

УДК 616.74: 616.4: 616-053
DOI 10.24412/2312-2935-2023-1-162-177

ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ БИЛИРУБИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ МАССОЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА?

*С.В. Булгакова¹, Е.В. Тренева¹, Д.П. Курмаев¹, И.С. Четверикова¹, Н.А. Первышин¹,
А.С. Пономарев², В.Д. Исманова³*

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

³Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) увеличивает риск развития саркопении за счет наличия окислительного стресса и хронического воспаления. Доказано, что билирубин обладает антиоксидантной активностью.

Цель исследования: изучить взаимосвязь между билирубином и саркопенией у пожилых пациентов с СД2.

Материалы и методы исследования: в исследовании приняли участие 251 пациент (средний возраст $65,76 \pm 2,89$ лет) с СД2. Всем участникам определяли индекс массы тела; систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД); глюкозу крови натощак; гликированный гемоглобин (HbA1c); С-пептид натощак; общий холестерин; триглицериды; АЛАТ; АСАТ; креатинин; общий, прямой, непрямой билирубин. Композиционный состав тела исследовали с помощью биоимпедансного анализа.

Результаты: Мужчины и женщины с саркопенией были старше ($p < 0,001$) и имели значительно более низкие ИМТ ($p < 0,001$), чем представители этих полов без саркопении. Кроме того, у мужчин с саркопенией были ниже ДАД ($p = 0,014$), С-пептид натощак ($p = 0,010$), НОМА2-IR ($p = 0,013$) и триглицериды ($p = 0,026$), чем без саркопении. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что и общий ($p = 0,019$), и непрямой ($p = 0,005$) билирубин положительно связаны с индексом аппендикулярной скелетно-мышечной массы (ИАСММ) только у мужчин с СД2, в том числе и после поправки на возраст, САД, HbA1c, НОМА2-IR, триглицериды, общий холестерин, рСКФ, курение и долю жировой массы ($p = 0,023$ и $p = 0,012$ соответственно). В множественном логистическом регрессионном анализе высший квартиль непрямого билирубина был связан с низким отношением шансов (ОШ) для саркопении (ОШ = 0,380, $p = 0,035$) у мужчин, в том числе и после поправки на возраст, САД, HbA1c, НОМА2-IR, триглицериды, общий холестерин, рСКФ, курение и долю жировой массы (ОШ = 0,243, $p = 0,009$).

Заключение: Общий и непрямой билирубин значимо положительно связаны с ИАСММ у мужчин с СД2. Высший квартиль непрямого билирубина связан с низким отношением шансов для риска развития саркопении у мужчин, что может говорить о протективной роли непрямого билирубина для защиты от саркопении. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязи между концентрацией билирубина в сыворотке крови и саркопенией у пациентов с СД2.

Ключевые слова: билирубин, саркопения, биоимпедансный анализ, сахарный диабет 2 типа, оксидативный стресс, непрямой билирубин, общий билирубин, индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы

IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN SERUM BILIRUBIN CONCENTRATION AND SKELETAL MUSCLE MASS IN ELDERLY PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES?

S.V. Bulgakova¹, E.V. Treneva¹, D.P. Kurmaev¹, I.S. Chetverikova¹, N.A. Pervyshin¹, A.S. Ponomarev², V.D. Ismanova³

¹*Samara State Medical University, Samara*

²*Ural State Medical University, Yekaterinburg*

³*Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA, Moscow*

Type 2 diabetes mellitus (DM2) increases the risk of developing sarcopenia through the presence of oxidative stress and chronic inflammation. Bilirubin has been shown to have antioxidant activity.

Objective: to investigate the relationship between bilirubin and sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes.

Materials and methods of the study: 251 patients (mean age 65.76 ± 2.89 years) with DM2 took part in the study. All participants were determined by the body mass index; systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP); fasting blood glucose; glycated hemoglobin (HbA1c); C-peptide on an empty stomach; total cholesterol; triglycerides; ALAT; ASAT; creatinine; total, direct, indirect bilirubin. Body composition was studied using bioimpedance analysis.

Results: Men and women with sarcopenia were older ($p < 0.001$) and had significantly lower BMIs ($p < 0.001$) than those without sarcopenia. In addition, men with sarcopenia had lower DBP ($p = 0.014$), fasting C-peptide ($p = 0.010$), HOMA2-IR ($p = 0.013$), and triglycerides ($p = 0.026$) than those without sarcopenia. Multiple linear regression analysis showed that both total ($p = 0.019$) and indirect ($p = 0.005$) bilirubin are positively associated with appendicular musculoskeletal mass index (IASMM) only in men with T2DM, including after adjusting for age, SBP, HbA1c, HOMA2-IR, triglycerides, total cholesterol, eGFR, smoking, and body fat percentage ($p = 0.023$ and $p = 0.012$, respectively). In multiple logistic regression analysis, the highest quartile of indirect bilirubin was associated with a low odds ratio (OR) for sarcopenia (OR = 0.380, $p = 0.035$) in men, including after adjusting for age, SBP, HbA1c, HOMA2-IR, triglycerides, total cholesterol, eGFR, smoking, and proportion of fat mass (OR = 0.243, $p = 0.009$).

