EXISTE UN MARCADOR BIOLOGICO DE FRAGILIDAD ?

DRA. FLOR MARIA AVILA
FEMATT.

V CURSO ALMA.

BOGOTÁ COLOMBIA.

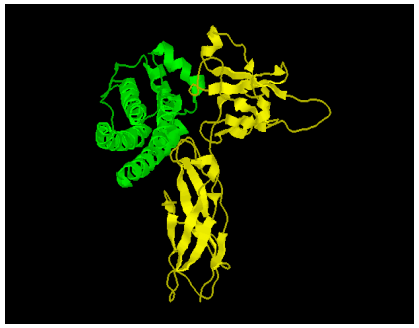
18-21 JUNIO 2006.



MARCADORES BIOLÓGICOS.

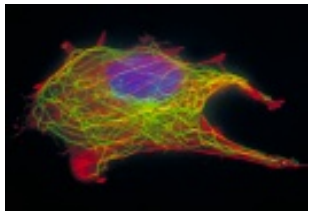
- DEFINICION: Característica susceptible de medirse y evaluarse objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas.

- Un marcador biológico válido es aquel que puede ser medido en un sistema analítico bien establecido y para el cual existe un cuerpo de evidencia que clarifica el significado fisiológico, toxicológico, farmacológico o clínico del resultado de la prueba.



Rev Panam Salud Publica. 2005;17(1):38-45

Biomarkers Definition Working Group. Pharm and Ther. 2001;69:89-95.

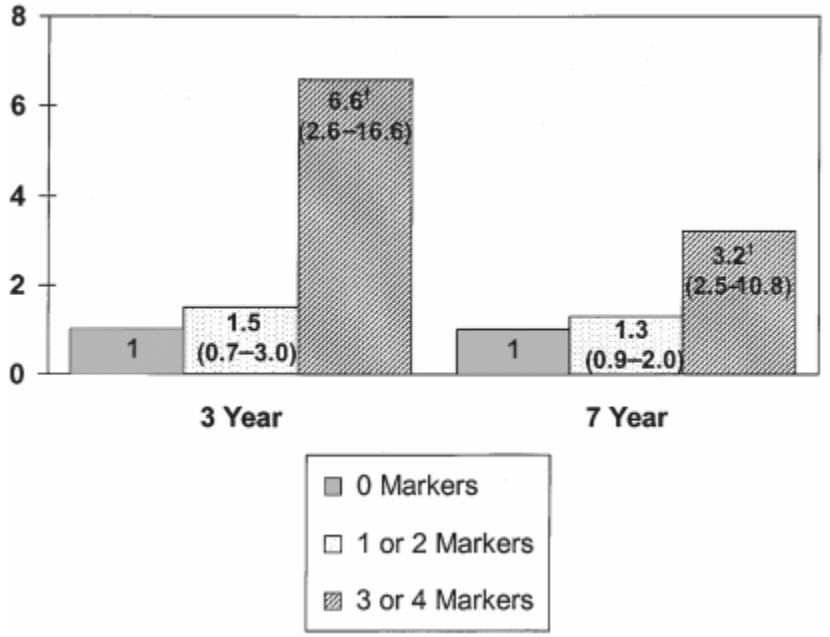


MARCADORES DE INFLAMACION.

- **PCR/IL6**

- Relación inversa entre PCR-IL6 con actividad fisica y desempeño.
- En ancianos activos la carga inflamatoria puede identificar el riesgo de declinación funcional y muerte. PCR +IL6> 6 veces el riego de muerte a 3 años.
- PCR elevada disminuye los posibles años de envejecimiento exitoso.
- La velocidad de la marcha y la fuerza muscular se relacionan inversamente con los niveles PCR-IL6.
- IL6.Anemia-EPO

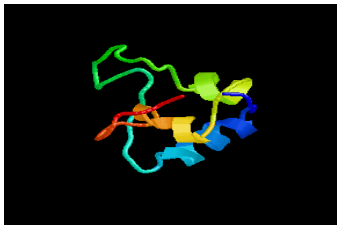
  Asociación entre el riesgo de fragilidad, edo.de fragilidad y ambos marcadores



Reuben DB FerruciL peripheral blood markers of Inflammation predict Mortality and Functional decline in high function Older Perons. JAGS 50: 638-644 2002.

