Bases Biológicas Plausibles en la Terapéutica de la Fragilidad

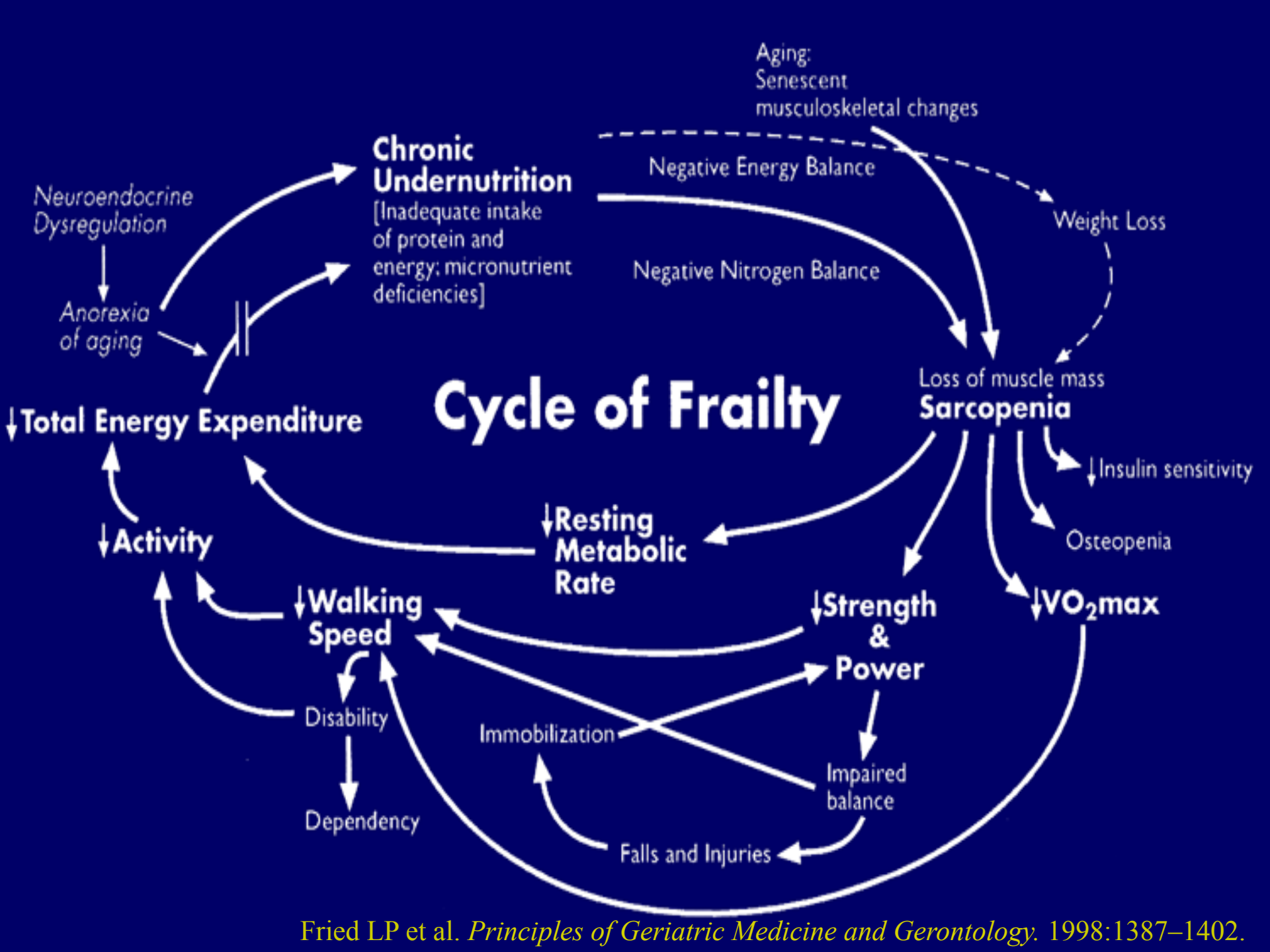






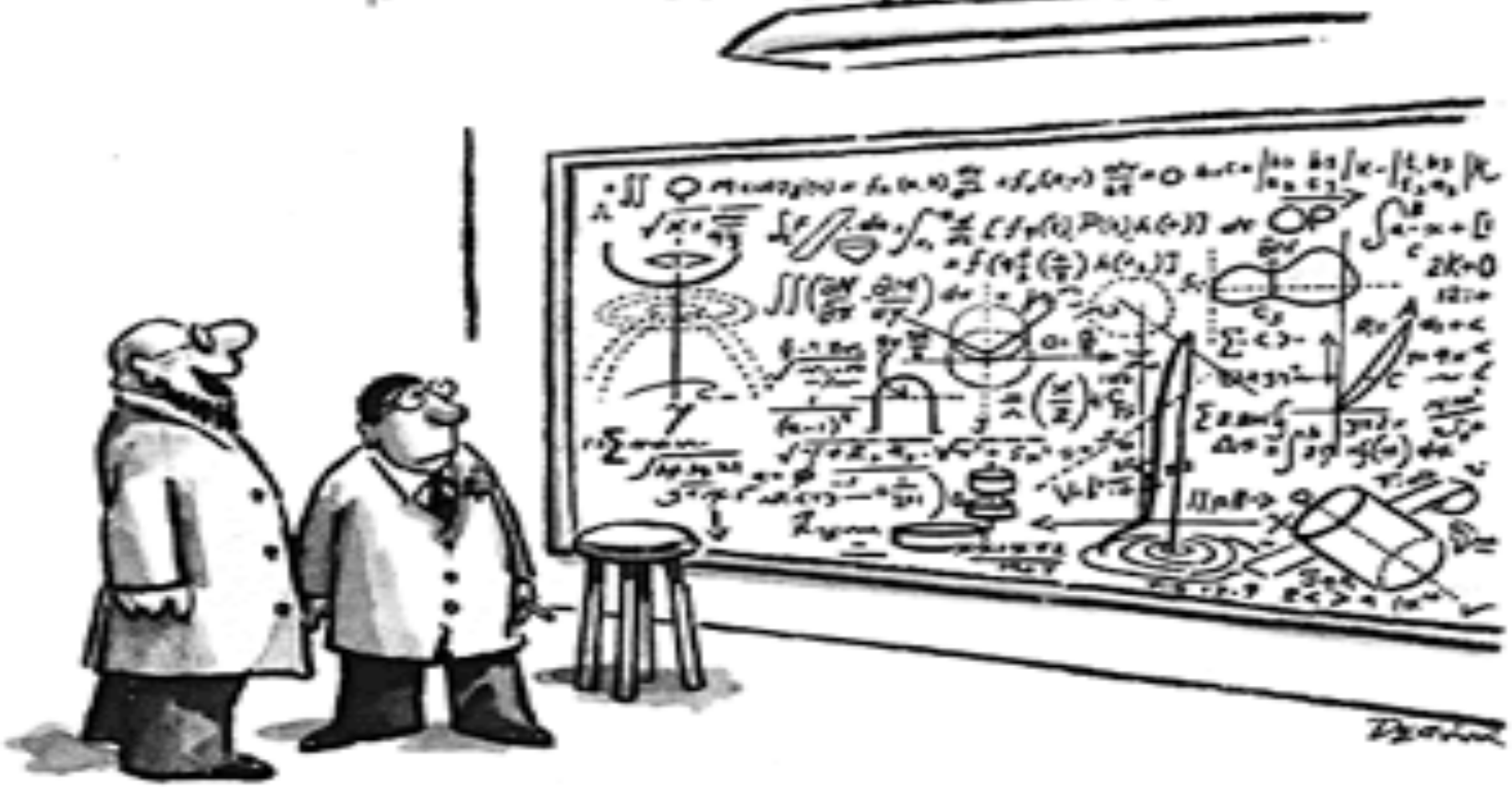
Dr. Einstein F. de Camargos

Universidade de Brasília - UnB - Brasil