Conclusion: Total and indirect bilirubin are significantly positively associated with IASMI in men with DM2. The higher quartile of indirect bilirubin is associated with a low odds ratio for the risk of developing sarcopenia in men, which may suggest a protective role for indirect bilirubin in protecting against sarcopenia. Further research is needed on the relationship between serum bilirubin concentration and sarcopenia in patients with DM2.

Keywords: bilirubin, sarcopenia, bioimpedance analysis, type 2 diabetes mellitus, oxidative stress, indirect bilirubin, total bilirubin, appendicular musculoskeletal mass index

Введение. Саркопения характеризуется снижением мышечной массы, силы и, в связи с этим, низкой физической активностью. Распространенность саркопении колеблется от 10%

до 40% у людей старше 60 лет, и пациенты с саркопенией подвержены более высокому риску развития синдрома старческой астении, падений, переломов, летального исхода [1]. Таким образом, скрининг факторов риска развития саркопении и разработка эффективных методов профилактики и лечения данной нозологии чрезвычайно важны. По оценкам, в 2017 году 451 миллион человек во всем мире страдали сахарным диабетом, и примерно у 90% из них был сахарный диабет 2 типа (СД2) [2]. СД2 увеличивает риск развития саркопении, но механизм этого процесса остается до сих пор полностью неясным [3, 4].

Окислительный стресс и воспаление играют важную роль в патогенезе саркопении, связанной с сахарным диабетом [3, 5]. Ряд исследований показали, что билирубин, конечный продукт метаболизма гема, оказывает определенный протективный эффект при метаболическом синдроме и сахарном диабете, противодействуя окислительному стрессу и хроническому воспалению [6, 7]. На сегодняшний день известны работы, изучавшие взаимосвязь между концентрацией билирубина в сыворотке крови и саркопенией, но, тем не менее, в них не было сделано окончательных выводов [8, 9]. Так, Kawamoto R. et al. (2016) обнаружили, что высокая концентрация общего билирубина в сыворотке связана с более высокой силой хвата рук у пожилых японцев, проживающих в социальных учреждениях [8]. В тоже время, Hyun Kim K. et al. (2020) обнаружили связь между выраженным фиброзом печени и саркопенией, а не уровнем общего билирубина у пациентов с хроническими заболеваниями печени [9]. Таким образом, факт существования взаимосвязи между концентрацией билирубина и саркопенией у больных СД2 остается под вопросом. В связи с этим, мы провели исследование с целью определения связи концентрация билирубина с саркопенией у пациентов среднего и пожилого возраста с СД2.

Материалы и методы исследования. В исследование вошел 251 пациент с СД2 старше 60 лет (средний возраст $65,76 \pm 2,89$ лет): 124 мужчины и 127 женщин.

Критерии включения: возраст старше 60 лет; наличие СД2; письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелые заболевания печени (цирроз печени или активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ) в сыворотке крови более 120 ЕД/л); заболевание почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73м²); онкологические заболевания; гематологические заболевания; превышение концентрации билирубина в сыворотке крови в два и более раза верхней

границы нормального диапазона; когнитивные нарушения и деменция, исключающие возможность общения; наличие острой сердечно-сосудистой патологии.

У всех участников исследования проводился сбор анамнеза болезни, жизни; измерение антропометрических показателей (рост, вес, определение индекса массы тела (ИМТ)); артериального давления (АД); исследование биохимического анализа крови (глюкоза натощак; гликированный гемоглобин (HbA1c); С-пептид натощак; общий холестерин; триглицериды; АЛАТ; АСАТ; креатинин; общий, прямой, непрямой билирубин) с помощью автоматического анализатора Beckman CX4CE. Резистентность к инсулину (индекс НОМА2-IR) рассчитывали с использованием концентраций глюкозы крови и С-пептида натощак с помощью компьютерной программы НОМА-2 Calculator [10]. Композиционный состав тела исследовали с помощью биоимпедансного анализа на аппарате ABC-02 («Медасс», Россия). Определяли следующие параметры: доля жировой массы (%ЖМ), индекс аппендикулярной скелетно-мышечной массы (ИАСММ). Диагностическим критерием низкой мышечной массы принимали снижение ИАСММ менее 7,0 кг/м² у мужчин и менее 5,5 кг/м² у женщин [11].