Walston J, Mc Bourn M Freid LP. Frailty and Activation of the Inflammation System. CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY. Arch intr Med 2002. 16:2333-41.

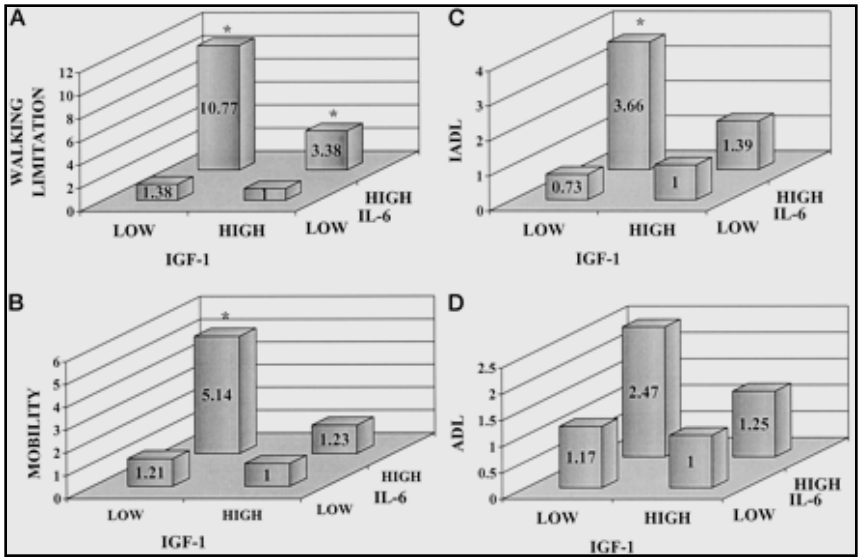
Taffe D Ferrucci L Coross-Sectional and Prospective relationship of IL6 and PCR. MC ARTHUR STUDY. J Geron Med Sci. 2003. 55:709-715.



MARCADORES DE INFLAMACIÓN.

- FNTα/IL6/IGF1

- ↑ IL6 y FNT se relacionan con disminución de área muscular, masa muscular, fuerza extensora rodilla (catabolia muscular).
- FNT funciona como activador de apoptosis en cel. Musculares en todos los estados inflamatorios cronicos.
- ↑FNT+IL6-↓IGF1 resulta en <índice de masa libre de grasa (sarcopenia)
- La sarcopenia está asociada a mayor riesgo mortalidad.
- FNT asociado a elevación de leptinas-resistencia a Insulina-intolerancia a CH y Obesidad. OBESO FRAGIL.
- IGF1+IL6 efecto sinérgico.↑Riesgo muerte,↑discapacidad,↓AVD

