РОЛЯ НА ТИРЕОИДНИТЕ ХОРМОНИ ВЪРХУ СКЕЛЕТНАТА МУСКУЛАТУРА И РАЗВИТИЕТО НА САРКОПЕНИЯ

Гергана Тошева, Мира Сидерова

Втора катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

THE ROLE OF THYROID HORMONES ON THE SKELETAL MUSCLE AND THE DEVELOPMENT OF SARCOPENIA

Gergana Tosheva, Mira Siderova

Second Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Тиреоидните хормони участват в регулирането на важни биологични функции като енергийния разход, термогенезата, както и развитието и растежа на организма. Един от таргетните органи е скелетната мускулатура. Щитовидните хормони (тироксин, или Т4, и трийодтиронин – Т3) участват в контрактилната функция, метаболизма, миогенезата и регенерацията на скелетната мускулатура.

Целта на този обзор е да представи данните в литературата, описващи ефекта на тиреоидните хормони върху скелетната мускулатура както в норма, така и при тиреоидна дисфункция.

Разгледани са физиологичните процеси в скелетната мускулатура, влияещи се от тиреоидните хормони и промяната им при тиреоидна дисфункция.

Хипо- и хипертиреоидизмът се асоциират с влошаването на миопатии като миастения гравис, рабдомиолиза и мускулна дистрофия на Дюшен. Процесът на застаряване е свързан с болестно състояние, характеризиращо се с намаляване на мускулната маса и сила, известно с термина саркопения.

Нарастват доказателствата в световната литература, че тиреоидните хормони вероятно са един от факторите, водещи до това заболяване. Тиреотоксикозата води до увеличен енергиен разход, повишен липиден, глюкозен и протеинов метаболизъм. Редукцията на тегло в тези случаи често е породена от намаляване именно на

ABSTRACT

Thyroid hormone signaling regulates crucial biological functions, including energy expenditure,

thermogenesis, development, and growth. The skeletal muscle is a major target of thyroid hormone

signaling. Thyroid hormones (thyroxine, or T4, and triiodothyronine, or T3) participate in contractile function, metabolic processes, myogenesis, and regeneration of skeletal muscle.

The aim of this review is to present the data in the literature describing the actions of thyroid hormones on skeletal muscle, both in normal condition and in thyroid dysfunction.

Thyroid hormone level oscillations have been associated with the worsening of many myopathies such as myasthenia gravis, Duchenne muscular dystrophy and rhabdomyolysis. During aging skeletal muscle shows a decrease in mass and quality, known as sarcopenia. There is increasing evidence that thyroid hormones could have a role in the sarcopenic process.

Thyroid hormones have profound metabolic effects, and chronic hyperthyroidism is characterized by increased energy expenditure with increased oxidation of protein, glucose, and lipids. Loss of muscle mass and subsequent sarcopenia are prominent clinical features of hyperthyroidism.

Sarcopenia is a factor associated with impaired quality of life, increased risk of immobilization and disability, and early mortality. For this reason, its targeted search among risk categories, such as patients with thyroid dysfunction, is important.

Keywords: *thyroid dysfunction, thyrotoxicosis, sarcopenia, skeletal muscle*

мускулната маса, а няколко студия докладват и развитие на саркопения.

Саркопенията е фактор, свързващ се с нарушено качество на живот, повишен риск от имобилизация и инвалидизация, както и ранна смъртност. Поради тази причина е важно целенасоченото му търсене сред рисковите категории, каквито са пациентите с тиреоидна дисфункция.

Ключови думи: *тиреоидна дисфункция, тиреотоксикоза, саркопения, скелетна мускулатура*

ВЪВЕДЕНИЕ

Скелетната мускулатура (СМ) представлява около 40% от човешката телесна маса, поради което всяка промяна в енергийния й профил оказва ефект върху системната физиология. СМ е една от най-важните тъкани, участващи в разхода на енергия, глюкозната и липидната хомеостаза (1). Това е динамична и пластична тъкан, която е отговорна основно за движението, но също така играе важна роля в много други физиологични процеси като глюкозния и енергийния метаболизъм на тялото.

Тиреоидните хормони (ТХ) – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) участват в регулацията на почти всеки орган и система в човешкото тяло, в това число и скелетната мускулатура. Те регулират контрактилната функция, метаболизма, миогенезата и регенерацията на СМ (2). Серумните им нива се контролират от хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос (ХХТ). Освен от това специфичните тъканни концентрации на ТХ в СМ зависят и от локалните нива на транспортерите за ТХ, ТХ рецептори, както и дейодиназната активност (3).

Още от 70-те години на миналия век много проучвания показват, че нарушенията на щитовидната жлеза могат да предизвикат специфична мускулна миопатия. ТХ са един от елементите, контролиращи нивото на мускулна маса. Следователно тяхната промяна може да е отговорна за развитието на мускулна атрофия.

