодробна цироза или боледуване от вирусни хепатити). Двата показателя са по- високи при жените с хипертиреоидизъм (АСАТ $19,92 \pm 9,65 \text{ U/L}$; АЛАТ $20,56 \pm 10,32 \text{ U/L}$), в сравнение със здравите лица (АСАТ $17,20 \pm 4,46 \text{ U/L}$; АЛАТ $17,78 \pm 7,35 \text{ U/L}$).

Глюкозата е изследвана с цел в проучването да не участват лица със захарен диабет тип 1 или тип 2, поради ефекта му върху разпределението на телесния състав. Следователно нивата на глюкоза в общата извадка са нормогликемични. Въпреки това, стойностите за пациентите от група А са незначително по-високи ($5,34 \pm 0,51$ mmol/L) спрямо контролите ($5,30 \pm 0,57$ mmol/L)

Данните от изследваните биохимични показатели са представени на таблица 4.

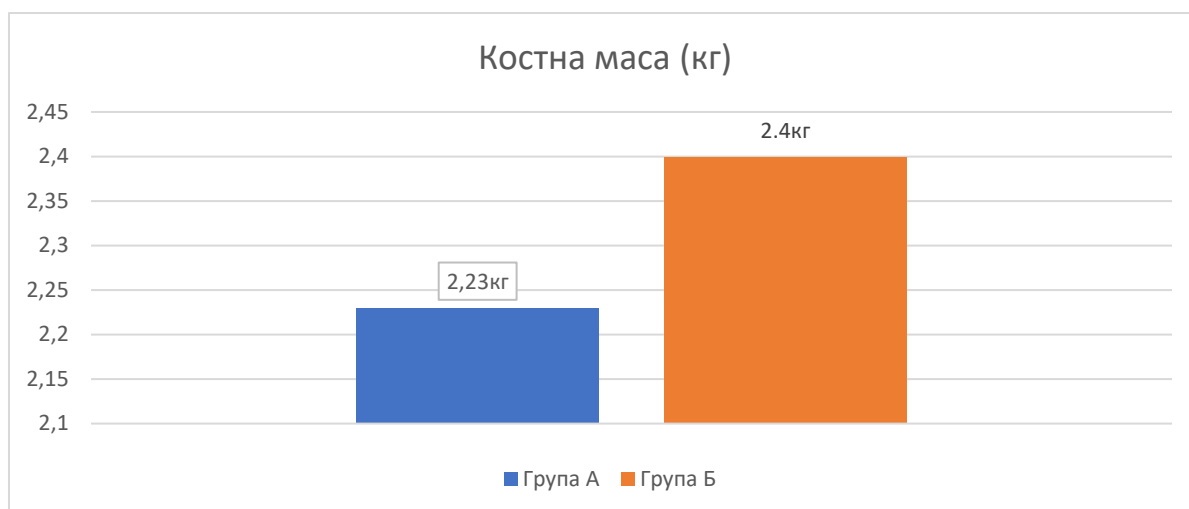
Показател	Група	Mean (Средна стойност)	Std. Deviation (Стандартно отклонение)	p- value
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	А	66,7663	14,09038	0,056
	Б	72,7635	10,39106	
КФК (U/L)	А	75,2280	35,0554	0,021
	Б	98,1155	45,13349	
ОБ (g/L)	А	71,8672	3,29038	0,688
	Б	72,5406	5,95104	
Албумин (g/L)	А	44,1429	2,96060	0,309
	Б	45,0882	2,79709	
ОХ (mmol/l)	А	4,9052	1,00004	0,436
	Б	5,2087	1,63228	
Тг (mmol/l)	А	1,3044	0,64671	0,965
	Б	1,3126	0,63065	
HDL-c (mmol/l)	А	1,6900	0,55384	0,086
	Б	1,4353	0,36734	
LDL-c (mmol/l)	А	2,8052	0,88935	0,006
	Б	3,5700	1,00536	
АСАТ (U/L)	А	19,9174	9,64966	0,204
	Б	17,1954	4,45606	
АЛАТ (U/L)	А	20,5600	10,31670	0,236
	Б	17,7800	7,35478	
25 (ОН) Д (ng/mL)	А	19,2982	6,45188	0,040
	Б	23,6715	11,10706	
Глюкоза (mmol/l)	А	5,3481	0,51293	0,700
	Б	5,3013	0,57581	

Таблица 4. Средни стойности на изследваните биохимични показатели в двете групи изследвани жени – група А с хипертиреозидизъм и група Б – здрави контроли.

2. Резултати по задача 2: сравнение на телесния състав между група А и група Б

2.1. Костна маса

Масата на костната тъкан сред жените в хипертиреоидно състояние е статистически значимо по-ниска от тази на здравите контроли - при група А е 2,23 кг ($\pm 0,31$), докато при група Б достига 2,40 кг ($\pm 0,35$) (p 0,01) (фигура 7).



Фигура 7. Средни стойности на костната маса в група А и група Б

Според референтните норми, представени от производителите на анализатора Tanita, 20 жени в група А са с поднормена костна маса, 12 от които впоследствие покриха и критериите за саркопения. В контролната група 13 жени са с по-ниски стойности на костната маса от нормите за възрастта, като само една от тях е и със саркопения.

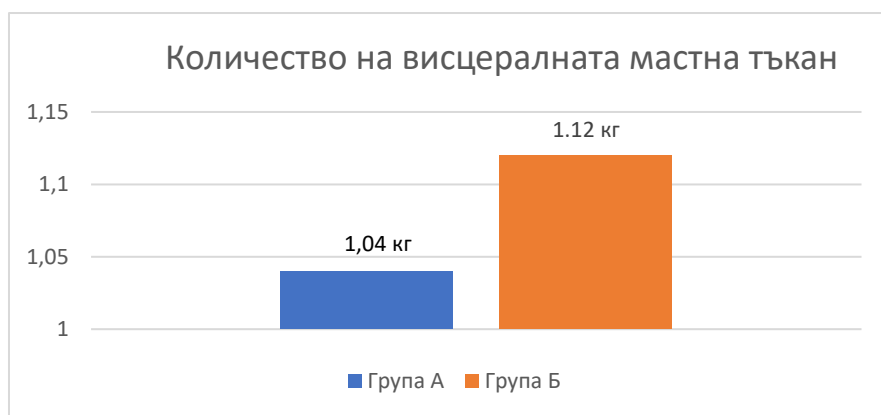
Разпределението по възраст е описано в таблица 5.

Възраст (години)	Група А - хипертиреоидни (брой пациенти)		Група Б - еутиреоидни (брой пациенти)	
	Без саркопения	Със саркопения	Без саркопения	Със саркопения
18-40	1	3	2	0
41-60	1	3	2	1
61-64	1	2	2	0
>65	5	4	6	0

Таблица 5. Разпределение на жените с по-ниска спрямо възрастта костна маса

2.2. Висцерална мастна тъкан

Средната маса на висцералната мастна тъкан сред жените с хипертиреоидизъм е 1,04 кг ($\pm 0,44$), докато при здравите контроли е несигнификантно по-висока - 1,12 кг ($\pm 0,31$) ($p 0,242$) (фигура 8).



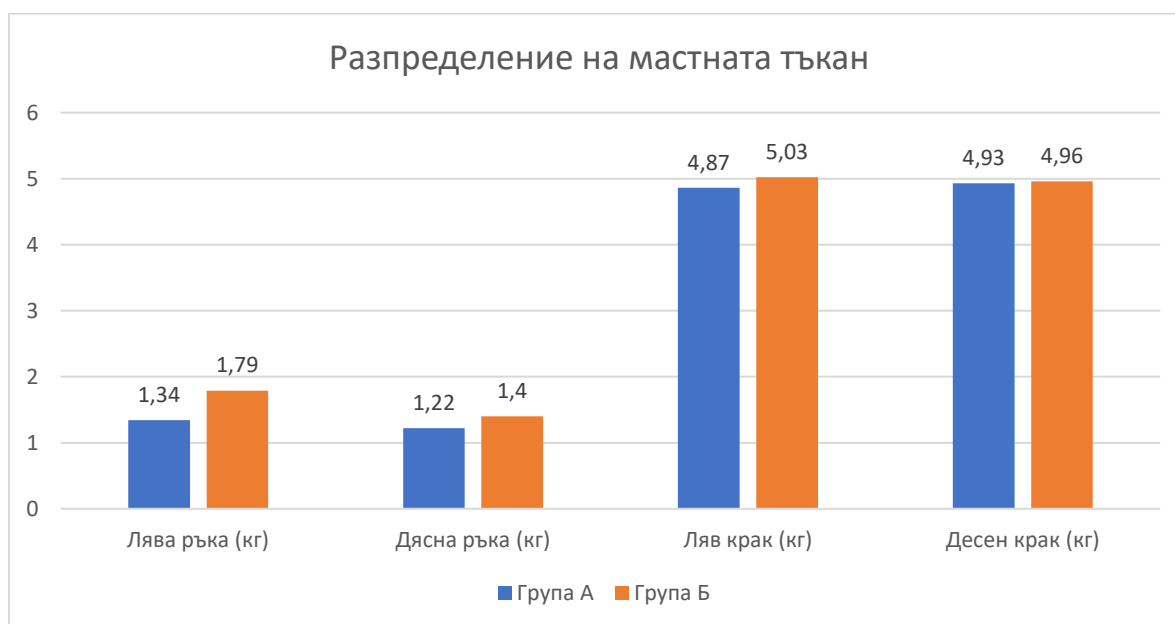
Фигура 8. Количество на висцерална мастна тъкан в група А и група Б

2.3. Подкожна мастна тъкан

Процентното съдържание на целотелесната подкожна мастна тъкан е по-ниско сред жените с хипертиреозидизъм ($34,7972 \pm 6,55\%$), в сравнение със здравите контроли ($35,1156 \pm 10,09\%$), като разликата е несигнификантна ($p = 0,861$).

Количеството мастна тъкан в четирите крайника на жените от група А е намалено в сравнение с контролната група, без тази разлика да достига статистическа значимост. При горните крайници прави впечатление по-ниското ниво на мастната тъкан на дясната ръка спрямо лявата, докато при краката това отношение е в противоположна посока.

Въпреки разликата в количеството мастна тъкан на двата горни, както и на двата долни крайника в двете групи изследвани, тази латерализация не е статистически значима (фигура 9, таблица 6). Подкожната мастна тъкан в централния телесен компартмент е приблизително еднаква в двете проучвани групи ($p = 0,920$).



Фигура 9. Количество подкожна мастна тъкан в крайниците в група А и група Б

Показател	Група	Mean (кг)	Std. Deviation	p- value
Лява ръка	А	1,3410	0,88998	0,249
	Б	1,7868	2,41972	
Дясна ръка	А	1,2183	0,75214	0,318
	Б	1,3962	0,92024	
Труп	А	12,7362	7,54674	0,920
	Б	12,5957	5,57765	
Ляв крак	А	4,8675	2,39221	0,723
	Б	5,0272	1,83824	
Десен крак	А	4,9314	2,48079	0,943
	Б	4,9628	1,54071	

Таблица 6. Количествено разпределение на подкожната мастната тъкан по части от тялото в двете групи, изразена в килограми.

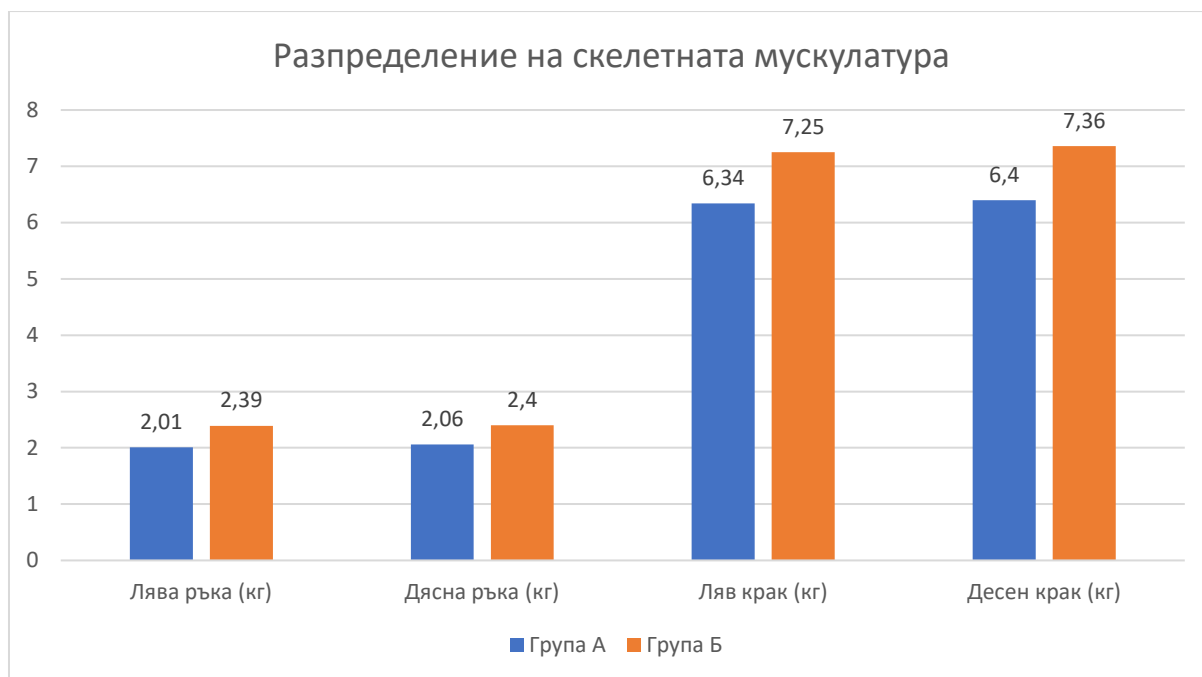
2.4. Мускулна тъкан

Количеството мускулна тъкан в торса на лицата от група А е 22,91 кг ($\pm 3,70$), докато в контролната група е по-голямо - 25,83 кг ($\pm 4,18$). Количеството мускулна тъкан във всеки един от крайниците на пациентите в хипертиреоидно състояние е по-малко в сравнение с еутиреоидните контроли. Във всички области разликата в мускулатурата на двете групи изследвани лица достига статистическа значимост. Отчетохме и латерализация в количеството мускулна тъкан - както за горни, така и за долни крайници. Независимо от тиреоидния статус на жените, количеството на мускулатурата е по-голямо в дясната спрямо лявата половина.

Разликата в количеството мускулна тъкан между ляв и десен крак, както при жените с хипертиреоидизъм, така и при тези в еутиреоидно състояние достига статистическа значимост, съответно- група А (р 0,035), група Б (0,000). И въпреки че, разликата в мускулатурата между лява и дясна ръка сред пациентите от група А е по-изразена в сравнение с контролите, тя не достига сигнификантност (р 0,068). Резултатите са синтезирани в таблица 7 и онагледени във фигура 10.

Показател	Група	N	Mean	Std. Deviation	p- value
Мускулатура лява ръка (кг)	А	45	2,0129	0,46506	0,000
	Б	45	2,3919	0,46295	
Мускулатура дясна ръка (кг)	А	45	2,0579	0,45131	0,000
	Б	45	2,3984	0,42646	
Мускулатура труп (кг)	А	45	22,9112	3,70469	0,001
	Б	45	25,8364	4,188290	
Мускулатура ляв крак (кг)	А	45	6,3406	1,09680	0,000
	Б	45	7,2590	1,17860	
Мускулатура десен крак (кг)	А	45	6,4036	1,14148	0,000
	Б	45	7,3593	1,24926	

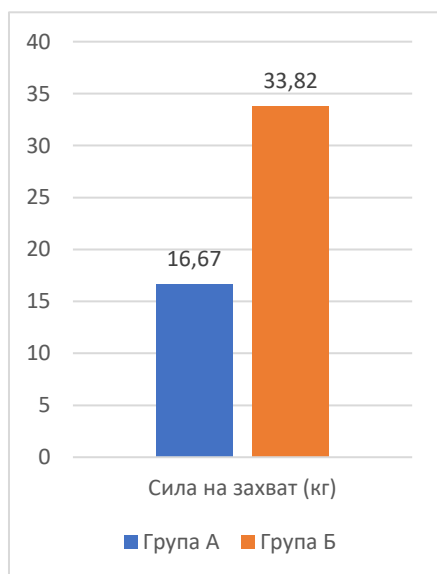
Таблица 7. Разпределение на мускулната тъкан в различните телесни компартменти сред лицата от група А и група Б.



Фигура 10. Количество мускулна тъкан сред изследваните лица, разделено по групи

3. Резултати по задача 3: Сравнение на силата на захват, ASMI (ASM/m^2) и скоростта на ходене (диагностични компоненти на саркопения) между жени с хипертиреозидизъм и здрави контроли

3.1. Сила на захват

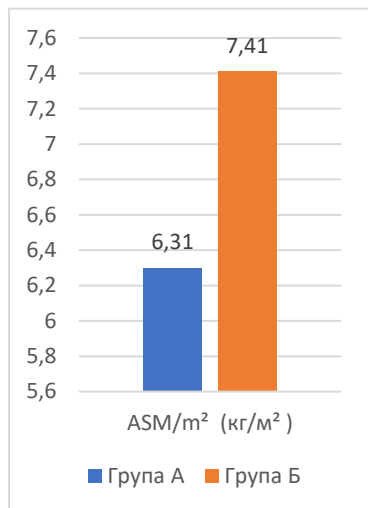


Намалението на количеството мускулна тъкан в горните крайници при хипертиреоидните жени е свързано и със значително по-ниска мускулна сила и по-изразена мускулна слабост спрямо здравите. Резултатите от силата на захват показват приблизително два пъти по-ниски стойности при жените с хипертиреоидизъм ($16,67 \pm 5,96$ кг) в сравнение с тези в еутиреоидно състояние ($33,82 \pm 10,5$ кг), $p < 0,000$.

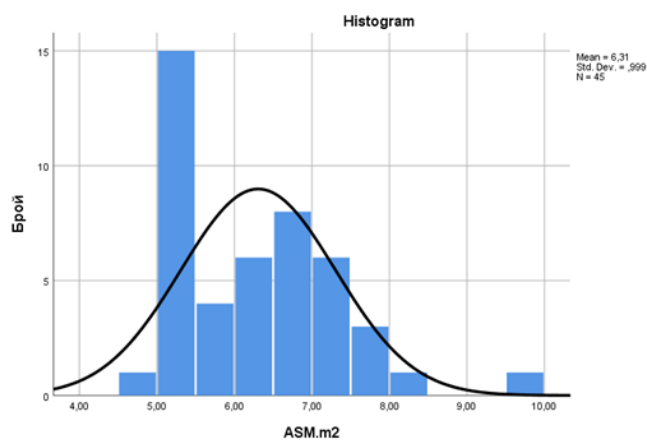
Фигура 11. Сила на захват сред жените от група А и група Б

3.2. ASMI- индекс за мускулната тъкан в крайниците

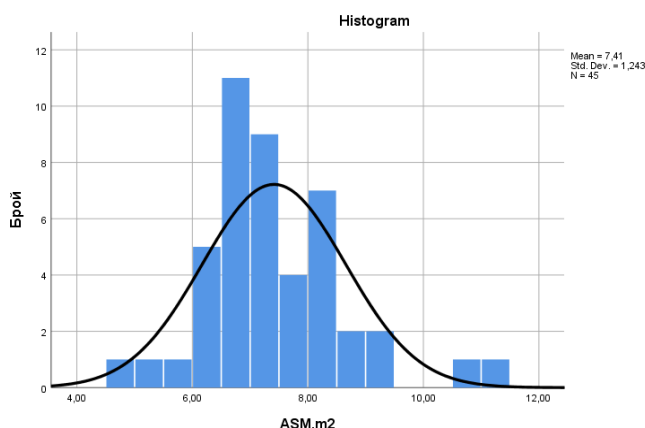
Количеството мускулна тъкан на крайниците, изразено като ASMI, е значително по-ниско при жените от група А - 6,31 кг/м² ($\pm 0,99$), докато в група Б достига стойност от 7,41 кг/м² ($\pm 1,24$) (p 0,000) (фигура 12).