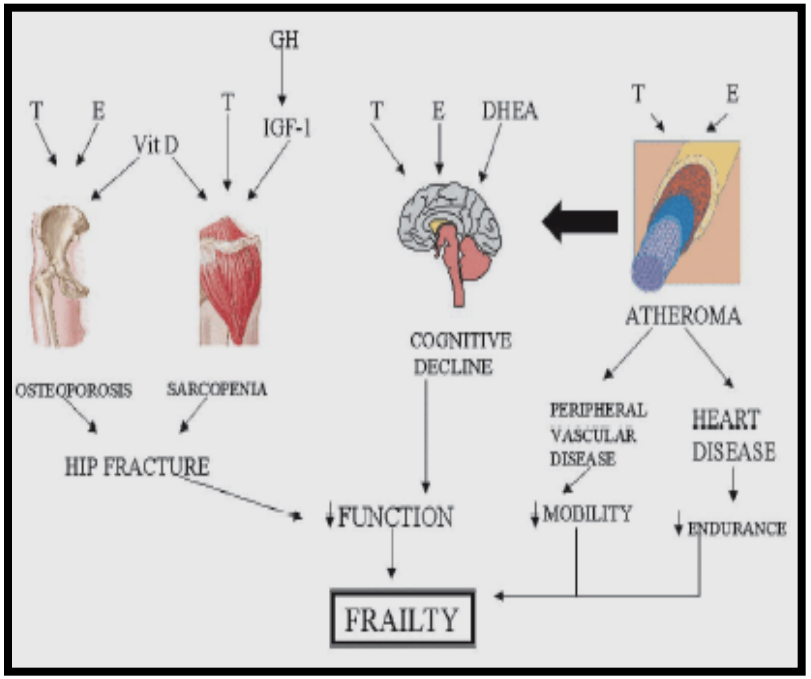


Visser M,PahorM.Relationship of IL6 an TNF with Muscular Mass and Strength The ABC STUDY.JGerontMedSc 57.326-332 2002
Roubenoff R,Parise H. Cytokines, IGF1, Sarcopenia and Mortality in Very Old. FRAMINGHAM HEARTH STUDY.AmJMed 2003
Cappola A,Xue,LQ,FerrucciL,Fried LP.IGF1 and IL6 Contrbuete Synergisticaly to Disability and Mortality.JClinEnd88(5)2019-25 2003



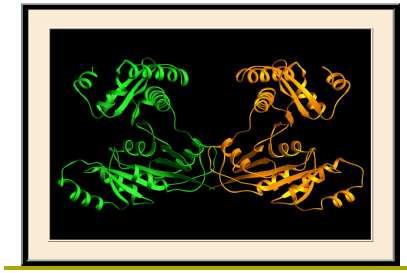
HORM/INFLAM

- La obesidad sarcopenica en el anciano precede y acompaña a la discapacidad,
- La resistencia a la Insulina en el anciano no diabético esta relacionada con disminución de la fuerza, estado de inflamación y alteración de las moléculas de adhesión (VCAM1).
- El aumento de masa grasa disminuye GH que lleva a aumento de Leptinas reduciendo aun mas la GH (catabolia)
- La elevación de leptina induce elevación de PCR.
- La GH disminuye severamente conduciendo a disminución de IGF1 con mayor pérdida de masa celular muscular, + masa grasa.
- El anciano frágil muestra niveles bajos de IFG1 relacionados con baja DHEA y alto IL6.



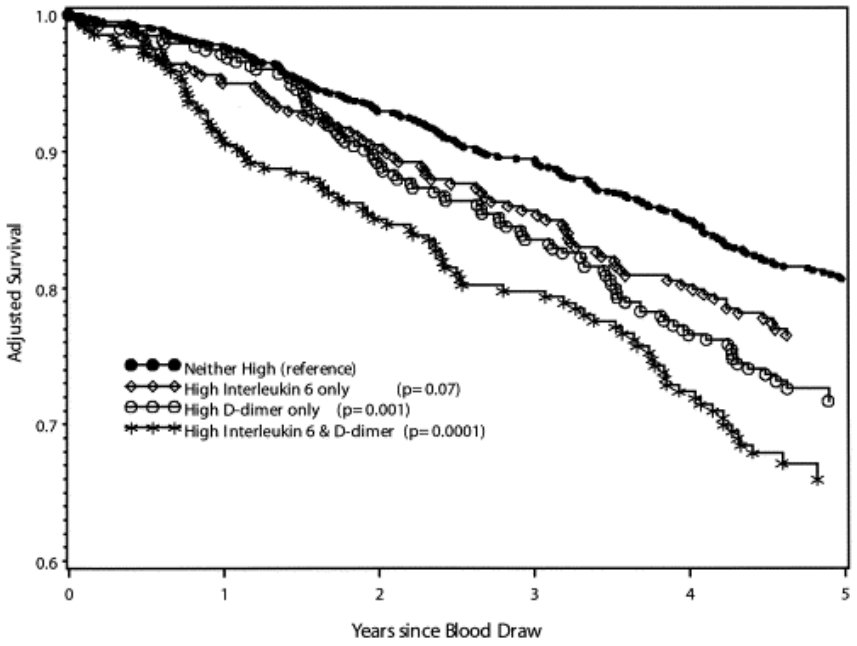
Baumgartner R, ,Morley J Sarcopenic Obesity predicts Instrumental Activities Disability in Elderly. Obesity Research 12.195-2004. 2005

Martine TEMarjolein V.Endocrine and Inflammatory markers as predictor of Frailty. Clin Endocrinol 63.403-11 2005.