Тироидната дисфункция (хипо- и хипертиреоидизмът) се асоциира с влошаването на миопатии като миастения гравис, рабдомиолиза и мускулна дистрофия на Дюшен. Процесът на застаряване е свързан с болестно състояние, характеризиращо се с намаляване на мускулната маса и сила, известно с термина саркопения.

Саркопенията е фактор, свързващ се с нарушено качество на живот, повишен риск от имобилизация и инвалидизация, както и ранна смъртност. Поради тази причина е важно целенасоченото му търсене сред рисковите категории, каквито са пациентите с тиреоидна дисфункция.

Целта на този обзор е да представи данните в литературата, описващи ефекта на тиреоидните хормони върху скелетната мускулатура както в норма, така и при тиреоидна дисфункция.

Физиология на скелетната мускулатура

Фибрите на СМ се класифицират според две характеристики: скоростта на съкращение и първичния път на производство на АТФ (тип I, IIa, IIx и IIb). СМ се представлява от чисти или хибридни фибри, съставени от комбинации от гореспоменатите типове, които са подсилени в зависимост от индивидуалните им характеристики. Продължителното съкращение се медиира от тип I фибри, които са бавно съкращаващи се влакна (червени мускулни влакна), докато тип II фибри изпълняват краткотрайни бързи дейности и се наричат бързо съкращаващи се влакна (бели мускулни влакна) (4). Метаболизмът на отделните фибри е различен.

Тип I фибрите съдържат голямо количество митохондрии и миоглобин, което определя високия им оксидативен капацитет. За разлика от тях бързо съкращаващите се влакна са с висок гликолитичен потенциал поради високото съдържание на гликоген и фосфокреатинин. Червените мускулни влакна са свързани с дейностите, изискващи издръжливост. Те са с малка контрактилна скорост и по-малка напречна повърхност.

Фибрите тип II имат висока контрактилна скорост, характеризираща се с по-бърза съкратимост и по-бавна уморяемост. Те притежават голяма напречна повърхност, дължаща се на по-

вечето миофибрили. Участват в краткотрайното прилагане на сила.

Мускулните измервания в спокойно състояние или по време на развито напрежение разкриват, че АТФ-азната активност е по-висока в тип IIb фибри в сравнение с IIa и IIx , като при всички от гореспоменатите активността е по-голяма отколкото при тип I фибри (5).

По време на мускулното съкращение скоростта на хидролиза на АТФ е увеличена във всички типове влакна пропорционално на тяхната АТФ продукция. Съотношението между контракция и релаксация зависи от калциевия обмен на саркоплазмения ретикулум. Тип I фибри съдържат слабо развит саркоплазмен ретикулум, докато при тип II той е добре развит независимо от митохондриалното им съдържание. В допълнение калциевата АТФ-аза тип 1 в саркоплазмения ретикулум е свързана с по-бързо натрупване на калций в сравнение с АТФ-аза тип 2a, която се експресира както във фибри тип II, така и в тип I (4).

Друг важен фактор, свързан с мускулната контракция, е тежката верига на миозина (MYH) - най-разпространеният двигателен протеин при хора и гризачи (6). Тип I фибри експресират основно тежка верига 7 (MYH7), фибри тип IIa – тежка верига 2 (MYH2), тип IIx – миозинова тежка верига 1 (MYH1), а тип IIb – миозинова тежка верига 4 (MYH4) (4). Профилът на фибрите може да се променя както по време на мускулното развитие, така и с остаряването на индивида, физическите тренировки, както и от допълнителни фактори като тиреоидните хормони (2).

Механизъм на действие на тиреоидните хормони

Тироксин (T4) е хормонът, произвеждан в най-голямо количество от щитовидната жлеза, но трийодтиронинът (T3) е активната форма на ТХ. Той осъществява своя ефект в скелетната мускулатура по класически механизъм, основаващ се на генна регулация вследствие от взаимодействието на T3 с ядрени рецептори за ТХ-рецептори тип α и β (THRA и THRB). В осъществяването на ефекта участват и елементите, отговорни за реакция към ТХ (TH response elements), намиращи се в определени промоторни региони (7). Рецепторите действат и като транскрипционни фактори независимо от лиганда (8). THRA е основната изоформа, експресирана в СМ.

Освен това ТХ задействат и кратоктрайни ефекти в СМ като регулация на активността на мембранните транспортери (9). Тироксинът бързо активира Na,K-АТФ-аза в скелетните миотубули, като резултатът е увеличение на трансмембранния потенциал в покой и честотата на спонтанно възникналите акционни потенциали. T3 модифицира киназната активност на p38 и AMPK, които са важни в митохондриалната биогенеза на фибрите на СМ.