Фигура 12. ASMI- индекс за мускулната тъкан в крайниците при хипер- и еутиреоидни жени.



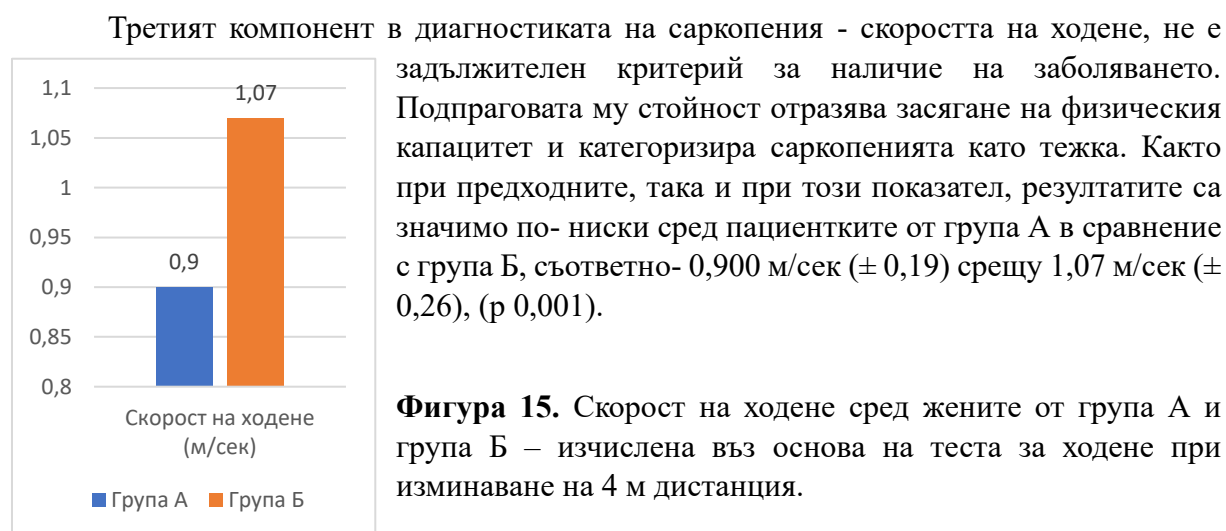
Фигура 13. Хистограма на стойностите на ASMI на пациентите от група А



Фигура 14. Хистограма на стойностите на ASM.I на пациентите от група Б

Коефициентът на асиметрия на група А е 0,863, а този на контролната група Б е 0,965, което и в двата случая доближава централното Гаусово разпределение. Това говори за нормално разпределение на грешките около средната стойност и адекватност на измерената величина.

3.3. Скорост на ходене



Фигура 15. Скорост на ходене сред жените от група А и група Б – изчислена въз основа на теста за ходене при изминаване на 4 м дистанция.

Данните от диагностичните компоненти за саркопения са обединени в таблица 8.

Показател	Група	N	Mean	Std. Deviation	p- value
ASM.I (кг/м ²)	А	45	6,3061	0,99883	0,000
	Б	45	7,4124	1,24330	
Сила на захват (кг)	А	45	16,67	5,960	0,000
	Б	45	33,59	10,504	
Скорост на ходене (м/сек)	А	45	0,9005	0,19164	0,001
	Б	45	1,0764	0,26590	

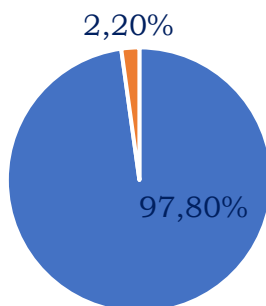
Таблица 8. Резултати от диагностичните компоненти за саркопения (ASM.I, сила на захват и скорост на ходене) сред изследваните групи от пациенти

Въз основа на резултатите от диагностичните показатели за саркопения, заболяването беше диагностицирано при общо 17 от изследваните лица или, изразено в проценти, това са 18,89 % от всички 90 жени, включени в проучването. От тези случаи, 16 са жени от група А, или това са 35,56% от жените с хипертиреодизъм. Сред тези в еутиреоидно състояние, беше установен само един случай, отговарящ на критериите за саркопения (2,22% от контролите) – фигури 16 и 17.

Включвайки към изследванията и резултатите от скоростта на ходене при изминаване на разстояние от 4 метра - 3 от тези 17 лица са засегнати от тежка степен на саркопения. Това представляват 3,33% от цялата извадка, 6,67% от хипертиреоидните лица или 17,64% от диагностицираните със саркопения. Всички случаи с тежка форма се срещат единствено в група А, като такъв не беше установен сред здравите контроли.



Фигура 16. Разпределение на саркопения сред жените с тиреотоксикоза, изразено в проценти



Фигура 17.
Разпространение на саркопения сред здрави контроли

4. Резултати по задача 4: Зависимости между антропометричните показатели и телесния състав, както и между антропометричните показатели и диагностичните критерии за саркопения- ASMI, силата на захват и скоростта на ходене.

4.1.Зависимости между антропометричните показатели и телесния състав

4.1.1. Антропометрични показатели и костна маса

Количеството костна тъкан показва позитивна връзка с ръста, теглото, ИТМ, обиколката на талията и ханша сред цялата извадка.

Сред жените с хипертиреоидизъм се установява допълнителна корелационна зависимост на изследвания показател, а именно- отрицателната умерена връзка с възрастта на лицата ($p\ 0,002$; $r\ -0,457$).

Група		Възраст	Ръст	Тегло	ИТМ	Обиколка на талия	Обиколка на ханш	Талия/ханш
А	p	0,002	0,000	0,000	0,024	0,001	0,001	0,079
	r	-0,457	0,649	0,562	0,335	0,468	0,463	0,270
Б	p	0,563	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,313
	r	0,089	0,510	0,865	0,727	0,740	0,802	0,154

Таблица 9. Корелационни зависимости между антропометричните показатели и костната маса

4.1.2. Антропометрични показатели и висцерална мастна тъкан

Нарастването на теглото, ИТМ, обиколките на талията и ханша са свързани с увеличаване на количеството висцерална мастна тъкан (ВМТ), както сред общата извадка, така и сред жените с хипертиреоидизъм.

Корелационни зависимости между антропометричните показатели и ВМТ, не се установяват сред контролната група.

	Възраст (години)	Ръст (см)	Тегло (кг)	ИТМ (кг/м ²)	Обиколка на талия (см)	Обиколка на ханш (см)	Талия/ханш
ВМТ							
p	0,584	0,617	0,002	0,000	0,035	0,025	0,921
r	-0,167	-0,153	0,777	0,844	0,587	0,616	-0,031

Таблица 10. Корелационни зависимости между антропометрични показатели и количество висцерална мастна тъкан (ВМТ) при жените с хипертиреоидизъм (група А)

4.1.2. Антропометрични показатели и подкожна мастна тъкан

Намаляването на теглото, ИТМ, обиколките на талията и ханша, са свързани с намаляване на подкожната мастна тъкан във всеки един от четирите крайника. Тези зависимости се наблюдават, както за цялата изследвана популация, така и при разделяне на пациентите по тиреоиден статус. Силата на връзката е сходна за двете групи пациенти.

			Лява ръка	Дясна ръка	Торс	Ляв крак	Десен крак
Тегло	Група А	р	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		г	0,734	0,736	0,738	0,664	0,665
	Група Б	р	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		г	0,831	0,821	0,741	0,758	0,662
ИТМ	Група А	р	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		г	0,792	0,790	0,764	0,744	0,745
	Група Б	р	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		г	0,877	0,865	0,688	0,845	0,727
Талия	Група А	р	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		г	0,698	0,705	0,685	0,735	0,734
	Група Б	р	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		г	0,794	0,780	0,721	0,804	0,759
Ханш	Група А	р	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		г	0,769	0,772	0,735	0,750	0,749
	Група Б	р	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		г	0,815	0,813	0,714	0,784	0,681

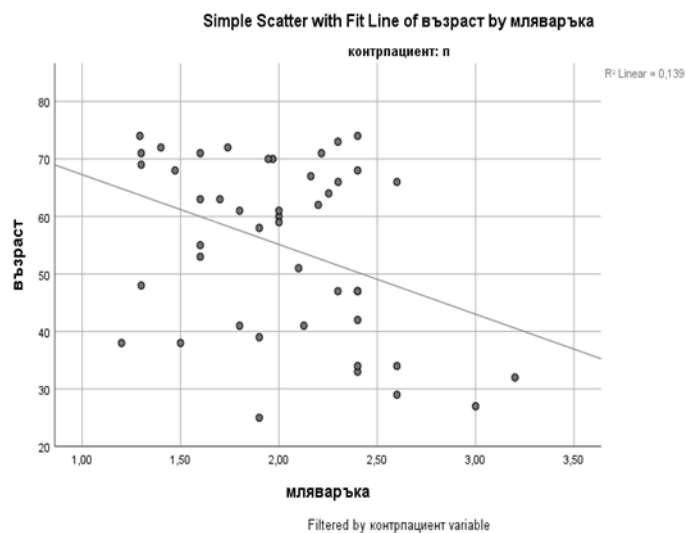
Таблица 11. Сигнификантни зависимости между антропометричните параметри и количеството подкожна мастна тъкан, разпределена по части на тялото.

4.1.3. Антропометрични показатели и количество мускулна тъкан

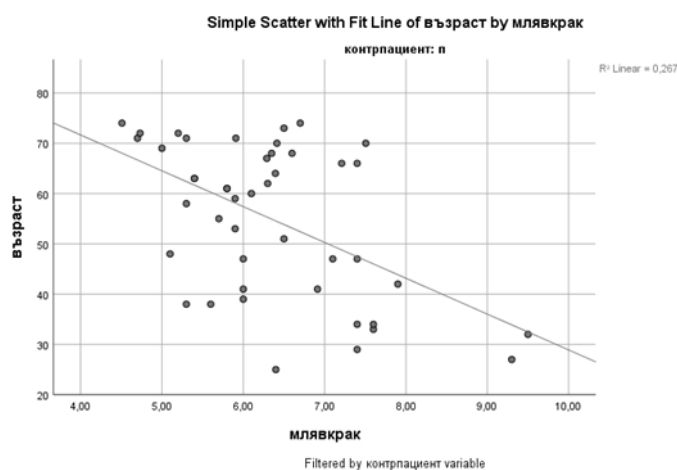
4.1.3.1. Взаимовръзка между възрастта и количеството мускулна тъкан

При здравите контроли не се установиха корелационни зависимости между възрастта и количеството мускулна тъкан. За разлика от тях, при хипертиреоидната група увеличаването на възрастта е свързано с намаляване количеството на скелетната мускулатура във всяка област на тялото. Силата на връзката е умерена към значителна. Сигнификантността е гранична в корелационния анализ за дясна ръка (p 0,054; r -0,289).

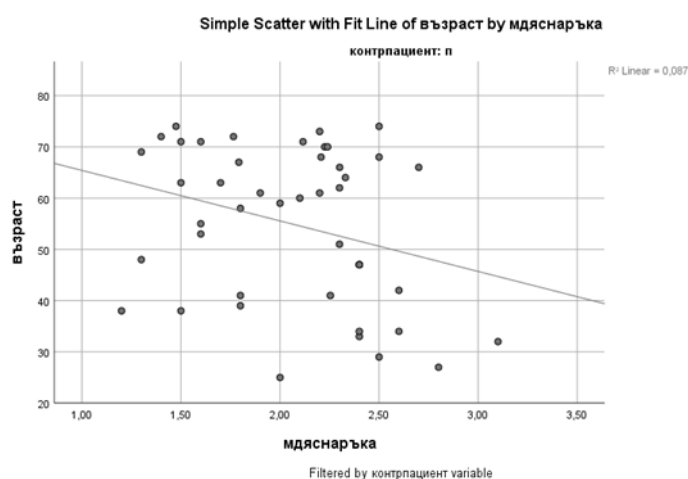
В общата популация се запазва тази връзка за долни крайници, но се губи при горни.



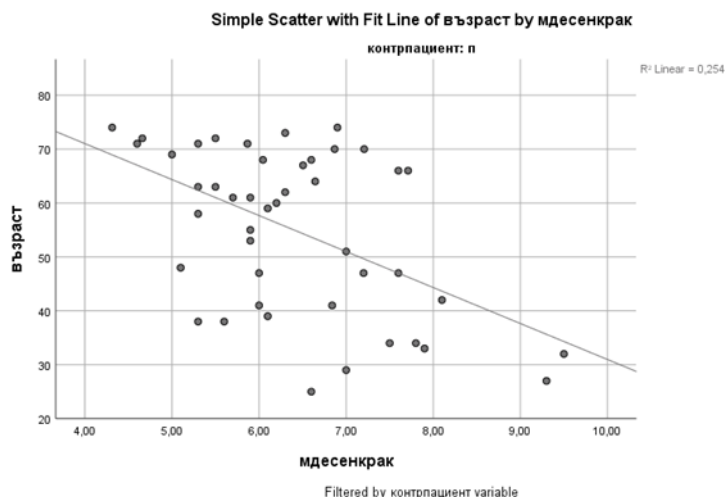
Фигура 18. Корелационна зависимост между възрастта и количеството мускулатура на лява ръка в условията на хипертиреозидизъм



Фигура 19. Корелационна зависимост между възрастта и количеството мускулатура на дясна ръка в условията на хипертиреозидизъм



Фигура 20. Корелационна зависимост между възрастта и количеството мускулатура на ляв крак в условията на хипертиреозидизъм



Фигура 21. Корелационна зависимост между възрастта и количеството мускулатура на десен крак в условията на хипертиреозидизъм

4.1.3.2. Взаимовръзка между ръст и количество мускулна тъкан

За разлика от липсващата връзка между този антропометричен параметър и разпределението на мастната тъкан, при жените от двете групи се наблюдава позитивна умерена корелация с количеството мускулна тъкан във всеки един от четирите крайника. Тези зависимости са налични и в общата извадка, като поради по-големия брой пациенти, връзките са силни. Не се открояват корелации, характерни само за жените в хипертиреоидно състояние.

		Лява ръка	Дясна ръка	Торс	Ляв крак	Десен крак
Общо пациенти (n=90)	p	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000
	r	0,805	0,858	0,423	0,835	0,838
Група А	p	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001
	r	0,493	0,527	0,520	0,461	0,471
Група Б	p	0,006	0,004	0,004	0,001	0,004
	r	0,401	0,416	0,418	0,462	0,416

Таблица 12. Връзка между ръста и разпределението на мускулната тъкан

4.1.3.3. Взаимовръзка между телесно тегло и количество мускулна тъкан

С увеличаване на теглото се увеличава и количеството мускулна тъкан във всички изследвани региони, при всички изследвани лица.

		Лява ръка	Дясна ръка	Торс	Ляв крак	Десен крак
Общо пациенти (n=90)	p	0,000	0,000	0,011	0,000	0,000
	r	0,401	0,692	0,616	0,572	0,677
Група А	p	0,002	0,012	0,000	0,002	0,002
	r	0,457	0,371	0,550	0,451	0,475
Група Б	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004
	r	0,929	0,891	0,641	0,877	0,864

Таблица 13. Корелационни зависимости между теглото и количеството мускулна тъкан

4.1.3.4. Взаимовръзка между ИТМ и количеството мускулна тъкан

Намаляването на ИТМ е свързано с понижаване на количеството мускулатура във всеки крайник, независимо от тиреоидния статус на лицата.

		Лява ръка	Дясна ръка	Торс	Ляв крак	Десен крак
Общо пациенти (n=90)	p	0,000	0,000	0,001	0,000	0,010
	r	0,423	0,402	0,398	0,521	0,393
Група А	p	0,005	0,003	0,009	0,050	0,050
	r	0,286	0,387	0,383	0,293	0,293
Група Б	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004
	r	0,823	0,775	0,523	0,755	0,759

Таблица 14. Корелационни зависимости между ИТМ и количеството мускулна тъкан

4.1.4.5. Взаимовръзка между параметрите: обиколка на талия, ханш, както и съотношението талия/ханш и количеството мускулна тъкан.

Както за мастната, така и за мускулната тъкан, увеличаването на обиколките и на талията, и на ханша, се свързва с нарастване в мускулната тъкан на крайниците. Не се откриват връзки между съотношението талия/ханш и количеството мускулатура в нито един от изследваните региони.

			Лява ръка	Дясна ръка	Торс	Ляв крак	Десен крак
Талия	Общо пациенти (n=90)	p	0,000	0,000	0,011	0,000	0,000
		r	0,401	0,692	0,616	0,572	0,677
	Група А	p	0,003	0,012	0,003	0,008	0,007
		r	0,435	0,373	0,428	0,391	0,393
	Група Б	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		r	0,838	0,814	0,511	0,703	0,699
Ханш	Общо пациенти	p	0,023	0,009	0,005	0,010	0,008
		r	0,882	0,756	0,801	0,646	0,877
	Група А	p	0,015	0,011	0,002	0,026	0,019
		r	0,361	0,421	0,440	0,333	0,347
	Група Б	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
		r	0,870	0,808	0,589	0,809	0,808

Таблица 15. Корелационни зависимости между обиколки на талия, ханш, както и съотношението талия/ханш и количеството мускулна тъкан

4.2. Зависимости между антропометричните показатели и диагностичните критерии за саркопения- ASMI, сила на захват и скорост на ходене

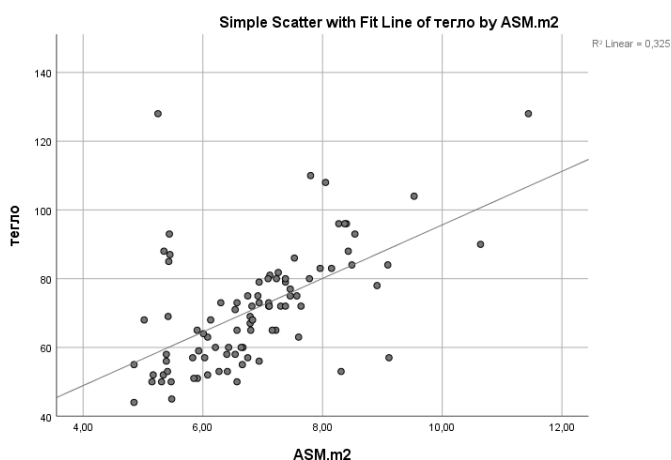
4.2.1. Връзка с ASMI

С увеличаването на възрастта, намалява индексът ASMI, като тази връзка се отчита само при хипертиреоидните лица (p 0,034; r -0,317).

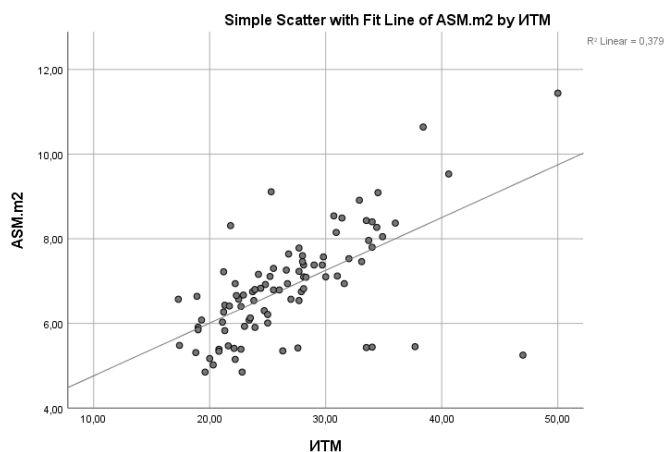
Индексът ASMI показва зависимост от антропометричните показатели сред всички изследвани, независимо от тиреоидния статус – с намаляването на теглото, обиколките на талия, ханш и ИТМ, се отчете понижаване на ASMI. Таблица 22 и фигури 27-30 отразяват тези зависимости в общата извадка, както и в групата на хипертиреоидните жени и групата на еутиреоидните контроли.