COAGULACION.

- ↑ FVIII y Fibrinógeno se asocian a mayor riesgo de Fragilidad.
- Los niveles de Fragilidad se asociaron a mayores niveles de Dimero D, FXIa y α1antitripsina.
- Los altos niveles circulantes de marcadores inflamatorios y de Trombósis se asocian a declinación funcional y a ↓ desempeño de extremidades inf.
- Los niveles elevados de Dimero D estimulan la producción de IL6.
- ↑ Dimero D predictivo de deterioro cognitivo en un periodo de 4 años.
- El Aumento de Dimero D es factor independiente de muerte y declinación funcional a 5 años.

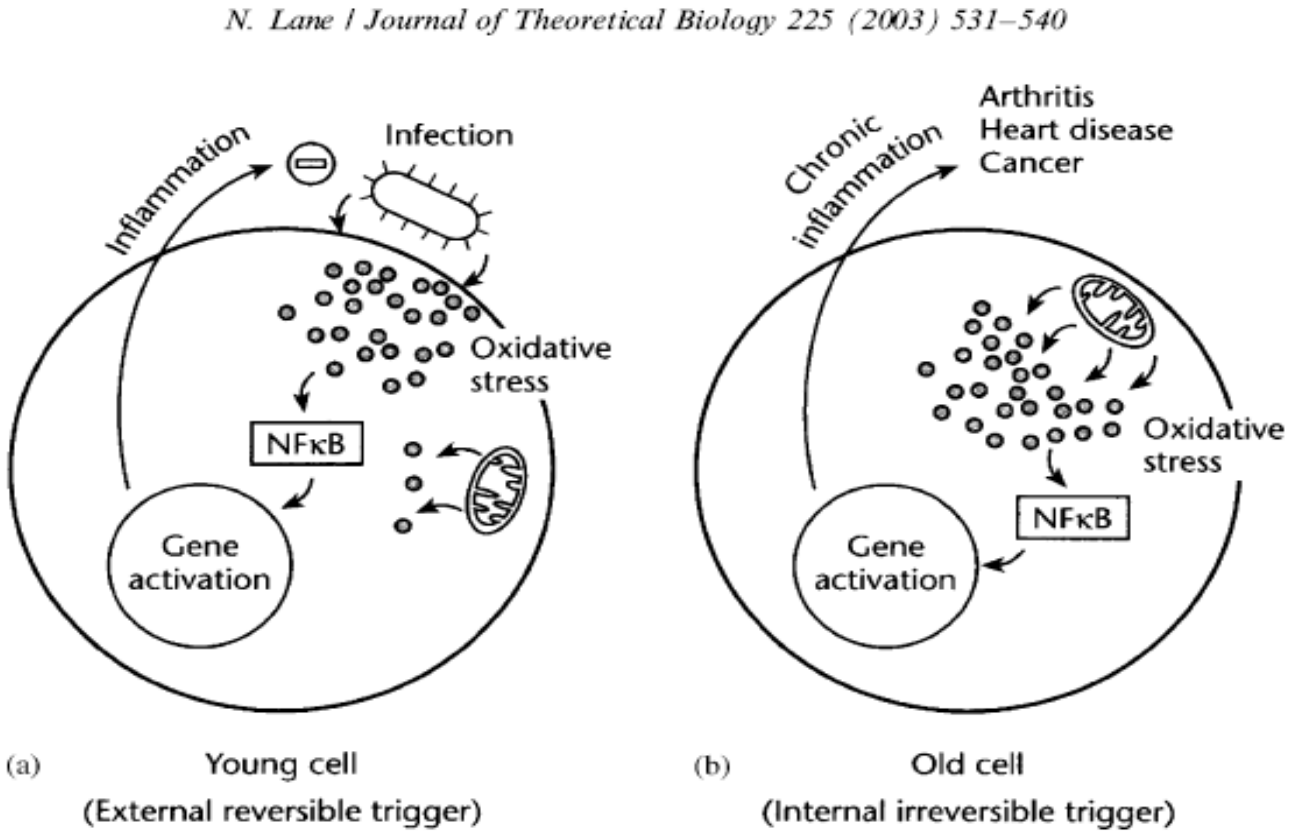


Wilson CJ,Cohen HJ. Cross-Linked Fibrine degradation produc D- Dimer,Plasma Cotokines and Cognitve Decline in Commnity Dwelling Elderly Persons.EPESE STUDY.JAGS 8. 51 1374-1381. 2003

Dermott MM,Ferrucci L,Liu K. D-imer and Inflammatory markers as Predictor of Functional decline in men and Woman . JAGS 53:1688-1699.2005.

Cohen H, HarrisT Coagulation and activation of Inflammatory pathways in development of Functional Decline and Mortality. Am J Med. 14-3 2003

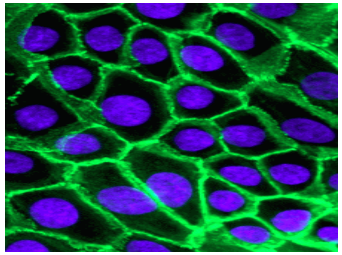
INFLAMACION MOLECULAR