Физиологичните нива на ТХ допринасят за определяне на нормалния модел на разпределение на фибрите във всеки мускул. T3 потиска експресията на Myh7 миозин от фибри тип I и стимулира експресията на Myh2, 1 и 4 миозин от фибри тип IIa, IIx и IIb, индуцирайки по-бърза мускулна контракция при плъхове (10).

T3 стимулира преобразуването на бавните мускулни фибри в бързи чрез промяна на MYH7 в MYH2, MYH2 в MYH1 и MYH1 в MYH4 (11).

От изложеното дотук става ясно, че всяко нарушение в тироидната функция - независимо дали в посока хипо-, или хипертиреоидизъм, би оказало сериозно въздействие върху СМ.

Влияние на тиреоидната дисфункция върху скелетната мускулатура

Както хипо-, така и хипертиреоидизмът са състояния, свързани с широк спектър от мускулни симптоми и признаци, вариращи от миалгия, крампи и лесна умора до атрофична миопатия и рабдомиолиза. Тежестта на миопатията корелира с тежестта и продължителността на двете състояния (12).

При хипотиреоидизъм се засягат основно мускулните фибри от тип II, като при по-тежките случаи се наблюдава тежка атрофия с повишен брой централни ядра и наличие на митохондриални аномалии (13).

Явният и субклиничен хипертиреоидизъм са свързани с намаляване на мускулната сила и площта на напречното сечение на мускулите, което обикновено се подобрява след започване на тиреостатична терапия. Смята се, че мускулната атрофия, наблюдавана при пациенти с тиреотоксикоза, се определя от по-бързия протеинов обмен, като данните в световната литература не са еднозначни.

Ускореният катаболизъм на протеини е демонстриран и в множество експериментални модели (14). Изказва се предположението, че промените са свързани по-скоро с намалени нива на протеинова синтеза, докато протеолизата протича с нормален темп и по-рядко е намалена (15). Съществуват и резултати, докладвани от Tauveron и сътр., насочващи към увеличена скорост както на протеиновото разграждане, така и на синтез (16).

Повишените циркулиращи нива на тиреоидните хормони увеличават основния метаболизъм и енергийния разход. По този начин допълнителните енергийни нужди се задоволяват чрез увеличеното липидно и протеиново окисление. Катаболитният ефект върху протеиновия метаболизъм причинява ускорено разграждане на протеини и по този начин атрофия. Съществуващите доказателства, че дори и субклиничните форми на дисфункция на щитовидната жлеза са свързани с мускулни промени, предполагат, че това състояние трябва да се лекува своевременно, особено сред популацията от възрастни хора.

С увеличаване на възрастта нараства и честотата на тиреоидна дисфункция. Като се вземе под внимание този факт, заедно с таргетното засягане на СМ от тиреоидните хормони, следва целенасочено да се търсят данни за развитие на вторична саркопения сред засегнатите индивиди.

Тя е описана сравнително скоро, като през 2010 г. Европейската работна група за саркопения при възрастните хора публикува дефиниция на понятието, а 8 години по-късно го актуализира. Диагнозата се основава на три критерия: намалена мускулна сила, намалено мускулно качество и количество и слабо физическо представяне. Саркопенията е важен гериатричен синдром, посочван като един от основните рискови фактори за болестност и смъртност сред възрастните над 65 години. Учените обръщат все по-голямо внимание на проблема, защото наличието му влошава изпълнението на всекидневните дейности, увеличава риска от падания, фрактури, обездвижване, както и смъртността сред засегнатите (17).

Не са изяснени напълно вторичните причини за развитие на саркопения, като тиреоидната дисфункция е сочена за един от факторите, допринасящ за по-ранната й поява.

С напредването на възрастта намалява напречното сечение на мускулатурата, намаляването на мускулната маса е свързано и с намаляване на влакната тип IIb, като промените в профила на влакна тип I са слабо изразени.

Данните от световната литература демонстрират, че субклиничният хипертиреоидизъм, но не и субклиничният хипотиреоидизъм, оказва влияние едновременно върху мускулната маса и сила при възрастните индивиди. Второто състояние се асоциира по-често със засягане единствено на количеството мускулатура в тялото, изразяващо се в намаление на напречното сечение на скелетните мускули.

При изследване сред корейско население е наблюдавано, че по-високите нива на T4, дори и в референтните граници, са свързани със саркопения (18). Подобно проучване в Китай демонстрира сходни данни, а именно, че по-високите концентрации на свободен трийодтиронин в нормални стойности водят до намаляване на мускулната маса и функция при възрастни индивиди (19).