Статистический анализ. Для определения нормальности распределения переменных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Непрерывные данные, которые имели нормальное распределение представлены в виде среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). При отличном от нормального распределении – в виде медианы и квартилей ($Me [LQ; HQ]$). Межгрупповые сравнения выполняли с применением дисперсионного анализа ANOVA и критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь между концентрацией билирубина в сыворотке и параметрами скелетно-мышечной массы оценивали с использованием корреляционного анализа Пирсона и множественного линейного регрессионного анализа как у мужчин, так и у женщин. Множественный логистический регрессионный анализ также использовался для характеристики взаимосвязи между наивысшим квартилем билирубина в сыворотке и саркопенией. Статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения SPSS 21.0. Значения $p < 0,05$ принимали статистически значимыми.

Результаты. Как видно из таблицы 1, мужчины с саркопенией были старше ($p < 0,001$) и имели значительно более низкие ИМТ ($p < 0,001$), ДАД ($p = 0,014$), С-пептид натощак ($p = 0,010$), НОМА2-IR ($p = 0,013$) и триглицериды ($p = 0,026$), чем мужчины без саркопении. Женщины с саркопенией также были старше ($p < 0,001$) и имели достоверно более низкий ИМТ ($p < 0,001$) и высокий общий холестерин ($p = 0,044$), чем женщины без саркопении.

Однако концентрации сывороточного билирубина (общего, прямого, непрямого) существенно не различались у мужчин и женщин с саркопенией и без нее.

Таблица 1

Общая характеристика участников исследования, в зависимости от пола и наличия саркопении

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Саркопения (n=51)	Без саркопении (n=78)	<i>p</i> ₁	Саркопения (n=38)	Без саркопении (n=89)	<i>p</i> ₂
Возраст (M ± SD), лет	67,61±3,93	64,68±2,97	<0,001	67,32±4,22	63,40±2,47	<0,001
ИМТ (M ± SD), кг/м ²	24,13±2,94	28,07±3,23	<0,001	22,29±2,83	25,96±3,65	<0,001
САД (M ± SD), мм рт.ст.	131,86±20,01	137,22±19,68	0,141	136,87±23,30	140,16±17,10	0,377
ДАД (M ± SD), мм рт.ст.	76,10±10,94	81,11±11,02	0,014	75,03±12,41	77,91±10,88	0,192
Глюкоза крови натощак (M ± SD), ммоль/л	7,69±2,91	8,20±2,62	0,317	8,53±2,84	8,11±2,89	0,463
HbA1c (M ± SD), %	8,17±1,60	8,36±1,92	0,562	8,87±2,17	8,69±1,86	0,632
С-пептид натощак (Ме [LQ; HQ]), нг/мл	0,93 [0,71; 1,72]	1,55 [1,00; 2,09]	0,010	1,23 [0,64; 1,63]	1,13 [0,71; 1,71]	0,836
НОМА2-IR (Ме [LQ; HQ])	0,80 [0,56; 1,41]	1,29 [0,79; 1,92]	0,013	1,02 [0,55; 1,50]	0,99 [0,57; 1,46]	0,945
Триглицериды (Ме [LQ; HQ]), ммоль/л	1,32 [0,98; 1,86]	1,58 [1,19; 2,28]	0,026	1,46 [0,97; 2,12]	1,40 [1,06; 1,95]	0,941
Общий холестерин (M ± SD), ммоль/л	4,13±0,95	4,49±1,01	0,050	5,09±1,06	4,68±1,01	0,044
Креатинин (M ± SD), мкмоль/л	72,64±17,54	74,51±19,63	0,590	55,37±15,66	56,03±12,88	0,803
рСКФ (M ± SD), мл/мин/1,73 м ²	93,84±15,02	94,28±15,55	0,876	92,53±14,24	94,31±12,46	0,482
ИАСММ (M ± SD), кг/м ²	6,33±0,48	7,72±0,58	<0,001	4,88±0,30	6,14±0,65	<0,001
Доля жировой массы (M ± SD), %	27,97±4,61	29,14±4,42	0,158	35,32±5,11	36,04±4,60	0,433
Курение (n, %)	20 (39,2%)	40 (54,8%)	0,102	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
АСАТ (M ± SD), Ед/л	19,06±8,97	20,48±8,39	0,369	20,84±13,53	19,73±7,17	0,634
АЛАТ (M ± SD), Ед/л	19,12±13,20	22,51±13,09	0,160	16,74±12,33	19,72±12,13	0,209
Общий билирубин (M ± SD), мкмоль/л	11,19±4,94	12,32±4,69	0,199	10,25±4,64	9,73±4,13	0,530
Прямой билирубин (M ± SD), мкмоль/л	3,86±1,60	3,94±1,45	0,763	3,56±2,05	3,23±1,15	0,265
Непрямой билирубин (M ± SD), мкмоль/л	7,33±3,48	8,37±3,42	0,099	6,70±3,14	6,49±3,07	0,729

Примечание: *p*₁ – значимость различий в группе мужчин; *p*₂ – значимость различий в группе женщин.

