

Здоровое долголетие. Медикаментозные и немедикаментозные пути решения

Зав курсом гериатрии кафедры общей врачебной практики

ИПК и ПКЗ БГМУ, к.м.н., доц. Байда А.В.

Минск, 1.10.2024

Демографическое старение общества в настоящее время охватывает практически весь мир.

В 2000 г. количество пожилых людей планеты достигло *590 млн.* человек, а к 2025 г., по прогнозам, их число приблизится к *1 млрд.*



Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН 40/91 «Сделать полнокровной жизнь лиц преклонного возраста» определяет их роль и место в обществе, включающие обеспечение *независимости, ухода, участия в социальном развитии, возможности реализации своего внутреннего потенциала.*

Определение синдрома *старческой астении*

Старческая астения (англ. - frailty) – это клинический синдром, включающий в себя:

- 1) потерю веса, в том числе на фоне саркопении,
- 2) доказанное динамометрически снижение силы кисти,
- 3) выраженную слабость и повышенную утомляемость,
- 4) снижение скорости передвижения,
- 5) значительное снижение физической активности.

Fried L.P. et al., 2001

Гериатрические синдромы

Существуют также около **65 гериатрических синдромов**, к основным из которых относятся следующие: падения, хронический болевой синдром, дегидратация, пролежни, деменция, депрессия, гипотермия, недержание мочи, нарушения слуха и нарушения зрения и пр.

E.Topinkova, 2007

Порочные круги формирования синдрома старческой астении: «Хрупкость»
Синдром мальнутриции, саркопении и снижение метаболического индекса и уровня физической активности представляют собой замкнутый патогенетический круг формирования синдрома старческой астении.

При минимальных внешних или внутренних воздействиях к этому кругу присоединяются другие патогенные факторы, что способно в минимальные сроки приводить к ухудшению состояния, инвалидности и смерти.

Espinoza S., Walston, J. D., 2005

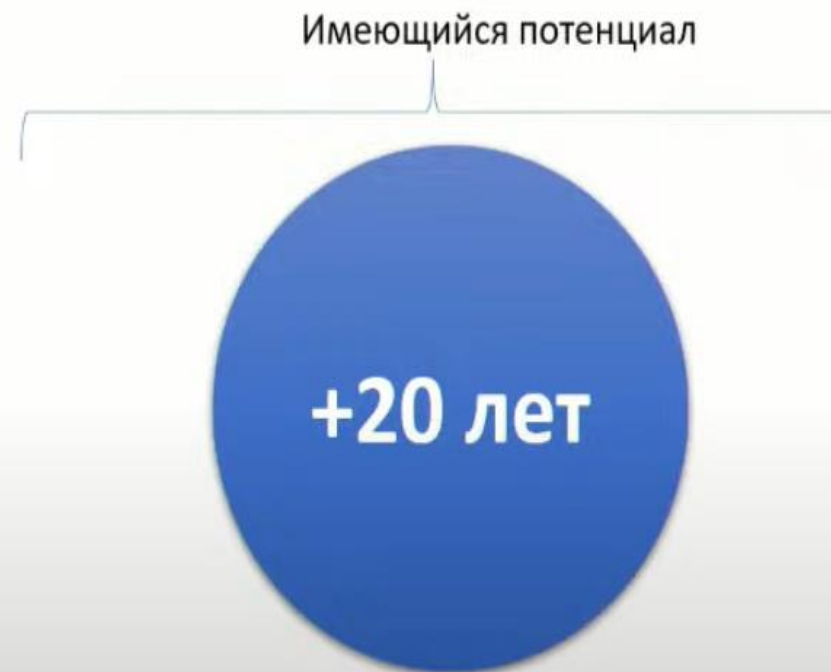
Хотя все люди смертны,
далеко не безразлично, от каких причин
они умирают.
Демографы.

Что сегодня может
современная медицина?



Murray CJL. The Lancet 2017

А на что в принципе мы
можем рассчитывать?

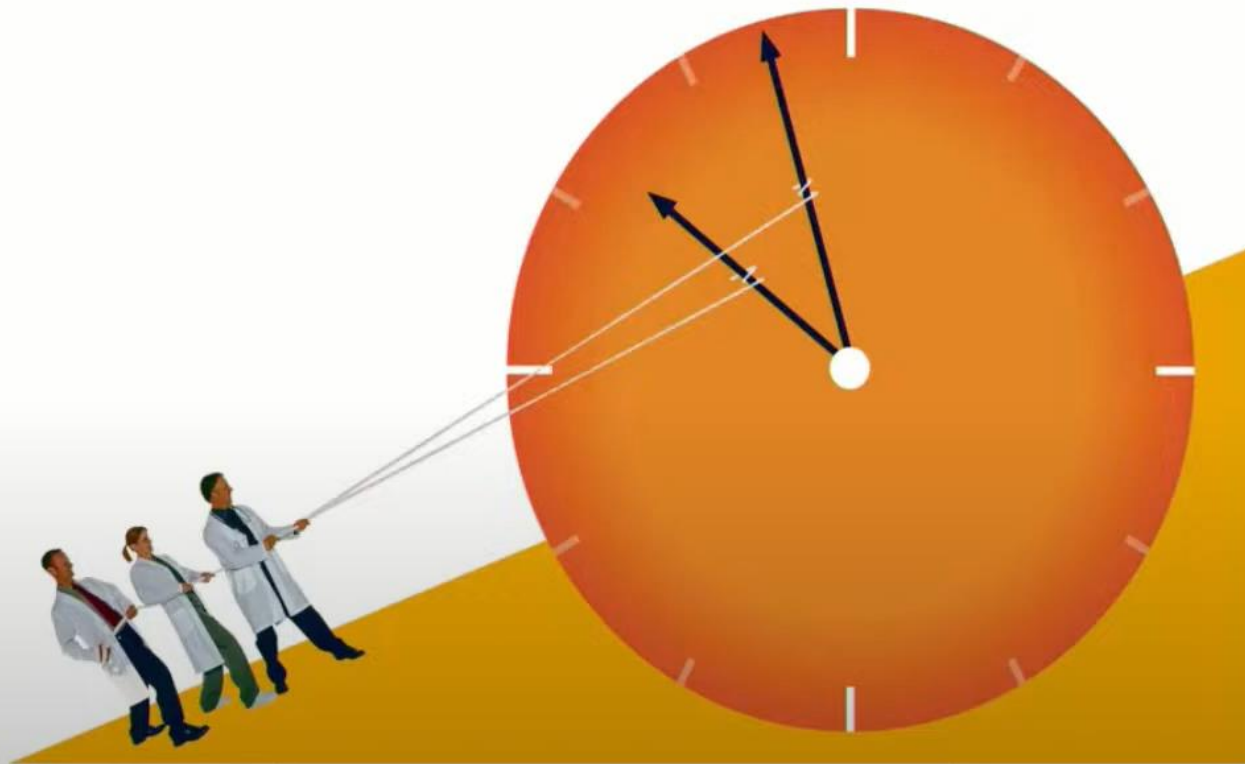


Ismail et al. J Am Geriatr Soc. 2010

Замедление темпов старения - путь к здоровому и активному долголетию



Реальная борьба с сенесцентными клетками пока не приносит ожидаемых результатов



Медицина настоящего

Старение – нормальное физиологическое состояние, не требующее вмешательства



Борьба со проявлениями отдельных возраст-зависимых патологий



Продление периода старости



Одряхление

Медицина будущего?

Старение – болезнь, требующая лечения



Борьба со старением



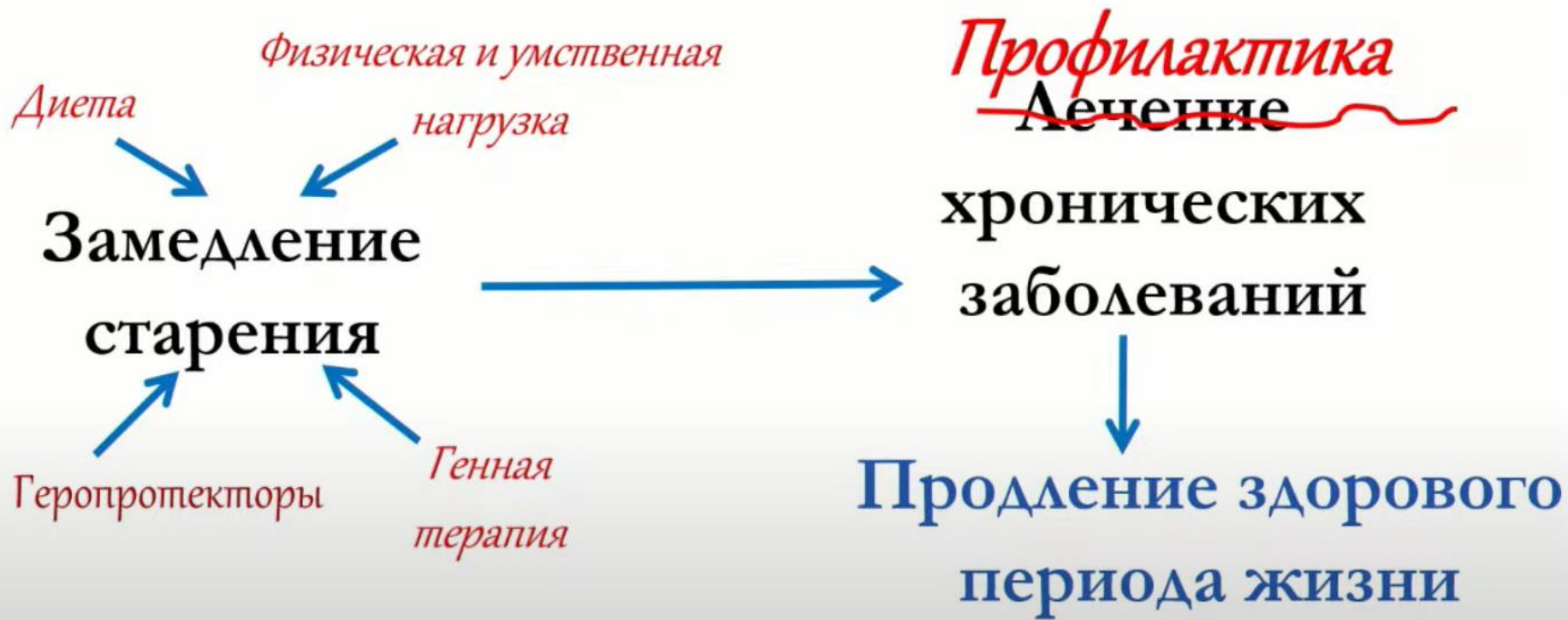
Устранение причин старения, профилактика возраст-зависимых заболеваний

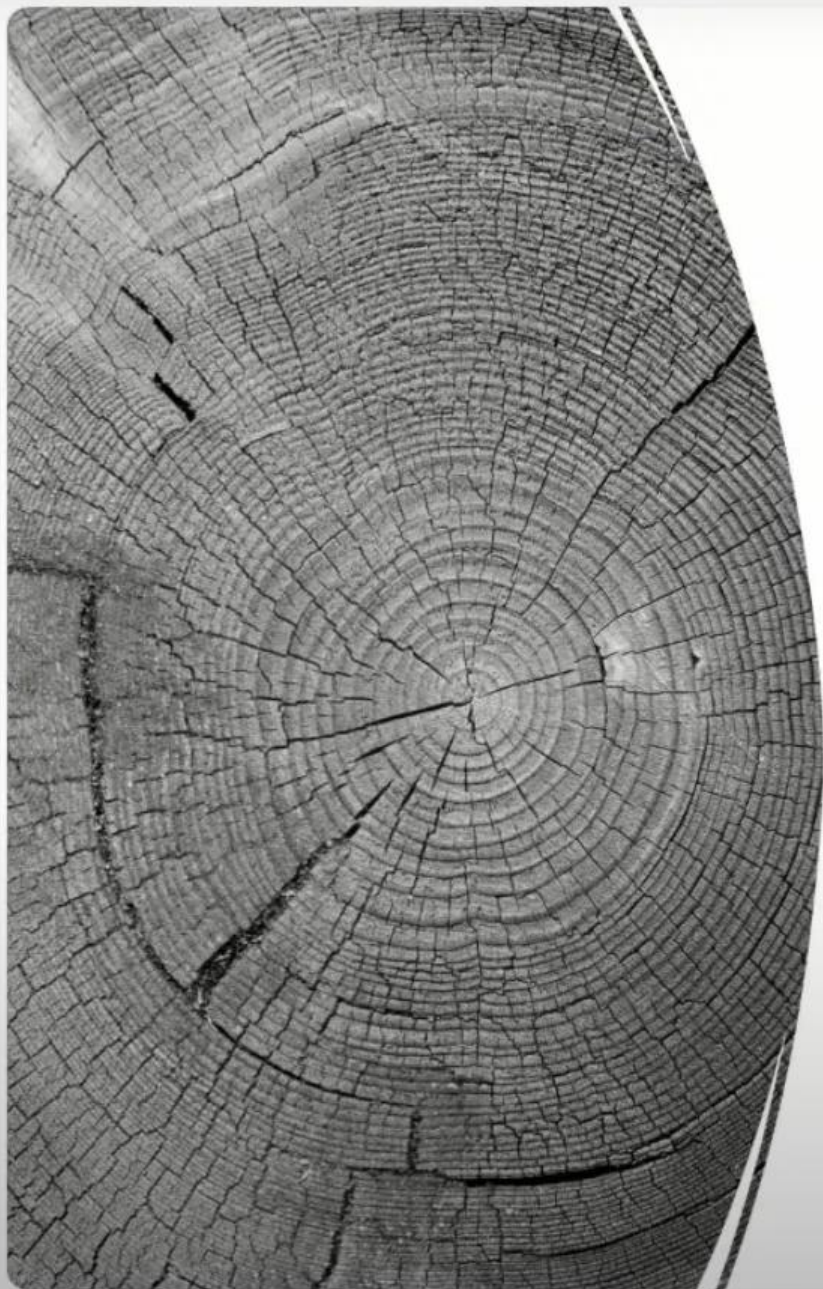


Здоровое долголетие



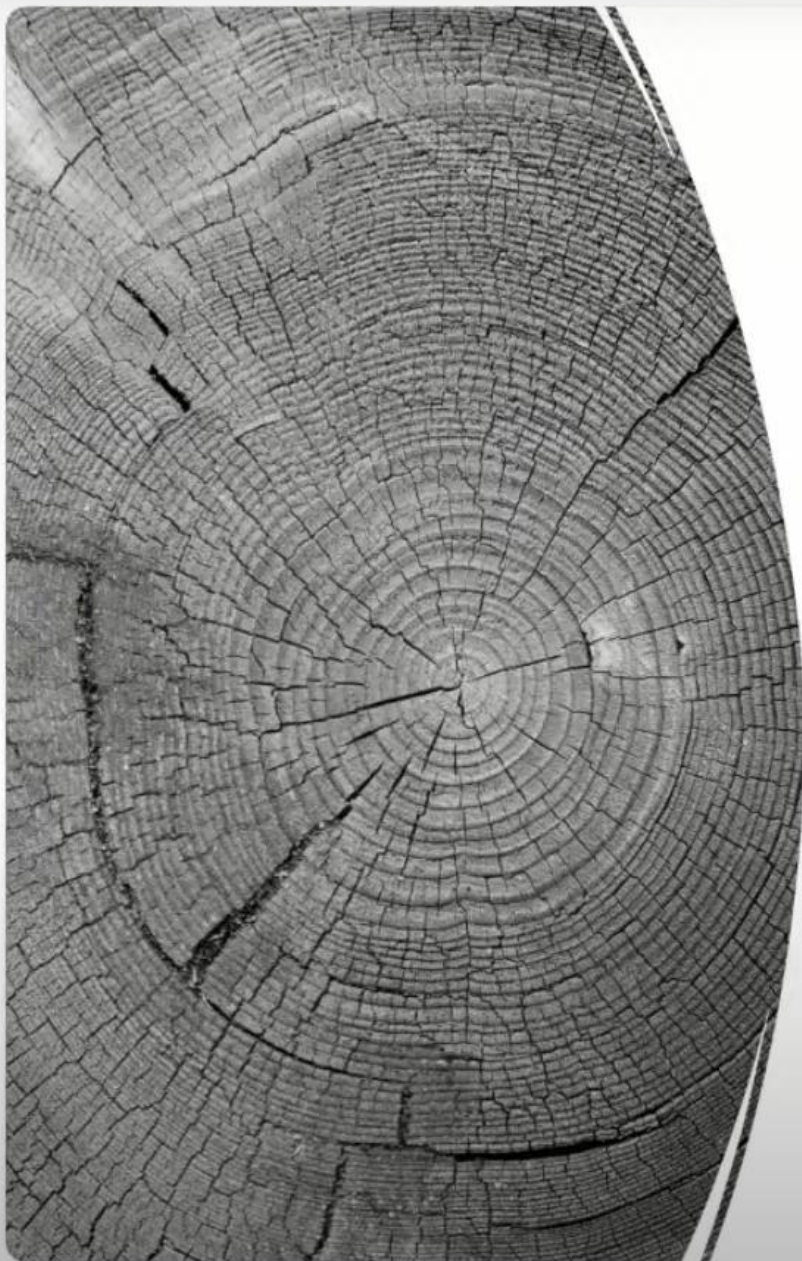
Медицина будущего





Геропротекторы (anti-age препараты)

- средства, **повышающие максимальную продолжительность жизни (МПЖ)** млекопитающих и/или **увеличивающие продолжительность жизни (ОПЖ)** человека в старшем возрасте, снижающие биологический возраст, а также **повышающие качество жизни**, силу, потенцию, **физиологические функции** и улучшающие внешний вид.



Геропротекторы (anti-age препараты)

- Из почти 200 геропротекторов, описанных в последнее время, не более двух десятков препаратов проверены в той или иной мере на мышах и крысах, и единицы – у человека,
- При чем **не на Продолжительность Жизни, а, в лучшем случае, на выживаемость в течение определенного периода наблюдения.**



Геропротекторы для конкретного пациента

- Коррекция факторов риска
- Коррекция дефицитарных состояний (витамин Д, кальций, магний, витамины, нутриенты)
- **Лечение заболеваний**
- Предупреждение избыточного синтеза медиаторов - аггессоров (системное воспаление, микробиота, жировая ткань)
- Поддержка внеклеточного матрикса



Review

Vitamin D and the endocrinology of ageing

Leon Flicker

Abstract

Vitamin D is an important prohormone largely derived from sunlight exposure on the skin. In many older people, vitamin D levels have been found to be insufficient or frankly deficient. Alterations in body composition associated with ageing, such as decreased muscle mass and increased adipose tissue, may also decrease vitamin D levels. Low vitamin D levels are associated with an increased risk of falls and fractures and the conditions of frailty and sarcopenia, but confounding with decreased outdoor exposure from a large range of concomitant diseases partly explains these findings. The benefits of vitamin D supplementation found in randomised trials have largely been confined to frail and disabled older people. There is some evidence that bolus vitamin D supplements that achieve supraphysiological levels may increase the risk of falls.

Addresses

Western Australian Centre for Health and Ageing, Medical School, University of Western Australia, Geriatrician Royal Perth Hospital, Box X213 GPO, Perth, WA 6001, Australia

Corresponding author: Flicker, Leon (leon.flicker@uwa.edu.au)

Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research 2019, 9:7–10

This review comes from a themed issue on Endocrinology of Aging (2019)

Edited by Bu B. Yeap and Rong Yuan

For a complete overview see the issue and the Editorial

Available online 19 December 2018

<https://doi.org/10.1016/j.cemr.2018.12.001>

2451-9652/© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords

Vitamin D, Ageing, Falls, Frailty, Sarcopenia

Introduction

Vitamin D was first identified because of its involvement in the bone-deforming disease of rickets in children. Early in the 20th century, even before the discovery of vitamin D, it was found that sunlight could be used to cure children suffering with rickets [1]. Since then, the formation and activation of this hormone has been elucidated. Vitamin D₃ (D₃) is synthesised from the provitamin, 7-dehydrocholesterol, by exposure to ultraviolet B light in the skin [2]. Thus, the term vitamin D is a misnomer in that the vast majority of humans do not obtain this substance from the diet but

from endogenous production. Since its discovery, there have been many other hypothesised roles for D₃ in diseases of humans, besides its known role in calcification of bone matrix. The importance of D₃ in these other conditions, many of which dependent, is, at this stage, largely inconclusive.