ALSTON J. XUEQ Serun Antioxidant, Inflammation and Totaly Mortality in Older Woman. WHAS. AM J EPIDEM 2006 163(1) 18-26.

BLE A, FERRUCCI L. Lower Plasma VitE levels are Associated with Frailty Syndrome. INCHIANTY.STUDY. J Geront Me Sci. 61. 278-283 2006

RODRIGUEZ MAÑAS L. Aging and vascular disease. Meth Experim Pharmacology 2002.



CEREBRO/IFLAM.

- IL6,IL1,IL2,INFα FNT: actividad locomotriz, trastornos de memoria,ahnedonia, conducta alterada, letargia, trastornos del sueño, actividad social disminuida. Daño cognitivo
- Relacionadas con DEMENCIA, DEPRESION.
- ANOREXIA Y DESNUTRICION. Asociada a su vez con Leptinas, DHEA, IGF1, Grelinas y otras hormonas gastrointestinales.
- NEUROTRASMISION ALTERADA: noradrenalina, serotonina, dopamina.
- EFECTOS TROMBOTICOS Y ATEROGENICOS: inducción de agregación plaquetaria, inhibición de sistemas fibrinolíticos.

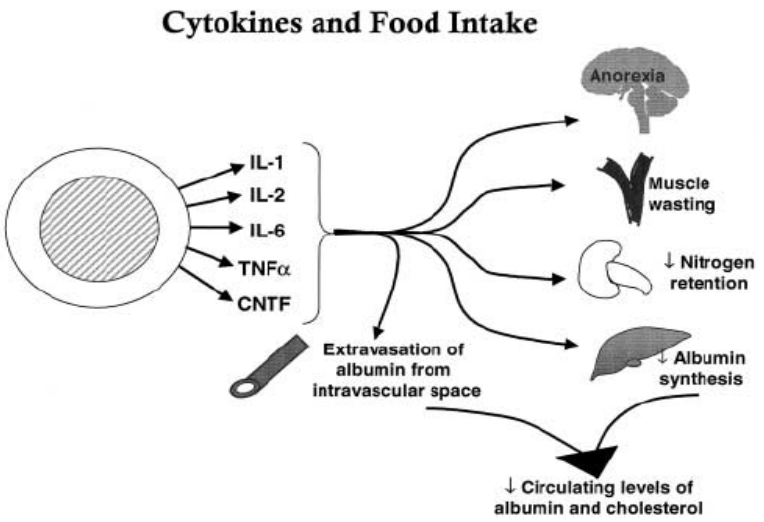


Figure 3. Cytokines and food intake: mechanisms by which cytokines produce anorexia, weight loss, and malnutrition. CNTF = ciliary neurotrophic factor; IL-1 = interleukin-1; IL-6 = interleukin-6; TNFα = tumor necrosis factor.