Както високите, така и ниските нива на T3 са сочени като възможна причина и дори биомаркер за мускулна слабост при възрастните хора (20). Започването на заместителна терапия с тиреоидни хормони и възстановяване на еутиреоидното състояние при пациенти с намалена функция на щитовидната жлеза подобрява състоянието на СМ (21). При пациенти както със субклиничен, така и с явен хипотиреоидизъм флексорната и екстензорна мускулна сила на коляното, както и напречното сечение на мускулатурата са по-малки отколкото при еутиреоидни контроли (22). Въпреки това само малко на брой студия описват промените в мускулната маса и сила при хипотиреоидни пациенти.

Група учени от медицинския университет в Сеул докладват, че при пациенти с явен хипотиреоидизъм се наблюдава намалена мускулна маса. Процентът саркопения сред гореспоменатите лица е 34.9% сред мъжете и 9.6% сред изследваните жени, като не е открита разлика в разпределението сред мъжете (еутиреоидни, субклиничен или явен хипотиреоидизъм) и е с лек превес при жените с явен хипотиреоидизъм.

Същото проучване демонстрира, че мускулната флексорна и екстензорна сила не се различава между еутиреоидни лица и пациентите със субклиничен хипотиреоидизъм. Тя е несигнификантно намалена единствено при явен хипотиреоидизъм (23).

Промени в СМ се наблюдават и при състоянията, протичащи с ексцес на щитовидни хормони. Askanazy (1898) е един от първите автори описващи промените в мускулатурата при тиреотоксикоза. Той забеляза инфилтрация на мускулните влакна с мастни клетки, както и атрофията им с намаляване диаметъра на фибрите, пролиферация и струпване на мускулни ядра, загуба на стриация и вакуолизация на цитоплазмата. Той не наблюдава подобни промени в сърдечната и гладката мускулатура.

От 1898 г. до днешни дни се появяват още няколко подобни доклада. Много от тях констатират същите промени като екипа, ръководен от Askanazy. Субсарколемалните полулунни натрупвания на метахроматична субстанция, наблюдавани от Asboe-Hansen при тиреотокси-

коза, което е най-изразено при пациентите с прогресиращ екзофталм, са наблюдавани по-късно и от Kirchheiner (24,25).

Hed и съавт. са първите, които описват наличието в мускулната тъкан на железосъдържащи фагоцити (26).

Не са малко и трудовете, които наблюдават нормална хистология на СМ при пациенти с тиреотоксикоза (27,28). Група японски учени установяват, че когато тиреотоксичните симптоми са с давност по-малко от година, аномалии са налице в до 50% от случаите, но нарастват до 85% при продължителност на заболяването по-дълго от споменатия период. Не се наблюдава връзка между резултатите от мускулната биопсия и тежестта на тиреотоксикозата (29).

Влияние на хипертиреоидизма върху мускулната сила, използвана като биомаркер за саркопения

Миопатията е характеристика на тиреотоксикозата особено при пациенти в напреднала възраст. Докато тиреотоксикозата е по-често срещана при жените, симптоматичната миопатия е по-често срещана сред мъжете (30). В случай на хипертиреоидна миопатия се развива значителна дисфункция както в проксималните, така и в дисталните скелетни мускули. Съобщава се също за намалена сила на рамото и сила на захват (31). Въпреки това изглежда, че проксималните мускули са засегнати много повече от дисталните (32,33).

Въпреки посочените данни ефектите на хипертиреоидизма върху дисталните мускули на горните крайници са недостатъчно изучени. Пионери в тази област са Esra Erkol İnal и сътр. Те са първите, които оценяват силата на захват на ръцете, сръчността и функцията при пациенти с първичен хипертиреоидизъм.

Изследвани са 51 пациенти с новодиагностицирана тиреотоксикоза и 44 здрави контроли. Сред пациентите от първата група е наблюдавана по-слаба сила на захват в сравнение със здравите индивиди (50 кг и съответно 54,5кг). Те не наблюдават статистически значими корелации между ТСХ, Т3, Т4 и силата на захват (34).

Силата на захват е не просто отражение на мускулната сила, а един от основните диагностични критерии за установяване на саркопения. Връзката между тиреоидната дисфункция и саркопенията е слабо изучена. Въпреки това съществуват описания за по-високата й честота сред пациенти с хипертиреоидизъм. При тях е установена не само редуцирана контрактилна способност, но и намалена мускулна маса, измерена чрез биоелектричен импеданс (34).

Както споменахме, мускулни биопсии от хипертиреоидни пациенти демонстрират атрофия на мускулните влакна, подкрепяйки концепцията, че това състояние води до намалено съдържание на мускулен протеин и фибри (35).

Наблюдава се увеличено освобождаване на аминокиселини от мускулатурата на предмишницата, което е резултат от ускореното разграждане на мускулния протеин, а не толкова на намален синтез. Пациентите с хипертиреоидизъм имат повишен обмен както на фенилаланин, така и на тирозин, което отразява повишените обороти на разграждане и синтез на протеини. Тези данни подкрепят тезата, че тиреоидните хормони имат едновременно анаболен и катаболен ефект (36).