		Възраст	ръст	тегло	ИТМ	талият	ханш	Талия/ ханш
Общо пациенти (n=90)	p	0,157	0,682	0,000	0,000	0,000	0,000	0,160
	r	-0,150	-0,044	0,570	0,616	0,520	0,551	0,149
Група А	p	0,034	0,837	0,007	0,008	0,001	0,007	0,115
	r	-0,317	0,032	0,398	0,391	0,460	0,394	0,238
Група Б	p	0,133	0,732	0,000	0,000	0,000	0,000	0,160
	r	0,233	0,054	0,747	0,848	0,655	0,736	0,367

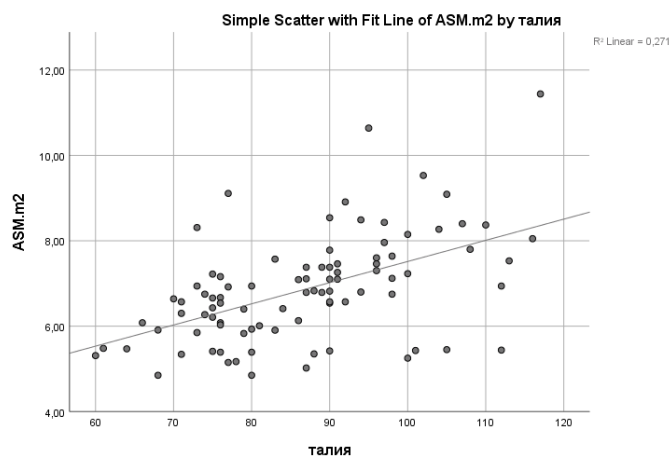
Таблица 16. Корелационни зависимости между ASMI и антропометричните параметри.



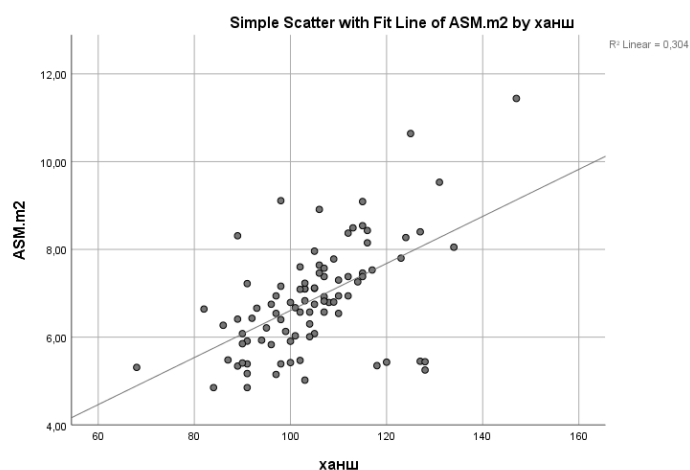
Фигура 22. Графично представяне на зависимостта между теглото и ASMI в цялата изследвана популация



Фигура 23. Графично представяне на зависимостта между ИТМ и ASMІ в цялата изследвана



Фигура 24. Графично представяне на зависимостта между обиколката на талията и ASMІ в цялата изследвана популация



Фигура 25. Графично представяне на зависимостта между обиколката на ханша и ASMІ в цялата изследвана популация

4.2.2. Връзка със силата на захват

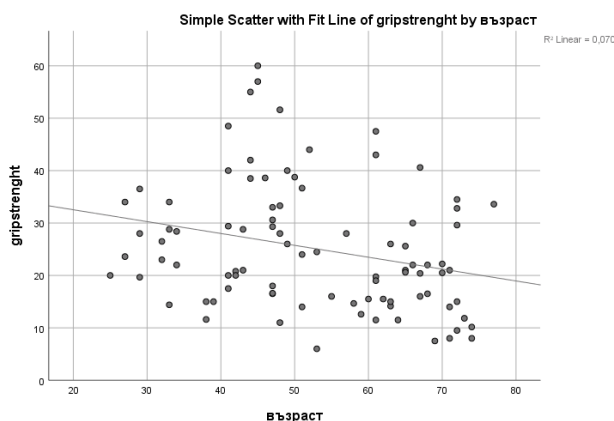
Повечето от антропометричните показатели в таргетната група (група А), както и сред общата извадка, показват позитивна взаимовръзка със силата на захват, а именно – ръст, тегло, ИТМ, обиколки на талия и ханш. Единствено корелацията с възрастта е негативна.

Корелационни връзки в контролната група се установяват само между силата на захват и ръста ($p\ 0,003$; $r\ 0,434$), както и с теглото ($p\ 0,032$; $r\ 0,320$) – от друга.

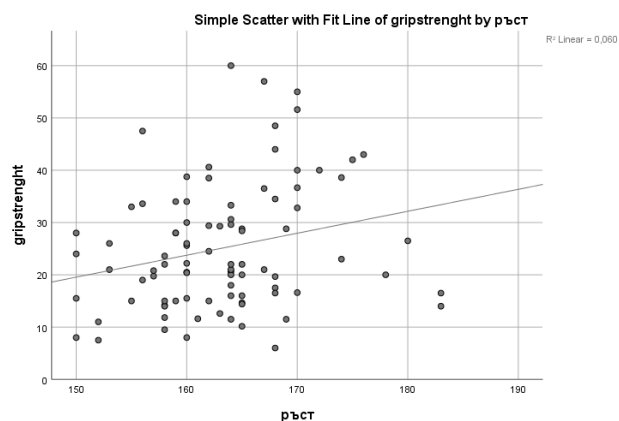
Описаните резултати са представени в представените по-долу таблица 17 и фигури 26-31.

		Възраст	ръст	тегло	ИТМ	талиа	ханш	Талиа/ ханш
Общо пациенти (n=90)	p	0,012	0,020	0,002	0,020	0,037	0,012	0,993
	r	-0,264	0,245	0,330	0,244	0,220	0,263	0,001
Група А	p	0,009	0,186	0,006	0,026	0,035	0,026	0,670
	r	-0,386	0,201	0,405	0,331	0,316	0,333	0,065
Група Б	p	0,560	0,003	0,032	0,242	0,075	0,087	0,309
	r	-0,089	0,434	0,320	0,178	0,268	0,258	0,155

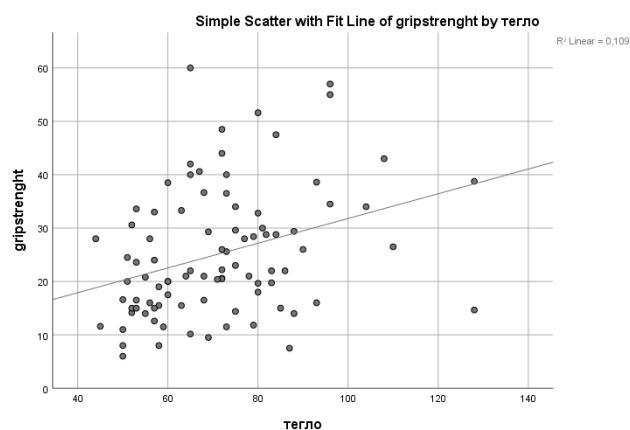
Таблица 17. Корелационни зависимости между силата на захват и антропометричните показатели



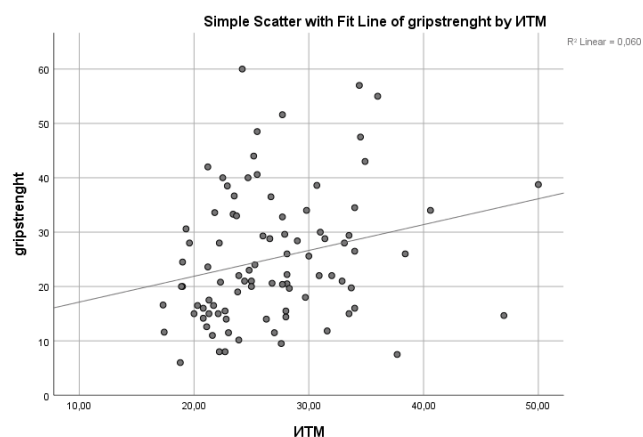
Фигура 26. Графично представяне на зависимостта между възрастта и силата на захват в цялата изследвана популация



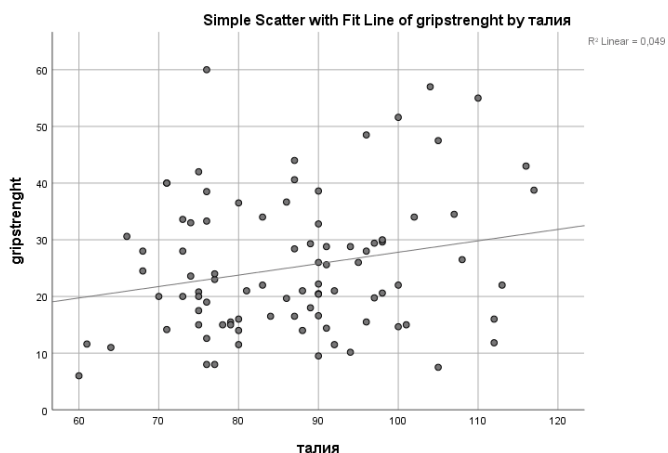
Фигура 27. Графично представяне на зависимостта между ръста и силата на захват в цялата изследвана популация



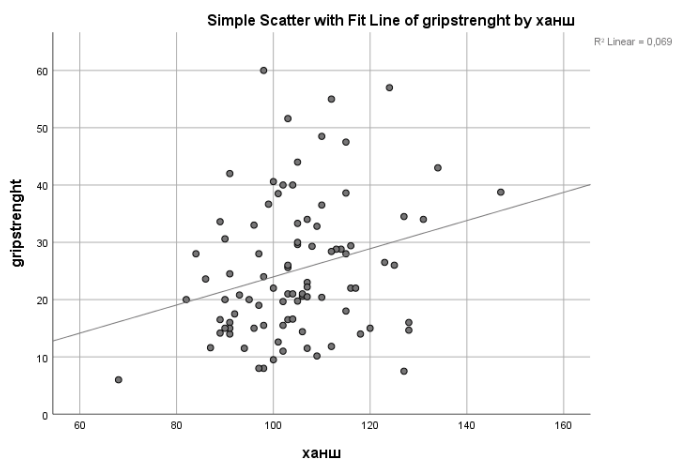
Фигура 28. Графично представяне на зависимостта между теглото и силата на захват в цялата изследвана популация



Фигура 29. Графично представяне на зависимостта между ИТМ и силата на захват в цялата изследвана популация



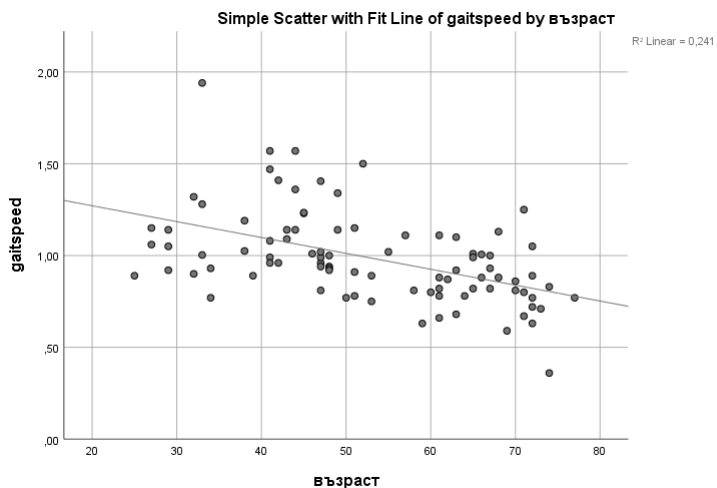
Фигура 30. Графично представяне на зависимостта между обиколката на талията и силата на захват в цялата изследвана популация



Фигура 31. Графично представяне на зависимостта между обиколката на ханша и силата на захват в цялата изследвана популация

4.2.3. Връзка със скоростта на ходене

Промените в този показател за физически капацитет демонстрират сходни тенденции за цялата извадка (общо и разделена по групи на хипертиреоидни и еутиреоидни) - с увеличаване на годините, намалява и скоростта на ходене.



Фигура 32. Графично представяне на зависимостта между възрастта и скоростта на ходене в цялата изследвана популация

5. Резултати по задача 5: Да се потърси връзка между хормоналните и биохимични показатели и телесния състав, както и между хормоналните и биохимични показатели и диагностичните компоненти на саркопения - сила на захват, скелетно-мускулна маса на крайниците/ m^2 и скорост на ходене.

Корелационните зависимости с хормоналните показатели са изследвани в цялата извадка ($n=90$), включваща жени в целия спектър от хипер- към еутиреоидизъм (явен хипертиреоидизъм, субклиничен хипертиреоидизъм и еутиреоидни контроли).

5.1. Връзка между хормоналните и биохимичните показатели (креатинин, КФК, албумин и витамин Д) и телесния състав

5.1.1. Връзка между хормоналните показатели и телесния състав

От проведените корелационни анализи, не се установи връзка между някои от тиреоидните показатели и висцералната мастна тъкан, както и подкожната мастна тъкан и нейното разпределение.

Понижаването на TSH от еутиреоидно към хипертиреоидно състояние е съпроводено с намаление на мускулатурата във всеки един от крайниците, както и с понижаване на костната маса.

Повишаването на титъра на TPO Ab е съпроводено с намаление на мускулната тъкан по крайниците, но не и по труп. Отчете се и нарастване на количеството висцерална мастна тъкан (VMT) с повишаването на TPO Ab, като връзката е значителна ($p=0.007$, $r=0.685$).

Нашите данни сочат, че титъра на TRAb е в отрицателна зависимост с костната маса и количеството мускулна тъкан, но единствено по горни крайници и труп. Подобна корелация не се установява за долни крайници.

Периферните тиреоидни хормони (FT3 и FT4) не показват връзка с никой от параметрите на телесния състав.

Гореописаните данни са представени в таблица 18.

			TSH	FT3	FT4	TPO Ab	TRAb
ВМТ		p	0,252	0,446	0,153	0,007	0,993
		r	-0,316	0,213	0,388	0,685	0,103
Подкожна мастна тъкан	общо	p	0,604	0,252	0,572	0,620	0,525
		r	-0,057	0,130	0,153	0,057	-0,194
	Лява Ръка	p	0,665	0,725	0,775	0,656	0,937
		r	0,047	-0,145	-0,078	-0,051	-0,024
	Дясна ръка	p	0,719	0,754	0,621	0,733	0,935
		r	0,039	-0,880	-0,134	-0,039	-0,025
	Торс	p	0,301	0,575	0,516	0,650	0,626
		r	-0,113	0,157	0,175	0,052	-0,149
	Ляв крак	p	0,553	0,511	0,978	0,095	0,779
		r	0,065	-0,184	-0,008	-0,190	-0,086
	Десен крак	p	0,812	0,603	0,904	0,137	0,879
		r	0,026	-0,146	-0,033	-0,170	-0,047
Костна тъкан		p	0,005	0,631	0,274	0,066	0,051
		r	0,297	-0,135	-0,291	-0,208	-0,238
Мускулна тъкан	Лява Ръка	p	0,001	0,899	0,908	0,008	0,034
		r	0,364	-0,036	0,031	-0,296	-0,257
	Дясна Ръка	p	0,001	0,850	0,882	0,001	0,034
		r	0,364	-0,054	-0,040	0,369	-0,258
	Торс	p	0,001	0,452	0,203	0,001	0,036
		r	0,344	-0,210	-0,336	0,344	-0,255
	Ляв Крак	p	0,000	0,602	0,643	0,000	0,349
		r	0,380	-0,147	-0,125	0,380	0,283
	Десен крак	p	0,000	0,707	0,447	0,000	0,548
		r	0,398	-0,074	-0,205	0,393	0,184

Таблица 18. Корелационни зависимости между тиреоидните параметри и компонентите на телесния състав

5.1.2. Връзка между биохимичните показатели (25(ОН)Д, креатинин, КФК и албумин) и телесния състав

Нито един от таргетните биохимичните показатели (25(ОН)Д, креатинин, КФК и албумин) не показва сигнификантни корелационни зависимости с разпределението на телесния състав.

				креатинин	кфк	албумин	25(ОН)Д
ВМТ		Група А	p	0,543	0,901	0,650	0,263
			r	0,186	0,038	-0,164	-0,335
		Група Б	p	0,654	0,165	0,556	0,434
			r	0,223	0,981	-0,221	-0,429
		Всички лица	p	0,395	0,079	0,528	0,683
			r	0,496	0,835	-0,202	-0,251
Подкожна Масна тъкан	общо	Група А	p	0,302	0,646	0,659	0,243
			r	0,180	0,075	0,095	-0,192
		Група Б	p	0,835	0,514	0,268	0,883
			r	-0,040	0,129	-0,295	0,027
		Всички лица	p	0,582	0,574	0,695	0,444
			r	0,070	0,107	-0,64	0,561
	Лява ръка	Група А	p	0,649	0,573	0,778	0,104
			r	0,080	0,092	-0,061	-0,265
		Група Б	p	0,557	0,622	0,203	0,699
			r	0,112	0,097	-0,325	-0,070
		Всички лица	p	0,264	0,799	0,272	0,157
			r	0,139	-0,031	-0,176	-0,168
	Дясна ръка	Група А	p	0,719	0,644	0,620	0,137
			r	0,063	0,075	0,107	-0,243
		Група Б	p	0,509	0,626	0,143	0,717
			r	0,125	0,096	-0,370	-0,065
		Общо	p	0,554	0,951	0,465	0,458
			r	0,074	0,007	-0,117	-0,088
	торс	Група А	p	0,459	0,550	0,585	0,230
			r	0,129	0,097	0,117	-0,197
		Група Б	p	0,692	0,545	0,061	0,639
			r	-0,075	0,119	-0,463	0,085
		Общо	p	0,586	0,383	0,594	0,345
			r	0,068	0,231	-0,086	0,133
	Ляв крак	Група А	p	0,180	0,550	0,001	0,230
			r	0,232	0,097	0,995	-0,197
		Група Б	p	0,847	0,891	0,253	0,633
			r	-0,037	-0,027	-0,293	-0,086
		Общо	p	0,477	0,719	0,491	0,513
			r	0,089	0,044	-0,111	-0,078
	Десен крак	Група А	p	0,197	0,837	-0,019	0,130
			r	0,223	0,034	0,930	-0,247
		Група Б	p	0,828	0,815	0,152	0,779
			r	-0,041	0,046	-0,363	-0,051
		общо	p	0,431	0,640	0,455	0,516
			r	0,099	0,057	-0,120	-0,077

Таблица 19. Корелации между някои биохимични показатели и разпределението на мастната тъкан