Для изучения взаимосвязи между концентрацией общего билирубина и его фракций в сыворотке крови и ИАСММ был проведен корреляционный анализ, который показал статистически значимые прямые взаимосвязи с общим ($r = 0,211$, $p = 0,019$) и непрямым ($r = 0,249$, $p = 0,005$) билирубином с индексом аппендикулярной скелетно-мышечной массы у мужчин. Однако достоверной корреляции между концентрацией билирубина в сыворотке крови и ИАСММ у женщин не было. Для дальнейшего изучения связи между концентрацией билирубина в сыворотке и ИАСММ был проведен множественный линейный регрессионный анализ. Как показано в таблице 2, тесная связь общего билирубина ($p = 0,019$), непрямого билирубина ($p = 0,005$) и ИАСММ присутствовала только у мужчин. Кроме того, после поправки на возраст, САД, HbA1c, НОМА2-IR, триглицериды, общий холестерин, pСКФ, курение и долю жировой массы, общий ($p = 0,023$) и не прямой ($p = 0,012$) билирубин оставались значимо связанными с ИАСММ у мужчин.

Таблица 2

Результаты множественного линейного регрессионного анализа взаимосвязей между концентрацией билирубина в сыворотке крови и ИАСММ у мужчин и женщин.

Независимая переменная	Модель 1		Модель 2	
	Бета-коэффициент (β) (95% ДИ)	p	Бета-коэффициент (β) (95% ДИ)	p
Мужчины				
Общий билирубин	0,038 (0,006–0,070)	0,019	0,037 (0,005–0,070)	0,023
Прямой билирубин	0,057 (-0,046–0,160)	0,275	0,079 (-0,029–0,187)	0,152
Непрямой билирубин	0,063 (0,019–0,107)	0,005	0,057 (0,013–0,101)	0,012
Женщины				
Общий билирубин	$7,846 \times 10^{-5}$ (-0,034–0,034)	0,996	0,006 (-0,027–0,039)	0,729
Прямой билирубин	-0,018 (-0,115–0,079)	0,714	$2,936 \times 10^{-5}$ (-0,095–0,096)	1,000
Непрямой билирубин	0,004 (-0,043–0,051)	0,860	0,011 (-0,035–0,058)	0,631

Примечание: модель 1 – нескорректированная. Модель 2 – с поправкой на возраст, САД, HbA1c, НОМА2-IR, триглицериды, общий холестерин, pСКФ, курение и долю жировой массы.

Кроме того, мы провели множественный логистический регрессионный анализ для изучения взаимосвязи общего и непрямого билирубина с саркопенией, так как только они были значимо связаны с ИАСММ. Участники мужского и женского пола были распределены по группам в соответствии с квартилями общего и непрямого билирубина. Высшие квартили общего и непрямого билирубина были включены в анализ как независимые переменные. Как показано в таблице 3, до корректировки самый высокий квартиль непрямого билирубина был

связан с низким отношением шансов (ОШ) для саркопении (ОШ = 0,380; $p = 0,035$) у мужчин. После поправки на возраст, САД, HbA1c, HOMA2-IR, триглицериды, общий холестерин, рСКФ, курение и долю жировой массы, ОШ так и осталось низким (ОШ = 0,243; $p = 0,009$). Однако у мужчин после корректировки общий билирубин не был значимо связан с саркопенией, у женщин ни общий, ни непрямой билирубин не были связаны с саркопенией.

Таблица 3

Результаты множественного логистического регрессионного анализа взаимосвязи между концентрацией билирубина в сыворотке крови и саркопенией у мужчин и женщин.

Независимая переменная	Модель 1		Модель 2	
	Отношение шансов (95% ДИ)	p	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Мужчины				
Высший квартиль общего билирубина	0,646 (0,273–1,530)	0,321	0,424 (0,153–1,175)	0,099
Высший квартиль непрямого билирубина	0,380 (0,155–0,933)	0,035	0,243 (0,084–0,703)	0,009
Женщины				
Высший квартиль общего билирубина	0,841 (0,348–2,031)	0,700	0,825 (0,297–2,290)	0,711
Высший квартиль непрямого билирубина	0,891 (0,367–2,159)	0,798	0,829 (0,305–2,254)	0,714

Примечание: модель 1: нескорректированная. Модель 2: с поправкой на возраст, САД, HbA1c, HOMA2-IR, триглицериды, общий холестерин, рСКФ, курение и долю жировой массы.