The study of the role of vitamin D in human ageing is confounded by the known mechanism of the production of D₃. Production of D₃ is dependent on exposure. Thus, any health condition that prevents sunlight exposure through limited exercise, for example, cancer, or decreased predilection for spending time outdoors, for example, depression, decrease production of D₃. Nearly, all available calciferol is converted in the liver to the related 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). This is the body store of vitamin D, and its half-life is at least, 3 months [3]. Besides genetic factors, vitamin D receptor gene polymorphisms [3], there may be important. There is some evidence that 25(OH)D may be trapped by adipose tissue, whereas skeletal muscle is a useful storage mechanism for 25(OH)D. Recent findings highlight how sensitive levels of 25(OH)D are to the effects of lifestyle and disease.

Ageing in humans is accompanied by physiological changes and an increased risk of some disease syndromes have been characterised as being independent, including falls, frailty and sarcopenia. These syndromes almost certainly are the product of biological changes interacting with age-dependent changes. In addition, osteoporotic fractures are extremely commonplace with ageing, the most common of which, hip fractures, double in incidence 4 years past the age of 70 years [5]. Vitamin D is thought to be linked to all these age-related syndromes and it may be the interaction between the syndromes and the known skeletal effects of D₃ that may result in the putative benefits of D₃ supplementation.

Vitamin D and fractures

There is no clear association between vitamin D and ageing from the evidence provided by the known four longitudinal studies [6]. However, in disabled older people, when ageing is confounded by the effects of disease and decreased sun exposure, there is an



И переломы
И падения
И астения
И саркопения

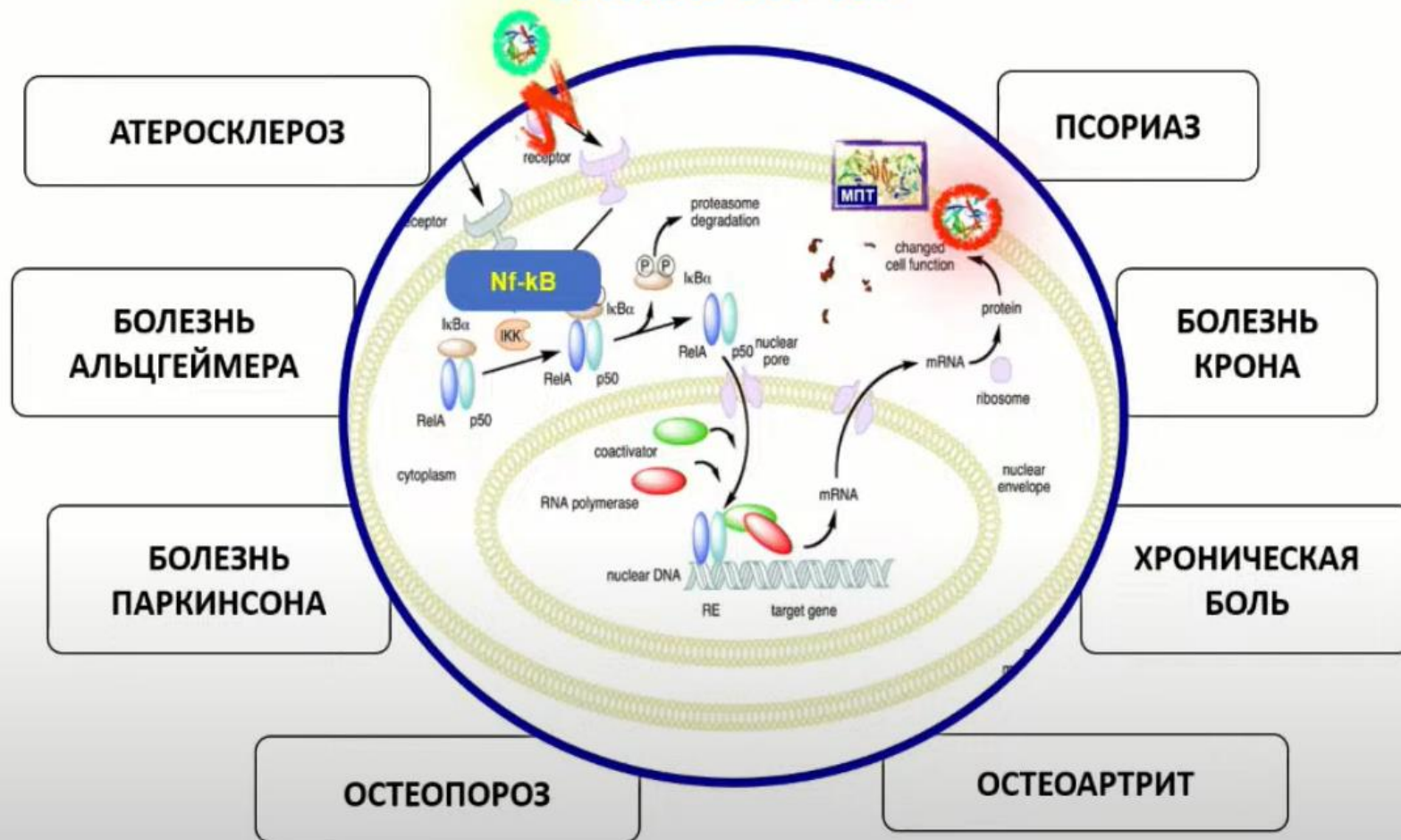


Диагностированные при КГО гериатрические синдромы

| Гериатрический синдром | Пациенты с падениями (n=471), n (%) | Пациенты без падений (n=532), n (%) | p |
|---|--|--|--------------|
| СА | 277 (58,8) | 205 (38,6) | <0,001 |
| Базовая зависимость в повседневной жизни | 308 (65,4) | 293 (55,1) | 0,008 |
| Инструментальная зависимость в повседневной жизни | 191 (40,6) | 219 (41,2) | 0,844 |
| Хронический болевой синдром | 398 (84,5) | 409 (76,9) | 0,002 |
| Саркопения | 211 (44,8) | 141 (26,5) | <0,001 |
| Нарушения равновесия | 374 (79,4) | 339 (63,7) | <0,001 |
| Нарушения походки | 165 (35) | 103 (19,4) | <0,001 |
| Недостаточность/ дефицит витамина D | 407 (86,4) | 500 (93,9) | 0,174 |
| Умеренные когнитивные расстройства | 146 (31) | 158 (29,7) | 0,656 |
| Деменция | 88 (18,7) | 61 (11,5) | 0,002 |
| Вероятная депрессия | 148 (31,4) | 101 (18,9) | <0,001 |
| Тревога | 137 (29,1) | 107 (20,1) | <0,001 |
| Страх падений | 232 (49,3) | 160 (30,1) | <0,001 |
| Нарушения сна | 255 (54,1) | 248 (46,6) | <0,001 |
| Одинокое проживание | 278 (59) | 301 (56,6) | 0,434 |
| Дефицит зрения | 265 (56,3) | 222 (41,6) | <0,001 |
| Дефицит слуха | 194 (41,4) | 190 (35,7) | 0,067 |
| Мальнутриция | 18 (3,8) | 20 (3,8) | 0,964 |
| Недержание мочи | 198 (42) | 213 (40) | 0,520 |



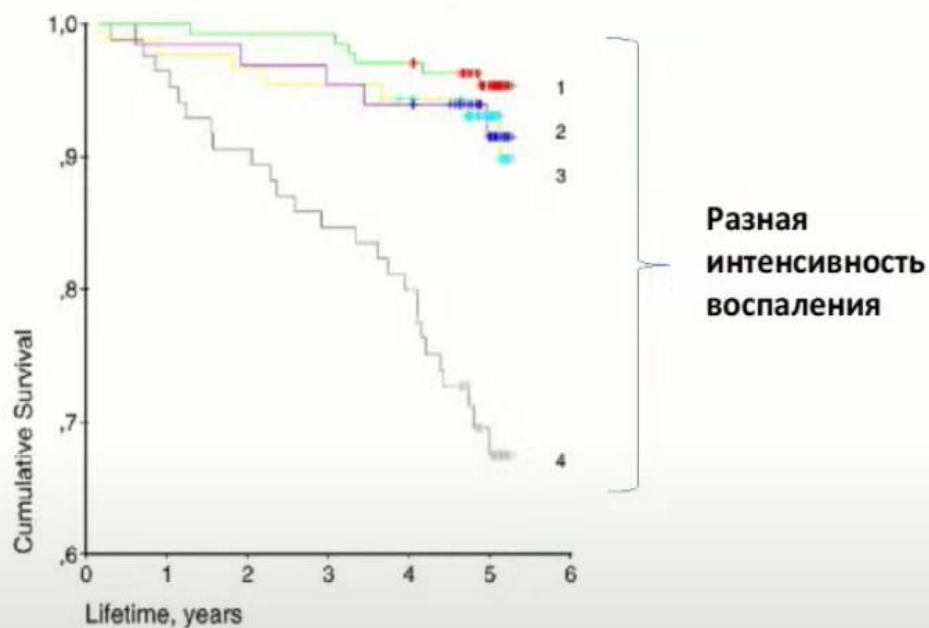
Системное воспаление и цепная активация системы белков Nf-κB



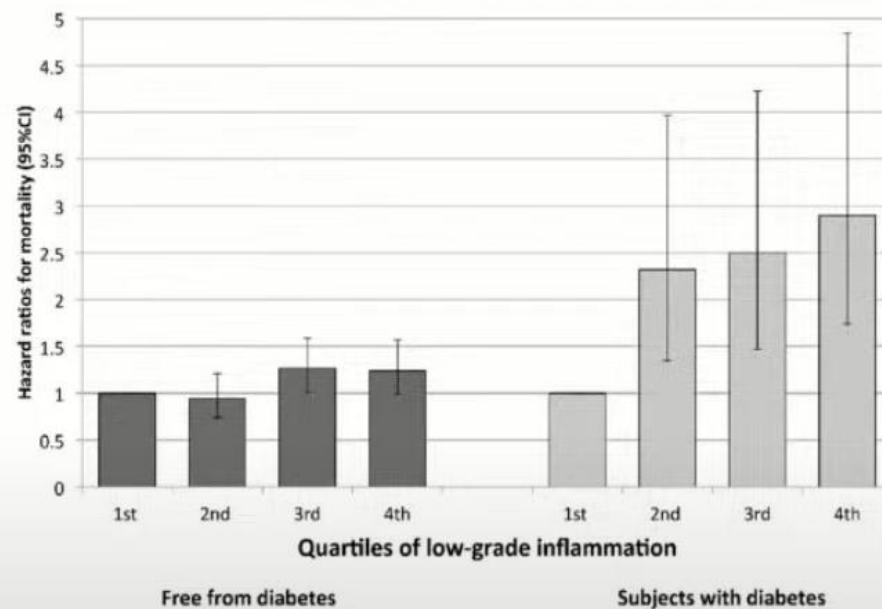


Риск смерти при хроническом системном воспалении

Сердечно-сосудистая смертность у пожилых в зависимости от интенсивности системного воспаления

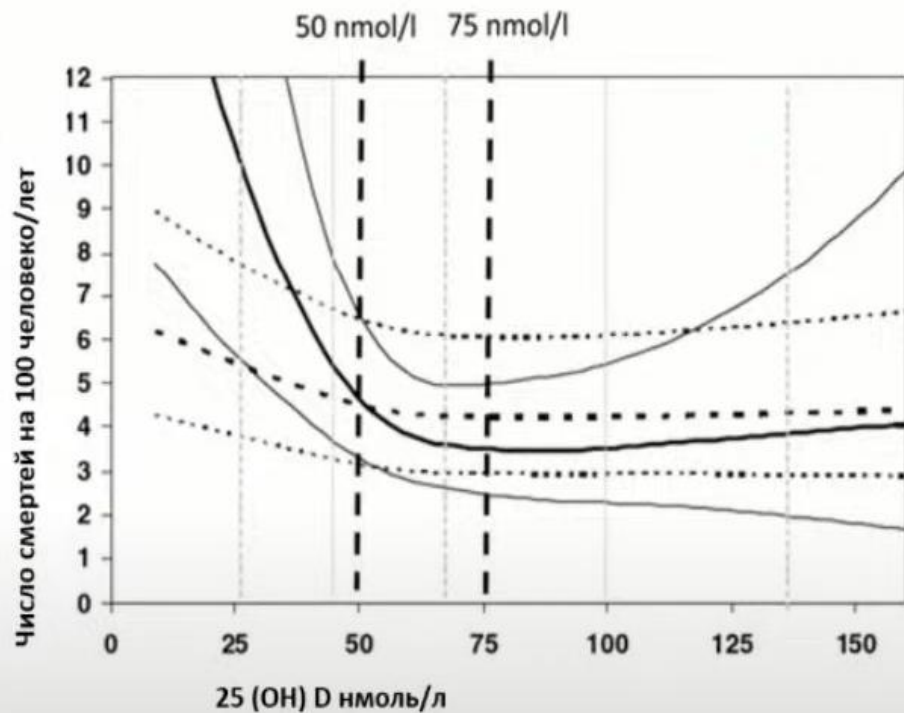


Rathcke, Camilla Noelle et al. Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: Association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population//International Journal of Cardiology, Volume 143, Issue 1, 35 - 42

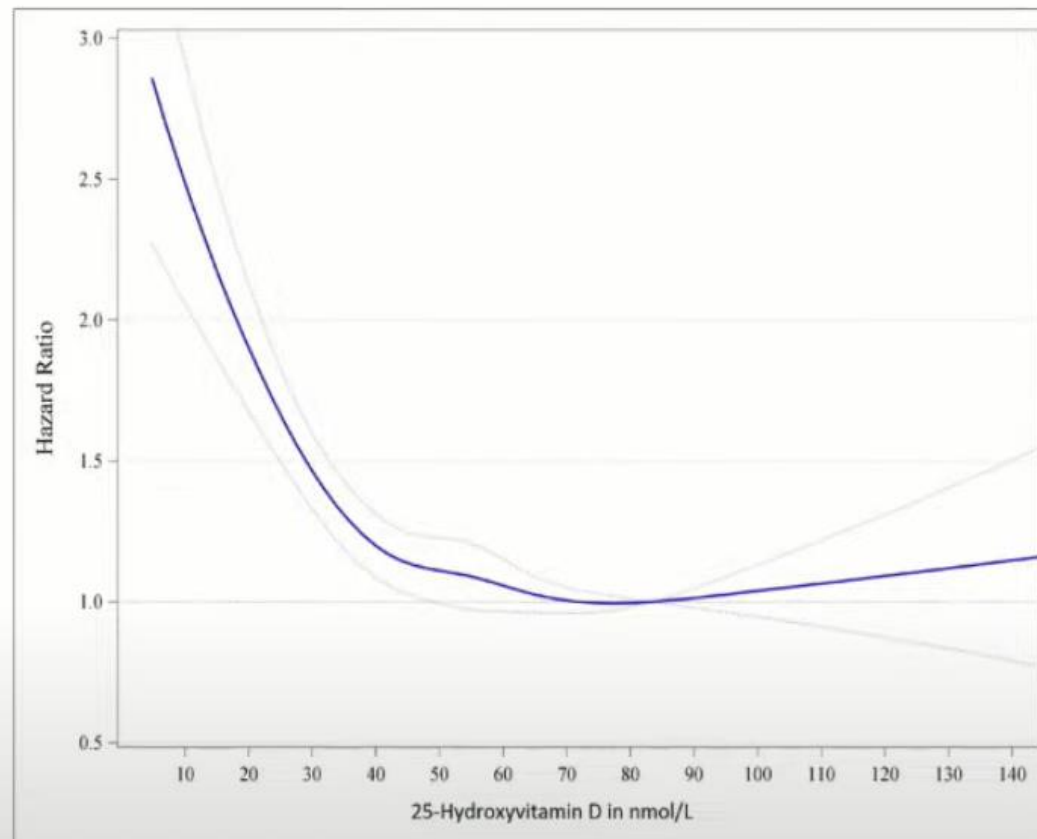


Marialaura Bonaccio, Augusto Di Castelnuovo, George Pounis, Amalia De Curtis, Simona Costanzo, Mariarosaria Persichillo, Chiara Cerletti, Maria Benedetta Donati, Giovanni de Gaetano, Licia Iacoviello. A score of low-grade inflammation and risk of mortality: prospective findings from the Moli-sani study. *Haematologica* 2016;101(11):1434-1441; <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144055>.

Уровень витамина D₃ и смертность в популяции

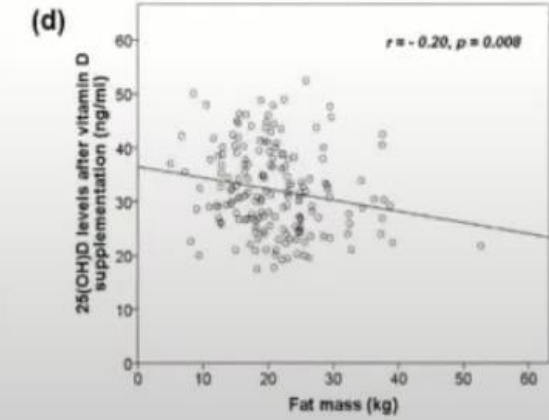
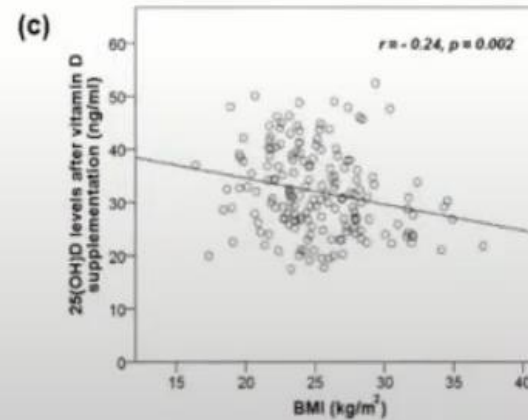
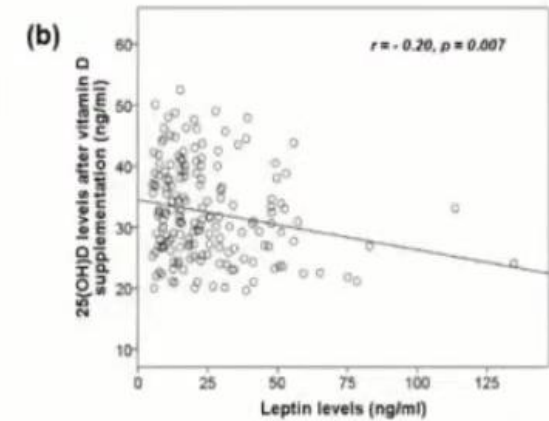
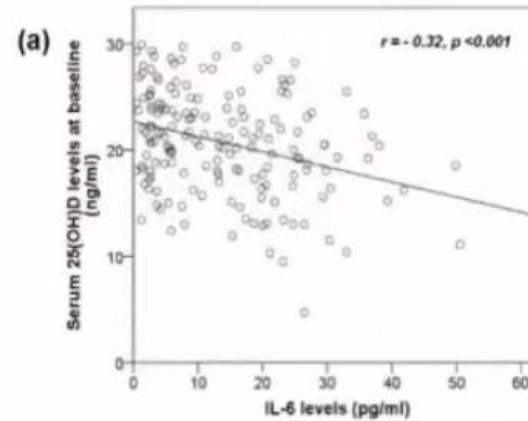
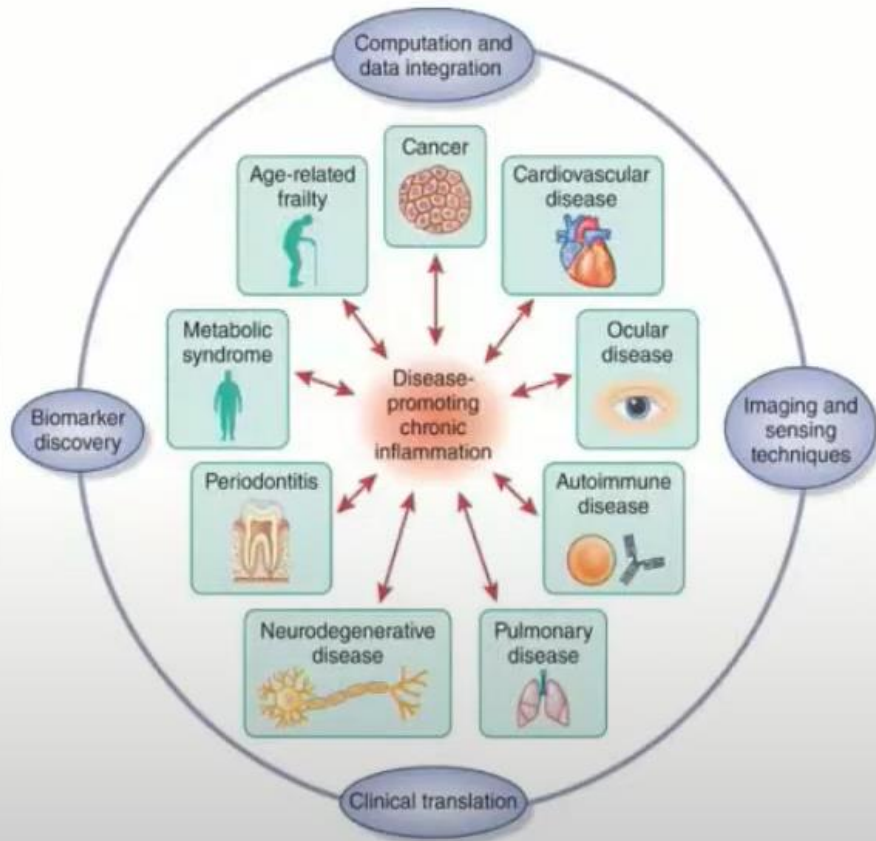