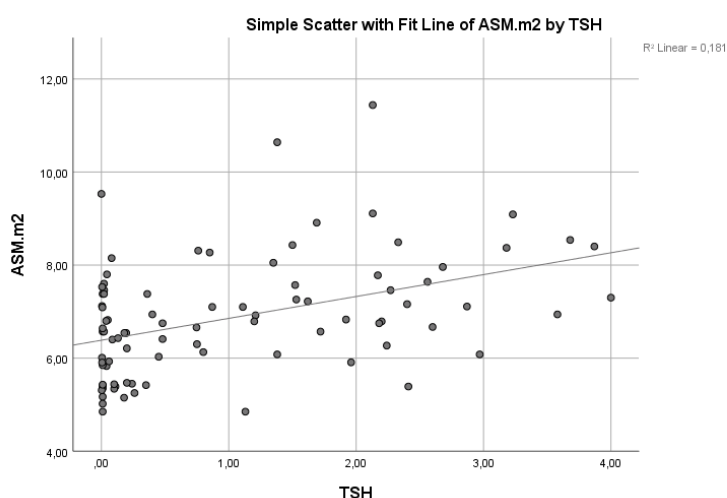
		Група		креатинин	кфк	албумин	Вит. Д
Костна маса		Група А	p	0,542	0,918	0,835	0,157
			r	-0,107	0,017	-0,252	-0,231
		Група Б	p	0,170	0,151	0,892	0,090
			r	0,253	0,274	-0,036	-0,295
		Всички лица	p	0,346	0,079	0,908	0,683
			r	0,118	0,835	-0,019	-0,251
Мускулна тъкан	общо	Група А	p	0,799	0,380	0,433	0,679
			r	-0,045	-0,143	-0,132	-0,412
		Група Б	p	0,304	0,370	0,430	0,136
			r	0,191	0,173	-0,221	-0,261
		Всички лица	p	0,401	0,206	0,340	0,544
			r	0,042	0,121	-0,195	-0,298
	Лява ръка	Група А	p	0,345	0,380	0,753	0,718
			r	-0,165	-0,143	-0,068	-0,060
		Група Б	p	0,394	0,440	0,583	0,114
			r	0,159	0,149	-0,144	-0,276
		Всички лица	p	0,229	0,289	0,862	0,329
			r	0,150	0,129	-0,028	-0,116
	Дясна ръка	Група А	p	0,783	0,646	0,856	0,324
			r	-0,048	-0,075	0,039	-0,162
		Група Б	p	0,438	0,101	0,391	0,164
			r	0,127	0,286	-0,222	-0,286
		Общо	p	0,575	0,240	0,969	0,273
			r	0,070	0,143	-0,006	-0,130
	торс	Група А	p	0,410	0,336	0,293	0,327
			r	-0,143	-0,156	-0,224	-0,161
		Група Б	p	0,507	0,632	0,890	0,186
			r	0,124	0,334	0,036	-0,298
		Общо	p	0,331	0,412	0,871	0,243
			r	0,122	0,186	-0,026	-0,241
Мускулна тъкан	Ляв крак	Група А	p	0,205	0,646	0,579	0,324
			r	-0,220	-0,075	-0,119	-0,162
		Група Б	p	0,087	0,256	0,652	0,078
			r	0,312	0,218	-0,118	-0,306
		Общо	p	0,363	0,097	0,784	0,385
			r	0,114	0,202	-0,044	-0,103
	Десен крак	Група А	p	0,230	0,262	0,546	0,684
			r	-0,208	-0,182	-0,130	-0,067
		Група Б	p	0,065	0,273	0,842	0,059
			r	0,335	0,210	-0,122	-0,339
		общо	p	0,331	0,132	0,736	0,318
			r	0,122	0,183	-0,054	-0,119

Таблица 20. Корелации между някои биохимични показатели и разпределението на мускулната тъкан и костната маса

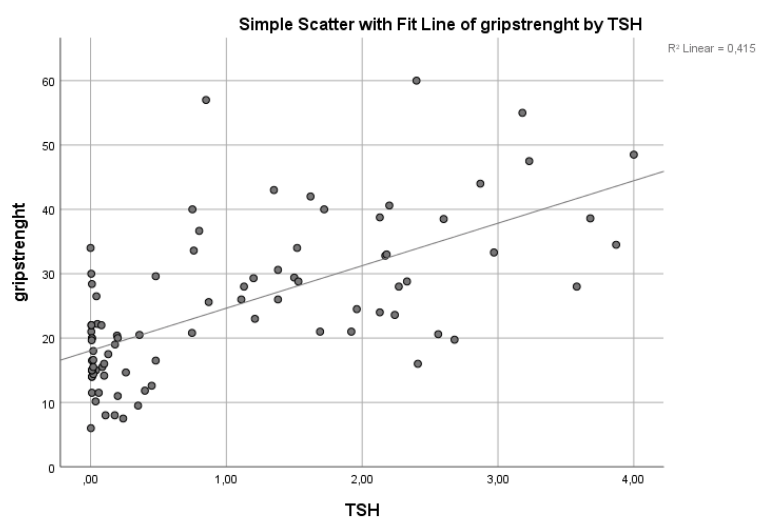
5.2. Връзка между хормоналните и биохимични показатели и диагностичните компоненти на саркопения- силата на захват, ASMI и скоростта на ходене

5.2.1. Връзка между хормоналните показатели и диагностичните компоненти на саркопения- силата на захват, ASMI и скоростта на ходене

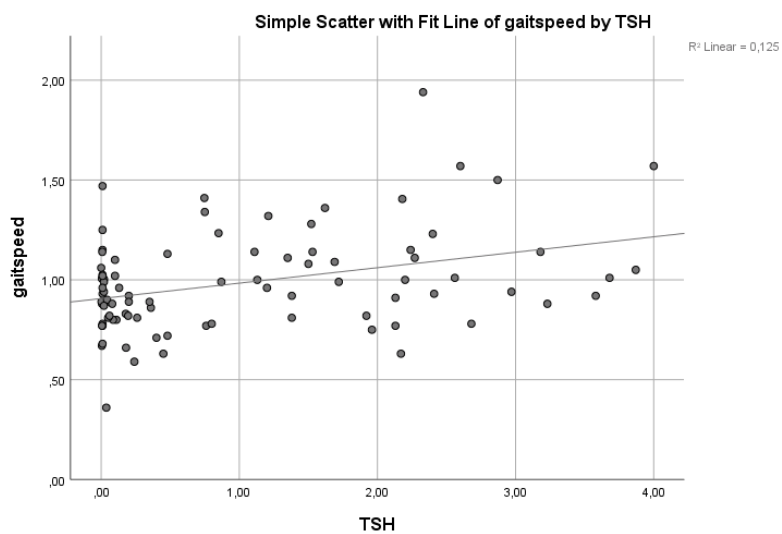
От проведения корелационен анализ се установи, че понижаването на серумния TSH е съпроводено с намаление на ASMI, силата на захват и забавяне скоростта на ходене. Силата на връзката е значима, когато се отнася за силата на захват, докато при останалите две зависимости е умерена.



Фигура 33. Корелационна зависимост между TSH и ASMI



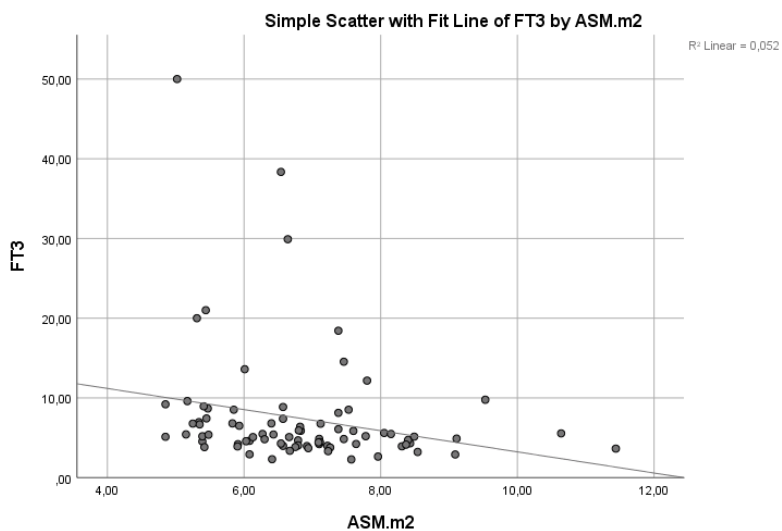
Фигура 34. Корелационна зависимост между TSH и силата на захват



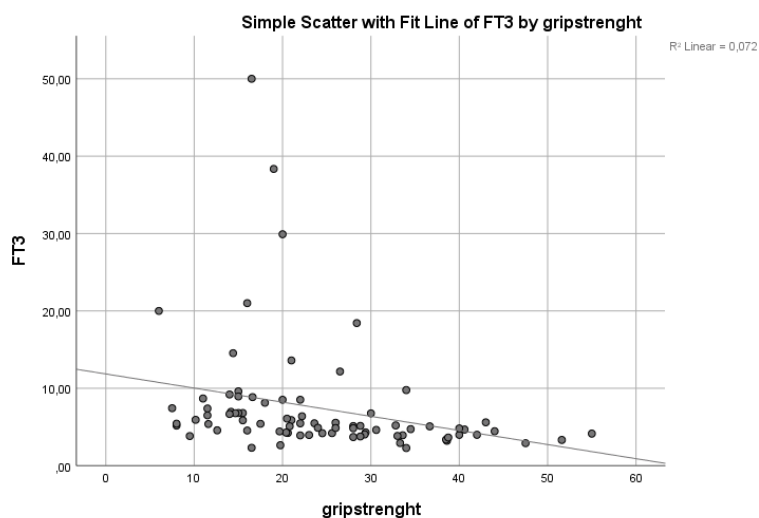
Фигура 35.
Корелационна
зависимост между
TSH и скоростта
на ходене

От периферните тиреоидни хормони, зависимости се откриват единствено с FT3, докато FT4 не корелира с нито един от трите компонента на саркопенията.

Увеличаването на FT3 е съпроводено с понижение на ASMI ($p = 0,040$) и отслабване на силата на захват ($p = 0,015$), като и в двата случая връзката е слаба.



Фигура 36.
Корелационна
зависимост между
FT3 и ASMI



Фигура 37. Корелационна зависимост между FT3 и силата на захват

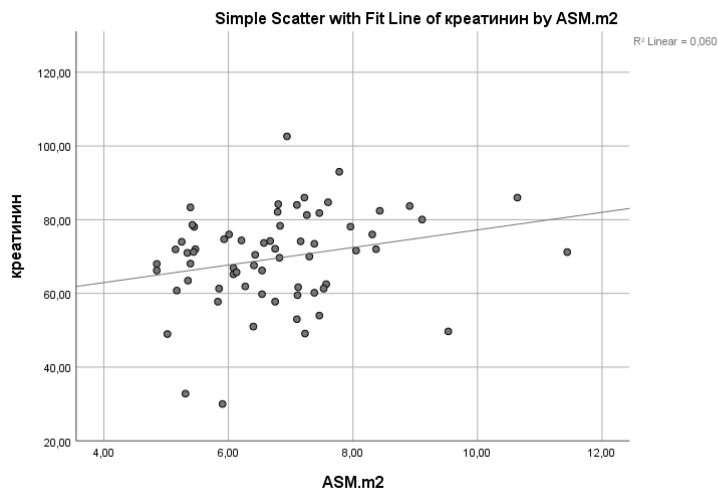
Подобно на FT3, автоимунните маркери (TRAb и TPO Ab) показват отрицателна корелационна зависимост с ASMI и силата на захват. С изключение на връзката сила на захват- TRAb, останалите зависимости са слаби (r -0,349).

		TSH	FT3	FT4	TRAb	TPO Ab
ASMI	p	0,000	0,040	0,153	0,042	0,010
	r	0,426	-0,228	-0,157	-0,247	-0,289
Сила на захват	p	0,000	0,015	0,064	0,027	0,002
	r	0,644	-0,269	-0,203	-0,349	-0,349
Скорост на ходене	p	0,001	0,252	0,093	0,242	0,127
	r	0,354	-0,129	-0,184	-0,144	-0,173

Таблица 21. Връзка между хормоналните показатели и диагностичните компоненти на саркопения

5.2.2. Връзка между биохимичните показатели (25(ОН)Д, креатинин, КФК и албумин) и диагностичните компоненти на саркопения- силата на захват, ASMI и скоростта на ходене

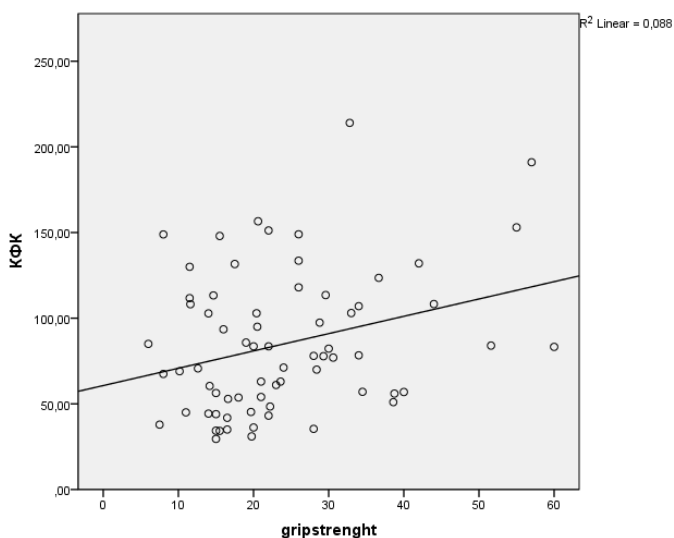
Покачването на креатинина в рамките на референтните граници е свързано с намаляване на мускулната тъкан, изразена чрез ASMI, като тази зависимост се наблюдава в общата извадка (p 0,047; r 0,246) и еутиреоидните жени (p 0,044; r 0,364), но липсва в група А.



Фигура 38. Зависимост между креатинин и ASMI в общата извадка

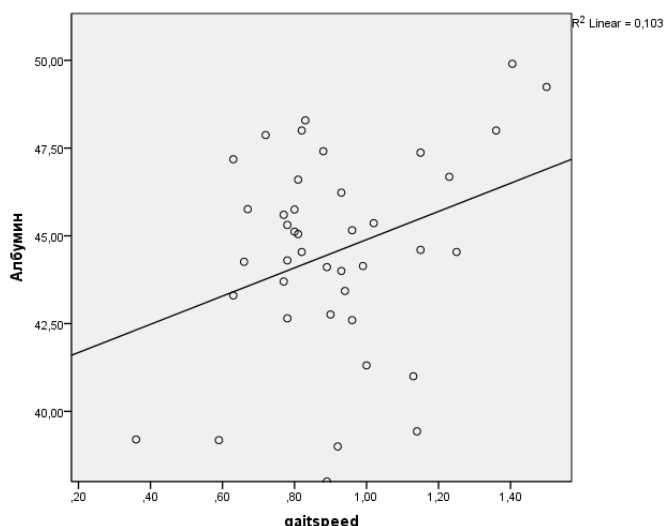
Не се наблюдават корелации между нивата на креатинин и силата на захват или скоростта на ходене.

Понижението на креатинфосфокиназата в рамките на референтните граници е съпроводено от намаление в силата на захват в общата извадка (p 0,019; r 0,281). Корелационният анализ не установи други връзки с този биохимичен показател, както в общата извадка, така и по групи.



Фигура 39. Зависимост между КФК и сила на захват в общата извадка

Стойността на албумина корелира позитивно, но слабо със скоростта на ходене в общата извадка (p 0,041; r 0,321).



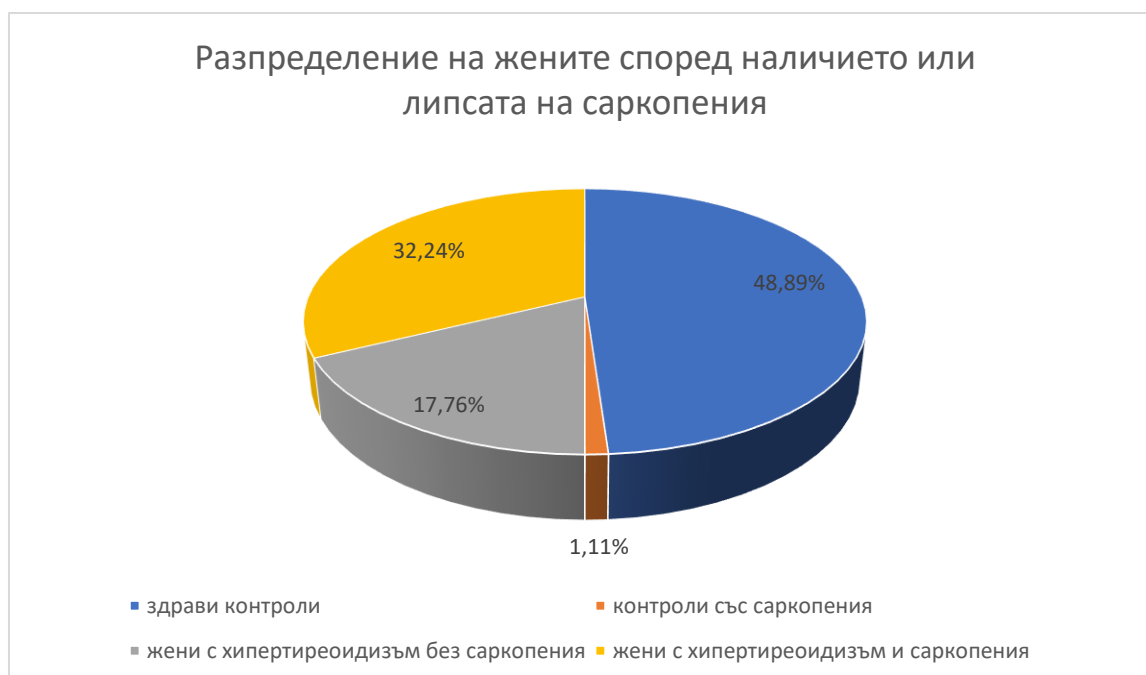
Фигура 40. Зависимост между серумния албумин и скоростта на ходене в общата извадка

В проведеното изследване, нивата на витамин Д не корелират с нито един от гореспоменатите показатели, независимо дали става въпрос за общата извадка или за лицата, разпределени по групи.

6. Резултати по задача 6: Да се установи рискът за развитие на вторична саркопения, да се определи честотата ѝ сред изследваните лица и праговата възраст, над която вероятността за вторична саркопения нараства.

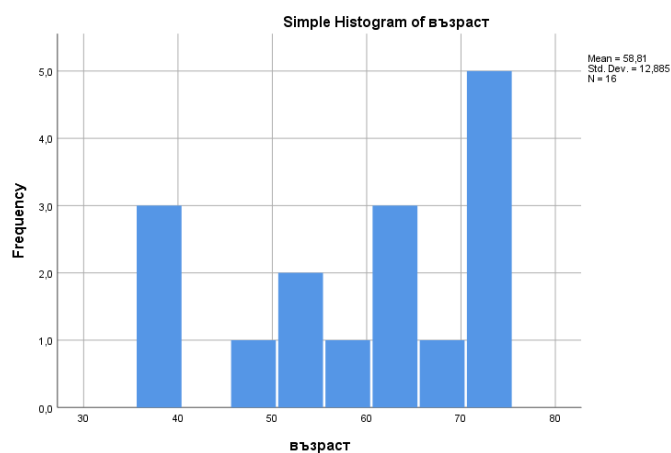
Анализирайки резултатите от проведените изследвания се установи, че 17 от жените покриват диагностичните критерии за саркопения, като 16 от тях са засегнати от хипертиреозидизъм и само една жена със саркопения е от контролната група (фигура 41). Поради това решихме да разделим пациентките от група А на 2 подгрупи: подгрупа А1-хипертиреоидни пациентки без саркопения и подгрупа А2 – хипертиреоидни пациентки със саркопения (покриващи диагностичните критерии след извършените от нас тестове). От всички, включени в изследването жени, засегнатите от саркопения са 18,87%, като саркопенията се среща при 35,52% от пациентките с хипертиреозидизъм и само в 2,22% от здравите жени. Пациентката от контролната група, отговаряща на саркопеничните диагностични критерии е на 67 години, поради което вероятно се касае за първична саркопения. Средната възраст на засегнатите от група А е 58,81 години ($\pm 12,885$).