Fried LP et al. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology.* 1998:1387–1402.

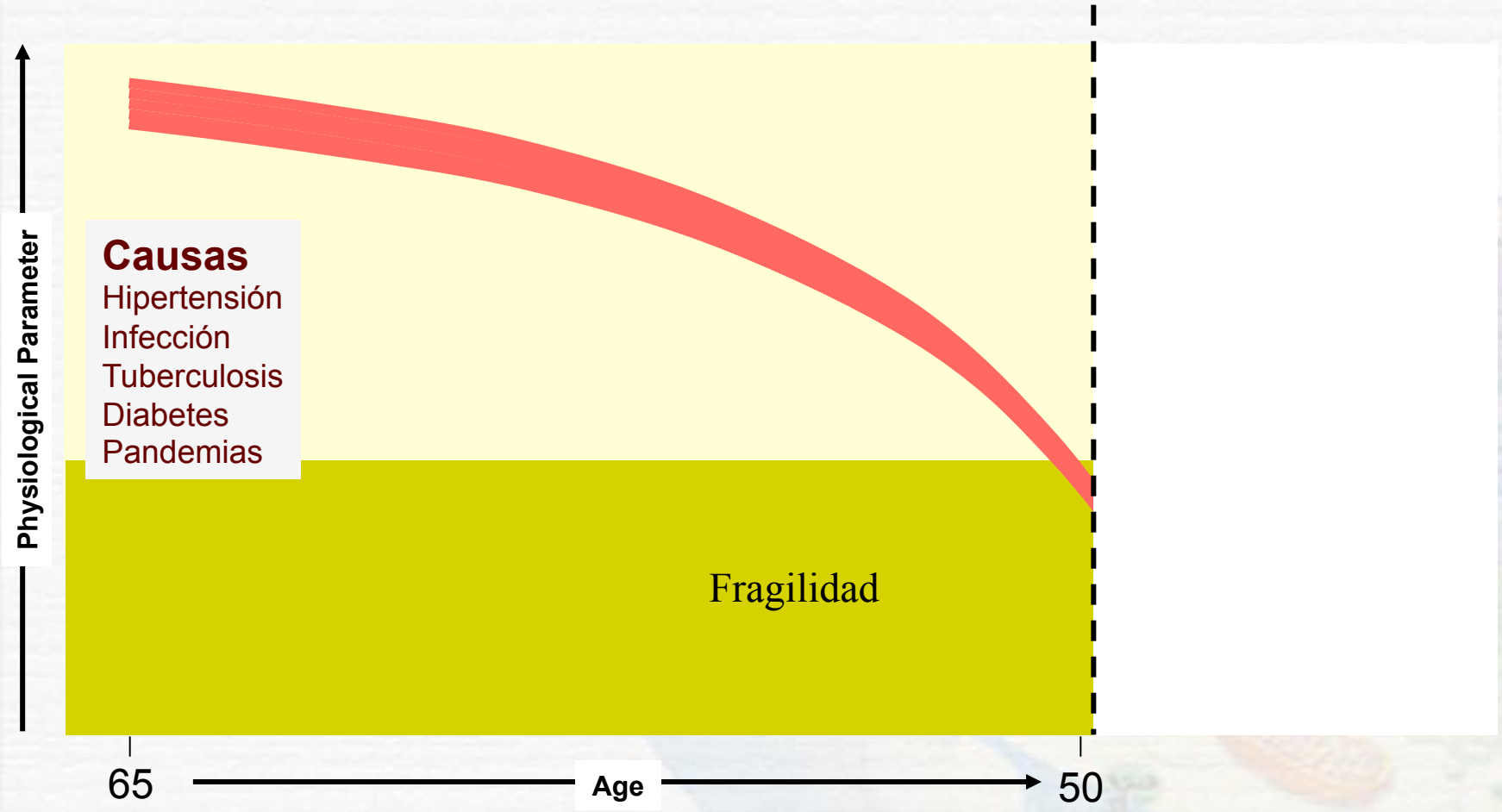
ALL RIGHTS RESERVED
http://www.cartoonbank.com