R. Rizzoli et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Current Medical Research & Opinion Vol. 29, No. 4, 2013, 1–9



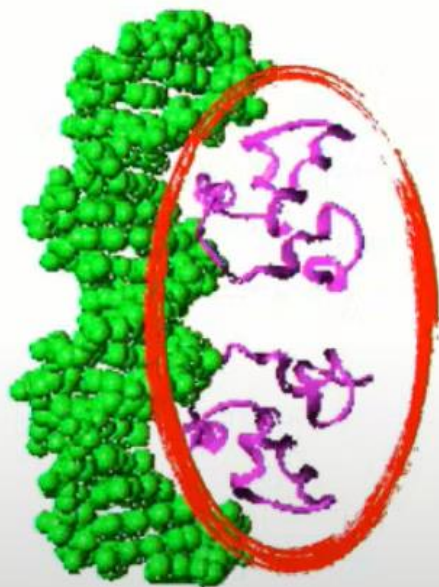
Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. (2017) Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. PLoS ONE 12(2): e0170791. doi:10.1371/journal.pone.0170791

Низкие уровни витамина D ассоциируются с высоким уровнем воспаления

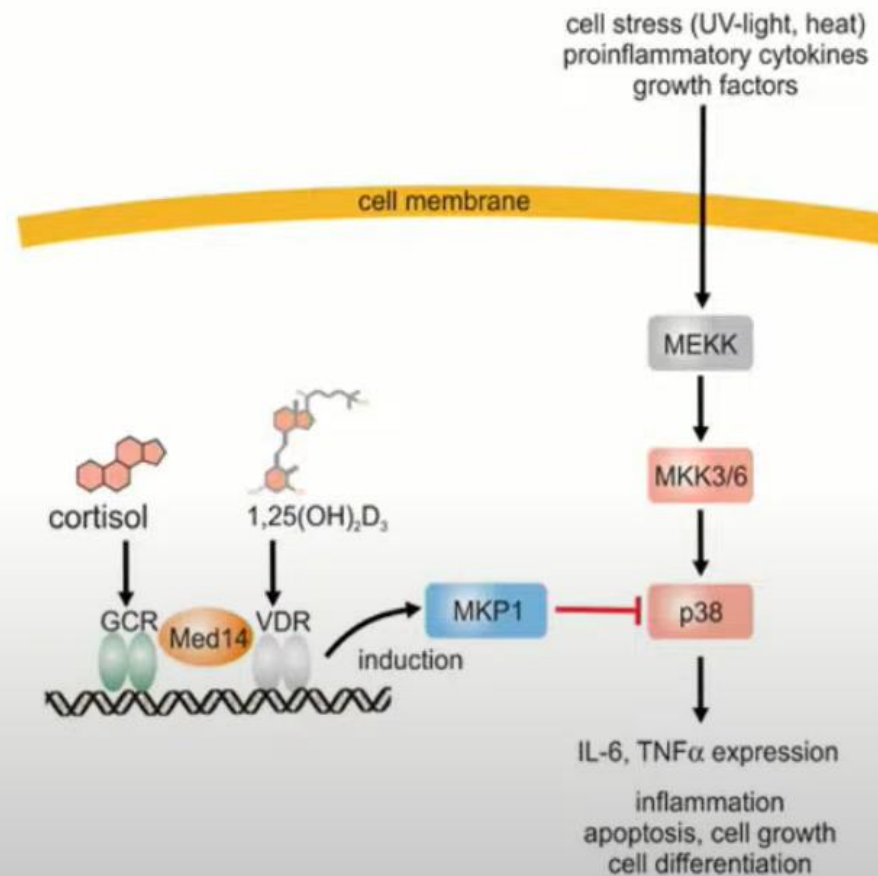


Ключевой медиатор системного воспаления имеет рецептор к витамину D₃

Ядерный фактор транскрипции K β



VDR
рецептор к витамину D



Взаимосвязь концентрации витамина D с различными системами в организме

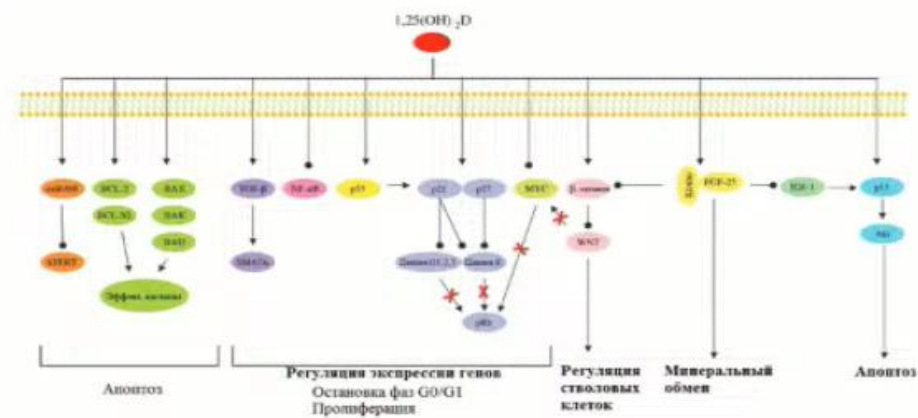


Болезни и проблемы, где обсуждается статус витамина D в 2024 году

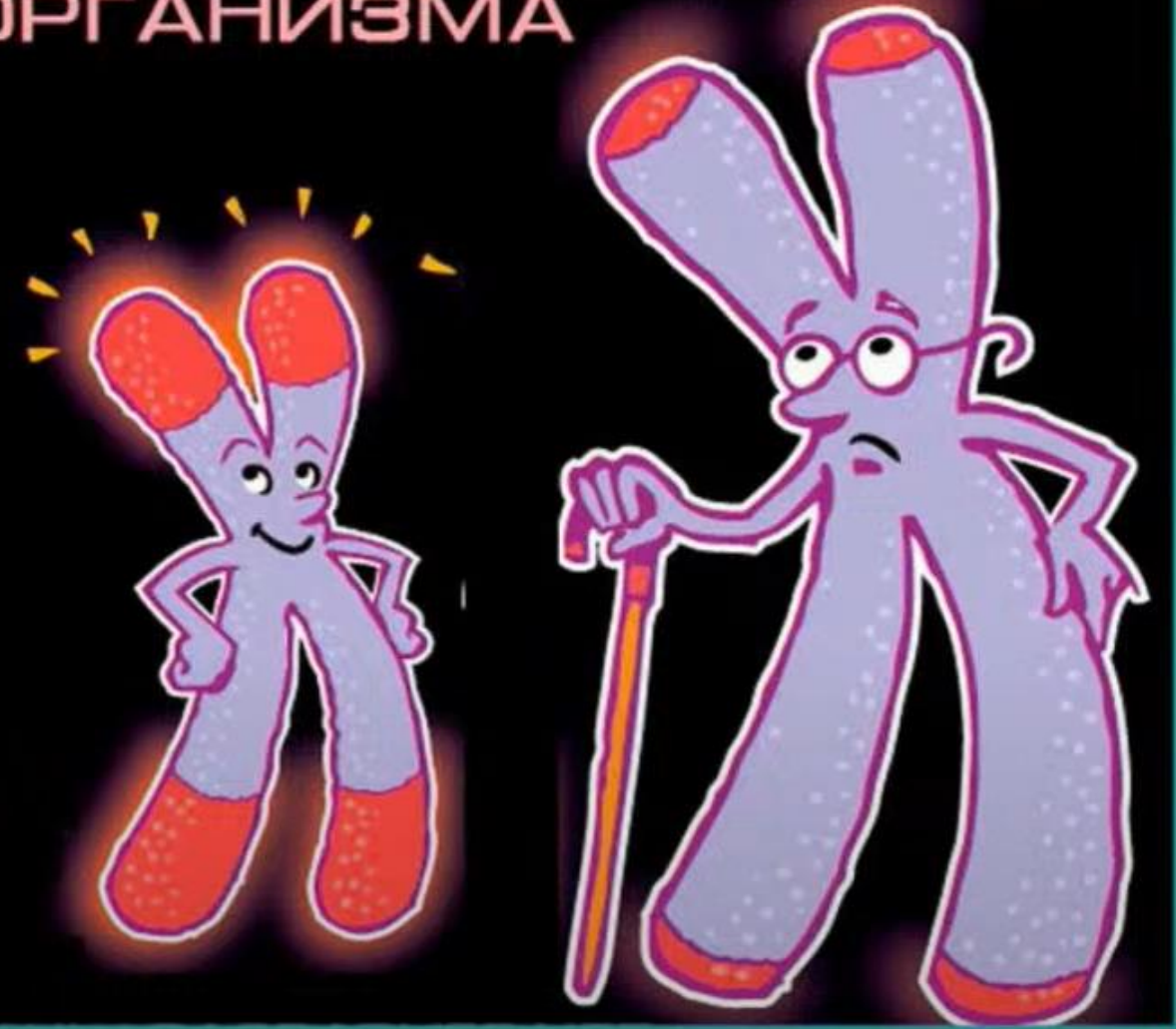
- Обструктивное апноэ сна
- Патология беременности
- Боль в спине
- Хроническая боль
- НЖБП
- Дефицит железа
- Инсулинорезистентность
- Онкозаболевания
- Саркопения, остеоартрит, остеопороз
- Болезнь Альцгеймера
- ХБП и пациенты на гемодиализе
- Атеросклероз
- И пр.

Роль витамина Д3 в процессах старения клетки

- Витамин D3 влияет на несколько путей, участвующих в регуляции роста клеток, пролиферации (TGF-β, NF-kB, p53, p21, p27 и MYC), апоптозе (hTERT, BCL-2, BCL-XL, BAX, BAK, BAD и p13), регуляции стволовых клеток (Wnt), минеральном обмене, может оказывать много косвенных эффектов на регуляцию клеточного цикла.
- Витамин D ингибирует путь NF-kB
- (Транскрипционный фактор NF-kB является центральным компонентом клеточного ответа на повреждение, стресс или воспаление. Его хроническая активация наблюдается во время старения и при многочисленных возрастных расстройствах – таких как СД 2, ССЗ, остеопороз)
- Витамин D3 участвует в апоптозе путем подавления транскрипции антиапоптотических белков (BCL-2 и BCL-XL) или индуцирования экспрессии проапоптотических белков

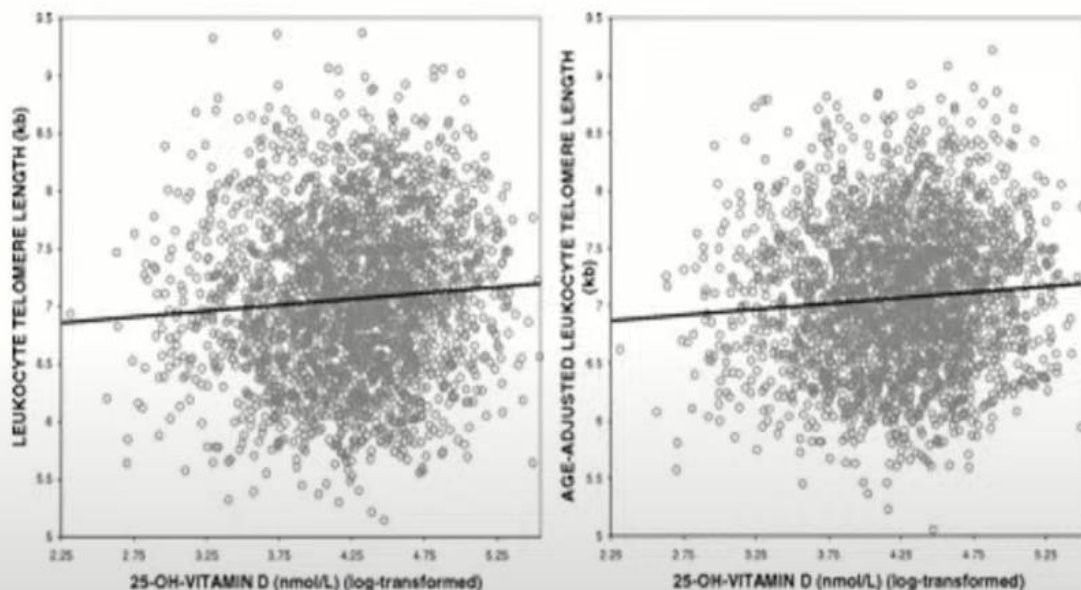


ДЛИННЫЕ ТЕЛОМЕРЫ - ПРИЗНАК МОЛОДОГО ОРГАНИЗМА





Витамин D3 и активность теломеразы



Review

Irene Pusceddu, Christopher-John L. Farrell, Angela Maria Di Pietro, Erika Jani, Wolfgang Herrmann and Markus Herrmann*

The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases

DOI 10.5555/cclm-2014-1184

Received December 2, 2014; accepted January 27, 2015; previously published online March 21, 2015

Abstract: Aging is a complex biological process characterized by a progressive decline of organ functions leading to an increased risk of age-associated diseases and death. Decades of intensive research have identified a range of molecular and biochemical pathways contributing to aging. However, many aspects regarding the regulation and interplay of these pathways are insufficiently understood. Telomere dysfunction and genomic instability appear to be of critical importance for aging at a cellular level. For example, age-related diseases and premature aging syndromes are frequently associated with telomere shortening. Telomeres are repetitive nucleotide sequences that together with the associated shelterin complex protect the ends of chromosomes and maintain genomic stability. Recent studies suggest that micronutrients, such as vitamin D, folate and vitamin B12, are involved in telomere biology and cellular aging. In particular, vitamin D is important for a range of vital cellular processes including cellular differentiation, proliferation and apoptosis. As a result of the multiple functions of vitamin D it has been speculated that vitamin D might play a role in telomere biology and genomic stability. Here we review existing knowledge about the link between telomere biology and

cellular aging with a focus on the role of vitamin D. We searched the literature up to November 2014 for human studies, animal models and in vitro experiments that addressed this topic.

Keywords: age-related diseases; cellular aging; telomere biology; vitamin D.

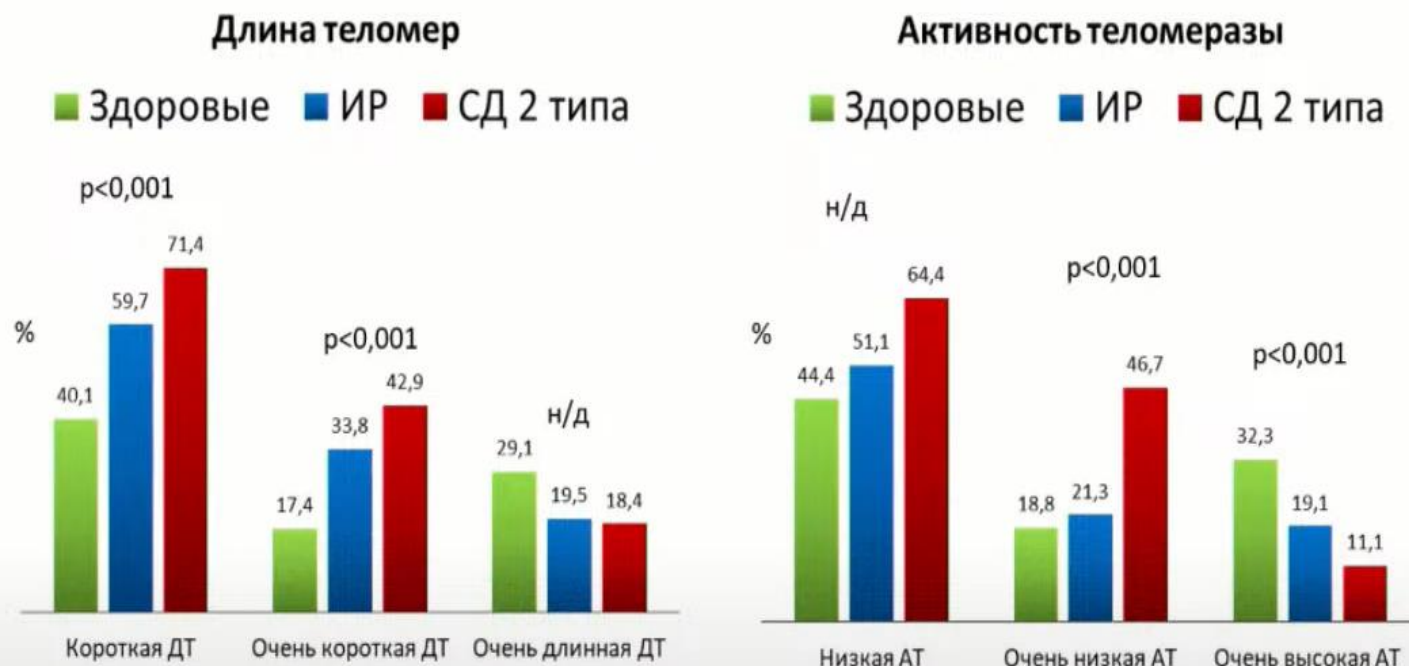
Introduction

Aging is a multifactorial biological process characterized by a progressive decline of organ functions leading to an increased risk of age-associated diseases and death. Deterioration of genomic integrity and genomic instability are critical aspects in aging at a cellular level. Telomeres appear to be of critical importance for genomic stability and cellular aging. Telomeres are the end caps of chromosomes and were first identified in 1938 by Hermann Müller [1, 2]. Since then telomere biology has been widely investigated and numerous studies indicate an involvement of telomeres in the process of aging [3]. Telomere shortening and dysfunction have been proposed as indicators of cellular aging and are associated with age-related diseases including cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes mellitus (T2DM), cancer or chronic obstructive pulmonary disease [3]. Micronutrients, such as vitamins and trace elements play an important role in cell metabolism and some studies suggest a direct effect of these micronutrients on telomere biology and cellular aging [4]. Vitamin D, for example, is a steroid hormone with genomic and non-genomic activities that is involved in the regulation of cell proliferation, differentiation and apoptosis [5]. As a result of the multiple functions of vitamin D it has been speculated that vitamin D might play a role in telomere biology and genomic stability. Here we review existing knowledge about the potential link between vitamin D and telomere biology with a focus on age-related diseases.