Обсуждение. Распространенность метаболических заболеваний и заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая СД2 и саркопению, увеличивается с возрастом [3]. Двухнаправленная связь между СД2 и саркопенией многократно обсуждается в литературе [3, 5]. СД2 характеризуется резистентностью к инсулину, воспалительным фенотипом, окислительным стрессом и более высокими концентрациями конечных продуктов гликирования (AGE), что может привести к гибели миоцитов и дальнейшему снижению массы, силы и функции скелетных мышц, что в конечном итоге приводит к саркопении [5]. Билирубин является одной из наиболее активных эндогенных антиоксидантных молекул, и было показано, что он оказывает благотворное влияние на профилактику и лечение СД2 [6, 7, 12]. Однако роль билирубина в патофизиологии саркопении у пациентов с СД2 до конца

не изучена. Для определения взаимосвязи между концентрацией билирубина в сыворотке крови и саркопенией, мы провели настоящее исследование у больных СД2 обоих полов.

Мы обнаружили, что концентрации общего, прямого, непрямого билирубина в сыворотке крови существенно не различались между участниками с саркопенией и без. По данным Kodal J.V. et al. (2020) концентрация билирубина в сыворотке ниже у курильщиков и отрицательно связана с ИМТ [13]. Как видно из таблицы 1, у мужчин с саркопенией был более низкий ИМТ ($p < 0,001$) и они в 1,4 раза реже курили, чем участники без саркопении. Теоретически можно было бы ожидать, что концентрация билирубина в сыворотке в группе пациентов с саркопенией будет выше, чем в группе без саркопении. Однако мы не нашли подобной зависимости. Кроме того, мы обнаружили, что общий ($r = 0,211$, $p = 0,019$) и непрямой ($r = 0,249$, $p = 0,005$) билирубин положительно коррелируют с ИАСММ у мужчин, но не у женщин, и множественный линейный регрессионный анализ дал подобные результаты. Однако в этом анализе только самый высокий квартиль непрямого билирубина был связан с низким ОШ для саркопении после поправки на ряд факторов у мужчин (ОШ = 0,243, $p = 0,009$). Эти данные указывают на то, что непрямой билирубин может играть протективную роль при саркопении у мужчин с СД2.

Общий билирубин представляет собой сумму прямого и непрямого, при этом большая часть билирубина в сыворотке представляет собой непрямой [14]. Следовательно, логично, что непрямой билирубин будет играть главную роль в защите от саркопении, хотя обе фракции обладают антиоксидантными свойствами [15]. Ряд авторов обнаружили различия в клинической значимости прямого и непрямого билирубина в отношении протекции от других заболеваний. Так, пациенты с синдромом Жильбера, которые имеют более высокие концентрации непрямого билирубина, имеют более низкий риск коронарных сосудистых заболеваний, тогда как у пациентов с синдромом Дубина-Джонсона и высоким прямым билирубином эта связь отсутствует [16].

Тесная связь между непрямым билирубином и саркопенией нами была выявлена только у мужчин. Ряд более ранних исследований показали, что у мужчин концентрация билирубина в сыворотке крови выше, чем у женщин [1], и на показатели билирубина также может влиять уровень эстрогенов [17]. Кроме того, характерные для пола модели старения включают изменения мышечной массы и качества мышечной ткани, а также уровня половых гормонов. Messier V. et al. (2011) продемонстрировали участие половых гормонов в поддержании гомеостаза скелетных мышц: достаточные уровни и тестостерона, и эстрогенов

способствуют синтезу мышечного белка, тогда как низкие концентрации обоих половых гормонов связаны с саркопенией [18]. При этом у женщин возрастные изменения мышечной массы в основном отражаются в изменении качества мышечной ткани, тогда как у мужчин они в большей степени проявляются в снижении мышечной массы [18]. Все эти особенности могут влиять на гендерные различия во взаимосвязи между билирубином и саркопенией.