От всички 16 жени в група А, 5 са със субклиничен хипертиреозидизъм, а 11 с явен. От жените със субклиничен хипертиреозидизъм и саркопения, 1 е с единичен токсичен тироиден нодул, а 4 са с токсична полинодозна гуша.



Фигура 41. Процентно разпределение на жените със саркопения сред изследваните лица

Разпределени по възрастови категории, хипертиреоидните лица, засегнати от саркопения между 21 и 40 години са 3, при възраст 41-64 години е представена от 7 жени, а тези на възраст над 65 са 6. Най-младата пациентка, засегната от заболяването е на 38 години. Данните са представени на фигура 42.

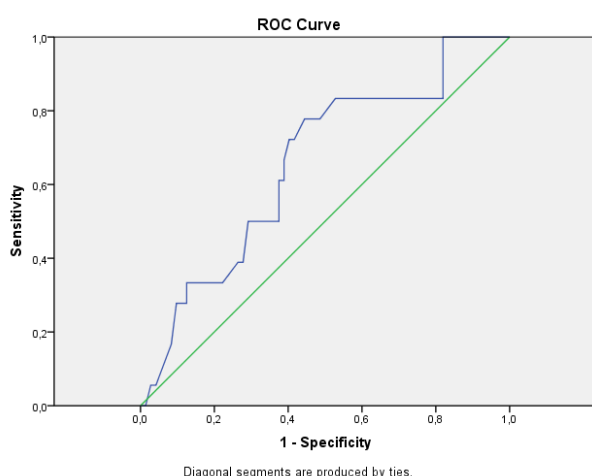


Фигура 42. Разпределение на пациентките със саркопения от група А по възраст

Засегнатите от тежка саркопения жени са 3 на брой, като всички те са с хипертиреоидизъм (6,66% от лицата от група А). Средната им възраст е 68,03 години ($\pm 4,67$), като само една жена е под праговата за първична саркопения възраст от 65 години, а именно 63 години.

Поставихме си за цел да изчислим праговата възраст за диагностициране на саркопения в наличната извадка. От направения статистически модел на базата на изграждането на ROC крива, възрастта, над която би трябвало да се провежда скрининг за наличието на вторична саркопения сред жени с новодиагностициран хипертиреоидизъм е 54 години (AUC 0,656 (0,519- 0,793)). Или това е 11 години по-рано

от възрастовия праг за първична саркопения. Моделът е статистически значим ($p = 0,042$) с чувствителност 66,7% и специфичност 38,9% (фигура 43).



Фигура 43. ROC крива за праговата възраст за вторична саркопения сред засегнати от хипертиреозидизъм жени

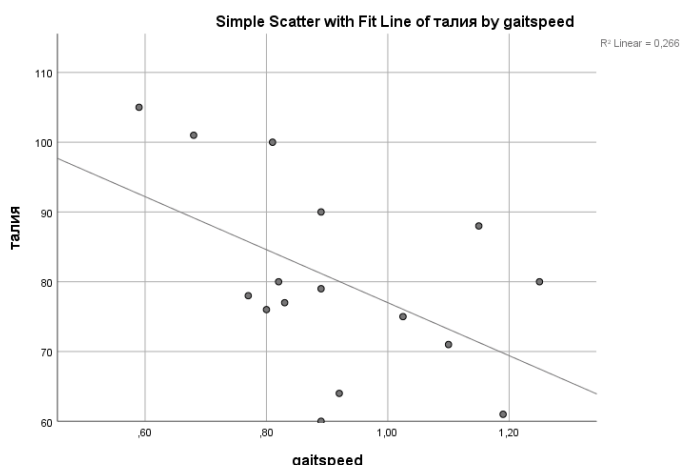
7. Резултати по задача 7: да се потърсят корелационни зависимости между антропометричните, хормонални и биохимични показатели, от една страна, и диагностичните компоненти за саркопения - ASMI, сила на захват и скоростта на ходене- от друга, сред засегнатите от саркопения лица

7.1. Корелационни зависимости между антропометричните показатели и ASMI, сила на захват и скоростта на ходене

Единствената корелация, която се установи в този поданализ е значимата отрицателна връзка между обиколката на талията и скоростта на ходене ($p = 0,041$; $r = -0,516$) (таблица 22, фигура 44).

		Възраст	Ръст	Тегло	ИТМ	Обиколка на талия	Обиколка на ханш	Талия /ханш
ASMI	p	0,076	0,438	0,865	0,801	0,954	0,891	0,680
	r	-0,455	0,208	-0,046	-0,068	-0,016	0,037	-0,112
Сила на захват	p	0,245	0,498	0,431	0,690	0,480	0,450	0,907
	r	-0,309	0,183	0,212	0,108	0,190	0,203	-0,032
Скорост на ходене	p	0,141	0,277	0,197	0,059	0,041	0,107	0,379
	r	-0,385	0,290	-0,340	-0,481	-0,516	-0,418	-0,236

Таблица 22. Корелационни зависимости между антропометричните показатели и ASMI, сила на захват и скоростта на ходене



Фигура 44. Зависимост между обиколката на талията и скоростта на ходене

7.2. Корелационни зависимости между хормоналните показатели и ASMI, сила на захват и скоростта на ходене

Не се откриват сигнификантни зависимости между някои от изследваните хормонални параметри и ASMI, сила на захват или скоростта на ходене.

		TSH	FT3	FT4	TRAb	TPO Ab
ASMI	p	0,932	0,470	0,762	0,652	0,936
	r	0,024	-0,202	-0,082	-0,139	-0,026
Сила на захват	p	0,153	0,401	0,760	0,078	0,926
	r	-0,388	-0,234	0,083	-0,506	-0,023
Скорост на ходене	p	0,221	0,976	0,387	0,794	0,443
	r	-0,336	-0,008	-0,232	-0,081	-0,216

Таблица 23. Корелационни зависимости между тиреоидните показатели и ASMI, сила на захват и скоростта на ходене

7.3. Корелационни зависимости между биохимичните показатели (25(ОН)Д, креатинин, кфк, албумин) и ASMI, сила на захват и скоростта на ходене

Подобно на резултатите от анализа с хормоналните параметри, и тук не се установиха сигнификантни зависимости между някои от биохимичните показатели (креатинин, КФК, албумин или 25(ОН)Д) и ASMI, сила на захват и скоростта на ходене.

		креатинин	КФК	албумин	25 (ОН) Д
ASMI	p	0,763	0,972	0,990	0,144
	r	0,093	0,010	0,004	0,411
Сила на захват	p	0,935	0,283	0,176	0,355
	r	0,025	-0,297	0,440	-0,267
Скорост на ходене	p	0,483	0,686	0,535	0,901
	r	-0,214	0,114	0,210	0,037

Таблица 24. Корелационни зависимости между биохимичните показатели (25(ОН)Д, креатинин, КФК, албумин) и ASMI, сила на захват и скоростта на ходене.

Случаите, отговарящи на критериите за саркопения в разработката са 16 броя при група А и 1 брой при група Б. Прямо малкият брой случаи не е възможно да се определят статистически значими корелационни зависимости. Малката бройка в подгрупата не предоставя възможност за очертаване на характерна връзка.

8. Резултати по задача 8: Съпоставка и откриване на корелационни зависимости между изследваните параметри сред жените с хипертиреозидизъм, спрямо тези с хипертиреозидизъм и установена саркопения

Допълнително решихме да съпоставим някои от изследваните параметри като разделихме пациентките, засегнати от тиреотоксикоза на 2 подгрупи. Подгрупа А1 се състои от 29 жени, като нито една от тях не отговаря на критериите за диагностика на заболяването, а в подгрупа А2 попадат 16 жени със саркопения.

8.1. Антропометрични показатели

Пациентките, засегнати едновременно от хипертиреозидизъм и саркопения, са по-възрастни в сравнение с хипертиреозидните без саркопения, но без това да достига статистическа значимост.

Стойностите на останалите антропометрични показатели сред жените от подгрупа А2 са по-ниски спрямо тези от подгрупа А1, но без сигнификантност (таблица 25).

Показател	Подгрупа	Mean	Std. Deviation	p- value
Възраст (години)	A1	53,00	16,592	0,292
	A2	58,61	12,621	
Ръст (см)	A1	163,78	6,104	0,441
	A2	162,00	9,255	
Тегло (кг)	A1	70,70	14,723	0,453
	A2	66,61	21,626	
ИТМ (кг/м ²)	A1	26,5778	5,18669	0,580
	A2	25,5056	7,74198	
Обиколка на талия (см)	A1	88,89	11,623	0,110
	A2	82,44	14,849	
Обиколка на ханш (см)	A1	104,93	10,688	0,402
	A2	101,5	16,511	
Съотношение талия/ханш	A1	0,8430	0,06484	0,110
	A2	0,8098	0,06981	

Таблица 25. Средни стойности на отделните антропометрични показатели в група А1 и А2

8.2. Лабораторни показатели

8.2.1. Тиреоидни показатели

Нито един от хормоналните показатели не се различава съществено между двете групи. Статистически значима е единствено разликата в нивото на ТРО Ab (p 0,050), като сред жените със саркопения стойностите са повишени повече от два пъти.

Показател	Подгрупа	Mean	Std. Deviation	p-value
TSH (mkIU/ml)	A1	0,1053	0,14838	0,910
	A2	0,1000	0,10816	
FT3 (pmol/L)	A1	9,8544	8,26417	0,683
	A2	11,0806	11,09119	
FT4 (pmol/L)	A1	37,1184	47,27971	0,504
	A2	30,2872	15,17552	
TPOAb (IU/mL)	A1	129,7767	206,84895	0,058
	A2	376,9988	458,63955	
TRAb (IU/L)	A1	4,6825	6,65111	0,411
	A2	6,8633	9,74979	

Таблица 26. Тиреоидни показатели при подгрупа A1 (с тиреотоксикоза) и A2 (с тиреотоксикоза и саркопения) и тяхната статистическа значимост.

8.2.2. Биохимични показатели

В таблица 33 са изложени изследваните параметри на биохимичните показатели и техните средни стойности. Не се открива значителна разлика в нивото им между двете групи.

Нивата на креатинин, общ белтък и албумин са по-ниски в подгрупа A1, докато сред същите жени, това на КФК е по-високо спрямо жените от подгрупа A2.

Анализът на липидния профил показва по-високите стойности на общ холестерол, HDL-с и LDL-с сред лицата с тиреотоксикоза и саркопения, докато нивото на триглицеридите при тях е по-ниско.

Стойностите на чернодробните трансаминази са също по-високи в група A2.

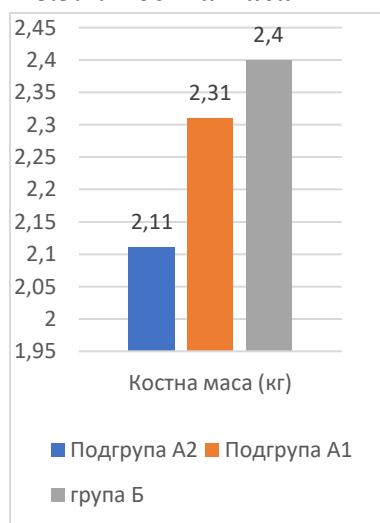
Обратно на очакваното, лицата с тиреотоксикоза, но без саркопения са с по-ниски стойности на витамин Д (18,69 ng/mL $\pm$ 5,98), попадащи в категорията- дефицит.

Показател	Подгрупа	Mean	Std. Deviation	p-value
Креатинин ($\mu\text{mol/L}$)	A1	66,5990	15,22148	0,935
	A2	66,9893	12,94726	
КФК (U/L)	A1	76,7987	34,35307	0,746
	A2	73,1029	36,93747	
ОБ (g/L)	A1	71,2269	3,10155	0,321
	A2	72,5608	3,48112	
Албумин (g/L)	A1	44,0983	2,39509	0,943
	A2	44,1875	3,54772	
ОХ (mmol/l)	A1	4,8587	1,19255	0,795
	A2	4,9547	0,7837	
HDL-с (mmol/l)	A1	1,6786	0,41545	0,915
	A2	1,7014	0,68131	
LDL-с (mmol/l)	A1	2,7638	0,99197	0,826
	A2	2,8388	0,82857	
Тг (mmol/l)	A1	1,3425	0,81922	0,745
	A2	1,2663	0,43606	
АСАТ (U/L)	A1	18,6375	5,81548	0,363
	A2	21,7457	13,44701	
АЛАТ (U/L)	A1	19,0825	10,04218	0,326
	A2	22,6707	10,70673	
Вит. Д (ng/mL)	A1	18,6988	5,97873	0,446
	A2	20,3686	7,33229	
Кр. Глюкоза (mmol/l)	A1	5,3520	0,5626	0,954
	A2	5,3428	0,45067	

Таблица 27. Стойности на биохимичните показатели в изследваните подгрупи.

8.3. Телесен състав

8.3.1. Костна маса



Количеството костна маса е сигнификантно по-ниско ($p = 0,041$) сред жените, диагностицирани със саркопения на фона на тиреотоксикозата ($2,11 \text{ kg} \pm 0,33$), отколкото при тези само с тиреотоксикоза ($2,31 \text{ kg} \pm 0,28$). Резултатите са онагледени на фигура 45.

Фигура 45. Количеството костна маса е най-ниско сред жените, страдащи, както от тиреотоксикоза, така и от саркопения, последвано от подгрупата само с тиреотоксикоза и най-високо сред контролната група.

8.3.2. Висцерална мастна тъкан

Интерес представлява фактът, че нивото на ВМТ сред жените от подгрупа А2 ($1,25 \pm 0,62\text{кг}$) е по-високо в сравнение с тези от подгрупа А1 ($0,92 \pm 0,26\text{кг}$), но тази стойност не достига статистическа значимост ($p 0,185$).

8.3.3. Подкожна мастна тъкан

Количеството подкожна мастна тъкан във всеки един от четирите крайника на жените със саркопения е по-малко като стойност от тези в подгрупа А1, но в нито един от регионите не достига статистическа значимост.

Сред жените от подгрупа А1 се наблюдава латерализация в разпределението на мастната тъкан по крайници, като количеството ѝ е незначително по-голямо в десни крайници.

8.3.4. Мускулна тъкан

Скелетната мускулатура (СМ) във всички крайници е сигнификантно по-малко сред жените със саркопения на фона на тиреотоксикозата ($p 0,000$).

Нашият анализ показва, че и лицата с тиреотоксикоза, но без саркопения имат по-ниска мускулна маса спрямо здравите контроли. Ако от всички изследвани лица се премахнат пациентите от подгрупа А2, се вижда, че лицата с тиреотоксикоза продължават да са с по-ниско количество СМ, от колкото здравите контроли.

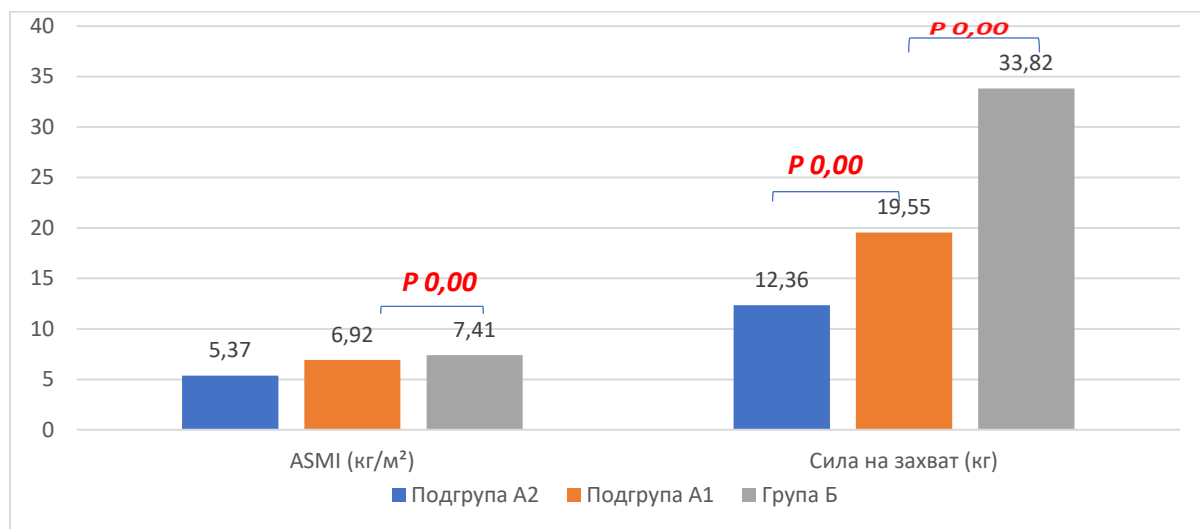
Въпреки че се отчита слаба латерализация с по-увеличена СМ в десни крайници, в сравнение с леви, в нито една от групите, този резултат не достига значимост.

Показател	Група	Mean	Std. Deviation	p- value
Мускулатура лява ръка (кг)	A1	2,2721	0,35505	0,000
	A2	1,6241	0,31655	
Мускулатура дясна ръка (кг)	A1	2,3320	0,28857	0,000
	A2	1,6467	0,31655	
Мускулатура торс (кг)	A1	23,7386	3,41698	0,075
	A2	21,6701	3,86619	
Мускулатура ляв крак (кг)	A1	6,9587	0,93275	0,000
	A2	5,4133	0,51554	
Мускулатура десен крак (кг)	A1	7,0403	0,94655	0,000
	A2	5,4486	0,62659	

Таблица 28. Количеството мускулна тъкан, разпределена по телесни компартменти в подгрупа А1 и А2.

8.4. Диагностични компоненти за саркопения (ASMI, сила на захват, скорост на ходене)

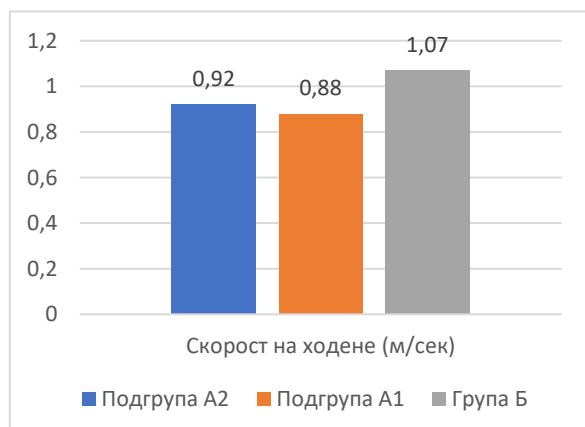
Двата показателя, на които се базира поставянето на диагнозата „саркопения“, а именно ASMI и сила на захват, са със значимо по-ниски стойности в подгрупа A2 ($p < 0,000$) спрямо A1. Подгрупа A1 (пациентки с тиреотоксикоза без саркопения) обаче показва по-ниски стойности на гореспоменатите 2 показателя спрямо здравите контроли. Това се отнася и за скоростта на ходене. Степенното влошаване на мускулната функция е представено на фигура 46.



Фигура 46. ASMI и сила на захват между група А, разделена по подгрупи и група Б.

Макар че бавната скорост на ходене не е задължителен критерий за диагностиката на саркопенията, наличието ѝ я определя като „тежка саркопения“, защото е маркер за влошен физически капацитет.

Общо 3, от всички засегнати от саркопения жени в нашата извадка имат намалена скорост на ходене. Парадоксално на това, средната скорост на ходене в подгрупа A2 ($0,92 \pm 0,18$ м/сек) е по-бърза, в сравнение с подгрупа A1 ($0,88 \pm 0,20$ м/сек), но не е статистически значима ($p < 0,496$). Стойностите на разгледаните показатели са изложени в таблица 29 и фигура 47.