*Corresponding author: Associate Professor, Dr. med. habil. Markus Herrmann, Department of Clinical Pathology, District Hospital of Bolzano, 39100 Bolzano, Italy, Phone: +39 0471 909675, E-mail: markusherrmann@bolzano.it; Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Saarland University Hospital, Homburg/Saar, Germany, and Lavery Pathology, Sydney, NSW, Australia Irene Pusceddu and Wolfgang Herrmann: Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Saarland University Hospital, Homburg/Saar, Germany Christopher-John L. Farrell: Lavery Pathology, Sydney, NSW, Australia Angela Maria Di Pietro and Erika Jani: Department of Clinical Pathology, District Hospital of Bolzano, Bolzano, Italy



При ИР и СД 2 типа преобладают «короткие» теломеры и «низкая» активность теломеразы



| Показатель | Здоровые (n=172) | ИР (n=77) | СД 2 типа (n=49) | р* |
|-------------|-------------------|----------------|-------------------|--------|
| ДТ, усл.ед. | 9,85 [9,59; 10,1] | 9,7 [9,4; 9,9] | 9,57 [9,24; 9,83] | <0,001 |

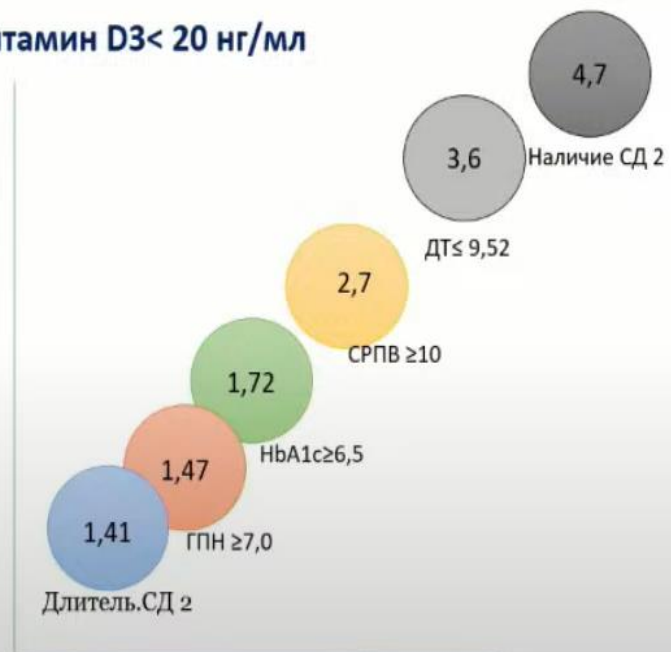
| Показатель | Здоровые (n=96) | ИР (n=47) | СД 2 типа (n=45) | р* |
|-------------|-------------------|-------------------|------------------|-------|
| АТ, усл.ед. | 0,55 [0,36; 0,85] | 0,44 [0,34; 0,73] | 0,32 [0,21; 0,6] | 0,001 |



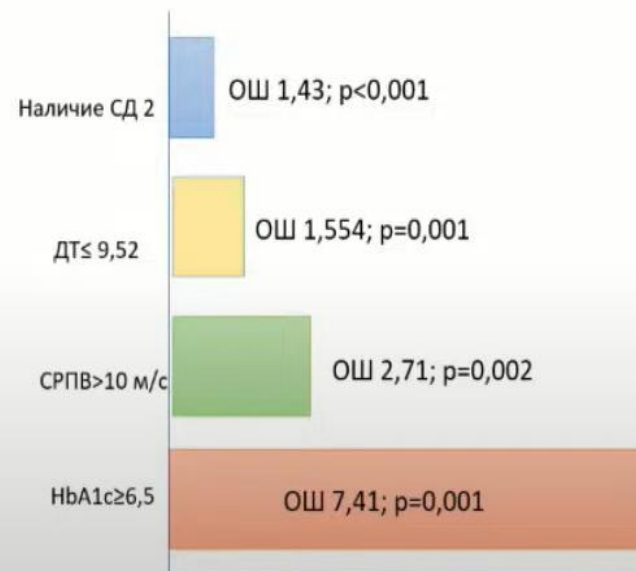
Выраженность ИР взаимосвязана со степенью снижения уровня витамина D3

| Показатель | Здоровые (n=138) | ИР (n=69) | СД 2 типа (n=41) | p* |
|-----------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------|
| 25(OH)D3, нг/мл | 19,7 [16,0; 25,1] | 16,0 [13,25; 21,2] | 12,3 [10,1; 18,4] | <0,001 |

Витамин D3 < 20 нг/мл



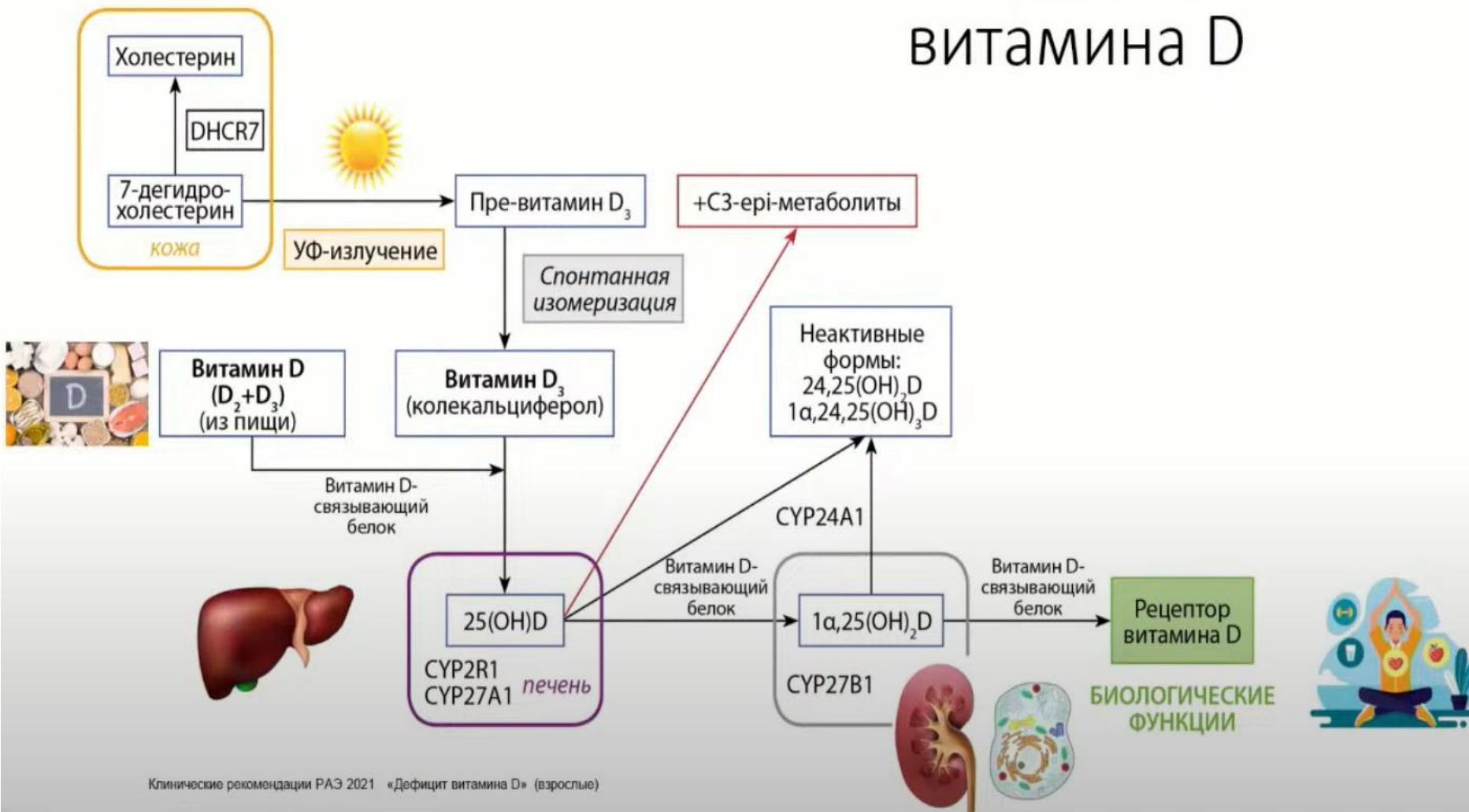
Однофакторный анализ



Многофакторный анализ



Синтез и метаболизм витамина D



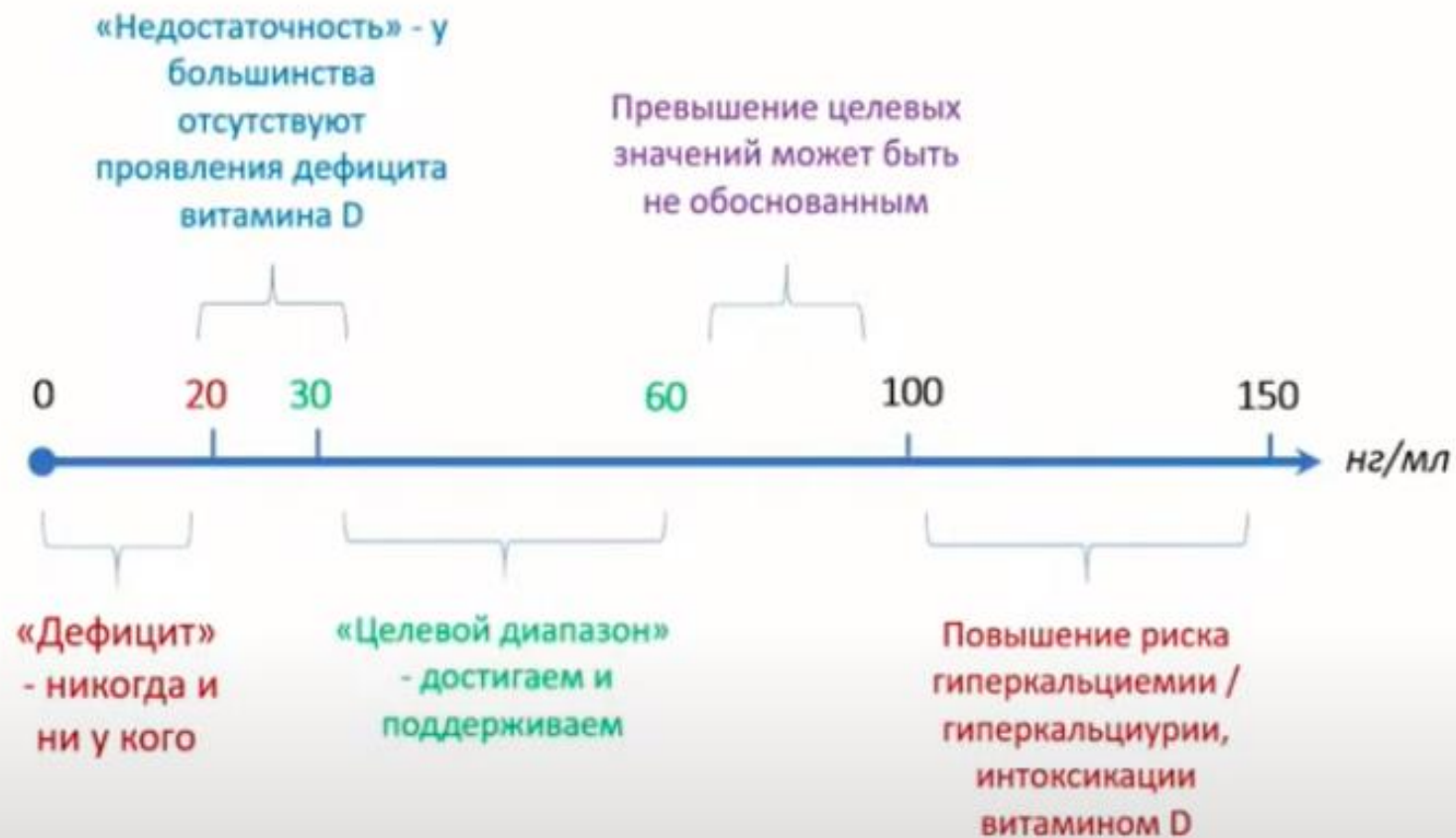
Определение метаболитов витамина D

- При дефиците – метаболизм направлен ТОЛЬКО на регуляцию кальций-фосфорного обмена (активация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$)
- При достаточности – метаболизм в сторону ВСЕХ метаболитов ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, 3-эпи- $25(\text{OH})\text{D}$ и др.)
- Что дает определение метаболитов витамина D?
 - Заболевания (в т.ч. генетические) с нарушением метаболизма витамина D
 - Характер приема и пищевые привычки
 - Потребности организма (повышенная деградация)





Концентрация 25(OH)D

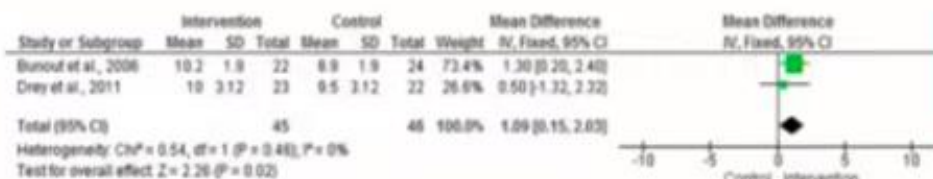


Необходимые концентрации 25(OH)D в сыворотке крови для достижения улучшения при коморбидных заболеваниях и их профилактики





Роль витамина D в гериатрической практике



Краткая батарея тестов физического функционирования



Мышечная сила



Antoniak AE, Greig CA. The effect of combined resistance exercise training and vitamin D₃ supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e014619. Published 2017 Jul 20. doi:10.1136/bmjopen-2016-014619

Hernández Morante JJ, Gómez Martínez C, Morillas-Ruiz JM. Dietary Factors Associated with Frailty in Old Adults: A Review of Nutritional Interventions to Prevent Frailty Development. *Nutrients*. 2019;11(1):102. Published 2019 Jan 5. doi:10.3390/nu11010102



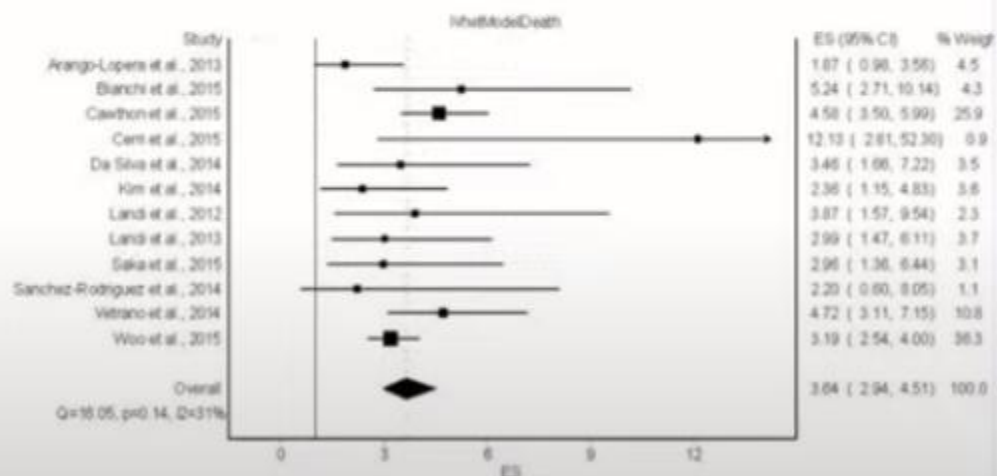
Саркопения достоверно увеличивает летальность от всех причин



Саркопения признана одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет

Утрата силы мышц и может являться главной причиной увядания организма

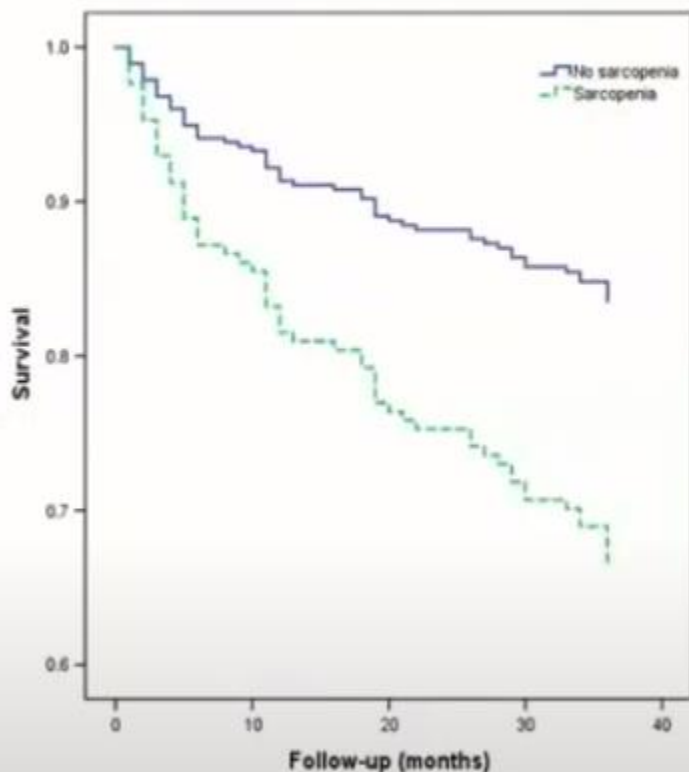
Andrew Marks



Kelley GA, Kelley KS. Is sarcopenia associated with an increased risk of all-cause mortality and functional disability?. *Exp Gerontol.* 2017;96:100–103. doi:10.1016/j.exger.2017.06.008



Саркопения – самый сильный предиктор смерти у лиц старше 60 лет



Yang M, Hu X, Wang H, Zhang L, Hao Q, Dong B. Sarcopenia predicts readmission and mortality in elderly patients in acute care wards: a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;8(2):251–258. doi:10.1002/jcsm.12163





Ассоциации саркопении с гериатрическими синдромами и коморбидными заболеваниями



- ✓ Остеопороз
- ✓ Остеоартрит
- ✓ Дорсопатии
- ✓ Старческая астения
- ✓ Когнитивные расстройства
- ✓ Нарушения сна
- ✓ Инсулинорезистентность и СД 2 типа
- ✓ Анемия
- ✓ Тяжесть и исходы инфекционных заболеваний



Старческая астения (хрупкость-немоцность)

Наличие 3 из 5 критериев

1. Непреднамеренная потеря веса,
2. Низкая сила пожатия,
3. Повышенная утомляемость,
4. Снижение скорости ходьбы
5. Низкий уровень физической активности




L.Fried et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES 2001, Vol. 56A, No. 3, M146–M156

Ключевой гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти.



Оценочные тесты мышечной силы

| Тест | Методология | Референс | Комментарий |
|------------------------------|---|---|--|
| Тест подъема со стула | Время, необходимое для 5 подъемов со стула без помощи рук | Более 12 сек – вероятная саркопения |  |
| Динамометрия | 3 раза выжимать динамометр каждой рукой, оценить лучший результат | ✓ Мужчины: < 26кг ✓ Женщины: < 16 кг |  |



Experimental Gerontology
Volume 152, September 2021, 111461



Review

Low muscle mass in older adults and mortality: A systematic review and meta-analysis

Felipe M. de Santana ^{a, A. B.}, Melissa O. Premaor ^a, Nicolas Y. Tanigawa ^a, Rosa M.R. Pereira ^{a, A. B.}

Show more ▾

Share Cite

<https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111461>

Get rights and content

Highlights

- Sarcopenia consists of a decrease in muscle mass and function and is associated with higher mortality in older adults
- Individual studies have shown low muscle function (LMF) but not low muscle mass (LMM) to be predictive of higher mortality
- Pooling results from individuals studies on LMM uncovered an association between LMM and higher mortality on older adults
- Association between LMM and mortality in older adults may vary according to clinical factors such as BMI and ethnicity

Основные положения

- Саркопения - снижение мышечной массы и функции, связана с более высокой смертностью у пожилых людей.
- Отдельные исследования показали, что низкая мышечная функция (LMF), но не низкая мышечная масса (LMM), является предиктором более высокой смертности.
- Объединение результатов индивидуальных исследований LMM выявило связь между LMM и более высокой смертностью среди пожилых людей.
- Связь между LMM и смертностью у пожилых людей может варьироваться в зависимости от клинических факторов, таких как ИМТ и этническая принадлежность.

de Santana FM, Premaor MO, Tanigawa NY, Pereira RMR. Low muscle mass in older adults and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2021 Jun 29;152:111461. doi: 10.1016/j.exger.2021.111461. Epub ahead of print.