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, размер выборки был относительно небольшим, все участники были пожилого возраста. Таким образом, настоящие результаты требуют подтверждения в проспективных исследованиях с большим размером выборки и в разных возрастных группах. Во-вторых, саркопения диагностировалась только с помощью ИАСММ, мышечная сила и физическая работоспособность не оценивались. В-третьих, мы не учитывали лекарственный анамнез и влияние ряда сахароснижающих препаратов на концентрацию билирубина и массу скелетных мышц [19, 20, 21]. В-четвертых, не принимался во внимание ряд других факторов, влияющих на развитие саркопении, таких как ожирение [22], наличие и степень тяжести старческой астении [23], половые гормоны, провоспалительные медиаторы, перенесенную в анамнезе новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [24], физические упражнения, что могло повлиять на точность результатов. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования.

Выводы.

1. Мужчины и женщины с саркопенией были старше ($p < 0,001$) и имели значительно более низкие ИМТ ($p < 0,001$), чем представители этих полов без саркопении. Кроме того, у мужчин с саркопенией были ниже ДАД ($p = 0,014$), С-пептид натощак ($p = 0,010$), НОМА2-IR ($p = 0,013$) и триглицериды ($p = 0,026$), чем без саркопении.

2. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что и общий ($p = 0,019$), и непрямой ($p = 0,005$) билирубин положительно связаны с ИАСММ только у мужчин с СД2, в том числе и после поправки на возраст, САД, HbA1c, НОМА2-IR, триглицериды, общий холестерин, рСКФ, курение и долю жировой массы ($p = 0,023$ и $p = 0,012$ соответственно). Общий и непрямой билирубин положительно связаны с ИАСММ у мужчин с СД2.

3. В множественном логистическом регрессионном анализе высший квартиль непрямого билирубина был связан с низким отношением шансов (ОШ) для саркопении (ОШ = 0,380, $p = 0,035$) у мужчин, в том числе и после поправки на возраст, САД, HbA1c,

НОМА2-IR, триглицериды, общий холестерин, pСКФ, курение и долю жировой массы (ОШ = 0,243, p = 0,009). Это может говорить о протективной роли непрямого билирубина для защиты от саркопении у мужчин.

4. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязи между концентрацией билирубина в сыворотке крови и саркопенией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Список литературы

1. Amog K., Raina P., Mayhew A.J. et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing* 2018; 48: 48–56. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy106>
2. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138: 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
3. Булгакова С.В., Четверикова И.С., Тренева Е.В., Курмаев Д.П. Старческая астения и сахарный диабет типа 2: два взаимосвязанных состояния? *Клиническая геронтология*. 2022;28(3-4):60-67. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202203-04060-067>
4. Yang L., Smith L., Hamer M. Gender-specific risk factors for incident sarcopenia: 8-year follow-up of the English longitudinal study of ageing. *J Epidemiol Community Health* 2019; 73: 86–88. <https://doi.org/10.1136/jech-2018-211258>
5. Mesinovic J., Zengin A., De Courten B. et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12: 1057–1072. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S186600>
6. Wang C, Jin C, Yin X, Liu J, Liu J. Relationship between serum bilirubin concentration and sarcopenia in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Int Med Res*. 2021 Mar;49(3):3000605211004226. <https://doi.org/10.1177/03000605211004226>
7. Zhong P., Sun D., Wu D. et al. Total bilirubin is negatively related to diabetes mellitus in Chinese elderly: a community study. *Ann Transl Med* 2019; 7: 474. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.104>
8. Kawamoto R., Ninomiya D., Kumagi T. Handgrip Strength Is Positively Associated with Mildly Elevated Serum Bilirubin Levels among Community-Dwelling Adults. *Tohoku J Exp Med* 2016; 240: 221–226. <https://doi.org/10.1620/tjem.240.221>

9. Hyun Kim K., Kyung Kim B., Yong Park J. et al. Sarcopenia assessed using bioimpedance analysis is associated independently with significant liver fibrosis in patients with chronic liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 58–65. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001475>
10. Levy J.C., Mattheus D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter) // *Diabetes Care*. - 1998. - Vol. 21. - P. 2191-2192. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.12.2191>
11. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (4): 601. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>.
12. Wang C., Jin C., Liu J. et al. Association of Serum Bilirubin Levels With Sarcopenia in Patients With Type 2 Diabetes: a Cross-Sectional Study in China. *Research Square*; 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-45909/v1>
13. Kodal J.B., Çolak Y, Kobylecki CJ, et al. Smoking Reduces Plasma Bilirubin: Observational and Genetic Analyses in the Copenhagen General Population Study. *Nicotine Tob Res* 2020; 22: 104–110. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty188>
14. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int* 2008; 28: 592–605. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x>
15. Wu T.W., Fung K.P., Wu J. et al. Antioxidation of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 859–862. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)02395-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)02395-X)
16. Bulmer A.C., Verkade H.J., Wagner K.H. Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert’s syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Prog Lipid Res* 2013; 52: 193–205. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.11.001>
17. Walden C.E., Knopp R.H., Johnson J.L. et al. Effect of estrogen/progestin potency on clinical chemistry measures. The lipid research clinics program prevalence study. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 517–531. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114267>
18. Messier V., Rabasa-Lhoret R., Barbat-Artigas S. et al. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas* 2011; 68: 331–336. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.01.014>
19. Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Rodríguez-Ramírez M. et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on hepatic parameters: A systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2021; 163: 105319.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105319>