В проучването на Esra Erkol İnal и сътр., демонстриращо намалена сила на захват, се наблюдава превалиране на катаболните процеси в областта на предмишницата, което обяснява както слабостта в тази област, така и данните от други студия за намалена мускулна маса, по-изразена в крайниците, при пациенти с тиреотоксикоза (34). При изследване на деградационните продукти нивото на фенилаланин в мускулатурата на предмишницата при хипертиреоидизъм е 60%, докато в останалата част на тялото е по-ниско - 40% (36).

Описаните от образни изследвания промени в телесния състав, изразяващи се в намаление на мускулатурата на крайниците, се потвърждава и от Morrison и сътр., които доказват, че в същата степен са засегнати и долните крайници. Те установяват, че при пациенти с нелекуван хипертиреоидизъм нетното освобождаване на тирозин от мускулите на краката е увеличено шест пъти спрямо това при еутиреоидни контроли (37).

Трябва да се отбележи, че протеиновият катаболизъм при тиреотоксикоза превалира въпреки повишените концентрации на редица анаболни агенти. Циркулиращи нива на свободни мастни киселини, глицерол и кетотела са повишени, като тези междинни продукти доказано стимулират протеиновия анаболизъм (38). Освен това при тиреотоксикоза е повишена базалната инсулинова секреция. Инсулинът като анаболен хормон инхибира разграждането на протеини в цялото тяло и стимулира протеиновия синтез при повишени концентрации на аминокиселини (39).

При хипертиреоидни пациенти е установено многократно увеличение на кръвоснабдяването на крайниците в покой - с 35% в областта

на предмишницата и 100% в долните крайници. Това е в резултат от повишената термогенеза в покой (40).

Три проучвания (41,42,43) докладват увеличена уринна екскреция на 3-метилхистидин - маркер за разграждане на миофибриларен протеин, при хипертиреоидизъм. Това е в значителна подкрепа на тезата, че миофибриларната деградация е повишена при това състояние. Докладвано е намаление между 10 и 20% както на мускулната сила, така и на мускулната маса при пациенти с тиреотоксикоза, дължащо се на спад в миофибриларното съдържимо (44).

Механизмите, поддържащи саркопенията и миопатията при пациентите с хипертиреоидизъм, включват и значително увеличеното нетно освобождаване на мускулни аминокиселини поради повишена протеинолиза.

Тиреоидни хормони и физически толеранс

Една от основните последици от дисфункция на щитовидната жлеза е по-ниската толерантност към физическо натоварване поради засягането на скелетната мускулатура и сърдечносъдовата система. Това се отразява на способността на пациента да извършва всекидневни дейности и намалява качеството му на живот.

Според проучвания в областта на физическото натоварване един от ключовите параметри за измерване толерантността към упражнения с висока интензивност е анаеробният праг, защото отразява точката на максимална кислородна консумация (45).

В сравнение с по-малко тренираните хората с добра спортна култура изискват упражнения с по-висока интензивност за достигане до анаеробния праг. Това е и причината спортистите да показват по-висока толерантност към упражнения.

Проучване, извършено от Kahaly и сътр., показа, че хората с дисфункция на щитовидната жлеза имат намален толеранс при натоварване с нисък анаеробен праг в сравнение с еутироидни контроли. Според тези данни при хипертиреоидизъм това се дължи на митохондриална оксидативна дисфункция. Причината при хипотиреоидните лица е основно засегнатата сърдечносъдова функция (46).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Щитовидната дисфункция независимо дали в посока хипо-, или хипертиреоидизъм засяга значително мускулната система. Данните се потвърждават от описаните миопатни симптоми и промените в телесен състав и при двете състояния.

При пациенти с тиреотоксикоза са повишени както разграждането, така и синтезът на протеини, поддържайки концепцията, че хормоните на щитовидната жлеза демонстрират едновременно анаболни и катаболни ефекти. Увеличена е активността на Na-K-АТФ-аза и Ca2-АТФ-аза.

Засегнати са както разпределението на телесния състав, така и промяната в мускулната маса, значително изразена в крайниците.

Освен количеството е намалено и качеството на мускулатурата - изложените данни от обзора на редица студия демонстрират намален физически капацитет, намалена сила на захват и повишена честота на саркопения сред засегнатите индивиди.

Това сравнително ново заболяване е свързано с имобилизация и нарушено качество и продължителност на живот сред засегнатите. За съжаление данните в световната литература за връзката между тиреоидната дисфункция и саркопенията са недостатъчно и неоднозначни.