PMID: 34714671



Недостаточность/дефицит D – системное воспаление - саркопения



Изменение гормонального статуса
Снижение синтеза тестостерона, эстрогенов, инсулина, инсулиноподобного фактора роста
Увеличение синтеза кортизола

Провоспалительные цитокины
Увеличение синтеза интерлейкина 6
Увеличение уровня С-реактивного белка

Активизация катаболических процессов

Иволютивные изменения
Снижение синтеза мышечных волокон
Нейродегенеративные процессы в мышечной ткани

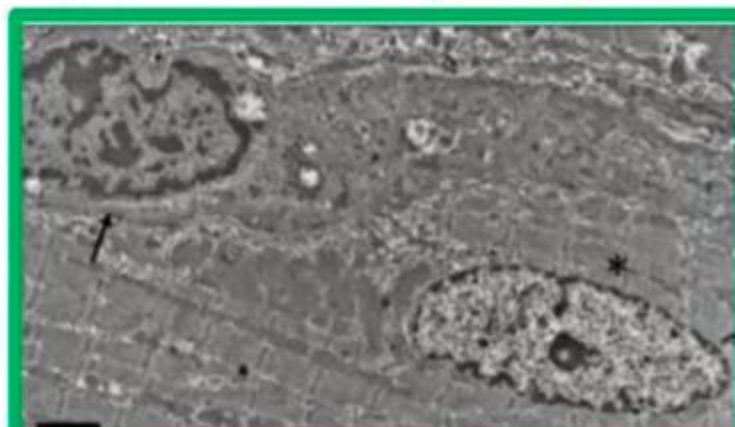
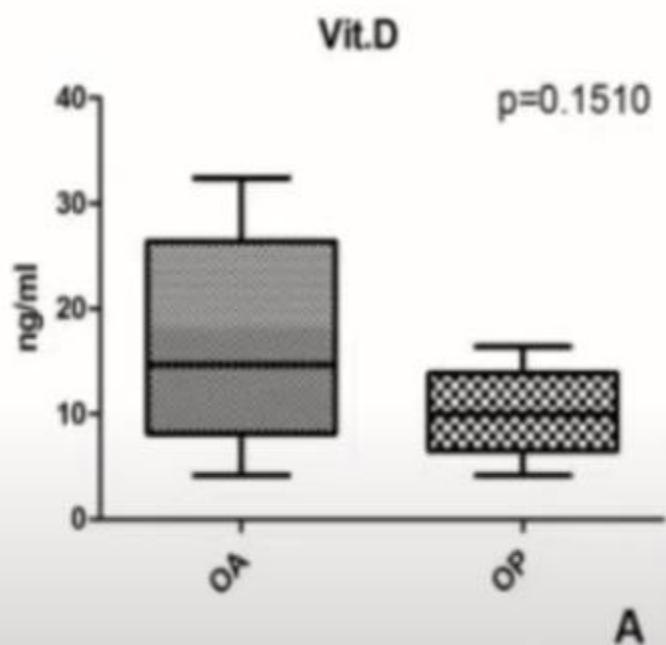
Саркопения

Образ жизни и питание
Снижение физической активности
Снижение потребления белков

Дефицит и недостаточность витамина D



Снижение уровня витамина D_3 приводит к снижению репаративных процессов в мышце



Нормальный уровень витамина D – активные клетки мышц



Низкий уровень витамина D – не активные клетки мышц



Мультидисциплинарные консенсусные рекомендации по здоровью мышц у пожилых людей: мультимодальное целевое вмешательство

BMC Geriatrics

Singapore multidisciplinary consensus recommendations on muscle health in older adults: assessment and multimodal targeted intervention across the continuum of care

Singapore multidisciplinary consensus recommendations on muscle health in older adults: assessment and multimodal targeted intervention across the continuum of care

Chew S.T.H., Kayambu G., Lew C.C.H. et al. Singapore multidisciplinary consensus recommendations on muscle health in older adults: assessment and multimodal targeted intervention across the continuum of care. BMC Geriatr 21, 314 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02240-8>

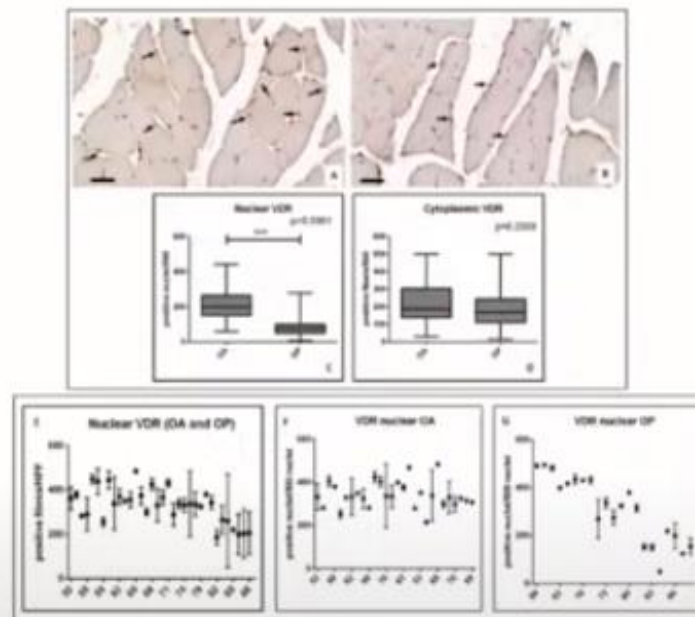
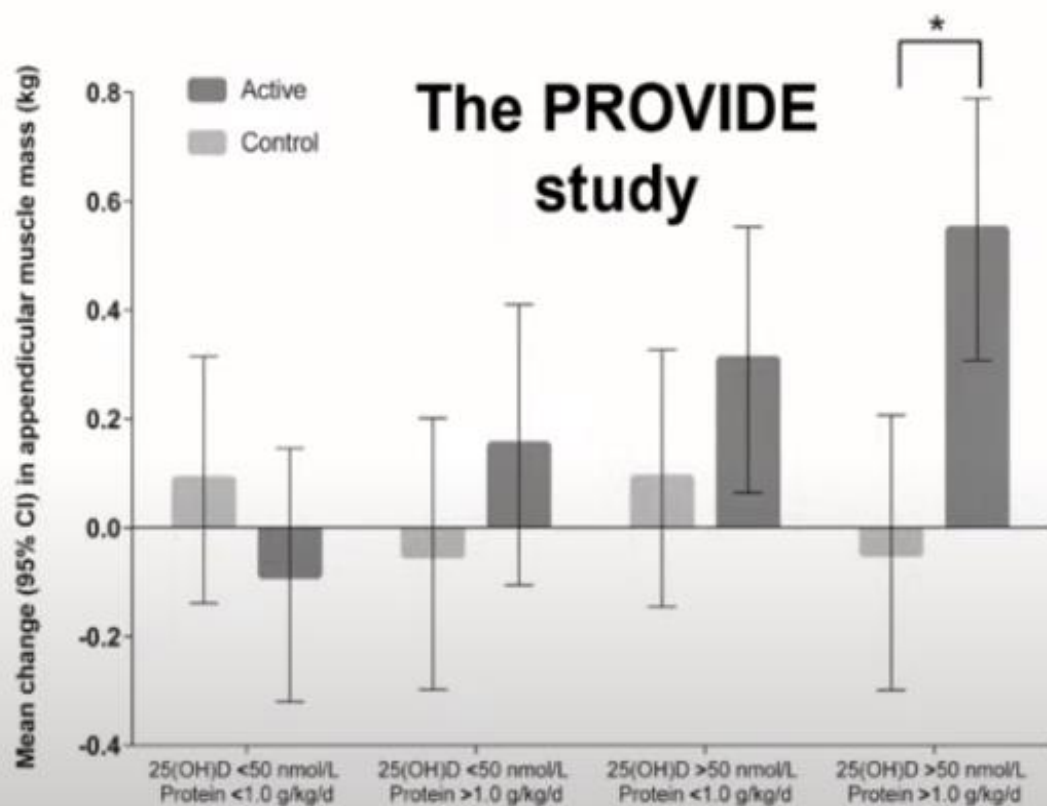
Abstract
Background: The global aging population continues to rise, and Singapore is no exception. Despite the aging population, there is a lack of consensus on the assessment and multimodal targeted intervention across the continuum of care.
Methods: The recommendations are based on a multidisciplinary consensus of experts from various disciplines, including geriatrics, nutrition, exercise science, and rehabilitation. The recommendations are based on a multidisciplinary consensus of experts from various disciplines, including geriatrics, nutrition, exercise science, and rehabilitation. The recommendations are based on a multidisciplinary consensus of experts from various disciplines, including geriatrics, nutrition, exercise science, and rehabilitation.
Results: The recommendations are based on a multidisciplinary consensus of experts from various disciplines, including geriatrics, nutrition, exercise science, and rehabilitation. The recommendations are based on a multidisciplinary consensus of experts from various disciplines, including geriatrics, nutrition, exercise science, and rehabilitation. The recommendations are based on a multidisciplinary consensus of experts from various disciplines, including geriatrics, nutrition, exercise science, and rehabilitation.

BMC

- Обсуждать здоровье мышц при каждой встрече
- Обязательно **сочетание нутриентов** (протеин, лейцин, витамин D) **с физическими упражнениями**
- При выявлении снижения силы мышц рекомендуется **увеличение белка** до 2,0 гр на 1 кг массы тела
- **Витамин D** (при уровне в крови менее 30 нг/мл – 50 000 в неделю до нормализации)



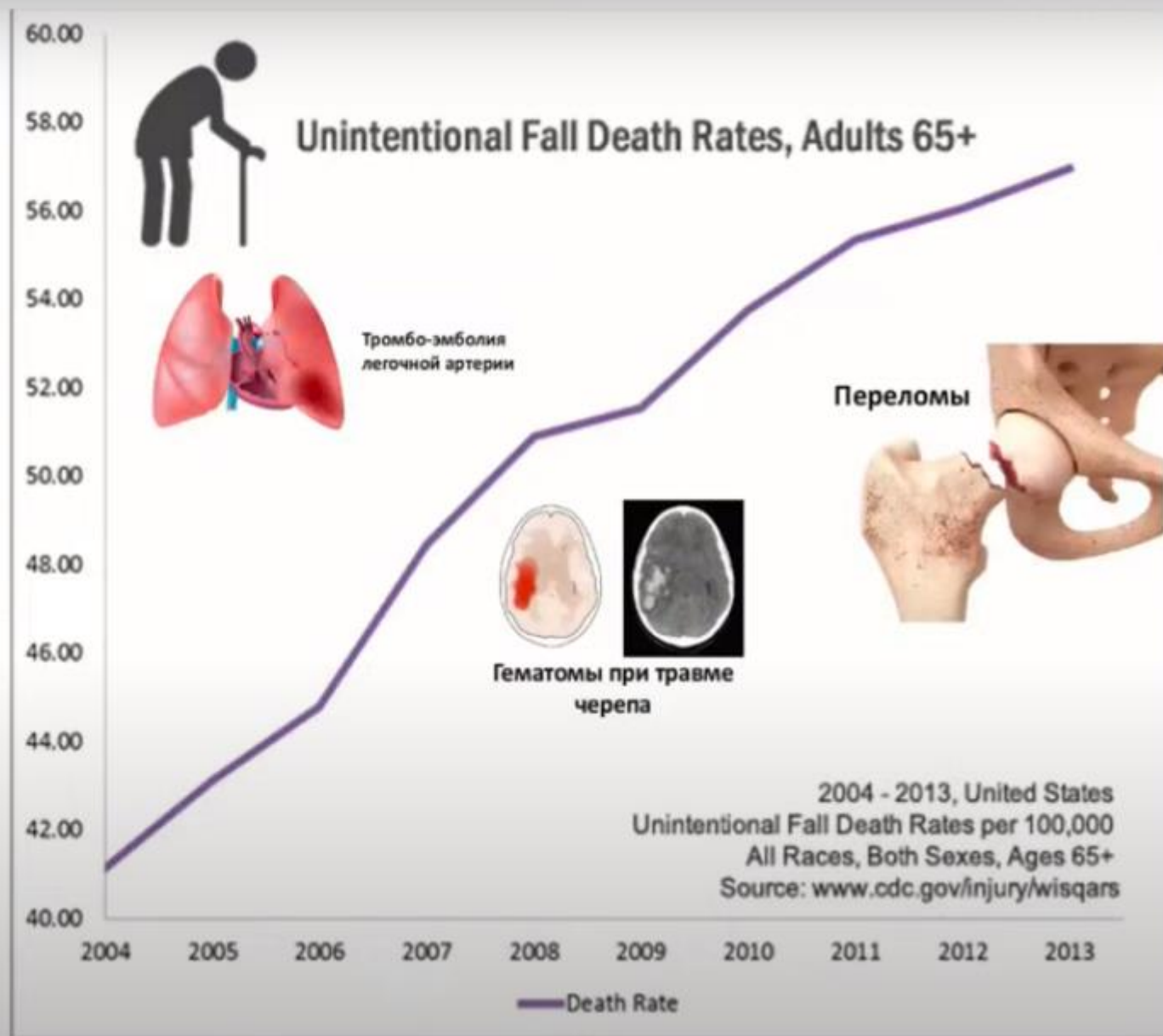
Дополнительный прием витамина D, протеина увеличивает мышечную массу и силу



Verlaan, Sjors et al.

Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – The PROVIDE study

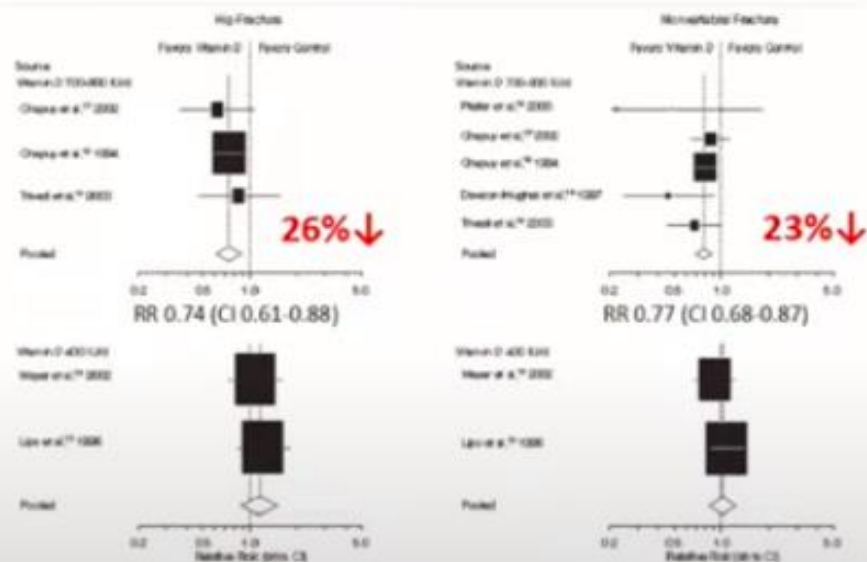
Clinical Nutrition 2018, Volume 37 , Issue 2 , 551 - 557





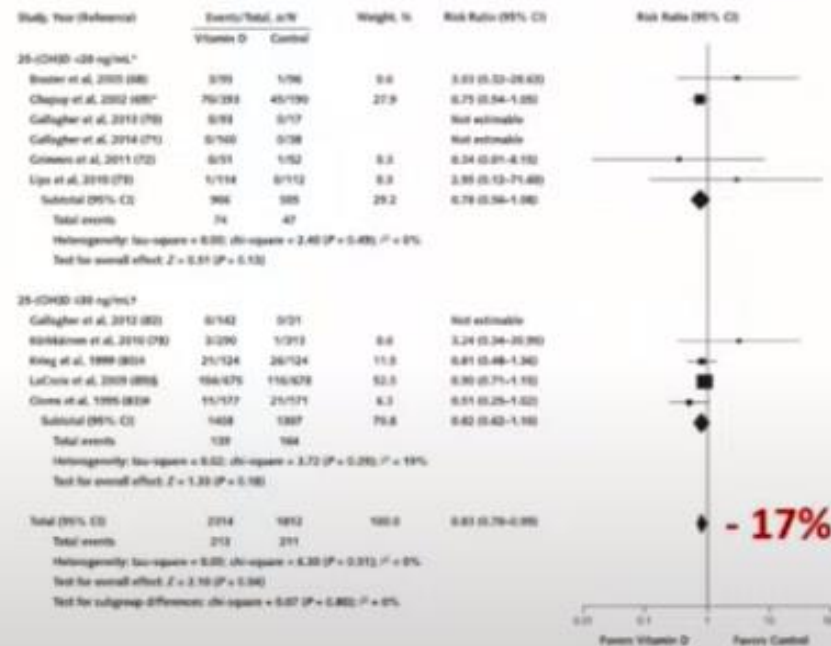
Снижение рисков при приеме витамина D₃

Переломов



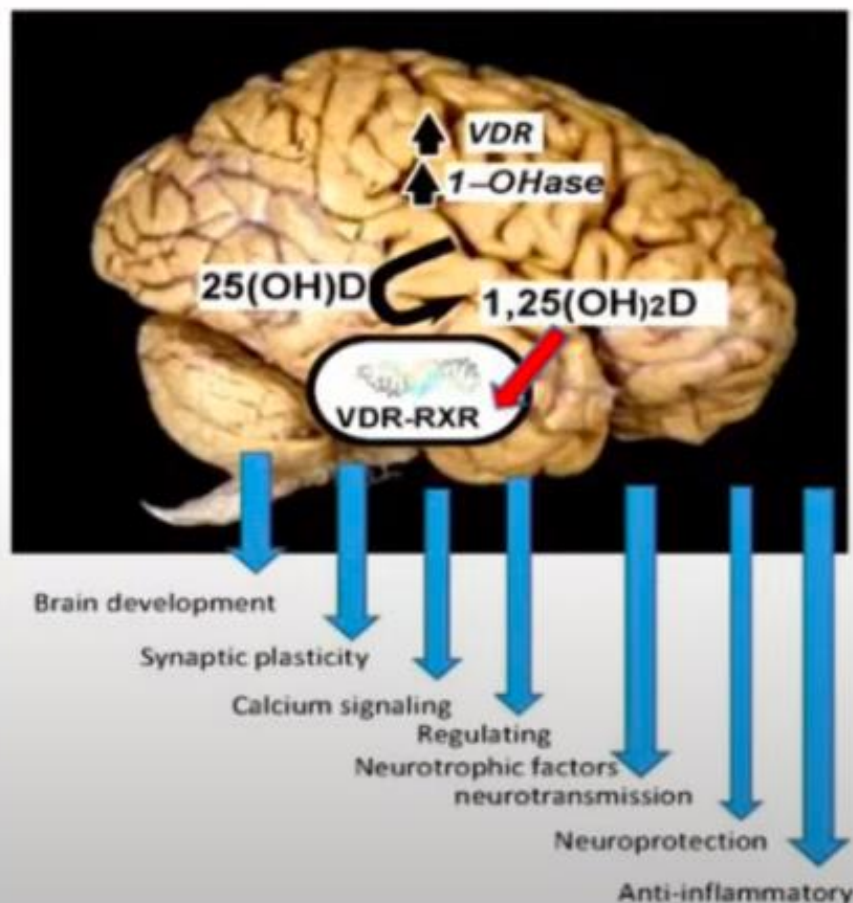
Bischoff-Ferrari HA et al, JAMA 2005;293:2257-2264

Падений





Заболевания нервной системы ассоциированные с дефицитом витамина D



- ✓ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ
- ✓ БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА
- ✓ БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА
- ✓ ИНСУЛЬТ
- ✓ ДЕПРЕССИЯ
- ✓ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ
- ✓ ШИЗОФРЕНИЯ
- ✓ СЕЗОННЫЕ АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
- ✓ АУТИЗМ

Mpandzou G et al. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review//Rev Neurol (Paris). 2016 172(2):109-22.