"Hey, no problem!"

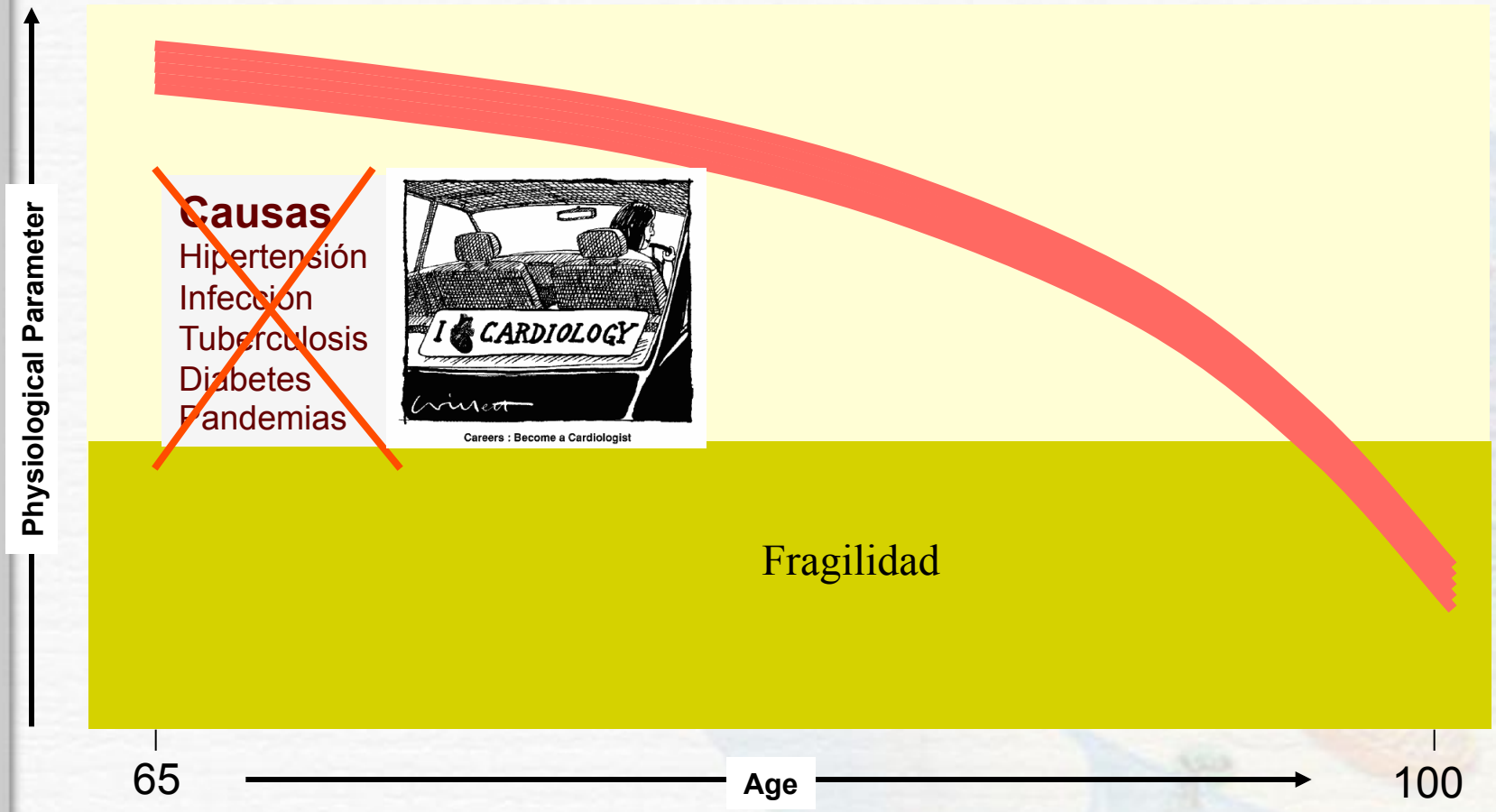
Aging, Homeostatic Mechanisms and Frailty