Фигура 47. Скорост на ходене при група А, разделена на подгрупа A1 и подгрупа A2 и група Б

Показател	Подгрупа	Mean	Std. Deviation	p- value
ASMI (кг/м ²)	A1	6,9291	0,79986	0,000
	A2	5,3717	0,25056	
Сила на захват (кг)	A1	19,55	5,613	0,000
	A2	12,36	3,304	
Скорост на ходене (м/сек)	A1	0,8844	0,20233	0,496
	A2	0,9247	0,17724	

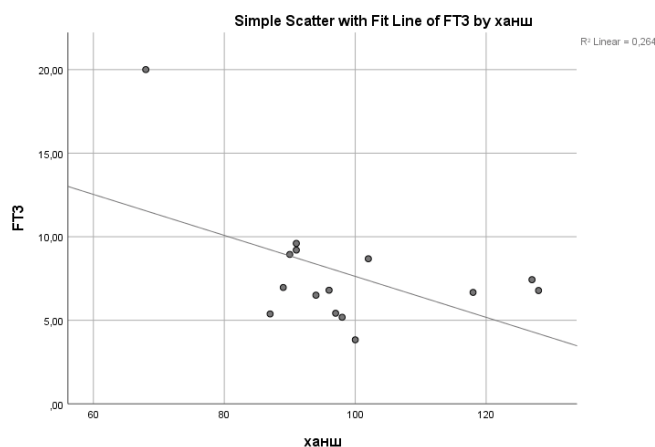
Таблица 29. Данни за сила на захват, ASMI и скорост на ходене по подгрупи

9. Допълнителни резултати: Корелационни анализи на засегнатите от тиреотоксикоза и саркопения лица (подгрупа A2)

9.1. Корелационни връзки на лабораторните показатели в условията на хипертиреоидизъм и саркопения

9.1.1. Връзка между тиреоидните показатели и антропометричните параметри

След извършените анализи, единствената връзка, която се установи сред засегнатите от тиреотоксикоза и саркопения лица, е негативната значителна корелация между FT3 и обиколката на ханша ($p < 0,05$; $r = -0,514$). Такава връзка се наблюдава само при лицата с хиперфункция на щитовидната жлеза и саркопения.



Фигура 48. Зависимост между FT3 и обиколката на ханша в подгрупа A2

9.1.2. Връзка с биохимичните показатели (креатинин, КФК, албумин, 25 (ОН) Д)

Не се установяват сигнификантни връзки между антропометричните показатели и таргетните биохимични показатели- креатинин, КФК, албумин, 25 (ОН) Д.

9.2. Корелационни връзки между антропометричните показатели и телесния състав в условията на хипертиреоидизъм и саркопения

9.2.1. Връзка с костната маса

Сред пациентите в подгрупа А2, с намаляването на ръста и теглото, намалява и костната маса като връзките са значителни.

		възраст	ръст	тегло	ИТМ	Обиколка на талия	Обиколка на ханш	Талия/ханш
Костна маса	p	0,628	0,003	0,046	0,259	0,120	0,078	0,866
	r	-0,131	0,692	0,504	0,300	0,404	0,453	-0,046

Таблица 30. Зависимости между антропометричните показатели и костната маса

9.2.2. Връзка с висцералната мастна тъкан

Проведените корелационни анализи между антропометричните показатели и количеството висцерална мастна тъкан и в условията на саркопения, не показват зависимости.

9.2.3. Връзка с подкожната мастна тъкан

Намаляването на теглото, ИТМ, обиколките на талията и ханша са свързани с намаляването на подкожната мастна тъкан сред лицата от подгрупа А2 като връзките са силни.

		възраст	ръст	тегло	ИТМ	Обиколка на талия	Обиколка на ханш	Талия/ханш
ПМТ	p	0,077	0,919	0,000	0,000	0,000	0,000	0,502
	r	0,454	-0,010	0,784	0,828	0,850	0,802	0,181

Таблица 31. Зависимости между антропометричните показатели и подкожната мастна тъкан

9.2.4. Връзка с мускулната тъкан

Поради характерното за саркопения, намаляване на количеството мускулна тъкан, разгледахме подробно връзките между антропометричните показатели и разпределението на скелетната мускулатура по части на тялото сред лицата от подгрупа А2. С увеличаването на ръста, нараства и количеството скелетна мускулатура по крайниците, но не и по торса. Мускулната тъкан на торса показва позитивна значителна връзка с теглото и ИТМ.

Остаряването на жените се свързва с намаляване на мускулатурата на долни, но не и на горни крайници.

		възраст	ръст	тегло	ИТМ	Обиколка на талия	Обиколка на ханш	Талия/ ханш
Мускулатура лява ръка	p	0,578	0,000	0,124	0,566	0,552	0,461	0,937
	r	-0,151	0,805	0,401	0,155	0,161	0,199	-0,021
Мускулатура дясна ръка	p	0,895	0,000	0,265	0,905	0,710	0,619	0,954
	r	-0,036	0,858	0,296	0,032	0,101	0,135	-0,016
Мускулатура торс	p	0,203	0,102	0,011	0,043	0,170	0,063	0,510
	r	-0,336	0,423	0,616	0,512	0,360	0,475	-0,178
Мускулатура ляв крак	p	0,014	0,000	0,572	0,768	0,737	0,959	0,622
	r	-0,599	0,835	0,153	-0,080	-0,091	-0,014	-0,119
Мускулатура десен крак	p	0,029	0,000	0,477	0,848	0,884	0,662	0,646
	r	-0,546	0,838	0,192	-0,052	-0,040	-0,199	-0,125

Таблица 32. Зависимости между антропометричните показатели и разпределението на СМ в подгрупа А2

9.3. Корелационни връзки между антропометричните показатели и ASMI, сила на захват и скорост на ходене в условията на хипертиреоидизъм и саркопения

Не се наблюдават връзки между някои от антропометричните показатели, от една страна и ASMI, сила на захват или скоростта на ходене в условията на хипертиреоидизъм и саркопения.

9.4. Корелационни връзки на лабораторните показатели в условията на хипертиреоидизъм и саркопения

9.4.1. Корелационни връзки на биохимичните показатели

9.4.1.1. Корелационни връзки между биохимичните показатели и телесния състав

Сред жените от група А2 не се наблюдава връзки между някой от биохимичните показатели и разпределението на телесния състав.

9.4.1.2. Корелационни връзки между биохимичните показатели и ASMI, сила на захват и скорост на ходене в условията на хипертиреоидизъм и саркопения

Не се установиха корелационни зависимости между биохимичните показатели и ASMI, сила на захват и скорост на ходене в условията на хипертиреоидизъм и саркопения.

9.4.2. Корелационни връзки на тиреоидните показатели

9.4.2.1. Корелационни връзки между тиреоидните показатели и разпределението на телесния състав в условията на хипертиреозидизъм и саркопения

Жените от подгрупа A2 не показват зависимости между тиреоидните показатели и разпределението на телесния състав.

9.4.2.2. Корелационни връзки между тиреоидните показатели и ASMI, сила на захват и скорост на ходене в условията на хипертиреозидизъм и саркопения

Подобно на данните от корелационните анализи по групи, така и по подгрупи не се установяват зависимости между тиреоидните показатели и ASMI, сила на захват и скорост на ходене.

V. Обсъждане

1. Обсъждане на резултатите по задача 1: Съпоставяне на антропометричните и биохимични параметри между жени с хипертиреоидизъм и здрави контроли.

1.1. Антропометрични показатели

Хипертиреоидизмът е състояние, характеризиращо се с ускорен метаболизъм и изразени катаболни прояви, поради което по-често се свързва с редукия на тегло.

Въпреки че изследваните от нас лица с хипертиреоидизъм са с по-ниско тегло, ИТМ, обиколки на талия и ханш в сравнение с еутиреоидната група, не отчетохме сигнификантна разлика между хипер- и еутиреоидни за нито един от изброените параметри.

Средното тегло на жените с хипертиреоидизъм ($69,07 \pm 17,68$ кг) е по-ниско с около 4 кг в сравнение с контролната група ($73,31 \pm 16,421$ кг). Сходни резултати публикува колектив на Karmisholt, но те изследват едни и същи лица и промяната в антропометричните показатели в състояние на хипертиреоидизъм и една година след достигане на еутиреоидно състояние. Средното изходно тегло на жените преди започване на терапията в кохортата на Karmisholt е $68,9 \pm 13,1$ кг и се покачва със средно 5,2 кг, достигайки $74,1 \pm 11,2$ кг в състояние на еутиреоидизъм (Karmisholt J et al., 2021).

Средното ниво на ИТМ при изследваните от нас жени с хипертиреоидизъм е леко над горната граница на нормалното - $26,14 \pm 6,27$ кг/м², което се обяснява с изходно по-високо тегло на пациентките, отразяващо широкото разпространение на наднорменото тегло и затлъстяването в българската популация. Сходни данни за ИТМ при хипертиреоидизъм (26.39 ± 4.44 кг/м²), публикуват и група учени от Понтеведра, Испания (Ríos-Prego M et al., 2019).

Поднормено тегло - ИТМ < 18,5 кг/м² отчетохме само в групата на жените с хипертиреоидизъм (4,44%), което свързваме с ускорените катаболни процеси при излишък на тиреоидни хормони. За сравнение, разпространението на поднорменото тегло в българската популация при здрави жени е по-ниско - 2.9 % по данни на Борисова и съавт. (Борисова А-М и съавт., 2015).

Близо половината от групата с хипертиреоидизъм (48,93%) са с ИТМ над нормата, като от тях 28,95% са с наднормено тегло, а 19,98% със затлъстяване. Brunova и сътр. съобщават сходни данни при проучване на 160 хипертиреоидни жени – 29,4% са с ИТМ ≥ 25 кг/м², а 19,3% с ИТМ ≥ 30 кг/м² (Brunova J et al., 2003). Високият процент на лица с повишен ИТМ е в подкрепа на данните за наддаване на тегло или липса на редукията му при част от пациентите с тиреотоксикоза. Това се обяснява с повишен хранителен прием, надвишаващ увеличени разход на енергия. Провокира се от хипералиментацията, дължаща се на това състояние, комбинирана със заседнал начин на живот и неправилни хранителни навици, които се очертават като глобален проблем.

Честотата на жени с ИТМ ≥ 25 кг/м² сред изследваните от нас здрави контроли е сходна с тази, за докладваната сред българското население от Борисова и сътр. Пациентите от група Б със затлъстяване са 26,68% срещу 28,3% на популационно ниво,

а тези с наднормено тегло са съответно 31,11% срещу 32,5% (*Борисова А-М и съавт., 2015*).

Обиколката, както на талията, така и на ханша са несигнификантно по-малки сред жените от група А, като при сходни данни, друг колектив отчита статистическа значимост с еутиреоидни лица ($p = 0,01$). Същата група учени, подобно на нашите резултати, описва по-високо съотношение между обиколките на талията и ханша сред хипертиреоидните лица, без тази разлика да е сигнификантна ($p = 0,63$) (*Cai Z et al., 2022*).

1.2. Лабораторни показатели

1.2.1. Тиреоидни показатели

При сравнение на тиреоидните показатели при пациентите с хипертиреоидизъм и еутиреоидни контроли, очаквано отчетохме статистически значима разлика между двете групи лица за всеки показател.

Най-честата етиологична причина за хипертиреоидизъм в група А е Базедовата болест, като честотата ѝ сред тази група изследвани лица е 79,92%. Нашите резултати напълно съвпадат с данните на Garmendia Madariaga за най-честа причина за хипертиреоидизъм, ангажираща между 70% и 80% от случаите (*Garmendia Madariaga A et al., 2014*). Именно поради този висок дял на автоимунното тиреоидно заболяване сред изследваните от нас лица, сигнификантна е и разликата в нивата на TPOAb и TRAb спрямо еутиреоидните.

От всички изследвани жени с хипертиреоидизъм, 38 от тях са с явен (или това са 84,4% от лицата в тази група), а 7 са със субклиничен хипертиреоидизъм (15,6% от жените в група А). В световната литература се съобщава, че около 8% от пациентите със субклиничен хипертиреоидизъм преминават към явен годишно, като най-често това са именно тези, страдащи от токсична нодозна гуша (*Lee SY et Pearce EN, 2023*).

1.2.2. Биохимични показатели

Макар и с гранична сигнификантност ($p = 0,056$) серумните нива на креатинина са по-ниски сред жените с хипертиреоидизъм. За разлика от нашите резултати, повечето автори докладват статистически значима разлика в нивата на креатинина между пациенти с явен хипертиреоидизъм и еутиреоидни лица (*Naguib R et Elkemary E, 2023; Englund Flodström I et al, 2016*). При субклиничен хипертиреоидизъм единични студии намират промяна в серумния креатинин. Allam и съавт. отчита сигнификантно по-ниски стойности на креатинина сред пациентите със субклиничен хипертиреоидизъм спрямо здравите (*Allam MM et al., 2023*).

Повишеното ниво на тиреоидни хормони нерядко води по понижение на сермния креатинин. Механизмите, въввлечени в това са увеличеният бъбречен кръвоток, стимулацията на РААС, която увеличавайки кръвния обем, също стимулира гломерулния кръвоток. Значение за ниските нива на серумен креатинин има и поради намаляване на мускулната маса при някои, засегнати от хипертиреоидизъм лица. Увеличените тиреоидни хормони покачват eGFR и чрез понижаване на съдовата резистентност в аферентните гломерулни артериоли (*Naguib R et Elkemary E, 2023*).

Несигнификантната разлика в серумния креатинин между двете изследвани от нас групи вероятно се дължи на няколко факта - малкия брой изследвани лица, изключването на пациенти с абнормни стойности на серумен креатинин, както и това, че 15,54% от лицата в група А са със субклиничен хипертиреоидизъм.

Нивата на КФК сред жените от група А са сигнификантно по-ниски в сравнение с еутиреоидните лица ($p = 0,021$). Това се подкрепя от множеството проучвания, откриващи подобна зависимост дори и в случаите на субклиничен хипертиреоидизъм. Някои автори предлагат използването ѝ като биомаркер при саркопения и мускулно засягане на хипертиреоидни лица (*Wan Nazaimoon WM et al., 2001*).

Серумните нива на албумина в група А са по-ниски в сравнение с група Б, но разликата не достига статистическа значимост. Това вероятно се дължи на включващите и изключващи критерии, според които в изследването са включени само лица със стойности на изследвания показател в рамките на нормата. Литературните източници докладват значителна хипоалбуминемия единствено в случаите на тежък нелекуван хипертиреоидизъм (*Evlice M et Aksoz Z, 2017*).

Средното ниво на витамин Д сред жените с хипертиреоидизъм е под прага за недостатъчност ($19,30 \pm 6,45$ ng/mL) и е значимо по-ниско в сравнение с група Б ($23,67 \pm 11,1$ ng/mL), което се дължи на двупосочната връзка между двете състояния. Описана е увеличена честота на автоимунни тиреоидни заболявания при недостатъчност и дефицит на витамин Д, а от друга страна хипертиреоидизмът е сочен за причина за намален синтез и повишен клирънс на витамина (*Babić Leko M et al., 2023*).

Сред изследваните от нас жени 34,4% имат ниво на витамин Д ≤ 20 ng/mL, което е съпоставимо с докладваната честота сред европейците - 40% (*Cashman KD et al., 2016*). Нашите данни много се доближават до изнесените от група шведски автори за поднормено ниво на витамина при 38,4% от изследваните от тях лица с хипертиреоидизъм. Те също установяват по-често наличие на тежък дефицит сред същата кохорта с честота 7,5% срещу 0,3% сред еутиреоидните лица (*Planck T et al., 2018*). Докладваната от нас по-висока честота на недостатъчност и тежък дефицит на витамин Д сред жените от група А, съвпада с болшинството данни в литературата за превалирането на тези състояния сред засегнатите от хипертиреоидизъм лица.

От липидните параметри, внимание заслужава нивото на LDL-с, без да е таргет в нашата разработка. Нивото му сред жените от група А е значително по-ниско в сравнение с еутиреоидните лица ($p = 0,006$). Това се дължи на завишеният му клирънс в резултат от хипертиреоидното състояние, докато по литературни данни нивата на HDL-с са или сходни, или леко завишени спрямо еутиреоидни лица (*Duntas LH, 2002*).

Останалите изследвани от нас биохимични показатели са с цел да се изключат лицата с абнормни резултати, които биха дали отражение върху телесния състав на изследваните и не демонстрираха различия между двете изследвани групи.

2. Обсъждане на резултатите по задача 2: сравнение на телесния състав между група А и група Б

2.1. Костна маса

Жените с нелекуван хипертиреоидизъм имат значително по-ниска костна маса в сравнение с еутиреоидните контроли ($p = 0,01$) като това не е възрастово обусловено, поради сходната възраст на двете изследвани групи. Разпределението по възрастови категории отново показва по-голям брой и дял пациенти с ниска за дадената възраст костна маса сред хипертиреоидните лица. В подкрепа на нашите резултати са данните от многобройни източници като Acotto CG ($p = 0,001$) (Acotto CG et al., 2002), Thomas Seppel ($p < 0,0001$) (Seppel T et al., 1997) и други. Сходна разлика в количеството костна маса от 0,1 кг между жени с хипер- и еутиреоидизъм докладват Cai и съавт. (Cai Z et al., 2022). В противовес на казаното до тук, колективът на Karmisholt J не открива подобна разлика в костното съдържимо ($p = 0,608$) (Karmisholt J et al., 2021).

В скелета са богато експресирани TR α , които медираат действието на T3 върху костите и резултатът е повишена костна резорбция в условията на хипертиреоидизъм. Скъсеният цикъл на костно ремоделиране, повишените маркери на костна резорбция и изграждане, характеризират високия костен обмен, който се наблюдава при това хормонално състояние. Всичко това увеличава риска за развитие на остеопороза (Delitala AP et al., 2020). В подкрепа се явява и метаанализ на Vestergaard и Mosekilde на база 25 студии, потвърждаващ че нелекуваният хипертиреоидизъм води до намаляване на костната маса (Vestergaard P et Mosekilde L, 2003).

2.2. Висцерална мастна тъкан

Количеството висцерална мастна тъкан е несигнификантно по-високо сред еутиреоидните контроли ($p = 0,242$). В подкрепа на нашите резултати е и публикацията на Cai и съавт., съпоставящи данни между жени с активна тиреотоксикоза и същите, след достигане на еутиреоидизъм ($p = 0,42$) независимо от наддаденото тегло (Cai Z et al., 2022). По-малкото количество висцерална МТ сред група А се дължи на високата ѝ метаболитна активност, като експесът на тиреоидни хормони стимулира липолизата и термогенезата в тази тъкан (Volke L et Krause K, 2021).

2.3. Подкожна мастна тъкан (ПМТ)

Жените, засегнати от хипертиреоидизъм имат по-малък процент целотелесна ПМТ в сравнение със здравите контроли, като разликата от 0,32% в нашето проучване е без статистическа значимост. Подобни са и данните на Acotto и сътр., които отчитат несигнификантна разлика от 0,8% в количеството мастна тъкан между жени с хипертиреоидизъм и жени, достигнали и задържали еутиреоидизъм 6 месеца след лечение (Acotto CG et al., 2002). Редица други проучвания в тази насока докладват сходни резултати, като най-близки до нашите са данните на индийски колектив учени за 0,24% разлика между жени с хипер- и еутиреоидизъм, без това да е статистически значимо (Patil A et al., 2022).

Процентното съдържание на целотелесна мастна тъкан и в двете групи на нашата извадка е над прага за затлъстяване от 33%, което се обяснява и с по-високият среден ИТМ в двете групи.