Wilson J,Finch C. Cytocines and Cognition-The case of Head Toe Paradigm JAGS 50:2041-56.2002ç

Morley.J Decreases Food Intake with Aging. J Geron Med Sci 56ª 81:88 2001

ENF SUBCLÍNICA.

- La Fragilidad está asociada a la ECV: IC.
- En aquellos sin historia de ECV la fragilidad está asociada a enf. Subyacente intencionalmente buscada.
- La fragilidad se asocia a lesiones de sustancia blanca y daño parecido al infarto cerebral.RMN
- IC enf sistémica con Inflamación cronica vía IL6,FNT.
- Inflamación y protrombosis asociadas a deterioro de FG.
- Osteoartritis.
- Enf. Periodontal.

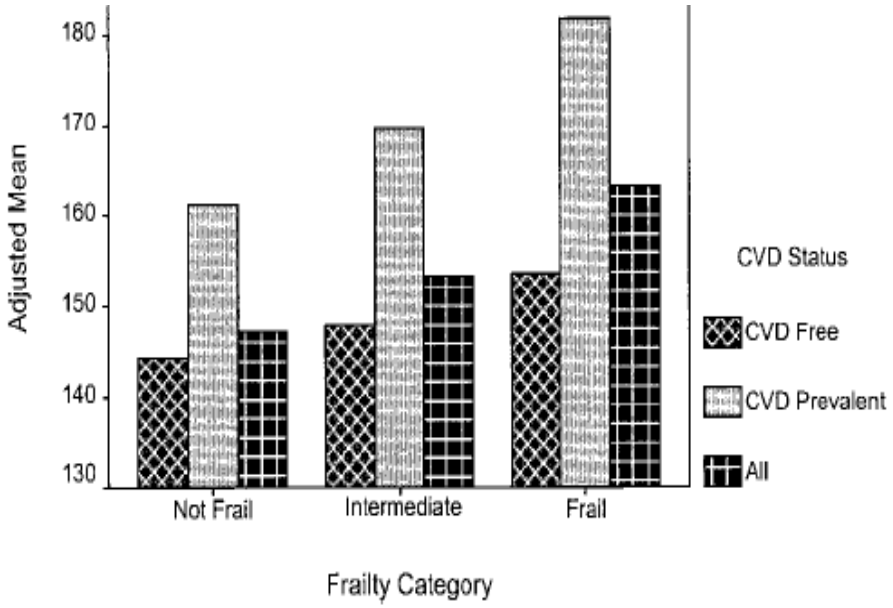


Figure 4. Echocardiographic left ventricular mass (mean, adjusted for age, gender, and race) by frailty status in those with and without prevalent clinical cardiovascular disease and total.

Newman A,FriedL.Association of Subclinical Cardiovascular Disease with Frailty.J Geron Med Sc2001 M158. 166.

Torre G Immune Activation in Chronic Hearth Failure.Am J Cardiol2005;95 3C-8C.

SalomonC,Fried L. Inflammatory and Prothrombotic Markers and Renal Disease in Elderly. J Am Soc Nephrol. 15:3184-3191. 2004

Determinants of Mortality The role of Biomarkers of Chronic Disease. JAGS 31.675.2005

CONCLUSIONES.

- NO EXISTE UN MARCADOR BIOLÓGICO DE FRAGILIDAD.
- LA COMORBILIDAD Y EN PROCESO DE ENVEJECIMIENTO INFLUYEN EN LA PRESENCIA DE ESTOS MARCADORES.
- LOS ESTUDIOS ACTUALES NO PERMITEN ESTABLECER UN VÍNCULO CAUSAL ENTRE ESTOS FENOMENOS BIOLÓGICOS Y LA FRAGILIDAD.
- LA FRAGILINA ESTA EN ESPERA DEL DR. ROBERTO ALVES