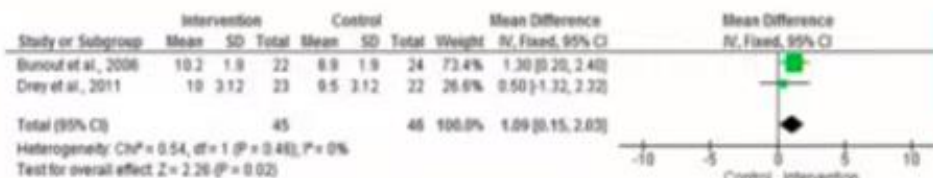


Сенильный остеопороз – II тип остеопороза





Роль витамина D в гериатрической практике



Краткая батарея тестов физического функционирования



Мышечная сила

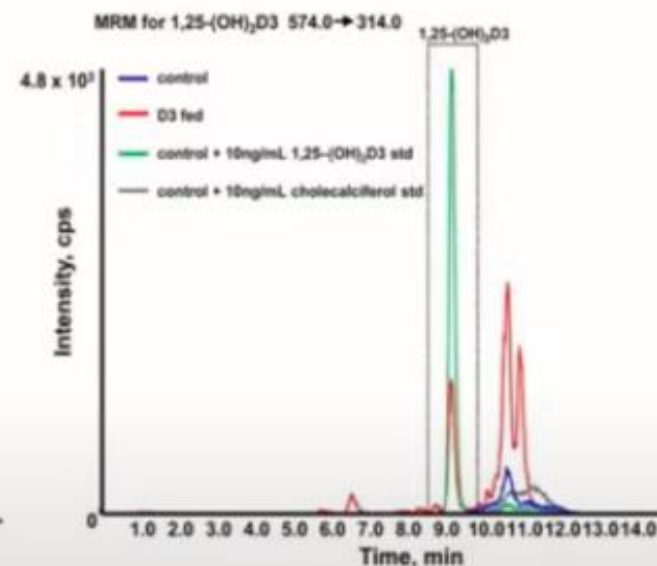
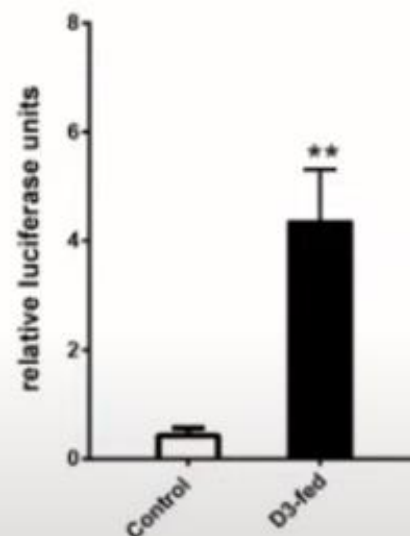
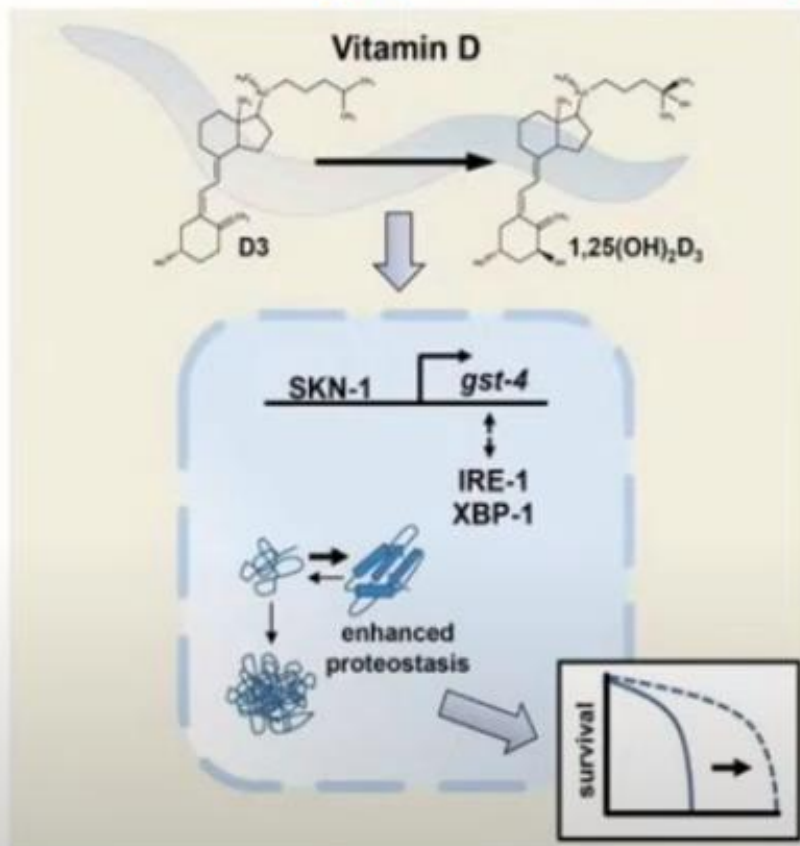


Antoniak AE, Greig CA. The effect of combined resistance exercise training and vitamin D₃ supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e014619. Published 2017 Jul 20. doi:10.1136/bmjopen-2016-014619

Hernández Morante JJ, Gómez Martínez C, Morillas-Ruiz JM. Dietary Factors Associated with Frailty in Old Adults: A Review of Nutritional Interventions to Prevent Frailty Development. *Nutrients*. 2019;11(1):102. Published 2019 Jan 5. doi:10.3390/nu11010102

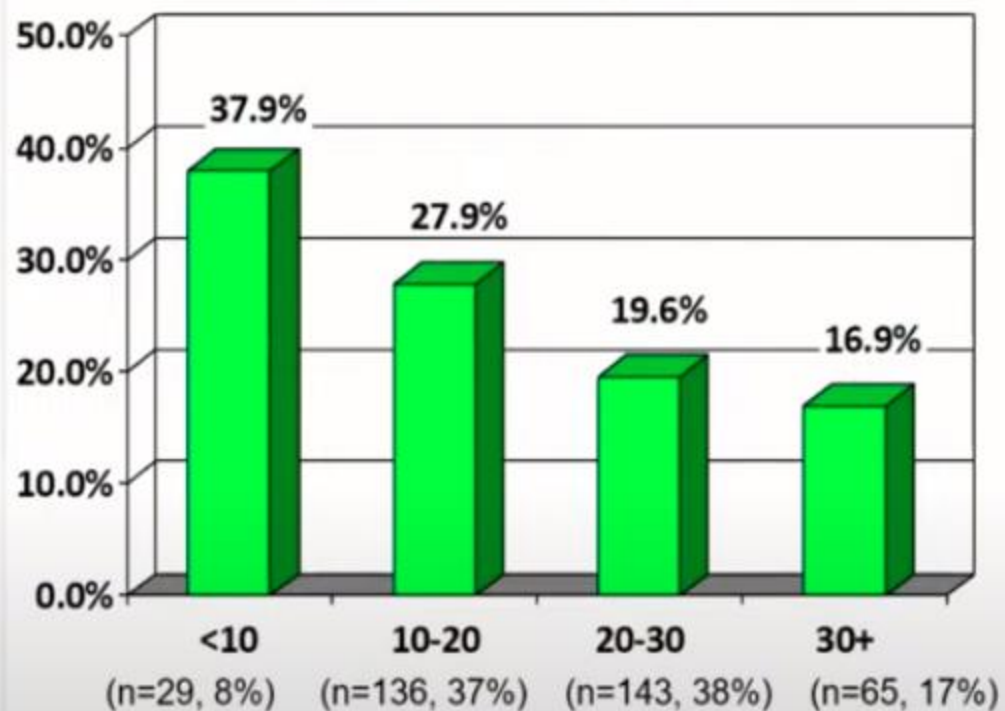


Витамин D способствует гомеостазу белка, что удлиняет продолжительность жизни





Частота старческой астении в зависимости от статуса витамина D



25(OH) Vitamin D Levels (ng/mL)

Снижение риска старческой астении

| Serum 25(OH)D, ng/mL | RR | 95%CI |
|----------------------|------|-----------|
| 15 | 1.0 | Reference |
| 20 | 0.83 | .73-.96 |
| 25 | 0.69 | .53-.91 |
| 30 | 0.58 | .39-.86 |
| 35 | 0.48 | .28-.82 |

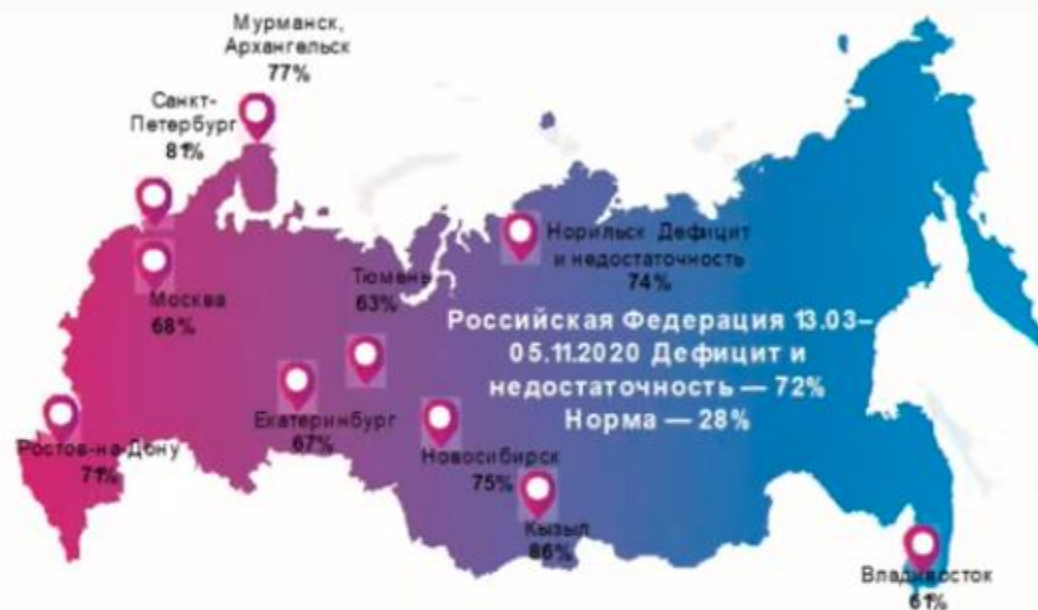
Влияние возрастных изменений на синтез витамина D

- Снижение абсорбции кальция
- Кишечная резистентность к циркулирующему $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- Меньшая активность VDR
- Снижение почечной продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стареющими почками
- Снижение синтеза витамина D в коже
- Субстратный дефицит витамина D





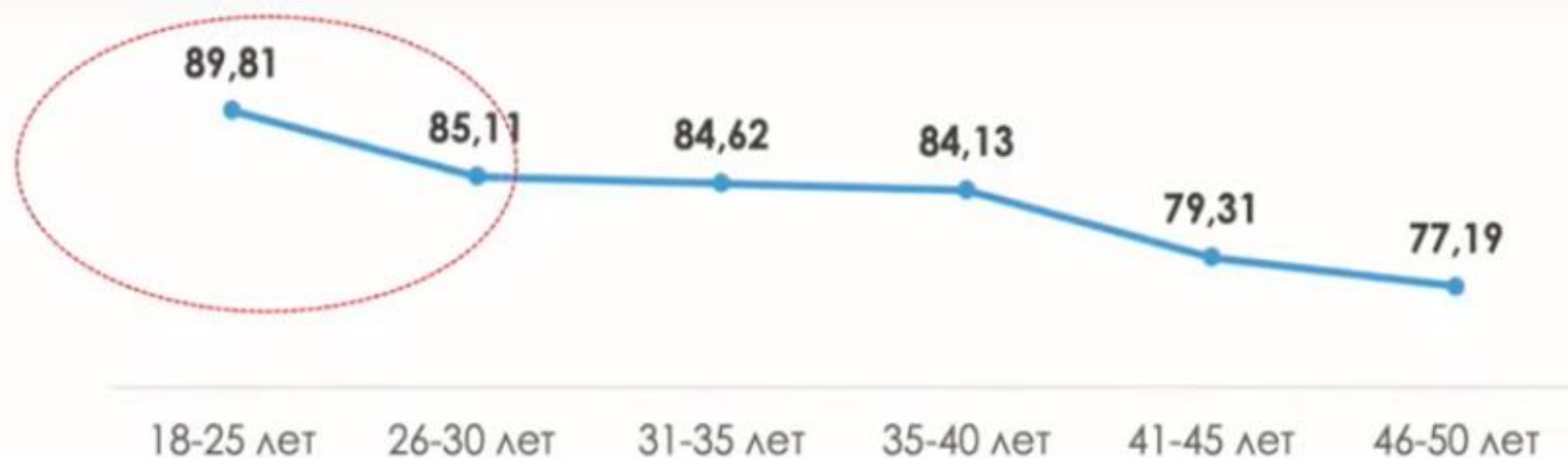
Дефицит и недостаточность витамина D выявлены на всей территории Российской Федерации

**72%²**

населения Российской Федерации имеют дефицит или недостаточность витамина D

Менее 28%²

жителей имеют нормальный уровень витамина D



Молодежь - в
группе риска

- Дефицит и недостаточность, в целом по исследованию, в зависимости от возраста, % (n=445)



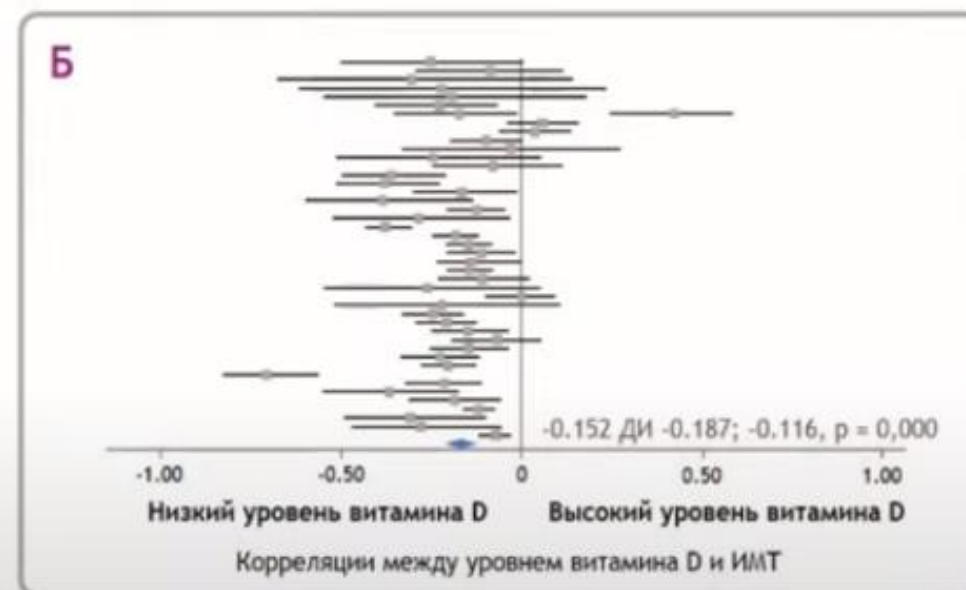
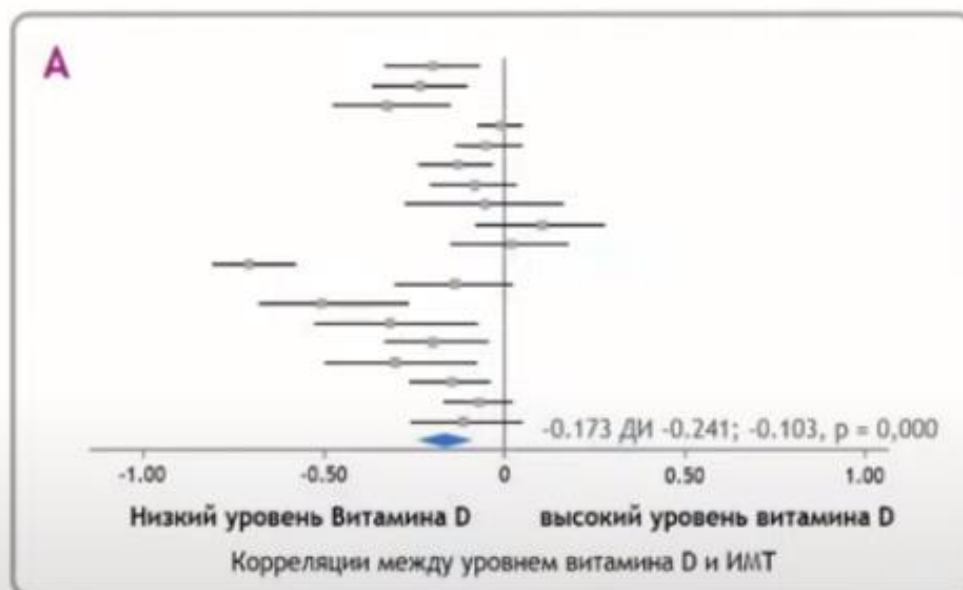
Дефицит витамина Д у пациентов с падениями

| | Пациенты без падений (n=532) | % | Пациенты с падениями (n=471) | % | p |
|--|----------------------------------|-------------|----------------------------------|-------------|------------------|
| Остеопения | 32/98 | 32,7 | 37/82 | 45,1 | 0,087 |
| Остеопороз в анамнезе | 129 | 27,4 | 114 | 21,4 | 0,028 |
| Остеопороз по FRAX | 153 | 32,5 | 66 | 12,4 | <0,001 |
| Остеопороз по денситометрии | 54/98 | 55,1 | 37/82 | 45,1 | 0,183 |
| Остеопороз по переломам | 126 | 26,8 | 67 | 12,6 | <0,001 |
| Остеопороз итог | 236 | 50,1 | 130 | 24,4 | <0,001 |
| Частота не диагностированного ранее ОП | 107 | 45,3 | 16 | 12,3 | <0,001 |
| FRAX | 16,3±9,1 | | 12,0±6,5 | | <0,001 |
| низкий риск переломов | 139 | 29,5 | 243 | 45,7 | <0,001 |
| средний риск переломов | 178 | 37,8 | 223 | 41,9 | |
| высокий риск переломов | 153 | 32,5 | 66 | 12,4 | |
| Дефицит витамина Д | 458 | 86,4 | 438 | 93,9 | 0,174 |
| Концентрация вит Д в крови, нг/мл M±SD, Me (25%; 75%) | 20,2±12,8 18 (11; 24) | | 18,5±10,3 17 (11; 23) | | 0,678 |



Дефицит витамина D связан с повышенным риском ожирения

Мета-анализ **55** наблюдательных исследований: достоверная зависимость между сниженным уровнем витамина D и повышенным индексом массы тела (ИМТ) у пациентов с диабетом А и без диабета Б



Дефицит витамина D связан с повышенным уровнем ИМТ как у пациентов с диабетом, так и при нормогликемии

Механизмы влияния витамина D на функцию адипоцитов

- **Противовоспалительное воздействие**
 - влияние на выработку адипоцитокинов
 - транскрипция провоспалительных генов
 - ↑ содержания активных форм кислорода
- **Обеспечение нормальной функции жировой ткани**
 - регуляция липидного обмена в жировой ткани
 - метаболизм глюкозы
 - уровня жирных кислот
 - аккумуляция триглицеридов
 - участие в апоптозе адипоцитов
- **Повышение термогенеза**

• 1,25(OH)₂D₃ — 1,25-дигидроксивитамин D₃, vitamin D receptor (VDR) — рецептор витамина D, Ca²⁺ — кальций, IL-1 — интерлейкин-1, IL-6 — интерлейкин-6, IL-1β — интерлейкин-1β, mitogen-activated protein kinases (MAPKs) — митоген-активированные протеинкиназы, nuclear factor-κB (NF-κB) — ядерный фактор-κB, IKK — I kinase-β киназа, MCP1 — моноклеточный хемоаттрактантный белок-1, FA S — (fatty acid synthase) — синтаза жирных кислот, LPL — липопротеинлипаза, Gpx (glutathione peroxidase) — глутатион пероксидаза, G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase) — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, FA — жирные кислоты, FABP — белок, связывающий жирные кислоты, HSL — гормончувствительная липаза (печеночная), SIRT (sirtuin) — сиртуин, UCP2 (uncoupling protein) — разобщающий белок 2, cAMP (cyclic AMP) — циклическая АМФ, accumulation of TAG — аккумуляция триглицеридов, IRS1 (insulin receptor substrate protein 1) — белок субстрата рецептора инсулина1, GLUT4 — инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы, signaling — передача сигнала, ROS (reactive oxygen species) — активные формы кислорода

• Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. Int J Mol Sci. 2020 Sep 11;21(18):6644. doi: 10.3390/ijms21186644.