20. Sargeant J.A., Henson J., King J.A. et al. A Review of the Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Lean Body Mass in Humans. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019; 34: 247–262. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.247>

21. Булгакова С.В., Саверская Е.Н., Шаронова Л.А. и др. Биосимиляр аналога инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость. *Медицинский Совет*. 2022;(23):207-214. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.

22. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Саркопеническое ожирение — актуальная проблема современной гериатрии. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(4):228-235. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-228-235>.

23. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Что первично: старческая астения или саркопения? (обзор литературы). *Успехи геронтологии*. 2021;34(6):848–856. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.005>

24. Мустафина С.В., Каширина А.П. Сахарный диабет у пожилых пациентов в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(4):414-419. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2021-414-419>

References

1. Amog K., Raina P., Mayhew A.J. et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing* 2018; 48: 48–56. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy106>

2. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138: 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>

3. Bulgakova S.V., Chetverikova I.S., Treneva E.V., Kurmaev D.P. Starcheskaya asteniya i saharnyj diabet tipa 2: dva vzaimosvyazannyh sostoyaniya? *Klinicheskaya gerontologiya*. 2022;28(3-4):60-67. [Bulgakova S.V., Chetverikova I.S., Treneva E.V., Kurmaev D.P. Senior asthenia and type 2 diabetes: two related conditions? *Clinical gerontology*. 2022;28(3-4):60-67. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26347/1607-2499202203-04060-067>

4. Yang L., Smith L., Hamer M. Gender-specific risk factors for incident sarcopenia: 8-year follow-up of the English longitudinal study of ageing. *J Epidemiol Community Health* 2019; 73: 86–88. <https://doi.org/10.1136/jech-2018-211258>
5. Mesinovic J., Zengin A., De Courten B. et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12: 1057–1072. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S186600>
6. Wang C, Jin C, Yin X, Liu J, Liu J. Relationship between serum bilirubin concentration and sarcopenia in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2021 Mar;49(3):3000605211004226. <https://doi.org/10.1177/03000605211004226>
7. Zhong P., Sun D., Wu D. et al. Total bilirubin is negatively related to diabetes mellitus in Chinese elderly: a community study. *Ann Transl Med* 2019; 7: 474. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.104>
8. Kawamoto R., Ninomiya D., Kumagi T. Handgrip Strength Is Positively Associated with Mildly Elevated Serum Bilirubin Levels among Community-Dwelling Adults. *Tohoku J Exp Med* 2016; 240: 221–226. <https://doi.org/10.1620/tjem.240.221>
9. Hyun Kim K., Kyung Kim B., Yong Park J. et al. Sarcopenia assessed using bioimpedance analysis is associated independently with significant liver fibrosis in patients with chronic liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 58–65. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001475>
10. Levy J.C., Mattheus D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter) // *Diabetes Care.* - 1998. - Vol. 21. - P. 2191-2192. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.12.2191>
11. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (4): 601. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>.
12. Wang C., Jin C., Liu J. et al. Association of Serum Bilirubin Levels With Sarcopenia in Patients With Type 2 Diabetes: a Cross-Sectional Study in China. *Research Square*; 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-45909/v1>
13. Kodal J.B., Çolak Y, Kobylecki CJ, et al. Smoking Reduces Plasma Bilirubin: Observational and Genetic Analyses in the Copenhagen General Population Study. *Nicotine Tob Res* 2020; 22: 104–110. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty188>
14. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int* 2008; 28: 592–605. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x>