Operational Definitions for Studies on Aging



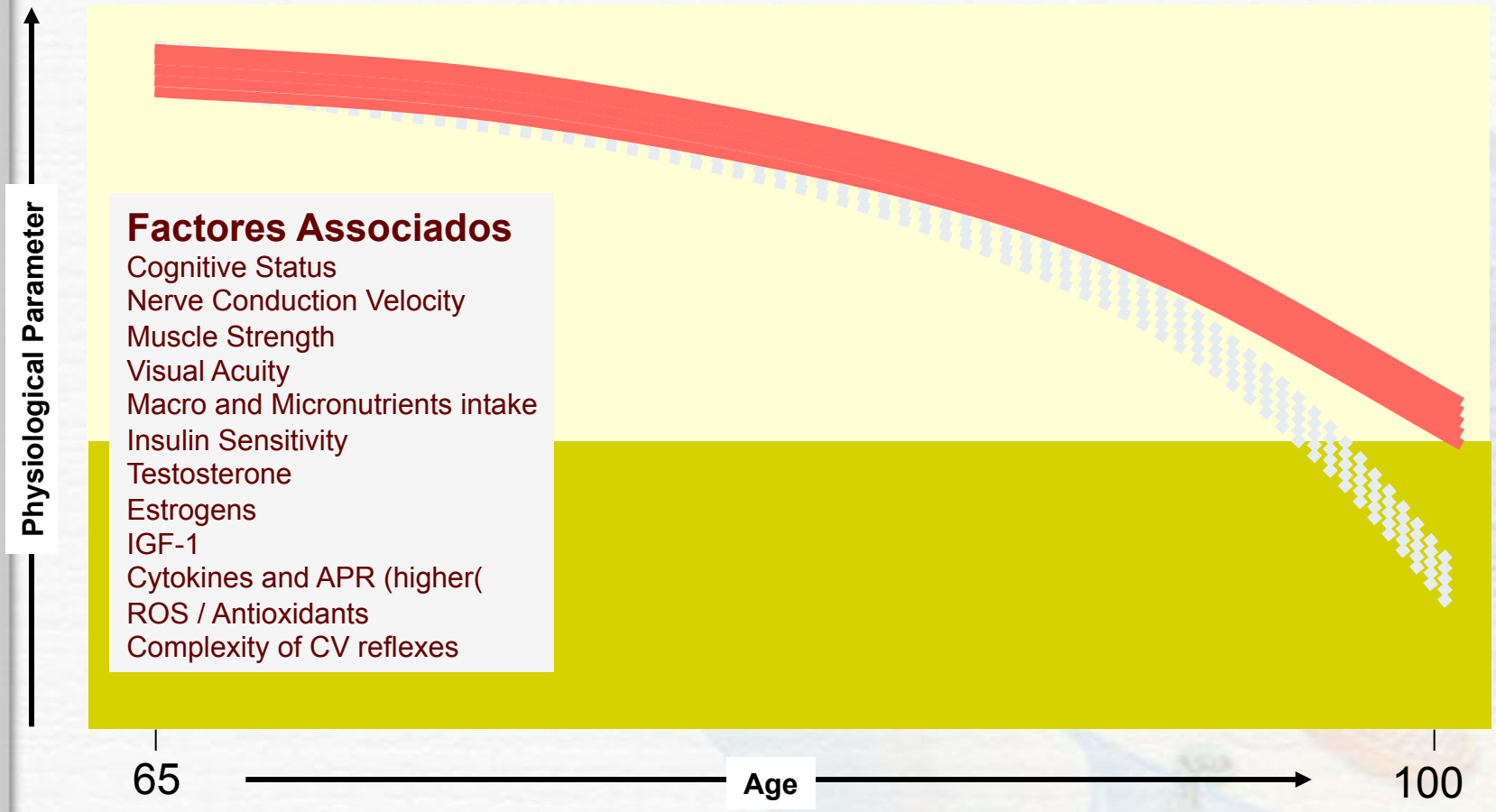
Aging, Homeostatic Mechanisms and Frailty