Наблюдаваната латерализация при ръцете за сметка на по-голямо количество мастна тъкан на ляв горен крайник, вероятно се дължи на това, че всички пациентки, участващи в изследването са десноръки. Те използват много по-често дясната ръка в изпълнението на разнообразни дейности, с което развиват по-добре мускулатурата на десния горен крайник, изразходват повече енергия и съответно имат абсолютно и релативно по-малко количество мастна тъкан в доминантните крайници. От друга страна, активностите, изразяващи латерализация за долни крайници не са толкова застъпени в ежедневието, поради което такава разлика при измерването на телесния състав не беше отчетена.

По-ниското количество мастна тъкан при жените с хипертиреозидизъм, макар и несигнификантно, е резултат от увеличеният разход на енергия в покой, както и стимулираната от хормоналния ексцес липолиза (*Silva JE, 2003*). *Lahesmaa* и съавт., използвайки [18F]Флуоро-2-деокси-2-Д-глюкоза при позитронно-емисионна томография (ПЕТ) установяват, че в условията на хипертиреозидизъм използването на мазнини като енергиен субстрат е многократно повишено, докато това на глюкозата не показва разлика спрямо еутиреоидно състояние (*Lahesmaa M et al., 2014*).

2.4. Мускулна тъкан

Абсолютното количество мускулна тъкан във всеки един от изследваните от нас телесни региони е значително по-малко сред жените с хипертиреозидизъм в сравнение с еутиреоидните контроли. Това съвпада с болшинството литературни данни, сочещи много по-тежко и по-ранно засягане на мускулната тъкан в сравнение с мастната от високото ниво на тиреоидни хормони (*Acotto CG et al., 2002; Peterson ME et al., 2016*). Това се дължи на многократно по-силния ефект върху протеолизата, която е увеличена с 12% спрямо еутиреоидни контроли, окислението на аминокиселините е повишено с 24%, а ръстът в протеиновия синтез е само с 9% по-висок (*Martin WH 3rd et al., 1991*).

В подкрепа са и данните от колектив от учени от Университетската болница в Архус, Дания, съвместно с Mayo Clinic, които използват дилуционен метод с белязани фенилаланин и тирозин. Те докладват сигнификантно покачване в разграждането на протеини с 40%, увеличаване на кръвотока в ръцете с 35%, без да наблюдават значителна разлика в протеиновия синтез между жените с хипер- и тези с еутиреоидизъм (*Riis AL et al., 2005*).

Наблюдаваното от нас намаление на количеството мускулатура е пропорционално и статистически значимо във всеки един телесен компартмент. Сходни на нашите данни, включително и за изразената латерализация на долни крайници се докладва от колектива на Acotto (*Acotto CG et al., 2002*). Получената от нас разлика в количеството мускулна тъкан като абсолютна стойност в килограми между жените от група А и група Б е съответно: 2,92 кг за торс, 1,86 кг за долни крайници и 0,72 кг за горни крайници. Същите параметри в кохортата на Acotto съответно са: 1,4 кг за торс, 1,0 кг за долни крайници и 0,4 кг за горни крайници (*Acotto CG et al., 2002*). По-високите стойности в нашето проучване вероятно се дължат на по-високите стойности на телесно тегло и ИТМ на пациентките от двете групи.

3. Резултати по задача 3: Сравнение на силата на захват, скелетно-мускулна маса на крайниците/м² (ASM/м²-ASMI) и скоростта на ходене (диагностични компоненти на саркопения) между жени с хипертиреозидизъм и здрави контроли

3.1. Сила на захват

Нашите резултати сочат, че силата на захват е почти два пъти по-ниска сред жените с хипертиреозидизъм спрямо еутиреоидните контроли, като разликата е статистически значима ($p < 0,000$). Поради това, че двете групи са съпоставими по признака „възраст“, то възрастта може да се изключи като определящ фактор за този резултат.

Erkol İnal и съавт. са едни от първите, изследвали и описали влиянието на хипертиреозидизма върху силата на захват при хора, като резултатите са категорични - сигнификантно намалена сила на захват сред засегнатите от тиреоидна дисфункция (Erkol İnal *et al.*, 2015). Намалената сила на захват в изследваната от нас група А е не само по-ниска от тази при еутиреоидни контроли, но и под праговата спрямо нормите по възраст и пол, която по данни от Dodds и съавтори следва да е между 27,5 и 28,7 кг (Dodds *et al.*, 2014).

Предвид анализирания вече резултат от телесния състав и значително засягане на количеството мускулна тъкан, се очаква това да се отрази и на мускулното „качество“, изразено чрез силата на захват. Точните механизми, свързващи хипертиреозидизма със силата на захват все още не са изяснени, като се счита, че намалената мускулна маса в резултат от превалирането на протеолизата е само малка част от предразполагащите фактори. В подкрепа на това становище са данните от експеримент с плъхове, където El-Kotb и съавт. наблюдават, че при редукция на мускулната тъкан с 20% се наблюдава намаление на силата на захват с до 100%. Те предполагат засягане и на контрактилната функция. В условията на хипертиреозидизъм са намалени нивата на ацетилхолинестеразата в нервно-мускулната връзка, което води до свръхактивация на крайната моторна пластинка с нерегулярни и увеличени мускулни контракции, резултиращи в нарушена мускулна функция и слабост (El-Kotb *et al.*, 2014).

3.2. ASMI- индекс за мускулната тъкан в крайниците

Проучванията изследващи количеството мускулатура, отразено чрез ASMI при жени с хипертиреозидизъм са ограничени. Нашите данни сочат, че количеството мускулна тъкан като абсолютна стойност сред жените от група А е сигнификантно по-малко в сравнение с група Б ($p < 0,000$). Използваният за оценка на саркопенията индекс за мускулна тъкан в крайниците (ASMI) отчита и височината на изследваното лице, както и дава по-реална представа за индивидуалните норми на този важен показател.

Хипертиреозидизмът засяга мускулната тъкан, в много по-голяма степен, от колкото мастната, отразяващо се и в ASMI. Средната стойност на ASMI в група А достига 6,31 кг/м², което е по-високо от прага ($< 5,5$ кг/м²) за диагностициране на саркопения. Подобно на нашите резултати, екипът на Brennan и сътр. описва значително намалена мускулатура на крайниците, доближаваща, но непреминаваща прага за саркопения, при засегнатите както от явен, така и от субклиничен хипертиреозидизъм лица. Проучването проследява тези лица по време на лечение и година след достигане до еутиреоидизъм като установява подобрене в изследвания параметър ASMI (Brennan *et al.*, 2006).

Като се има предвид, че намаленият ASMI се асоциира с влошено качество на живот, повишен риск от падания, фрактури и имобилизация, както и ранна смъртност (Lee H et al., 2023), се повдига въпросът дали е оправдано изчаквателно поведение при субклиничен хипертиреоидизъм и дали своевременното инициране на терапия не би предпазило пациента от тези негативни последици (Brennan MD et al., 2006).

Друго проучване установява сигнификантна разлика в ASMI между жени с хипертиреоидизъм и еутиреоидни контроли само във възрастовата категория под 40 години. Над тази възраст, ASMI е по-нисък сред засегнатите от хипертиреоидизъм, но без тази разлика да достига статистическа значимост (Zhou HY et al., 2023). Вероятно това се дължи на по-изразените метаболитни процеси, протичащи в мускулната тъкан при по-младите жени. Спомагателно условие за по-малката разлика във възрастовата категория над 40 години е, че възрастта е независим рисков фактор за намаляване на мускулната тъкан дори и сред еутиреоидни лица (de Santana FM et al., 2021).

3.3. Скорост на ходене

Скоростта на ходене е маркер за физическото представяне, като подобно на силата на захват, забавянето ѝ се асоциира с имобилизация, повишена и по-ранна смъртност (Bano A et al., 2016). Влошената скорост на ходене не е задължителен компонент за диагностиката на саркопения, но наличието ѝ я определя като тежка.

Хипертиреоидизмът с астено-адинамията, която предизвиква, както и с докладваното от нас намаление на мускулната маса, води до значително забавена скорост на ходене в сравнение с еутиреоидните контроли ($p < 0,001$). По-ниската стойност сред лицата от група А ($0,90 \pm 0,19$ м/сек) не преминава прага за тежка саркопения в изследваната от нас кохорта. Това вероятно се дължи на средната възраст на групата, която не надвишава 65 години, относително кратката давност на хипертиреоидизма (≤ 6 месеца), както и на допълнителни, неизяснени до момента фактори.

Оскъдни са литературните източници, изследващи скоростта на ходене при хипертиреоидни лица. Bano и съавт. докладват, че субклиничният и явен хипертиреоидизъм забавят скоростта на ходене паралелно с понижението на ТСХ (Bano A et al., 2016). Как хипертиреоидизмът забавя конкретно този показател не е напълно изяснено. Генезата вероятно е комплексна и се корени в съвкупност от фактори - нарушената инервация на мускулатурата, електролитните промени, засяганено на мускулни обем, като се предполага и генетична предиспозиция (Venero C et al., 2006). В противовес с нашите данни, Lee и съавт. не установяват забавена скорост на ходене при жени с медикаментозен хипертиреоидизъм (Lee JC et al., 2021).

4. Обсъждане на резултатите по задача 4: Зависимости между антропометричните показатели и телесния състав, както и между антропометричните показатели и диагностичните критерии за саркопения- ASMI, силата на захват и скоростта на ходене

4.1. Зависимости между антропометричните показатели и телесния състав

4.1.1. Връзка между антропометричните показатели и костната маса

Наблюдаваното в общата извадка намаление на костната маса, свързано с понижаването на ръста, теглото, ИТМ, обиколката на талията и ханша паралелно с преминаването от еу- към субклиничен и явен хипертиреоидизъм, е характерна общовалидна популационна зависимост, независимо от тиреоидния статус на жените (*Munaisinghe RL et al., 2002*).

Интерес представлява фактът, че при нашето изследване се установи отрицателна корелационна зависимост между възрастта и костната маса единствено сред хипертиреоидната група. Средната възраст на жените в двете групи е съпоставима ($p = 0,862$), съответно $54,98 \pm 15,26$ години при хипертиреоидните и $54,36 \pm 14,57$ години при еутиреоидните жени. В общата популация възрастта е добре известен рисков фактор за развитие на остеопороза (*Shoback D et al., 2020*). Нашите данни за отрицателна корелационна зависимост между възрастта и костната маса в група А индикират наслагване на отрицателния ефект на хипертиреоидизма върху костната маса и структура към фактора възраст.

4.1.2. Връзка между антропометричните показатели и количеството висцерална мастна тъкан

Общоприето е, че висцералното мастно депо се увеличава паралелно с нарастването на теглото, ИТМ, обиколките на талията и ханша, независимо от тиреоидния статус на лицата, което съвпада с нашите резултати, отнасящи се до общата извадка (*Edston E, 2013*).

Разделено по групи, тази зависимост бе по-изразена за група А. Доказано е, че излишъкът от щитовидни хормони води до намаляване на количеството висцерални масти (*Steinhoff KG et al., 2021*). И въпреки че ние не установяваме статистически значима разлика в количеството висцерална мастна тъкан между жените с хипертиреоидизъм и тези в еутиреоидно състояние, повечето проучвания докладват сигнификантност (*Steinhoff KG et al., 2021*).

4.1.3. Връзка между антропометричните показатели и количеството подкожна мастна тъкан

Нашите данни показват положителна връзка между теглото, ИТМ, обиколките на талията и ханша и подкожната мастна тъкан във всеки един от четирите крайника. Това е валидно, независимо от тиреоидния статус на лицата, като силата на връзките е значителна до силна. Факта, че не се открояват корелационни зависимости, характерни само за хипертиреоидните лица или различна сила на връзките сред тях е в подкрепа на общовалидното увеличаване на подкожната мастна тъкан паралелно с нарастването на гореспоменатите антропометрични параметри (*Mouchti S et al., 2023*). Сходни на нашите данни, където не се наблюдава корелация между подкожната мастна тъкан и отношението талия/ханш докладват и редица други автори (*Mouchti S et al., 2023; Barreira TV et al., 2012*).

4.1.4. Връзка между антропометричните показатели и количеството мускулна тъкан

4.1.4.1. Взаимовръзка между възрастта и количеството мускулна тъкан

Нашите данни установяват отрицателна умерена към значителна връзка между възрастта и количеството мускулна тъкан във всеки изследван телесен регион, валидна единствено в условията на хипертиреозидизъм. Ibad и съавт. докладват подобни на нашите данни, като те установяват, че тази корелация е налична дори при еутиреозидизъм, но горнограничен FT4 (Ibad HA et al., 2023). Изследваната от нас кохорта, подобно на изследваните от други автори групи, се характеризира с по-млада възраст от съобщения праг за значимо самостоятелно засягане на мускулната тъкан от 65 години (Wu LC et al., 2021). Това е в подкрепа на твърдението, че хипертиреозидизмът е тригерен фактор за по-ранно засягане на количеството мускулна тъкан (Tufan A et al., 2022).

4.1.4.2. Взаимовръзка между ръста и количеството мускулна тъкан

С увеличаването на ръста се покачва паралелно и количеството мускулна тъкан във всеки изследван от нас телесен регион. Тази връзка е особено силна, когато се анализират всички, изследвани лица, независимо от нивото на тиреоидните хормони и се запазва в условията на хипертиреозидизъм като силата намалява, поради намаляването на броя изследвани лица.

Поради факта, че почти всички литературни източници подкрепят тази корелация, се препоръчва, когато се изследва количеството мускулна тъкан, то да се съпоставя към ръста на изследваното лице (Han DS et al., 2016).

4.1.4.3. Взаимовръзка между тегло, ИТМ, обиколка на талия, ханш, съотношение талия/ханш и количеството мускулна тъкан

В подкрепа на общовалидните данни за нарастване на количеството мускулатура, паралелно с увеличаването на теглото, ИТМ, обиколките на талията и ханш, са и резултатите от проведения от нас анализ. Не установяваме зависимост единствено между отношението талия/ханш и количеството мускулна тъкан. Тези връзки са независими от тиреоидния статус на лицата и се потвърждават от редица автори (Han SS et al., 2010).

4.2. Зависимости между антропометричните показатели и диагностичните критерии за саркопения- ASMI, сила на захват и скорост на ходене

4.2.1. Връзка с ASMI

Нашите резултати отчитат отрицателна корелационна зависимост между ASMI, т.е. мускулната маса на крайниците, отнесена към ръста и възрастта единствено сред хипертиреозидните лица (p 0,034; r -0,317). Това отново подсказва, засилващия ефект на хипертиреозидизма върху възрастта като рисков фактор за саркопения.

Индексът ASMI показва зависимост от антропометричните показатели сред всички изследвани от нас лица, независимо от тиреоидния статус. Намаление на теглото, обиколките на талията и ханша, както и понижението на ИТМ са свързани с намаляване на ASMI, както в цялата извадка, така и по групи. Тези отношения между посочените

антропометрични показатели и ASMI са доказани и от Хан и неговия колектив (*Han DS et al., 2016*).

4.2.2. Връзка със силата на захват

Получените от нас данни за положителна зависимост между силата на захват и антропометричните параметри - ръст, тегло, ИТМ, обиколки на талия и ханш и отрицателната корелация спрямо възрастта в цялата извадка се подкрепят и от студии, включващи млади здрави индивиди (*Doğan G et al., 2023*). Интерес представляват подобни проучвания при здрави лица във възрастовата група 7-22 години, където са налични всички гореспоменати зависимости, но корелационната зависимост между силата на захват и възрастта е позитивна (*Musa TH et al., 2022*). Причината за това е все още недостигнатата пикова мускулна маса и сила при подрастващите.

По отношение на обиколката на талията има и противоположни на нашите резултати. Проучвания на лица на средна възраст 76 години установяват отрицателна корелационна зависимост между силата на захват и обиколката на талията (*Lin MH et al., 2021*). Такава липсва с останалите антропометрични параметри.

4.2.3. Връзка със скоростта на ходене

Нашите резултати са в синхрон с общоизвестното забавяне на скоростта на ходене с увеличаване на възрастта, което се отнася и за здрави индивиди. То е свързано с инволюцията в скелетно-мускулната система - физиологично, както и повлияно от нарастването на придружаващите заболявания, съпътстващи процеса на стареене (*Kasović M et al., 2021*).

5. Обсъждане на резултатите по задача 5: връзка между хормоналните и биохимични показатели, и телесния състав, както и между хормоналните и биохимични показатели и диагностичните компоненти на саркопения - силата на захват, скелетно-мускулна маса на крайниците/м² и скоростта на ходене

5.1. Връзка между хормоналните и биохимичните показатели (25(ОН)Д, креатинин, КФК и албумин) и телесния състав

Относно връзките между хормоналните и биохимичните показатели (25(ОН)Д, креатинин, КФК и албумин) и телесния състав в условията на хипертиреоидизъм намерихме изключително ограничен брой данни в световната литература, които да съпоставим с получените от нас резултати.

5.1.1. Връзка между хормоналните показатели и телесния състав

Проведените от нас корелационни анализи, не показаха връзка между някои от тиреоидните параметри и бялата мастна тъкан, което се дължи и на липсата на сигнификантност в количеството ѝ между двете групи лица. За разлика от нас *Ittermann* и сътр. описва позитивна връзка между нивата на TSH и мастната тъкан при хора над 50 години. Такива отношения липсват с останалите компоненти на телесния състав, както и при по-млади лица (*Ittermann T et al., 2021*). Същия анализ, но при участници над 60 години, установява, че намаляването на TSH е съпроводено с намаляване на мускулната и костна маса, което е в синхрон с резултатите, от нашия анализ.

В противовес на това са данните на Szlejf и съавт., които не откриват връзка между нивата на TSH и мускулната маса при пациенти със субклиничен хипертиреозидизъм на възраст над 50 години (Szlejf C et al., 2020).

Редица други автори, също подкрепят връзката между намаляващото ниво на TSH и редукцията в мускулната тъкан, което подкрепя становището, че хипертиреозидизмът засяга много по-изразено катаболизма на мускулите отколкото липолизата (Peterson ME et al., 2016).

От друга страна, TPO Ab показват значителна позитивна връзка с висцералната мастна тъкан, което е в синхрон с резултатите на колектив, ръководен от Baranowska-Bik (Baranowska-Bik A et al., 2020). Вероятно в основата на тази връзка се корени лептинът, тъй като е установена значителна разлика в нивата му между жени в еутиреоидно състояние, като едните са с позитивни антитела, а другите-не. Същия колектив съобщава за позитивна корелационна зависимост между Th17 клетките и нивата на лептин при жени с имунологични данни за автоимунен тиреоидит (Wang S et al., 2013).

По наши данни нарастването на TRAb се съпровожда с намаляване на мускулатурата основно в торс и горни крайници. Не открихме подобна зависимост за горната част на тялото, описана в литературните източници. Ефектът на TRAb върху някои мускулни групи е известен, като в този случай и тук не може да се изключи ролята му за намаляване на мускулната тъкан в горния телесен компартмент, като механизмите не са известни. Възможно е връзката да е индиректна, дължаща се на ефекта на по-ниския серумен TSH, асоциирано с покачването на TRAb, върху количеството мускулатура. Не е изключен и неизвестен автоимунен механизъм, аналогичен на връзката между друго автоимунно заболяване, каквото е ревматоидния артрит с намаляване на количеството мускулатура (An HJ et al., 2020).

Счита се, че един от механизмите за намаляването на мускулната тъкан при автоимунните заболявания е хроничното възпаление, което предизвикват те. В подкрепа на това, екипът на Garan Jones, докладва че наличието на автоимунно заболяване увеличава риска за развитие на саркопения (Jones G et al., 2020). За да се изяснят тези теории е необходимо натрупването на повече клинични данни в тази насока.

5.1.2. Връзка между биохимичните показатели (25(ОН)Д, креатинин, КФК и албумин) и телесния състав.