Имайки предвид високото разпространение на тиреоидните заболявания сред населението и сравнително ранната им изява, е необходимо повишено внимание сред засегнатите индивиди и насочено търсене на данни за саркопения, дори и във възрастта под 65 години.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Lombardi A, de Lange P, Silvestri E, Busiello RA, Lanni A, Goglia F, et al. 3,5-Diiodo-L-thyronine rapidly enhances mitochondrial fatty acid oxidation rate and thermogenesis in rat skeletal muscle: AMP-activated protein kinase involvement. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009 Mar;296(3):E497-502. doi: 10.1152/ajpendo.90642.2008. Epub 2008 Dec 30. PubMed PMID: 19116374.
2. Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR. Thyroid hormones and skeletal muscle--new insights and potential implications. Nat Rev Endocrinol. 2014 Apr;10(4):206-14. doi: 10.1038/nrendo.2013.238. Epub 2013 Dec 10. PubMed PMID: 24322650; PubMed Central PMCID: PMC4037849.
3. Boelen A, van der Spek AH, Bloise F, de Vries EM, Surovtseva OV, van Beeren M, et al. Tissue thyroid hormone metabolism is differentially regulated during illness in mice. J Endocrinol. 2017 Apr;233(1):25-36. doi: 10.1530/JOE-16-0483. Epub 2017 Jan 27. PubMed PMID: 28130411.
4. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. Physiol Rev. 2011 Oct;91(4):1447-531. doi: 10.1152/physrev.00031.2010. Pub Med PMID: 22013216.

5. Stienen GJ, Kiers JL, Bottinelli R, Reggiani C. Myofibrillar ATPase activity in skinned human skeletal muscle fibres: fibre type and temperature dependence. J Physiol. 1996 Jun 1;493 (Pt 2)(Pt 2):299-307. doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021384. PubMed PMID: 8782097; PubMed Central PMCID: PMC1158918.

6. Rosenbaum M, Goldsmith RL, Haddad F, Baldwin KM, Smiley R, Gallagher D, et al. Triiodothyronine and leptin repletion in humans similarly reverse weight-loss-induced changes in skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;315(5):E771-E779. doi: 10.1152/ajpendo.00116.2018. Epub 2018 Jun 19. PubMed PMID: 29920214; PubMed Central PMCID: PMC6293163.

7. Bloise FF, Cordeiro A, Ortiga-Carvalho TM. Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology. J Endocrinol. 2018 Jan;236(1):R57-R68. doi: 10.1530/JOE-16-0611. Epub 2017 Oct 19. PubMed PMID: 29051191.

8. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Nat Rev Endocrinol. 2014 Oct;10(10):582-91. doi: 10.1038/nrendo.2014.143. Epub 2014 Aug 19. PubMed PMID: 25135573; PubMed Central PMCID: PMC4578869.

9. Tahir, M.H., Cordeiro, G.M. Compounding of distributions: a survey and new generalized classes. J Stat Distrib App 3, 13 (2016). doi: 10.1186/s40488-016-0052-1.

10. Li X, Hughes SM, Salviati G, Teresi A, Larsson L. Thyroid hormone effects on contractility and myosin composition of soleus muscle and single fibres from young and old rats. J Physiol. 1996 Jul 15;494 (Pt 2)(Pt 2):555-67. doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021513. PubMed PMID: 8842012; PubMed Central PMCID: PMC1160655.

11. Simonides WS, van Hardeveld C. Thyroid hormone as a determinant of metabolic and contractile phenotype of skeletal muscle. Thyroid. 2008 Feb;18(2):205-16. doi: 10.1089/thy.2007.0256. PubMed PMID: 18279021.

12. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Jun;68(6):750-5. doi: 10.1136/jnnp.68.6.750. PubMed PMID: 10811699; PubMed Central PMCID: PMC1736982.

13. Zurcher R.M., Horber F.F., Grunig B.E., Frey F.J. Effect of thyroid dysfunction on thigh muscle efficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989;69:1082–1086. doi: 10.1210/jcem-69-5-1082.

14. Gelfand RA, Hutchinson-Williams KA, Bonde AA, Castellino P, Sherwin RS. Catabolic effects of thyroid hormone excess: the contribution of adrenergic activity to hypermetabolism and protein breakdown. Metabolism. 1987 Jun;36(6):562-9. doi: 10.1016/0026-0495(87)90168-5. PubMed PMID: 2884552.

15. Calonne J, Isacco L, Miles-Chan J, Arsenijevic D, Montani JP, Guillet C, et al. Reduced Skeletal Muscle Protein Turnover and Thyroid Hormone Metabolism in Adaptive Thermogenesis That Facilitates Body Fat Recovery During Weight Regain. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 28;10:119. doi: 10.3389/fendo.2019.00119. PubMed PMID: 30873123; PubMed Central PMCID: PMC6403129.