Operational Definitions for Studies on Aging

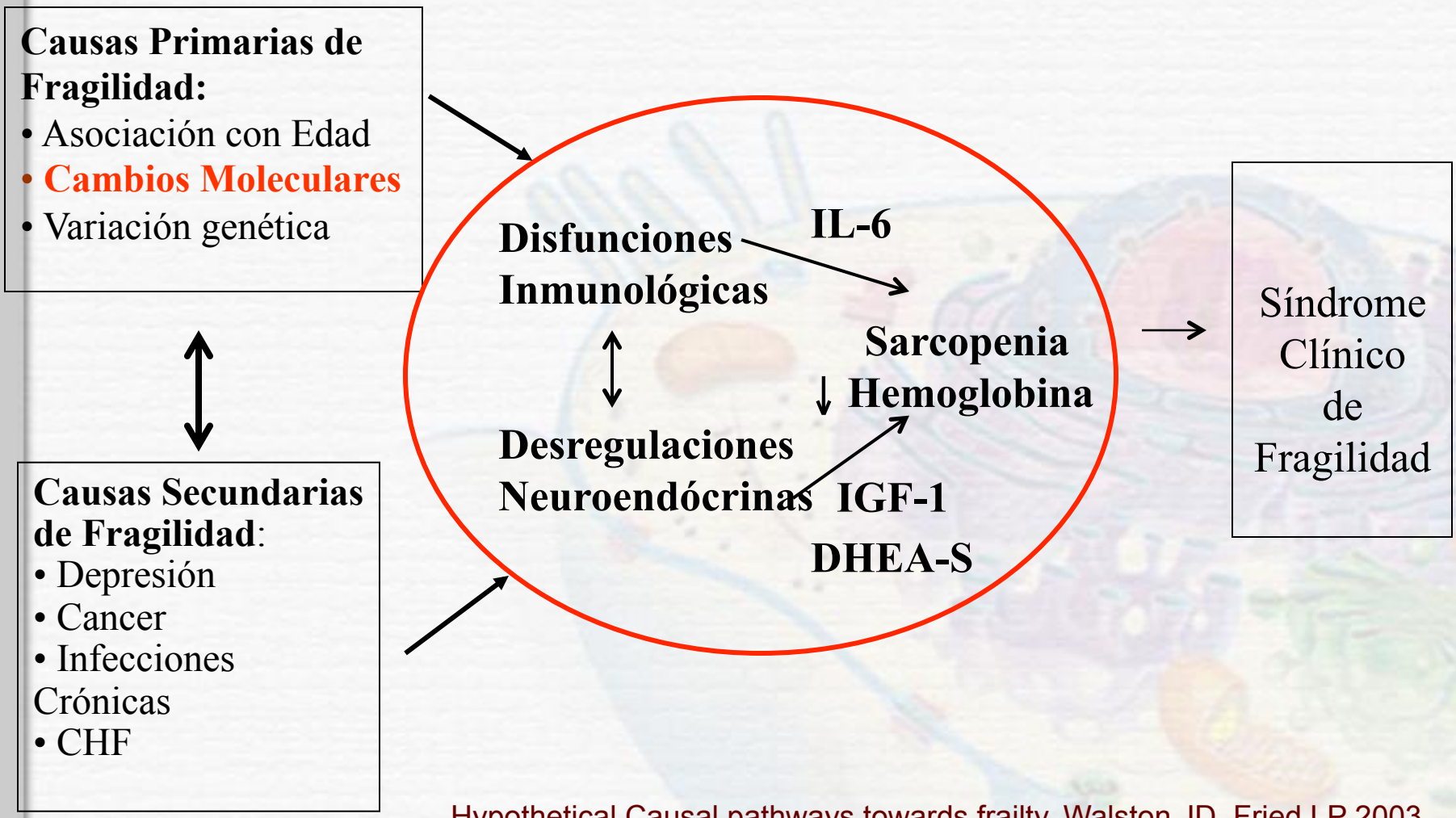


Aging, Homeostatic Mechanisms and Frailty

Operational Definitions for Studies on Aging

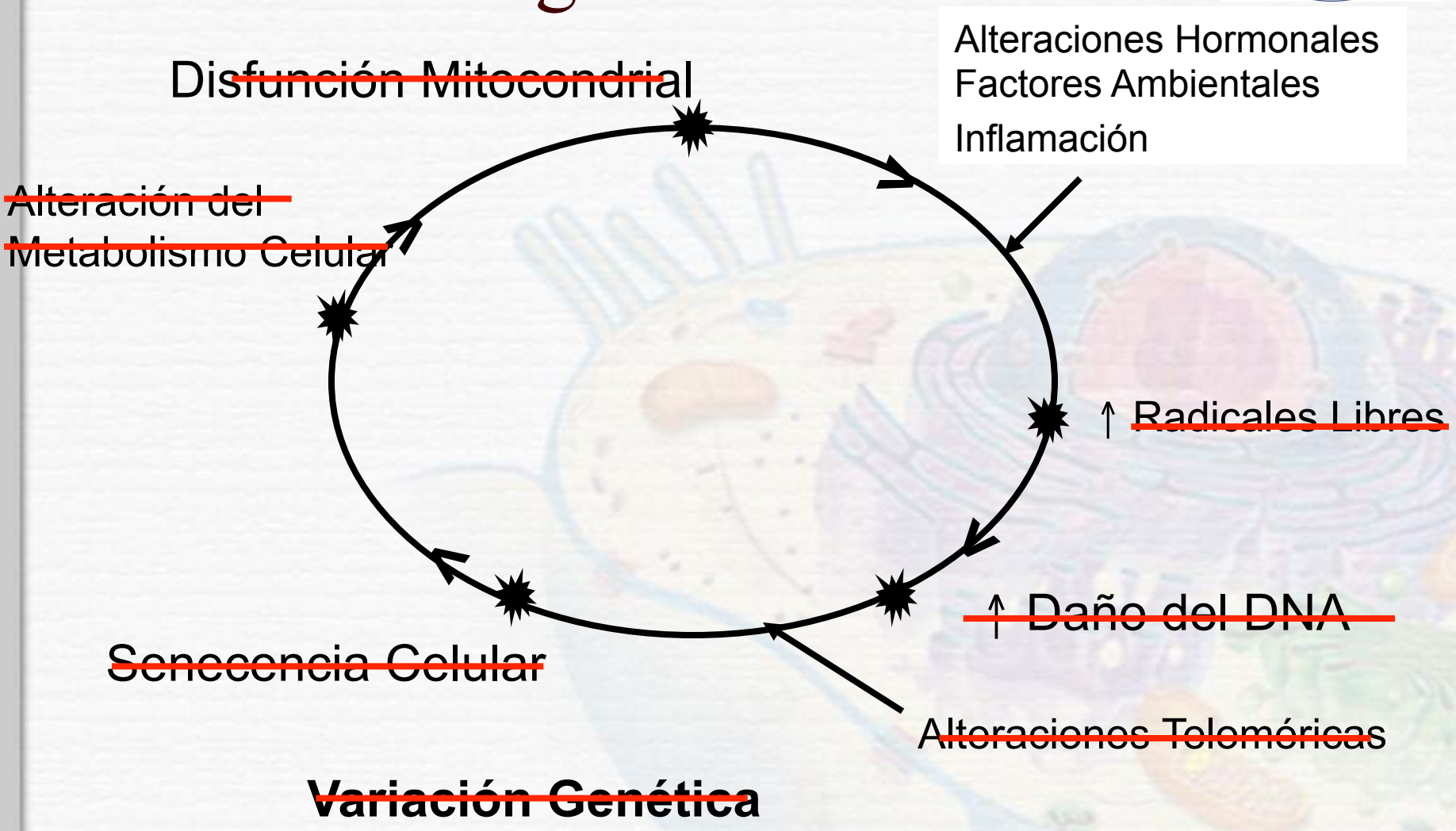