Витамин D и сердечно-сосудистая система



РААС – ренин ангиотензиновая система

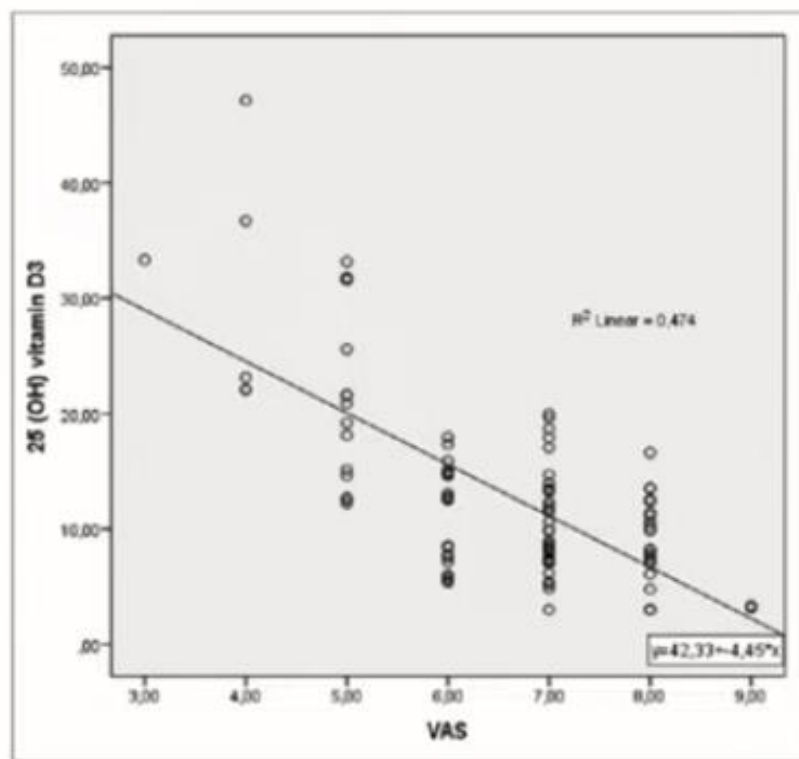


Дефицит витамина D может играть существенную роль в патогенезе многих ССЗ

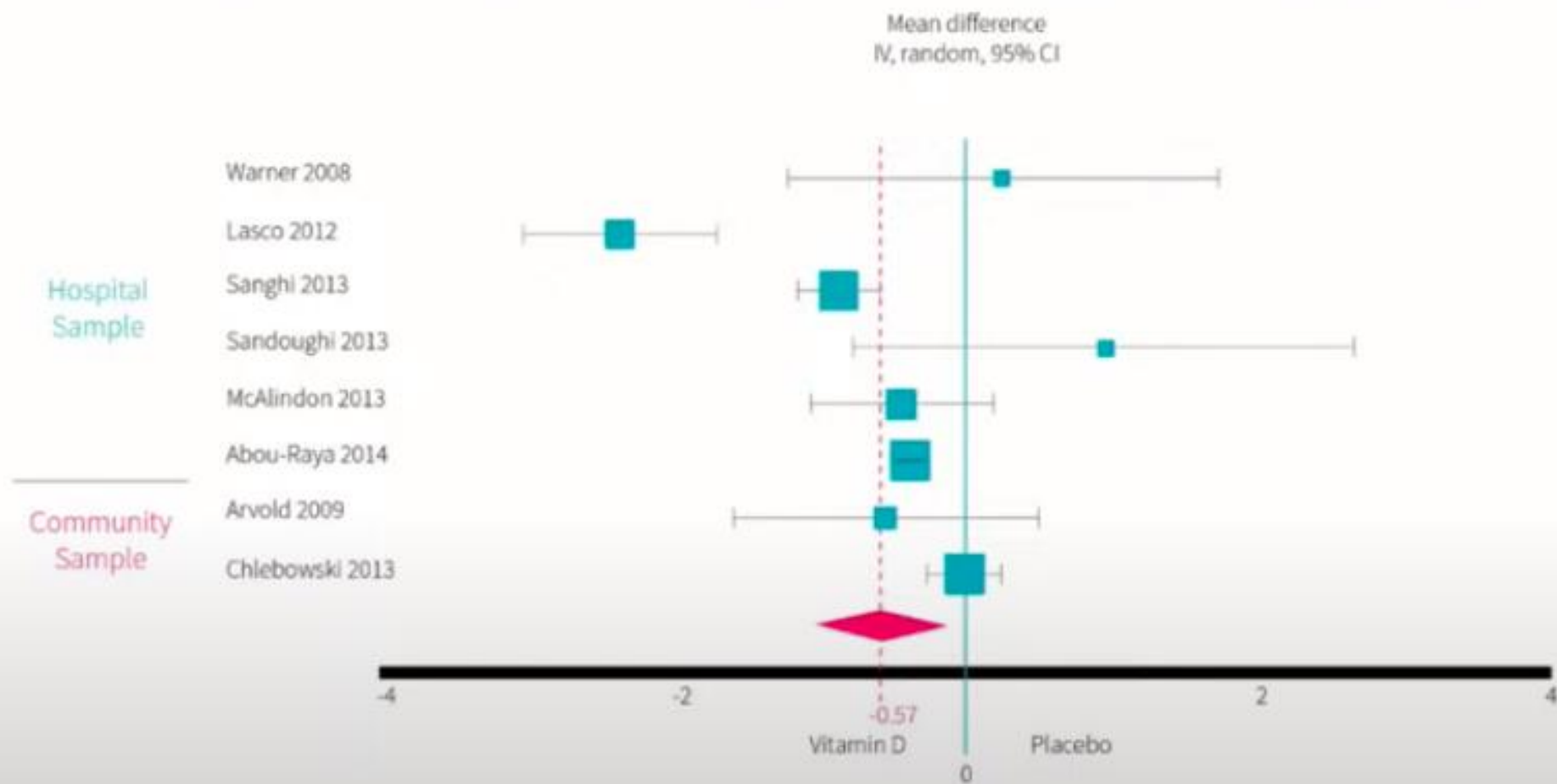
Систематический обзор и мета-анализ 25 эпидемиологических исследований (2000 -2017гг)



Зависимость интенсивности боли от уровня 25(OH)D в крови



Дополнительный прием витамина D₃ позволяет лучше контролировать хроническую боль



Generated with DistillerSR Forest Plot Generator from Evidence Partners



Синдром старческой астении у пожилых людей в возрасте ≥80 лет: распространенность и корреляции



Original Article

Frailty Syndrome among oldest old individuals, aged ≥80 years: Prevalence & Correlates

Pawan Kumar Sharma^{1*}, Basu Manishna Reddy^{2*}, Enakshi Ganguly^{1*}

¹Department of Community Medicine, Medical Institute of Medical Sciences, Ghazipur, Hyderabad, India

²Department of Epidemiology, University of Pittsburgh, and SHAPE NIAA, Fogarty International, NIH

³Medical Institute of Medical Sciences, Ghazipur, Hyderabad, India

*equal contribution

Abstract

Objectives: Objectives were to study prevalence of frailty among Indian oldest old population, and to detect its correlates. **Methods:** A cross-sectional community based study was done including 200 healthy participants aged ≥80 years, randomly sampled from Hyderabad city in India. They completed an administrative questionnaire and physical function tests including SPPB, grip strength. Cognitive function was assessed using MMSE and depression using GDS. Blood pressure, haemoglobin, and fasting blood sugar were measured for all participants. Frailty was defined using Fried phenotype criteria. Logistic regression was done to identify independently associated correlates. **Results:** The prevalence of frailty syndrome was 82.4% in our study population. Frailty among men was 80.3% and among women was 84.7%, and it increased with increasing age. The independent correlates which increased the odds of frailty were poor physical performance (SPPB) (OR: 4.21, 95%CI: 1.12-15.83), depression (OR: 3.35, 95%CI: 1.29-8.73), chronic joint pains (OR:4.90, 95%CI: 1.97-12.18) and COPD (OR: 3.01, 95%CI: 1.03-8.78), while hypertension showed inverse association (OR: 0.33, 95%CI: 0.11-0.94). **Conclusion:** The prevalence of frailty among the oldest old is very high. Geriatric medicine protocols must include routine screening for frailty, while also including early detection of poor physical performance, depression, COPD and osteoarthritis.

Keywords: COPD, Depression, Frailty, Hypertension, Older old

Introduction

The number of older people, aged ≥65 years of age is expected to rise up to 1.5 billion by the year 2050 from current 703 million in 2019 in the world. The largest increase is expected to occur in Eastern and South-Eastern Asia, from 261 million (2019) to 573 million by 2050¹. Global increase of oldest old persons, aged ≥80 years of age, will be three times from 127 million in 2017 to 425 million in 2050. India will be the second largest contributor of oldest old population to the world². Hence it is crucial to study health problems and correlated factors of older population in India.

Frailty syndrome, a clinical geriatric syndrome, is associated with high risk of adverse health outcomes in older age³. Its function disabilities, falls, mobility disorders, frequent hospitalization, cardiovascular diseases, diabetes, and activities of daily living (ADL) as reported from developed countries⁴. Mortality is reportedly high in frail elders compared to non-frail elders⁵. Theoretically frailty

is defined as a clinically recognizable state of increased vulnerability, resulting from age-associated decline in reserve and function across multiple physiological systems such that the ability to cope with every day or acute stresses is compromised⁶. In 2001, Fried and colleagues have defined operational definition of frailty⁷. Age-related changes to various physiological systems, particularly the

The authors have no conflict of interest.
Corresponding author: Dr. Pawan Kumar Sharma, M.D., M.S., Post Doc, University of Pittsburgh, NIH, Professor, Epidemiology, Department of Community Medicine, Medical Institute of Medical Sciences, 6000 campus, Ghazipur, JH district, Hyderabad, Pin- 501401
E-mail: sharma@pitsmc.com
©Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins
Accepted 29 September 2020

Logistic regression predicting odds of having frailty by risk factors.

| Correlates | Odds Ratio (OR) | 95% Confidence Interval (95% CI) | |
|--|-----------------|----------------------------------|-------|
| | | Lower | Upper |
| Short Physical Performance Battery (SPPB) ^{***} | 4.21 | 1.12 | 15.83 |
| Depression (%) ^{***} | 3.35 | 1.29 | 8.73 |
| Chronic Joint pains (%) ^{***} | 4.90 | 1.97 | 12.18 |
| Hypertension (%) ^{**} | 0.33 | 0.11 | 0.94 |
| Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (%) ^{**} | 3.01 | 1.03 | 8.78 |

[Open in a separate window](#)

Backward stepwise logistic regression:

^{**} p<0.05;

^{***} p<0.01.

Хроническая боль - №1

Sharma PK, Reddy BM, Ganguly E. Frailty Syndrome among oldest old Individuals, aged ≥80 years: Prevalence & Correlates. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2020;5(4):92-101. Published 2020 Dec 1.

doi:10.22540/JFSF-05-092

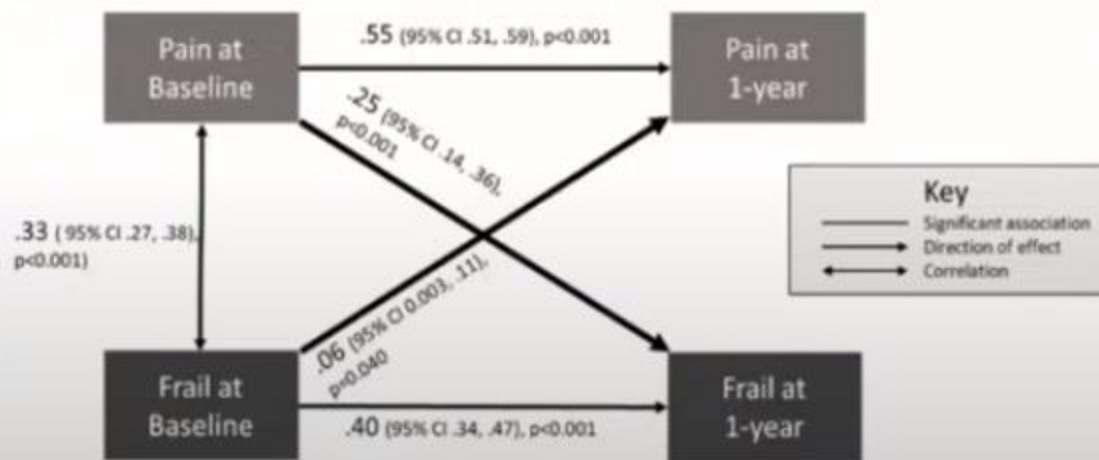


Чем интенсивнее боль, тем больше пациентов имеют старческую астению

- Наличие боли приводит к развитию старческой астении
- Старческая астения приводит к появлению боли

Двусторонняя взаимосвязь между хронической болью в суставах и старческой астенией: данные когорты «Изучение скелетно-мышечного здоровья и благополучия»

| | Не скорректированный риск | | | Скорректированный риск | |
|-----------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| | Крепкие | Преастения | Астения | Преастения | Астения |
| Боль при остеоартрите | Ref. | 1.87 (1.83, 1.92) | 5.15 (4.95, 5.37) | 1.58 (1.54, 1.62) | 3.41 (3.26, 3.56) |



Chaplin, W.J., McWilliams, D.F., Millar, B.S. et al. The bidirectional relationship between chronic joint pain and frailty: data from the Investigating Musculoskeletal Health and Wellbeing cohort. *BMC Geriatr* 23, 273 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12877-023-03949-4>

Cook, M.J., Verstappen, S.M.M., Lunt, M. and O'Neill, T.W. (2022). Increased Frailty in Individuals With Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis and the Influence of Comorbidity: An Analysis of the UK Biobank Cohort. *Arthritis Care Res*, 74: 1989-1996. <https://doi.org/10.1002/acr.24747>



Низкий уровень витамина D имеет прямую связь с частотой встречаемости боли в спине

Витамин D и боль в спине: систематический обзор и метаанализ наблюдательных исследований

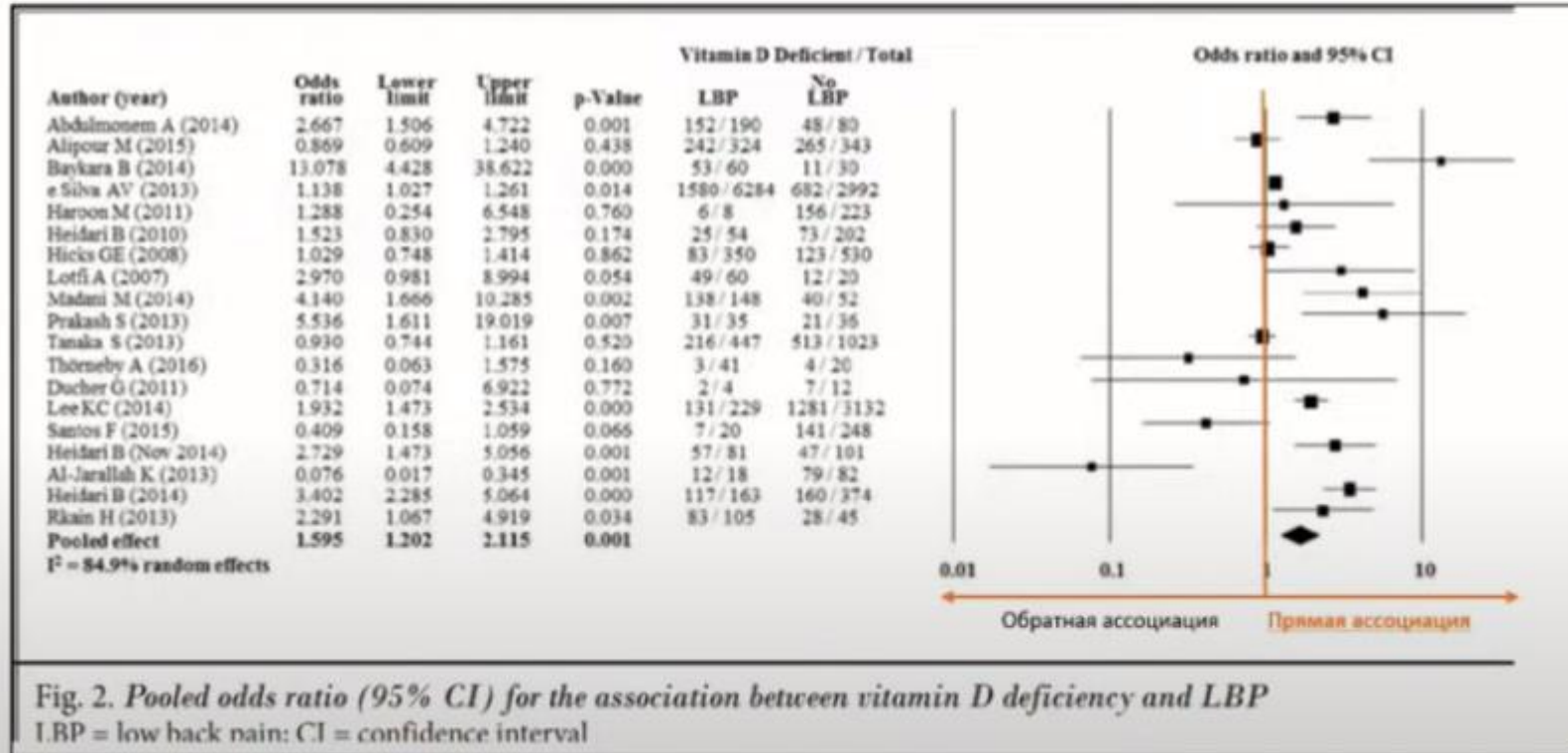


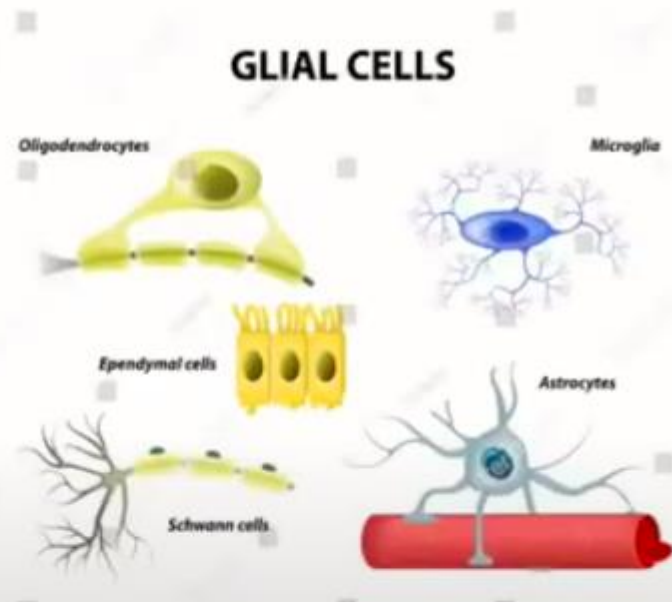
Fig. 2. Pooled odds ratio (95% CI) for the association between vitamin D deficiency and LBP