15. Wu T.W., Fung K.P., Wu J. et al. Antioxidation of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 859–862. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)02395-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)02395-X)
16. Bulmer A.C., Verkade H.J., Wagner K.H. Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Prog Lipid Res* 2013; 52: 193–205. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.11.001>
17. Walden C.E., Knopp R.H., Johnson J.L. et al. Effect of estrogen/progestin potency on clinical chemistry measures. The lipid research clinics program prevalence study. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 517–531. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114267>
18. Messier V., Rabasa-Lhoret R., Barbat-Artigas S. et al. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas* 2011; 68: 331–336. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.01.014>
19. Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Rodríguez-Ramírez M. et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on hepatic parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2021; 163: 105319. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105319>
20. Sargeant J.A., Henson J., King J.A. et al. A Review of the Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Lean Body Mass in Humans. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019; 34: 247–262. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.247>
21. Bulgakova S.V., Saverskaya E.N., SHaronova L.A. i dr. Biosimilyar analoga insulina glargin: dokazannaya bezopasnost', effektivnost', vzaimozamenyaemost'. *Medicinskij Sovet*. 2022;(23):207-214. [Bulgakova S.V., Saverskaya E.N., Sharonova L.A. et al. Biosimilar of analogue of insulin glargin: proven safety, effectiveness, interchangeability. *Medical Council*. 2022;(23):207-214. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.
22. Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. Sarkopenicheskoe ozhirenie — aktual'naya problema sovremennoj geriatricii. *Rossijskij zhurnal geriatrichejskoj mediciny*. 2022;(4):228-235. [Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. Sarcopenic obesity — a current problem of modern geriatrics. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(4):228-235. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-228-235>.
23. Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Zaharova N.O. CHto pervichno: starcheskaya asteniya ili sarkopeniya? (obzor literatury). *Uspekhi gerontologii*. 2021;34(6):848–856. [Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Zakharova N.O. What is primary: frailty or sarcopenia? (Literature review).

Advances in Gerontology. 2021;34(6):848–856. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.005>

24. Mustafina S.V., Kashirina A.P. Saharnyj diabet u pozhilyh pacientov v usloviyah novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Rossijskij zhurnal geriatricheskoj mediciny. 2021;(4):414-419. [Mustafina S.V., Kashirina A.P. Diabetes mellitus in older patients under conditions of novel coronavirus infection (COVID-19). Russian Journal of Geriatric Medicine. 2021;(4):414-419. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2021-414-419>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Булгакова Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, email: osteoporosis63@gmail.com , ORCID 0000-0003-0027-1786; SPIN-code: 9908-6292

Тренева Екатерина Вячеславовна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: geriatry@mail.ru, ORCID 0000-0003-0097-7252; SPIN-code: 3522-7865

Курмаев Дмитрий Петрович – врач-гериатр, ассистент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: geriatry@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4114-5233; SPIN-code: 2179-5831

Четверикова Ирина Сергеевна – аспирант кафедры эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: chetverikova_irina@list.ru, ORCID: 0000-0001-7519-7360; SPIN: 8137-5494

Первышин Н.А. – ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: depoanalgin@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9609-2725

Пономарев Алексей Сергеевич - кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, обл. Свердловская, г.

Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, e-mail: alekseosokin@yandex.ru, ORCID 0000-0002-2830-0334;
SPIN-код: 8661-1110

Исманова Виктория Джахонбековна - аспирант, Академия постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91, e-mail:
ismanova_vika@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7474-8212; SPIN-код: 8050-6835

Information about authors

Svetlana V. Bulgakova – MD, PhD, associate professor, Head of Department of Geriatrics and
Ageing Endocrinology, Samara State Medical University, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89, e-
mail: osteoporosis63@gmail.com, ORCID 0000-0003-0027-1786; SPIN-code: 9908-6292

Ekaterina V. Treneva - PhD, associate professor in the Department of Geriatrics and Ageing
Endocrinology, Samara State Medical University, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89, e-mail:
geriatry@mail.ru, ORCID 0000-0003-0097-7252; SPIN-code: 3522-7865

Dmitriy P. Kurmayev – geriatrician, assistant in the Department of Geriatrics and Ageing
Endocrinology, Samara State Medical University, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89, e-mail:
geriatry@mail.ru E-mail: geriatry@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4114-5233; SPIN-code: 2179-5831

Irina S. Chetverikova – Postgraduate, Department of endocrinology and geriatrics, Samara State
Medical University, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89; E-mail: chetverikova_irina@list.ru,
ORCID: 0000-0001-7519-7360; SPIN: 8137-5494

Nikolai A. Pervyshin – assistant of department of endocrinology and geriatrics, Samara State
Medical University, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89, e-mail: depoanalgin@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-9609-2725

Ponomarev Alexey Sergeevich - PhD, assistant professor of the anatomy department, Ural State
Medical University, 620028, Russia, Sverdlovsk region, Yekaterinburg, Repina str., 3, e-mail:
alekseosokin@yandex.ru, ORCID 0000-0002-2830-0334; SPIN-код: 8661-1110

Ismanova Viktoriya Dzhahonbekovna - Post-graduate Student, Academy of postgraduate
education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Moscow, Volokolamsk sh., 91, e-mail:
ismanova_vika@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7474-8212; SPIN-код: 8050-6835

Статья получена: 25.12.2022 г.
Принята к публикации: 29.03.2023 г.