Fragilidad: Causas Potenciales



Hypothetical Causal pathways towards frailty. Walston JD, Fried LP 2003,

Hipótesis Moleculares de la Fragilidad



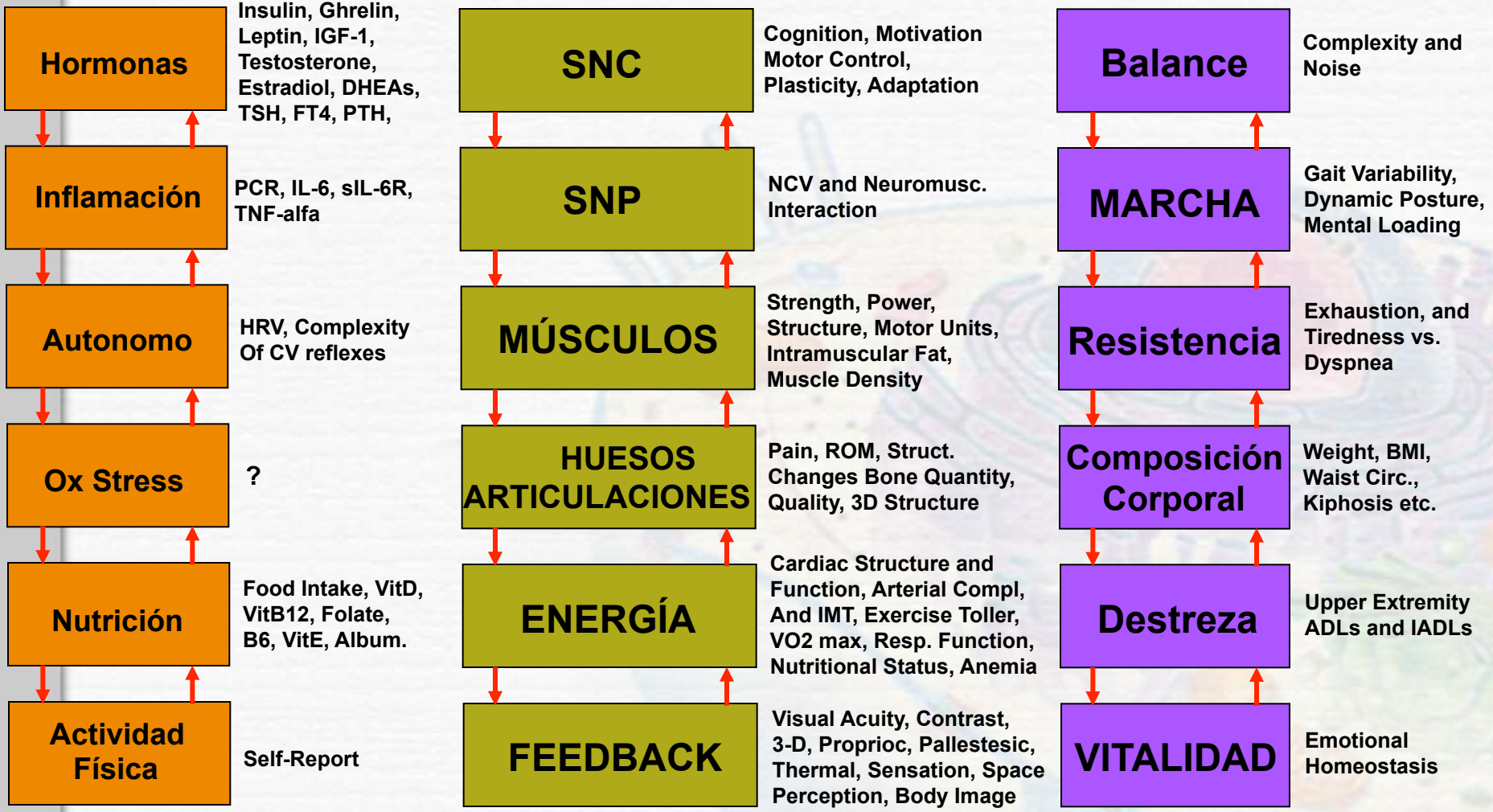
Cambios fisiológicos acerca de la fragilidad - envejecimiento