16. Tauveron I, Charrier S, Champredon C, Bonnet Y, Berry C, Bayle G, Prugnaud J, Obled C, Grizard J, Thiéblot P. Response of leucine metabolism to hyperinsulinemia under amino acid replacement in experimental hyperthyroidism. Am J Physiol. 1995 Sep;269(3 Pt 1):E499-507. doi: 10.1152/ajpendo.1995.269.3.E499. PubMed PMID: 7573427.

17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: Age Ageing. 2019 Jul 1;48(4):601. PubMed PMID: 30312372; PubMed Central PMCID: PMC6322506.

18. Choo YJ, Chang MC. Prevalence of Sarcopenia Among the Elderly in Korea: A Meta-Analysis. J Prev Med Public Health. 2021 Mar;54(2):96-102. doi: 10.3961/jpmph.21.046. Epub 2021 Mar 4. PubMed PMID: 33845529; PubMed Central PMCID: PMC8046603.

19. Sheng Y, Ma D, Zhou Q, Wang L, Sun M, Wang S, Qi H, Liu J, Ding G, Duan Y. Association of thyroid function with sarcopenia in elderly Chinese euthyroid subjects. Aging Clin Exp Res. 2019 Aug;31(8):1113-1120. doi: 10.1007/s40520-018-1057-z. Epub 2018 Oct 26. PubMed PMID: 30367448.

20. Bertoli A, Valentini A, Cianfarani MA, Gasbarra E, Tarantino U, Federici M. Low FT3: a possible marker of frailty in the elderly. Clin Interv Aging. 2017 Feb 10;12:335-341. doi: 10.2147/CIA.S125934. PubMed PMID: 28228654; PubMed Central PMCID: PMC5312686.

21. Khaleeli AA, Edwards RH. Effect of treatment on skeletal muscle dysfunction in hypothyroidism. Clin Sci (Lond). 1984 Jan;66(1):63-8. doi: 10.1042/cs0660063. PubMed PMID: 6606523.

22. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. Thyroid. 2006 Apr;16(4):375-80. doi: 10.1089/thy.2006.16.375. PubMed PMID: 16646684.

23. Moon MK, Lee YJ, Choi SH, Lim S, Yang EJ, Lim JY, et al. Subclinical hypothyroidism has little influences on muscle mass or strength in elderly

people. J Korean Med Sci. 2010 Aug;25(8):1176-81. doi: 10.3346/jkms.2010.25.8.1176. Epub 2010 Jul 21. PubMed PMID: 20676329;PubMed Central PMCID: PMC2908787.

24. ASBOE-HANSEN G, IVERSEN K, WICHMANN R. Malignant exophthalmos; muscular changes and thyrotrophin content in serum. Acta Endocrinol (Copenh). 1952 Dec;11(4):376-99. PubMed PMID: 13016142.

25. KIRCHHEINER B. Specific muscle lesions in pituitary-thyroid disorders. Acta Med Scand. 1962 Nov;172:539-43. doi: 10.1111/j.0954-6820.1962.tb07190.x. PubMed PMID: 14032967.

26. HED R, KIRSTEIN L, LUNDMARK C. Thyrotoxic myopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1958 Nov;21(4):270-8. doi: 10.1136/jnnp.21.4.270. PubMed PMID: 13611568; PubMed Central PMCID: PMC497329.

27. COLLINGS H Jr, LIENHARD WF Jr. Thyrotoxic myopathy with disturbance of potassium metabolism. Neurology. 1957 Sep;7(9):667-9. doi: 10.1212/wnl.7.9.667. PubMed PMID: 13477340.

28. MILLIKAN CH, HAINES SF. The thyroid gland in relation to neuromuscular disease. AMA Arch Intern Med. 1953 Jul;92(1):5-39. doi: 10.1001/archinte.1953.00240190017002. PubMed PMID: 13057392.

29. SATOYOSHI E, MURAKAMI K, KOWA H, KINOSHITA M, NOGUCHI K, HOSHINA S, et al. MYOPATHY IN THYROTOXICOSIS. WITH SPECIAL EMPHASIS ON AN EFFECT OF POTASSIUM INGESTION ON SERUM AND URINARY CREATINE. Neurology. 1963 Aug;13:645-58. doi: 10.1212/wnl.13.8.645. PubMed PMID: 14045680.

30. Amato AA. Endocrine myopathies and toxic myopathies. In: Brown WF, Balton CF, Aminoff MJ, editors. Neuromuscular function and disease: Basic, clinical and electrodiagnostic aspects. Vol. 2. Philadelphia (PA): W. B. Saunders; 2002. p. 1399-1402.

31. Olson BR, Klein I, Benner R, Burdett R, Trzepacz P, Levey GS. Hyperthyroid myopathy and the response to treatment. Thyroid. 1991;1(2):137-41. doi: 10.1089/thy.1991.1.137. PubMed PMID: 1688015.