LBP = low back pain; CI = confidence interval



Витамин D влияет на боль путем подавления синтеза провоспалительных цитокинов

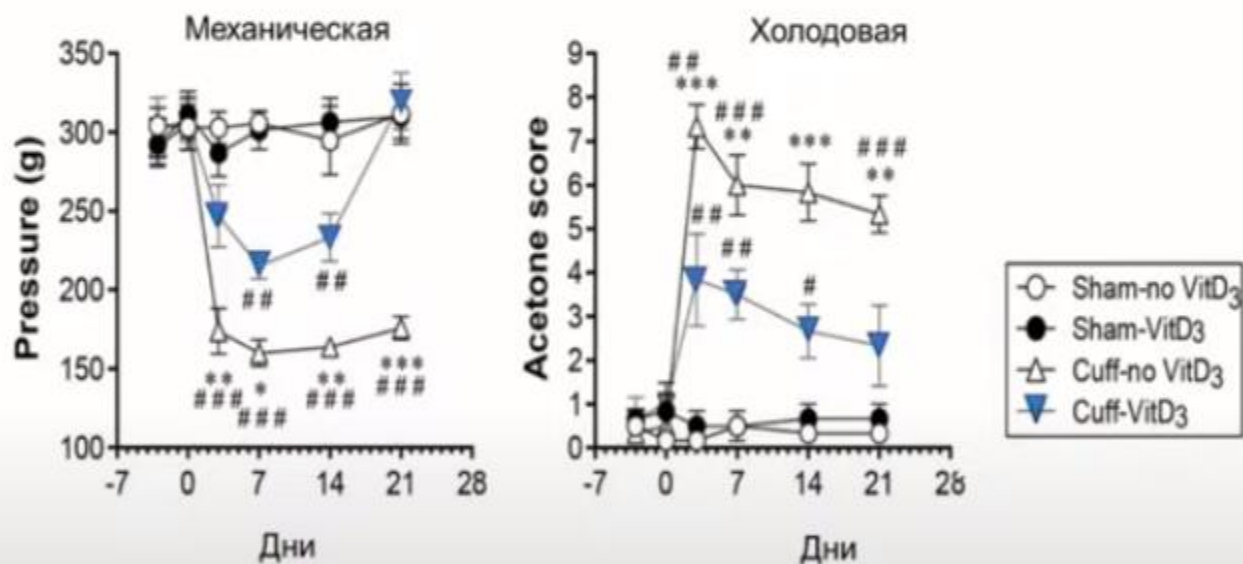
Витамин D влияет на отдельные пути развития воспалительного процесса, связанные с хронической болью, регулируя в астроцитах и микроглии содержание трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1), который подавляет активность различных воспалительных цитокинов





Витамин D может способствовать уменьшению боли за счет модуляции опиоидных сигналов

Витамин D уменьшал механическую гипералгезию на 30–40% и холодovou аллодинию



Добавление колекальциферола улучшало механические пороги ноцицепции у животных с моноартритом, уменьшало механическую гипералгезию на 30–40% и холодovou аллодинию

Среди идентифицированных генов, связанных с ноцицепцией, аллодинией и опиоидами, 21 ген может быть связан с метаболизмом витамина D

Cuff – оперированные крысы, Sham – симуляция операции, Vit-D – получали вит D, no Vit-D – не получали вит D
Аллодиния — боль от непагубных стимулов (боль при лёгком прикосновении / на холоде / в жару)

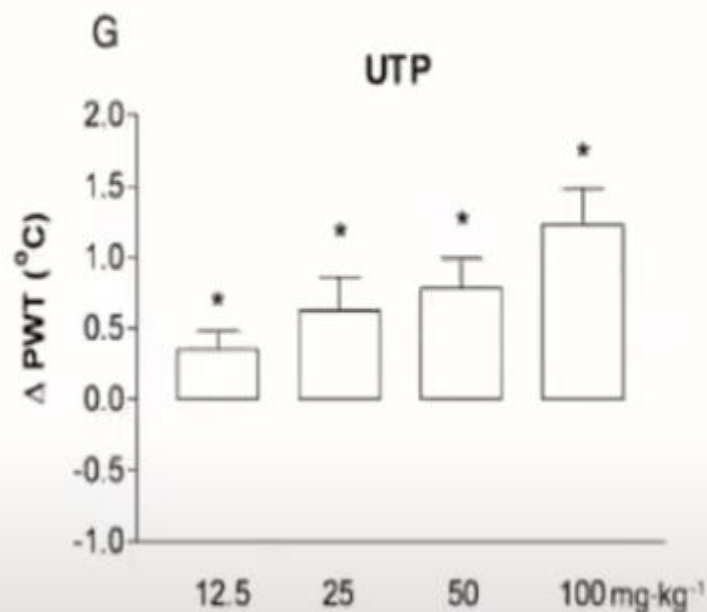


Уридин уменьшает интенсивность системного воспаления при боли





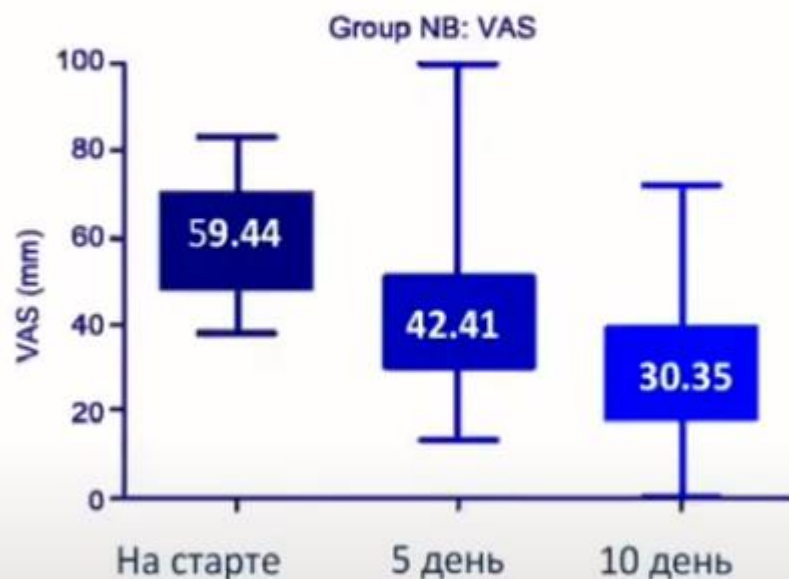
Уридин снижает ноцицептивную активацию



- Уридин обладает **антиноцицептивным действием**
- Уридин **повышает базовый порог чувствительности к боли**



Эффективность комбинации Уридин + Цитидин + В12 при острой боли в спине



Достоверное уменьшение болевого синдрома

(ВАШ боли):

- на 5 день терапии – на **28,6%**
- На 10 день терапии – на **49%**



Сопутствующая терапия уменьшилась у большинства пациентов (75,6%)

Лекарственный препарат

n%

НПВП

62 (77,4)

Парацетамол

61 (82,3)

Трамадол

19 (79,2)

Антидепрессанты

18 (81,8)

Прегабалин

12 (70,6)

Метамизол

9 (100,0)

Габапентин

16 (85,0)

Другие опиаты

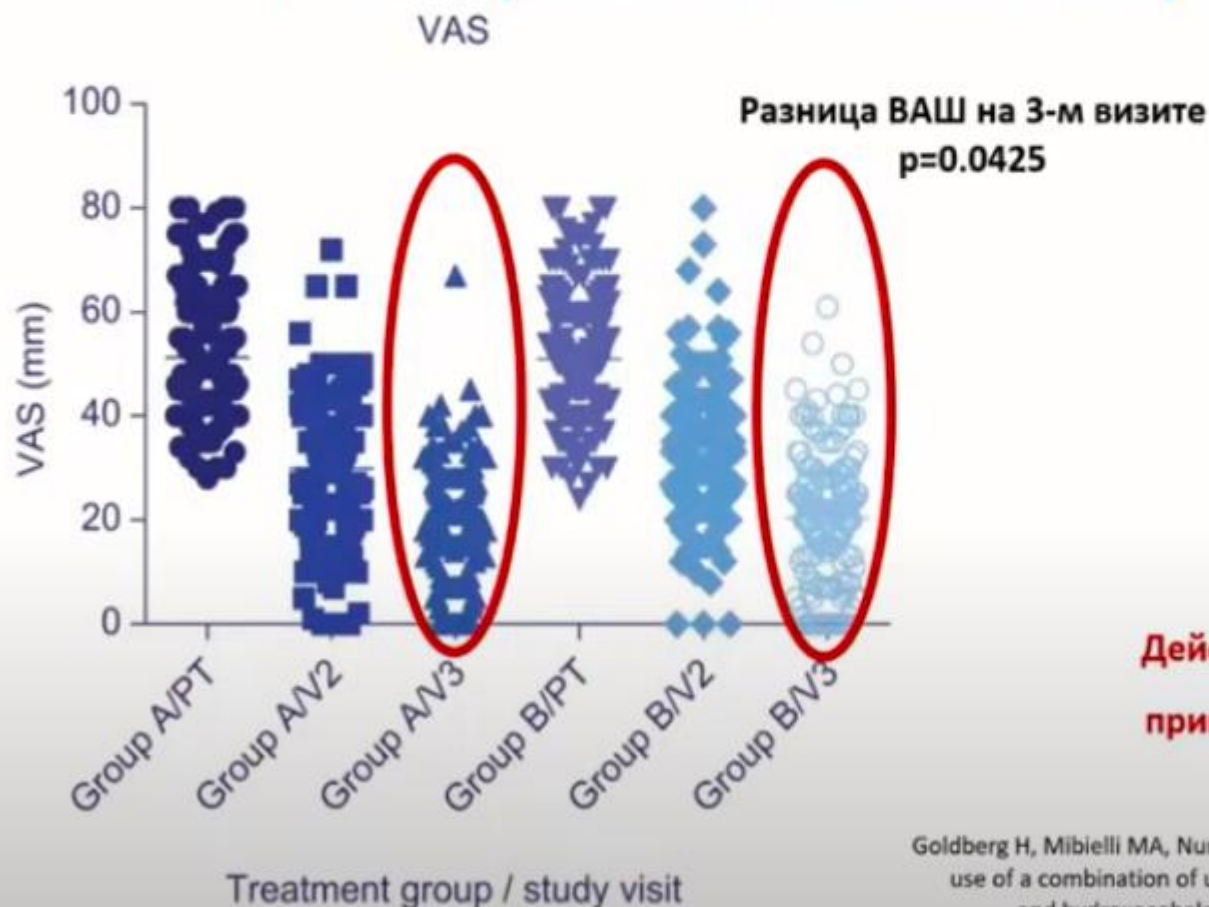
1 (100,0)

Другие препараты

22 (75,9)



Нуклеотиды +вит В vs витамины В при компрессионной нейропатии



**Действие даже самого крохотного существа
приводит к изменениям во всей вселенной**

Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res.* 2017;10:397-404. Published 2017 Feb 15.



Уридинмонофосфат главный действующий компонент



Уридинмонофосфат
150мг

Холин -82,5мг

B1 – 2,5мг

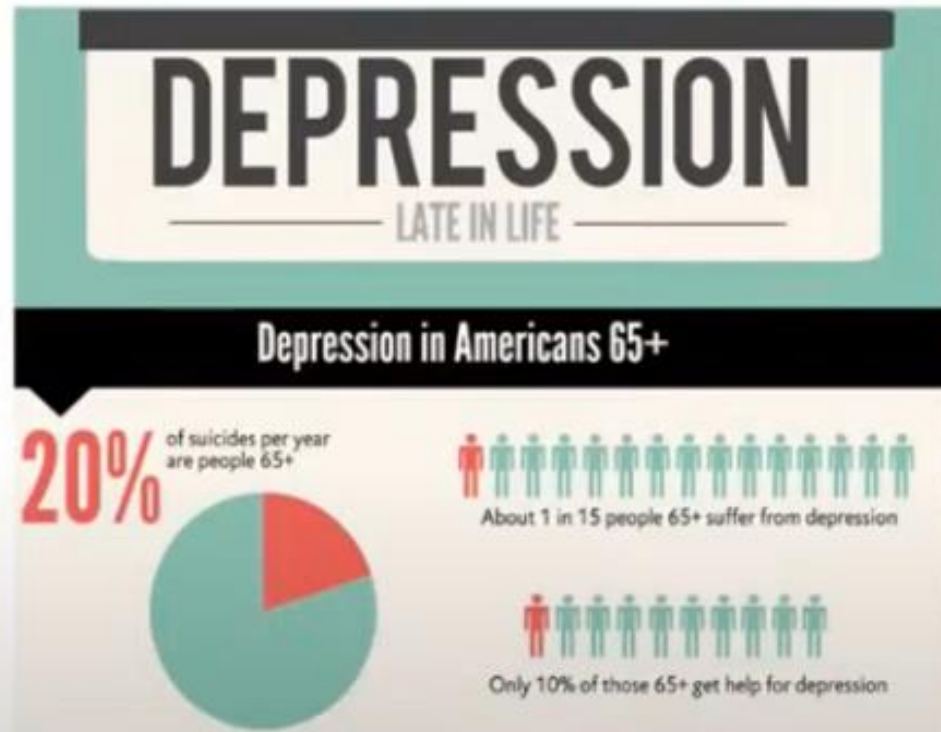
B6 – 4мг

B12 – 3мкг

Фолиевая кислота – 400 мкг



Недостаточность или дефицит витамина D₃ увеличивает риск клинической депрессии (OR 1.75, 95% CI 1.24–2.46; p = .001)



Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл)

✓ 7 000 МЕ в день - 8 недель внутрь

Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(OH)D 20-29 нг/мл)

✓ 7 000 МЕ в день - 4 недели внутрь

Поддержание уровней витамина D > 30 нг/мл

✓ 1000-2000 МЕ ежедневно внутрь



EDPOINT

Эндокринология старения и возраст-ассоциированные заболевания

ДЕТРИМАКС® ВИТАМИН D₃ В ТАБЛЕТКАХ И В КАПЛЯХ

Сырье ведущего мирового производителя – DSM



1000 ME
30 и 60 таблеток



2000 ME
60 таблеток



4000 ME
60 таблеток



200 ME
30 мл

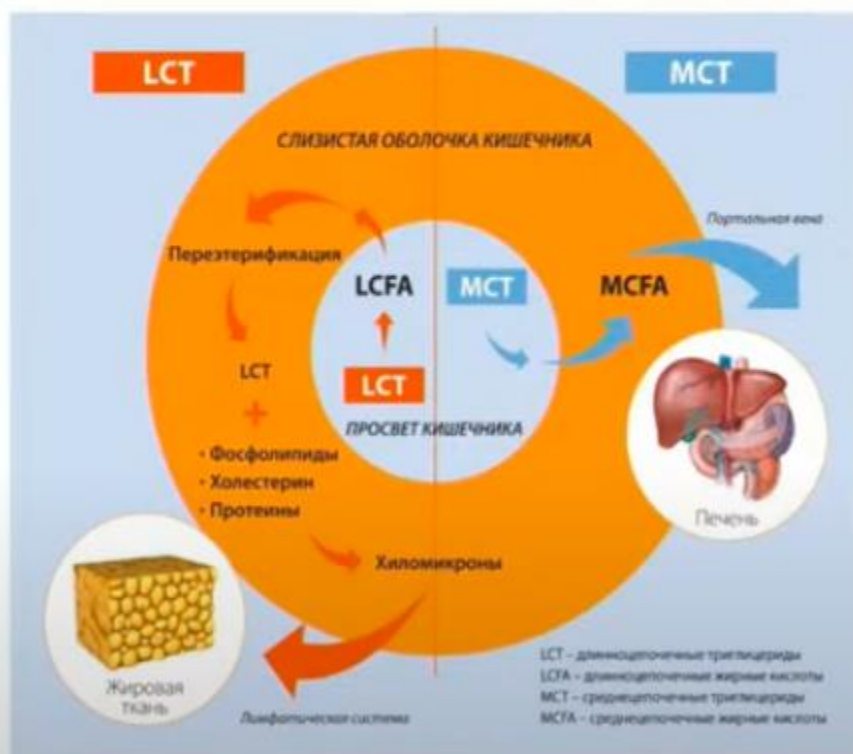


500 ME
30 мл

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.



ДЕТРИМАКС® СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫЕ ТРИГЛИЦЕРИДЫ – ЛЕГКО УСВАИВАЮТСЯ И НЕ ТРЕБУЮТ ЛИПАЗЫ И ЖЕЛЧИ ДЛЯ УСВОЕНИЯ



- Среднецепочечные триглицериды (Medium Chain Triglycerides или MCT) - это вид диетического жира, впервые полученного в фармацевтической промышленности из кокосового масла в 1950-х годах для людей, не способных переваривать обычные жиры
- MCT практически моментально попадают в печень, пассивно диффундируя из кишечника в портальную систему без необходимости модификации
- **MCT не требуют участия липазы и солей желчи для всасывания из ЖКТ**
- Могут использоваться при патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы

- Несомненно – одним из основных факторов, поддерживающих нормальное физиологическое состояние и работоспособность в пожилом возрасте, является *питание*.
- Сбалансированное соответственно возрасту оно играет большую роль в замедлении процессов старения организма и влияет на характер изменений, возникающих в различных его системах.

- В Республики Беларусь утверждена Программа **«Продукты питания для людей пожилого возраста»**, направленная на реализацию Национальной программы демографической безопасности, в части увеличения продолжительности жизни и обеспечения активного долголетия людей пожилого возраста.
- Ее целью явилось создание научно обоснованной ингредиентной структуры продуктов питания для людей пожилого возраста, **разработка технологий и организация их производства** на предприятиях концерна «Белгоспищепром» и других предприятиях пищевой промышленности Республики Беларусь.

- Разработаны **комплексные обогатительные смеси (КОС) серии «Даўгалецце»** – сухие порошкообразные смеси зерновых продуктов, овощей, фруктов, аминокислот с добавлением витаминно-минерального премикса «Арбарвит-2», витаминов в чистом виде, янтарной кислоты, цветочной пыльцы и другого сырья.

Адаптация к гипоксии у человека как важный фактор повышения устойчивости к стрессу

Гипоксия составляет необходимый элемент жизни - она периодически реализуется в форме гипоксемии при нагрузках различной интенсивности. Следовательно, организм человека уже обладает сложившейся в процессе эволюции эффективной и устойчивой долговременной адаптацией к гипоксии.

Взаимосвязь между функцией и генетическим аппаратом клетки - ключевое звено механизма адаптации

- **Последовательность явлений состоит в том, что увеличение физиологической функции клеток вызывает в качестве первого сдвига увеличение скорости транскрипции РНК на структурных генах ДНК в ядрах этих клеток**
- **Увеличение количества информационной РНК приводит к повышению числа программированных этой РНК рибосом и полисом, в которых интенсивно протекает процесс синтеза клеточных белков**
- **В итоге происходит увеличение синтеза нуклеиновых кислот и белков и, как следствие, формирование так называемого *структурного следа* в системах, специфически ответственных за адаптацию организма к данному конкретному фактору среды**



Гипоксическая терапия, реализуя свои прямые и *перекрестные* защитные эффекты, обеспечивает мощное кардиопротективное действие способствует предупреждению ишемических повреждений сердца.

С учетом вышеизложенного обоснован метод адаптации к периодическому действию гипоксии в условиях **гипобарических барокамер**, который позволяет точно регулировать длительность и интенсивность гипоксического воздействия.

Адаптация в условиях барокамеры имеет ряд существенных отличий от таковой в условиях постоянной гипоксии в горах.

Так, при использовании барокамеры подъем на высоту и соответственно снижение напряжения кислорода во вдыхаемом воздухе происходит постепенно, с реальным выполнением принципа ступенчатой адаптации. Это дает реальную возможность обойти или минимизировать аварийную стадию адаптации к гипоксии.



09/03/2009

HYPOXICO
ALTITUDE TRAINING SYSTEMS



**Altitude
Trainer**



«Hypoxia Medical Academy»



**Colorado Altitude
Training Systems**
<http://altitudetraining.com>



Biomedtech (Russia-Australia)

Спасибо за внимание и
терпение