- Efectos de la inflamación
  - Marcadores de la inflamación han sido asociados a la fragilidad;
  - Proteína C reactiva (PCR);
  - Interleucina 6 (IL-6):
    - Asociada a Sarcopenia;
    - Pérdida de peso;
    - Aumento de la susceptibilidad a la infección;
    - Contribuye con la anemia = inhibe la producción de eritropoietina e interfiere con el metabolismo del hierro.
- Otros marcadores presentes en frágiles
  - Factor de coagulación VIII;
  - Fibrinógeno;
  - Dímero D

Walston J, et al. Arch Intern Med 2002; 162:2333–2341.
Leng S, et al. J Am Geriatr Soc 2002; 50:1268–1271.
Ershler WB e Keller ET. Annu Rev Med 2000;51:245–270.

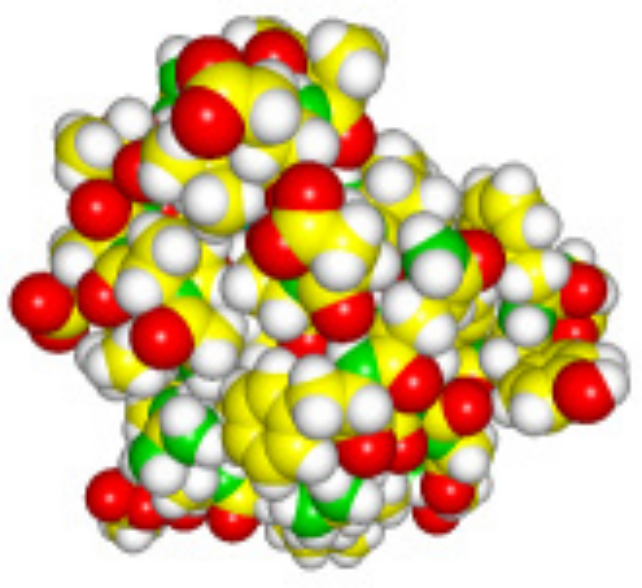
Envejecimiento, Mecanismos Homeostáticos y Fragilidad

El complejo de la Fragilidad
Niveles Múltiples de Medidas e Interacción



Intervenciones Hormonales en la Fragilidad

- No hay ningún estudio que pruebe el impacto de la TRH en el sexo masculino como protector de la fragilidad



Majon Muller et al. Sex hormones and male health: effects on components of the frailty syndrome. TRENDS in Endocrinology and Metabolism Vol.14 No.6 August 2003
Tenover JS. Androgen replacement therapy to reverse and/or prevent age-associated sarcopenia in men. Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 12, No. 3, October 1998

Intervenciones Hormonales en la Fragilidad

- Ningún estudio ha probado la eficacia de la Hormona del Crescimiento o similares en los declinios clínicos relacionados con la edad



Lamberts SW. The somatopause: to treat or not to treat? Horm Res 2000; 53(suppl 3):42–43

Testosterona y DHEA

- Los estudios no han demostrado en cual población existen beneficios;
- Los efectos benéficos: masa muscular, densidad ósea, calidad de vida;
- Efectos Perjudiciales: HPB, cancer de próstata, policitemia;
- DHEA se muestra seguro pero inefectivo;

Jankowski CM **et al.** Effects of DHEA Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Older Adults: A Randomized, Controlled Trial. Clin Endocrinol Metab. 2006 May 30
Villareal DT **et al.** Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Nov;53(5):561-8.

Marcadores de la fragilidad

- Otro marcador endócrino es la vitamina D.
  - Deficiencia de la Vitamina D:
    - Común en ancianos y asociada a caídas y fracturas del fêmur;
    - Asociada con la sarcopenia y disminución de la masa muscular la cual tiene un papel patogénico en la fragilidad;

Lips P. Endocr Rev 2001; 22(4):477-501.
Bischoff-Ferrari HA. Am J Clin Nutr 2004; 80(3):752-758.
Visser M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(12):5766-5772.