32. Bousquet-Santos K, Vaisman M, Barreto ND, Cruz-Filho RA, Salvador BA, Frontera WR, Nobrega AC. Resistance training improves muscle function and body composition in patients with hyperthyroidism. Arch Phys Med Rehabil. 2006 Aug;87(8):1123-30. doi: 10.1016/j.apmr.2006.04.017. PubMed PMID: 16876559.

33. Nørrelund H, Hove KY, Brems-Dalgaard E, Jurik AG, Nielsen LP, Nielsen S, et al. Muscle mass and function in thyrotoxic patients before and during medical treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Dec;51(6):693-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00861.x. PubMed PMID: 10619973.

34. Erkol İnal E, Çarlı AB, Çanak S, Aksu O, Köroğlu BK, Savaş S. Effects of hyperthyroidism on hand grip strength and function. J Rehabil Res Dev. 2015;52(6):663-8. doi: 10.1682/JRRD.2014.09.0221. PubMed PMID: 26562373.

35. Wiles CM, Young A, Jones DA, Edwards RH. Muscle relaxation rate, fibre-type composition and energy turnover in hyper- and hypo-thyroid patients. Clin Sci (Lond). 1979 Oct;57(4):375-84. doi: 10.1042/cs0570375. PubMed PMID: 509876.

36. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Bayle G, et al. Response of leucine metabolism to hyperinsulinemia in hypothyroid patients before and after thyroxine replacement. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Feb;85(2):697-706. doi: 10.1210/jcem.85.2.6380. PubMed PMID: 10690879.

37. Morrison WL, Gibson JN, Jung RT, Rennie MJ. Skeletal muscle and whole body protein turnover in thyroid disease. Eur J Clin Invest. 1988 Feb;18(1):62-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.1988.tb01167.x. PubMed PMID: 3130261.

38. Tessari P, Nissen SL, Miles JM, Haymond MW. Inverse relationship of leucine flux and oxidation to free fatty acid availability in vivo. J Clin Invest. 1986 Feb;77(2):575-81. doi: 10.1172/JCI112339. PubMed PMID: 3080479; PubMed Central PMCID: PMC423386.

39. Liu Z, Barrett EJ. Human protein metabolism: its measurement and regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002 Dec;283(6):E1105-12. doi: 10.1152/ajpendo.00337.2002. PubMed PMID: 12424100.

40. Møller N, Nielsen S, Nyholm B, Pørksen N, Alberti KG, Weeke J. Glucose turnover, fuel oxidation and forearm substrate exchange in patients with thyrotoxicosis before and after medical treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 1996 Apr;44(4):453-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.692514.x. PubMed PMID: 8706313.

41. Adlerberth A, Angerås U, Jagenburg R, Lindstedt G, Stenström G, Hasselgren PO. Urinary excretion of 3-methylhistidine and creatinine and plasma concentrations of amino acids in hyperthyroid patients following preoperative treatment with antithyroid drug or beta-blocking agent: results from a prospective, randomized study. Metabolism. 1987 Jul;36(7):637-42. doi: 10.1016/0026-0495(87)90146-6. PubMed PMID: 3600277.

42. Rodier M, Richard JL, Bringer J, Cavalié G, Bellet H, Mirouze J. Thyroid status and muscle protein breakdown as assessed by urinary 3-methylhistidine excretion: study in thyrotoxic patients before and after treatment. Metabolism. 1984 Jan;33(1):97-100. doi: 10.1016/0026-0495(84)90169-0. PubMed PMID: 6690888.

43. Yates RO, Connor H, Woods HF. Muscle protein breakdown in thyrotoxicosis assessed by urinary 3-methylhistidine excretion. Ann Nutr Metab.

1981;25(4):262-7. doi: 10.1159/000176504. PubMed PMID: 7305291.

44. Riis AL, Jørgensen JO, Gjedde S, Nørrelund H, Jurik AG, Nair KS, Ivarsen P, Weeke J, Møller N. Whole body and forearm substrate metabolism in hyperthyroidism: evidence of increased basal muscle protein breakdown. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Jun;288(6):E1067-73. doi: 10.1152/ajpendo.00253.2004. Epub 2005 Jan 18. PubMed PMID: 15657093.

45. Ghosh AK. Anaerobic threshold: its concept and role in endurance sport. Malays J Med Sci. 2004 Jan;11(1):24-36. PubMed PMID: 22977357; PubMed Central PMCID: PMC3438148.

46. Kahaly GJ, Kampmann C, Mohr-Kahaly S. Cardiovascular hemodynamics and exercise tolerance in thyroid disease. Thyroid. 2002 Jun;12(6):473-81. doi: 10.1089/105072502760143845. PubMed PMID: 12165109.

Адрес за кореспонденция:
Гергана Тошева
Втора катедра по вътрешни болести
ул. „Проф. Марин Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: gergana_tosheva@mail.bg