Въпреки данните в литературния фонд за връзката между всеки от биохимичните показатели - 25(ОН)Д, креатинин, КФК и албумин с телесния състав и количеството мускулна тъкан, ние не установихме подобни зависимости. Причините вероятно са в нормалните нива, в рамките на референтните норми, за креатинин, КФК и албумин в нашата кохорта, както и вероятно малкия брой пациенти, включени в изследването.

5.2. Връзка между хормоналните и биохимични показатели и диагностичните компоненти на саркопения- силата на захват, ASMI и скоростта на ходене.

5.2.1. Връзка между хормоналните показатели и диагностичните компоненти на саркопения - силата на захват, ASMI и скоростта на ходене

В нашия анализ спадането на TSH от нормални до нива, характерни за хипертиреозидизма се асоциира с отслабване силата на захват, понижение на ASMI и забавяне в скоростта на ходене. Увеличението на FT3, но не и на FT4, както и на антителата TPO Ab и TRAb, е съпроводено с намаление на силата на захват и ASMI.

Данните на Chen J и съавт. потвърждават установените от нас корелационни зависимости за TSH и FT3, като те установяват и друга връзка, а именно, че нарастването на FT3 е съпроводено със забавяне скоростта на ходене. Те подобно на нас не описват влияние на FT4 върху някои от споменатите параметри (*Chen J et al., 2023*).

Други автори също потвърждават установените корелации между TSH и ASMI и силата на захват, както и между FT3 и ASMI. В проучването, ръководено от Szlejf, зависимостта между TSH и ASMI изчезва с преминаването от явен към субклиничен хипертиреозидизъм (*Szlejf C et al., 2020*). Обратно, Choi и сътр. не установяват подобни зависимости (*Choi YJ et al., 2015*).

Скелетната мускулатура е таргетен орган за действието на тиреоидните хормони, като засягайки я, хипертиреозидизмът се явява предразполагащ фактор за развитието на вторична саркопения при част от лицата. Освен изяснените механизми, включващи повишената активност на Na⁺K-АТФаза и на Ca²⁺АТФаза, се счита, че ниското ниво на TSH и високото на FT3 изтощават мускулите чрез продължителна стимулация на митохондриалната активност. В проучвания сред мишки е установена повишена експресия върху скелетно-мускулни клетки на p43 и на митохондриалния рецептор за T3, което засилва окислителните процеси и допринася за мускулната атрофия (*Casas F et al., 2002*).

5.2.2. Връзка между биохимичните показатели (25(ОН)Д, креатинин, КФК и албумин) и диагностичните компоненти на саркопения - силата на захват, ASMI и скоростта на ходене

Противно на цитираната в многобройни източници връзка между развитието на вторична саркопения и намаленото ниво на витамин Д (*Mizuno T et al., 2022*), ние не наблюдаваме подобна зависимост, дори, когато към това се насложи ефектът на хипертиреозидизма. Вероятна причина за липсата на подобна зависимост в нашата извадка е, че изследванията сред преобладаващата част от пациентите, съвпаднаха с пандемията от Коронавирус, когато сред обществото се пропагандираше превантивна суплиментация с витамин Д.

Нивото на креатинина е параметър, тясно свързан със състоянието на скелетната мускулатура. Известна е зависимостта между високите нива на креатинина в рамките на ХБЗ и намаляването на мускулатурата сред засегнатите (*Patel SS et al., 2013*). Установена е U-образна зависимост между серумния креатинин и намаленото количество мускулна тъкан, поради което ниските му нива също се асоциират с мускулна загуба и могат да служат като маркер при саркопения (*Curcio F et al., 2016*). Хипертиреозидизмът също нерядко води до намаление на серумното му ниво и в този аспект, връзката, която се губи за корелацията между серумния креатинин и ASMI в група А се дължи на съвкупността от малкото изследвани лица и креатинин в рамките на референтните стойности. Kusunok и съавт. потвърждават връзката между серумния креатинин и ASMI и предлагат

съотношението серумен креатинин/цистатин С за маркер, свързващ саркопенията с увеличена смъртност (*Kusunoki H et al., 2021*).

Колектив на Chen потвърждава резултатите за намаляване на силата на захват с намалението на КФК, но допълнително описва и позитивна корелационна зависимост между КФК и ASMI, каквато не откриваме в нашия анализ (*Chen Z et al., 2023*). Предполага се, че за това допринася инхибирането на ензима от високите нива на тиреоидни хормони в СМ, както и понижаването на мускулната маса, съпровождащо хипертиреозидизма.

Намаляването на серумния албумин в рамките на нормата е съпроводено със забавяне в скоростта на ходене, като зависимостта е слаба. Това е валидно не само за условията на хипертиреозидизъм. Kobayashi и сътр. установяват обратна зависимост между серумния албумин и скоростта на ходене при хора над 75 годишна възраст (*Kobayashi K et al., 2023*). Повечето налични данни се отнасят до връзката между хипоалбуминемията и диагностичните компоненти за саркопения, като не открихме анализ за нивата му в рамките на референтните норми и асоциацията му със силата на захват, ASMI или скоростта на ходене сред хора с хипертиреозидизъм.

6. Обсъждане на резултатите по задача 6: установяване на риска за развитие на вторична саркопения, определяне на честотата ѝ сред изследваните лица и праговата възраст, над която вероятността за вторична саркопения нараства

От всички изследвани от нас жени, саркопения се установи сред 17 от тях (16 от група А и 1 от група Б), или това са 18,87% от общата извадка и 35,52% от хипертиреозидните пациенти. Честотата в общата ни извадка се доближава до горнограничната честота на световно равнище от около 20% (*Moon JJ et al., 2018*).

Сред всички засегнати от саркопения, жените с явен хипертиреозидизъм са 64,7%, със субклиничен хипертиреозидизъм са 29,4%, а еутиреозидни 5,9%. Сред 3 от засегнатите от саркопения 17 лица (6,66%) тя е тежка, като всички засегнати са лица с явен хипертиреозидизъм. Нашите данни се доближават до тези на колектива на Tufan, докладващ 23,1% саркопения, асоциирана с явен хипертиреозидизъм; 15,4% - със субклиничен хипертиреозидизъм и 7,7% честота на тежка саркопения и то единствено сред лицата с явен хипертиреозидизъм. Те установяват и по-висок риск за развитие на саркопения при жените с хипертиреозидизъм в сравнение със здравите контроли и мъжете с хипертиреозидизъм, както и по-млада възраст на засягане (*Tufan Cincin A et al., 2022*). Обратно, Szlejf и съавт. не установяват повишен риск сред лицата със субклиничен хипертиреозидизъм (*Szlejf C et al., 2020*).

Прави впечатление, че най-младата засегната от саркопения жена в нашата извадка е на 38 години. Това ни мотивира да изчислим праговата възраст, над която следва да се търси саркопения сред жените с хипертиреозидизъм, а именно 54 годишна възраст. Това е с 11 години по-рано от възрастта за първична саркопения, което е в подкрепа на твърдението, че хипертиреозидизмът ускорява и предразполага към развитието ѝ. По-млада възраст на засегнатите от саркопения хипертиреозидни лица докладват Engin и сътр.- средна възраст от 44,9 години, в това число и мъже (*Engin E et al., 2021*).

Не открихме описана в литературата прагова възраст за саркопения сред жени с хипертиреозидизъм, с която да съпоставим нашите резултати.

7. Обсъждане на резултатите по задача 7: корелационни зависимости между антропометричните, хормонални и биохимични показатели, от една страна, и диагностичните компоненти за саркопения - ASMI, сила на захват и скоростта на ходене - от друга, сред засегнатите от саркопения лица.

Известна е връзката на саркопенията с възрастта, както сред жените с хипертиреозидизъм, така и на популационно ниво (*Ibad HA et al., 2023*). За разлика от литературните източници, ние не установихме корелационни зависимости между антропометричните параметри (с изключение обиколката на талията) и някой от диагностичните компоненти на саркопения сред пациентките, засегнати от заболяването.

Не се установиха корелационни зависимости и между хормоналните и биохимични показатели, от една страна, и диагностичните компоненти за саркопения - от друга. Това вероятно се дължи на факта, че саркопенични са 17 лица, а този брой не позволява изготвяне на статистически значим анализ. За разлика от нас, екипът на Tufan и съавт. докладва отрицателна корелация между нивото на Т4 и силата на захват и ASMI (*Tufan CA et al., 2022*).

8. Обсъждане по поданализа на резултатите сред жените, засегнати от тиреотоксикоза (подгрупа А1 и подгрупа А2): съпоставка и откриване на корелационни зависимости между изследваните параметри сред жените с хипертиреозидизъм, спрямо тези с хипертиреозидизъм и установена саркопения.

Поради голямата честота на саркопения сред жените с хипертиреозидизъм, разделихме група А на две подгрупи. Подгрупа А1 се състои от 29 жени, всички хипертиреозидни без саркопения, а в подгрупа А2 попадат 16 жени със саркопения и хипертиреозидизъм. Оскъдни са проучванията, изследващи подобна комбинация от саркопения и хипертиреозидизъм, общо 2 студии, 1 от които при плъхове (*Tufan CA et al., 2022; Yoon JA et al., 2020*).

По отношение на антропометричните параметри не установихме статистически значима разлика между двете подгрупи, но възрастта на подгрупа А2 е по-висока. С тези данни съвпадат резултатите на Tufan, където разликата във възрастта е значителна при комбинирането на двете патологии (*Tufan CA et al., 2022*). Въпреки че не достига статистическа значимост, прави впечатление почти двойно по-високото ниво на ТРО Аб сред подгрупа А2, което не може да изключи вероятна автоимунна генеза, свързваща хипертиреозидизма със саркопенията (*An HJ et al., 2020*). И докато в нашия поданализ не се установяват сигнификантни разлики между биохимичните параметри, то подобно изследване при плъхове отчита значително по-ниски нива на КФК сред засегнатите едновременно от саркопения и хипертиреозидизъм (*Yoon JA et al., 2020*).

Данните от телесния състав показват значително по-ниска костна маса в подгрупа А2 ($p = 0,041$), като съпоставено с данните от корелационния анализ е свързано по-ниските ръст и тегло в тази подгрупа. Не се наблюдава и значима разлика между количеството

висцерална и подкожна мастна тъкан. Мускулатурата във всички крайници, но не и в торса, е значително по-малка при пациентките със саркопения, което е очаквано, предвид факта, че количеството мускулна тъкан на крайниците (ASMI) е един от диагностичните критерии за саркопения. Именно поради това двата показателя, на които се базира поставянето на диагнозата „саркопения“, а именно ASMI и сила на захват, са със значимо по-ниски стойности в подгрупа A2 ($p < 0,000$).

От корелационни анализ се установи отрицателна връзка между FT3 и обиколката на ханша ($p < 0,05$; $r = -0,514$) в подгрупа A2. Намаляването на теглото, ИТМ, обиколките на талията и ханша са свързани с намаляването на подкожната мастна тъкан сред лицата от подгрупа A2 като връзките са силни. Не открихме други корелационни зависимости, които да насочват за влиянието конкретно на тиреоидните или биохимичните показатели върху някои от диагностичните компоненти на саркопения (сила на захват, ASMI, скорост на ходене).

VI. Изводи

1. Жените с хипертиреоидизъм са с по-ниски стойности на антропометричните показатели спрямо еутиреоидните жени - тегло, ИТМ, обиколки на талия и ханш, без това да е сигнификантно.
2. Пациентките с хипертиреоидизъм имат сигнификантно по-ниски стойности на LDL-с, КФК, 25(ОН)Д и гранични по значимост по-ниски нива на серумния креатинин в сравнение със здрави контроли.
3. Нелекуваният хипертиреоидизъм води до промяна в телесния състав, със значимо по-ниска костна маса и мускулатура във всеки изследван телесен компартмент.
4. Хипертиреоидните жени имат по-малко количество висцерална и подкожна мастна тъкан, спрямо еутиреоидните, без това да е сигнификантно.
5. Нелекуваният хипертиреоидизъм води до понижение в силата на захват, ASMI и скоростта на ходене.
6. В условията на хипертиреоидизъм, увеличаването на възрастта е свързано с намаление на количеството костна и мускулна тъкан.
7. С увеличаването на възрастта отслабват силата на захват и се забавя скоростта на ходене при всички изследвани лица, независимо от тиреоидния статус.
8. Намаляването на теглото, ИТМ, обиколките на талията и ханша са свързани с намаляване на костната маса, количеството мускулна и подкожна мастна тъкан при всички изследвани лица, независимо от тиреоидния статус.
9. Намаляването на теглото, ИТМ, обиколките на талията и ханша в прехода от еутиреоидно състояние, през субклиничен хипертиреоидизъм до явен хипертиреоидизъм, са свързани с намаляване на всички изследвани параметри на телесния състав, ASMI и силата на захват.
10. При жените с хипертиреоидизъм, количеството висцерална мастна тъкан спада с понижението на теглото и ИТМ.
11. Понижаването на TSH от еутиреоидно към хипертиреоидно състояние е съпроводено с намаление на мускулатурата във всеки един от крайниците, както и с понижаване на костната маса.
11. Увеличаването на TPO Ab е съпроводено с намаление на мускулната тъкан по крайниците, но не и по трупа, както и паралелно покачване на BMT.
12. Титърът на TRAb е в отрицателна зависимост с костната маса и количеството мускулна тъкан по горни крайници и труп.
13. Спадането на TSH от еутиреоидизъм към хипертиреоидизъм е съпроводено с намаление на ASMI, силата на захват и забавяне скоростта на ходене.
14. Увеличаването на FT3, TPO Ab и TRAb са съпроводени с понижение на ASMI и отслабване на силата на захват.

15. Показването на креатинина в рамките на референтните граници е свързано с намаляване на мускулната тъкан, изразена чрез ASMI, в общата извадка.
16. Понижението на креатинфосфокиназата в рамките на нормата е съпроводено от намаление в силата на захват в общата извадка.
17. Намаляването на албумина в рамките на референтните норми е свързано със забавяне скоростта на ходене сред всички жени.
18. Хипертиреоидизмът засяга скелетната мускулатура качествено и количествено до степен на развитие на вторична саркопения. Саркопения се среща при една трета от нелекуваните хипертиреоидни жени.
19. Хипертиреоидизмът предразполага към по-ранна изява на саркопения, като праговата възраст, над която трябва да се търси целенасочено е 54 години.
20. Хормоналните и биохимични показатели не се различават между хипертиреоидните жени със саркопения в сравнение с хипертиреоидните без саркопения.
21. Жените с хипертиреоидизъм и саркопения имат значимо по-малко количество костна маса, мускулна и подкожна мастна тъкан в сравнение с хипертиреоидните пациентки без налична саркопения.

VII. Заключение

В обобщение, саркопенията или свързаната със стареенето загуба на скелетна мускулна тъкан е нарастващ клиничен проблем, свързан с демографските промени, нарастващата продължителност на живот, заседналият начин на живот и други фактори. Изследванията в тази област експоненциално нарастват, но са по-ограничени по отношение на търсенето на мускулна увреда при болести, несвързани с възрастта.

Настоящото проучване е едно от малкото, изследващи телесния състав, мускулната маса и качеството на мускулатурата при хипертиреоидизъм. Въз основа на получените резултати, хипертиреоидизмът се очертава като рисков фактор за количествено намаление на мускулната и костна маса, както и качествен мускулен дефицит с намалена сила на захват и понижен физически капацитет. Нелекуваният хипертиреоидизъм може да бъде разглеждан като причина за развитие на вторична саркопения.

Силата на захват се откроява като ценен маркер, даващ комплексна представа за промяната на антропометричните показатели, костната, мастната и мускулната тъкан в организма, както и индекса ASMI. Измерването на силата на захват е с висока информативна стойност и лесно за изпълнение, поради което е уместно да бъде внедрен като част от рутинния клиничен преглед на лицата, засегнати от хипертиреоидизъм.

VIII. Приноси

За първи път в България се:

- извършва анализ на телесния състав на жени с новодиагностициран и нелекуван хипертиреозидизъм;
- изследва наличието на саркопения сред жени с нелекуван хипертиреозидизъм;
- използват силата на захват и скоростта на ходене като ценни, информативни и лесни за изпълнение изследвания сред хипертиреозидните жени;
- прави съпоставка едновременно между антропометрични и биохимични показатели, телесен състав, сила на захват и скорост на ходене при жени с новодиагностициран хипертиреозидизъм;
- изследват връзките между тиреоидни и биохимични показатели (от една страна) и телесния състав, силата на захват и скоростта на ходене (от друга страна) при жени с новодиагностициран хипертиреозидизъм.

Освен пилотно в България, това изследване е едно от малкото в световен мащаб, които:

- правят цялостна оценка на мускулното здраве при жени с хипертиреозидизъм, като се отчитат едновременно количеството на скелетна мускулатура като абсолютна стойност и чрез индекса ASMI, както и функционалното ѝ състояние;
- анализират силата на захват и скоростта на ходене в рамките на хипертиреозидизъм;
- маркират хипертиреозидизма като рисков фактор за развитие и по-ранна поява на саркопения.

IX. Публикации и участия в научни прояви, свързани с дисертационния труд

1. Публикации

- Тошева, Гергана М., Сидерова, Мира В. Саркопения - едно ново предизвикателство, сп. Ендокринология. 2021; 1: 3-10.
- Тошева, Г., Сидерова, М. Силата на захват като биомаркер за неблагоприятни здравни последици. Варненски медицински форум. 2021; 2: 46-54.
- Тошева, Гергана М., Сидерова, Мира В. Сравнителен анализ на саркопения и нейните компоненти (мускулна сила, мускулна маса и физическо представяне) сред жени с новодиагностициран хипертиреоидизъм и такива, провеждащи тиреостатична терапия. Сп. Ендокринология. 2021; 4: 227-236.
- Тошева, Г., Сидерова, М. Роля на тиреоидните хормони върху скелетната мускулатура и развитието на саркопения. Варненски медицински форум. 2022; 2: 124-132.

2. Участия в национални конгреси и симпозиуми

- Тошева Г., Сидерова М. Тиреотоксикозата като предразполагащ фактор за развитие на вторична саркопения. XII Национален Конгрес по Ендокринология, 12-14 октомври 2023, Гранд хотел Пловдив.

3. Участия в международни конгреси и симпозиуми

- Marinova, G., Siderova, M. Thyrotoxicosis and its association with sarcopenia. 23rd European Congress of Endocrinology , 22-26 May 2021. Abstract book.
- Tosheva G, Siderova, M. Body composition comparison in patients with thyrotoxicosis-prior to and during treatment. Annual Meeting of the European Thyroid Association- Virtual Conference. September 4–7, 2021. Abstract book.
- Tosheva G, Siderova, M. Grip strength in newly diagnosed hyperthyroidism. 45th Annual Meeting of the European Thyroid Association, 9-12 September 2023, Milan, Italy. Abstract book.

БЛАГОДАРНОСТИ

Бих желала да изкажа своята благодарност към вдъхновителите ми по пътя на Ендокринологията- Доц. д-р Мира Сидерова, дм и Проф. д-р Кирил Христозов, дм, които ме подкрепяха и предадоха своите знания в целия ми процес на обучение и работа в клиниката!

Научният ми ръководител Доц. д-р Мира Сидерова, дм е основният „виновник“ да не се отказвам и да не спирам и за миг работата по дисертацията, независимо от това какви изненади ми бе подготвил животът по време на изминаването на този път!

Благодаря и на най-близките ми хора-семейството, които изтърпяха за пореден път всичко около мен!

Благодаря на децата си- Моника и Теодор, че ме обичат безусловно, въпреки честото отсъствие от тяхното ежедневие!

Благодаря и на покойните си родители, че възпитаха в мен, човека, който съм в момента!

Благодаря на всички!!!