Clinical trials of treatment with vitamin D and effect in mobility, falls and fractures

Trial/design	Intervention	Participants	Muscle outcomes	Falls outcomes	Fractures outcomes
Pfeifer et al. (2000) RCT Double blind	800 IU/day and 1200 mg calcium for 8 weeks 1 year follow up	$N = 148$; Healthy women Baseline levels: 25(OH)D: 10 μg/L	↓ sway in 2/3 measures on balance platform at 8 weeks	Intervention group had ↓ number of falls (30 vs 17) and ↓ number of people who fell (19 vs 11)	Not evaluated
Bischoff et al. (2001) RCT Double blind	800 IU/day and 1200 calcium for 12 weeks	$N = 122$. Older women in long-term stay geriatric institutions Baseline levels: Not reported	Improved muscle performance ($P = .0094$)	Intervention group had ↓ number of falls (250 vs 55), 49% reduction in falls (95% CI = 14–71%)	Not evaluated
Dawson-Hughes et al. (1997) RCT Double blind	700 IU/day and 500 mg calcium for 3 years	$N = 445$ Healthy, ambulatory men and women Baseline 25(OH)D: Men = 33.0 ± 16 μg/L Women = 28.7 ± 13.3 μg/L	Not evaluated	No difference in percentage of people who fell, number of falls per person slightly higher in intervention group	Reduced non-vertebral fractures (26 vs 11)
Graafmans et al. (1996) RCT Double blind	400 IU/day for mean 2 years; falls monitored for 28 weeks	$N = 354$ Men and women living residences Baseline 25(OH)D: Median 10.8	Not evaluated	No difference between groups in the odds of having a fall, OR = 1.0 (95% CI = 0.6–1.5)	Not evaluated
Latham et al. (2002) RCT Double blind	300,000 IU/single dose	$N = 243$ Frail older people Baseline 25(OH)D: Median 16 μg/L	Manual muscle strength; Balance test and timed walk: No difference between groups	Falls over 6 months: No difference between groups	Not evaluated
Chapuy et al. (2002) RCT Double blind	Vitamin D 800 IU/day and: 1,200 mg of calcium for 2 years	$N = 610$ women residents of apartments for the elderly Baseline levels 25(OH)D: 8.5 ± 5.3 μg/L	Not evaluated	No significant difference in falls (63.9% in active versus 62.1% in placebo)	relative risk of hip fracture in placebo group RR = 1.69, 95% CI = 0.96–3.0)
Trivedi et al. (2003) RCT Double blind	100,000 IU/single dose every 4 month	$N = 2686$ community elderly Baseline levels not reported	Not evaluated	Not evaluated	relative risk of hip fracture in placebo group RR = 1.69, 95% CI = 0.96–3.0)

Impacto de la Vitamina D en la fragilidad

- **Estudios en ratas demuestran que la suplementación de vitamina D los protege del desarollo de Diabetes Mellitus Insulino-dependentes**

Zella JB et al. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Biochem Biophys 2003;417(1):77-80.

- **Un Estudio Randomizado y Controlado de Ejercicio de Resistencia de Cuadriceps y Vitamina D en una muestra de Ancianos Frágiles: The Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS):**
  - No demostró evidencia del uso de Vitamina D en la performance física de los ancianos frágiles hospitalizados (dose simples);

Latham et al. JAGS march 2003–vol. 51, no. 3

Vitamina D

- La interacción de la Vit. D y los musculos esqueleticos de la fragilidad son considerados los mecanismos basicos del potencial terapeutico.
- Reducción de los efectos genomicos y no genomicos de la Vit. D han sido asociados con aumento de caídas y fracturas.
- **Existe evidencia para la suplementación de calcio con Vitamina D en la población anciana para reducir las caídas y consequentemente las fracturas. (?)**

M. Montero-Odasso, G. Duque Molecular Aspects of Medicine 26 (2005) 203–219

Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina - IECA

- Beneficios en diabetes y pós-AVC
  - Más allá de su efecto en la presión arterial.
- Ancianos frágiles tratados con IECA tienen aumentados la fuerça y masa muscular;
- Estos efectos han sido también encontrados en estudios con roedores;
- La Fragilidad ha sido incluida como resultado final de los estudios con IECAs.

Carter et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Intervention in Elderly Persons: Effects... J Gerontol A Biol Sci Med Sci.2005; 60: 1437-1446

Estatinas

HMG-CoA reductase inhibitors

- Estudios con estatinas han incluido ancianos mayores de 80 años de edad;
- Los grandes beneficios observados en la disminución de muertes y enfermedades cardiovasculares podrían ser utilizados para reducir la fragilidad;
- Efectos anti-inflammatorios documentados;
- Resultados secundarios en la fragilidad – no presentan diferencias significativas:
  - Cognición
  - Fracturas

Ringheim GE, Szczepanik AM. Brain inflammation, cholesterol, and glutamate as interconnected participants in the pathology of Alzheimer's disease. Curr Pharm Des. 2006;12(6):719-38.
Mozaffarian D, et al. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure.Am J Cardiol. 2005 Dec 15;96(12):1699-704.
Tello A, et al.Effect of maximum dose of atorvastatin on inflammation, thrombogenesis and fibrinolysis in high-risk patients with ischemic heart disease. Rev Esp Cardiol. 2005 Aug;58(8):934-40.

Resumen

- Intervenciones basadas en ejercicios son efectivas
  - En ancianos frágiles previenen incapacidad





Resumen

- Intervenciones basadas en ejercicios son efectivas
  - En ancianos frágiles previenen incapacidad
- Estudios de “Terapia de Reposición Hormonal” son desalentadores;
- Otros tipos de drogas podrían tener efectos en la fragilidad por medio de otras vías como la inflamación y la composición corporal





Pesadilla de unos....

Sueño de otros...