



***SYMPOSIUM JFN – AFERO
LE MUSCLE CHEZ LA PERSONNE OBÈSE***

BRUXELLES, 11 DÉCEMBRE 2014

L'obésité sarcopénique : causes et conséquences



Yves Boirie

***Unité de Nutrition Humaine, Service de Nutrition Clinique
Centre de Recherche en Nutrition Humaine d'Auvergne
Clermont-Ferrand - France***



- **Déclaration d'intérêts de M. : Yves BOIRIE**

- **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Non

- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Collaborations de recherche (Lactalis, Nutricia, Sanofi)

- **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Non

- **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non

- **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

- **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

Non

- **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Non

↑ prévalence de l'obésité avec l'âge

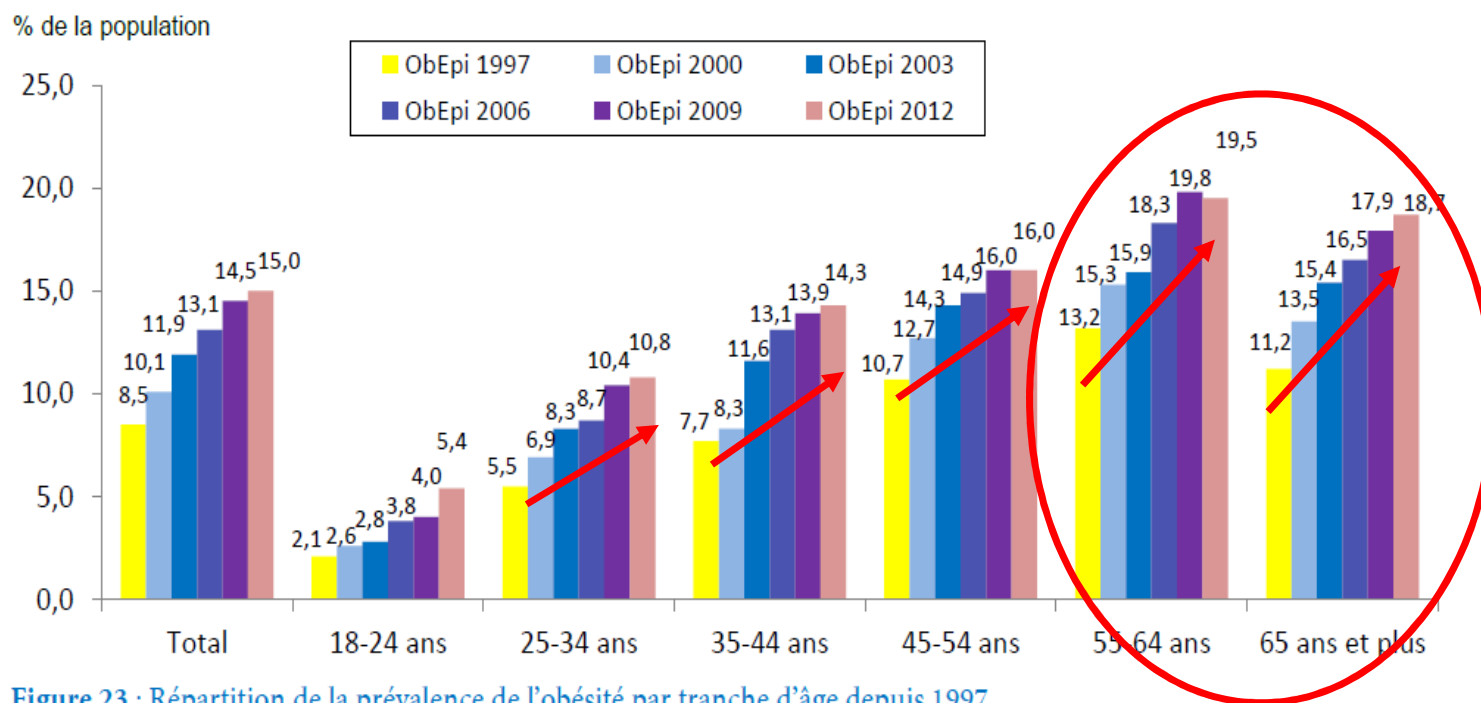
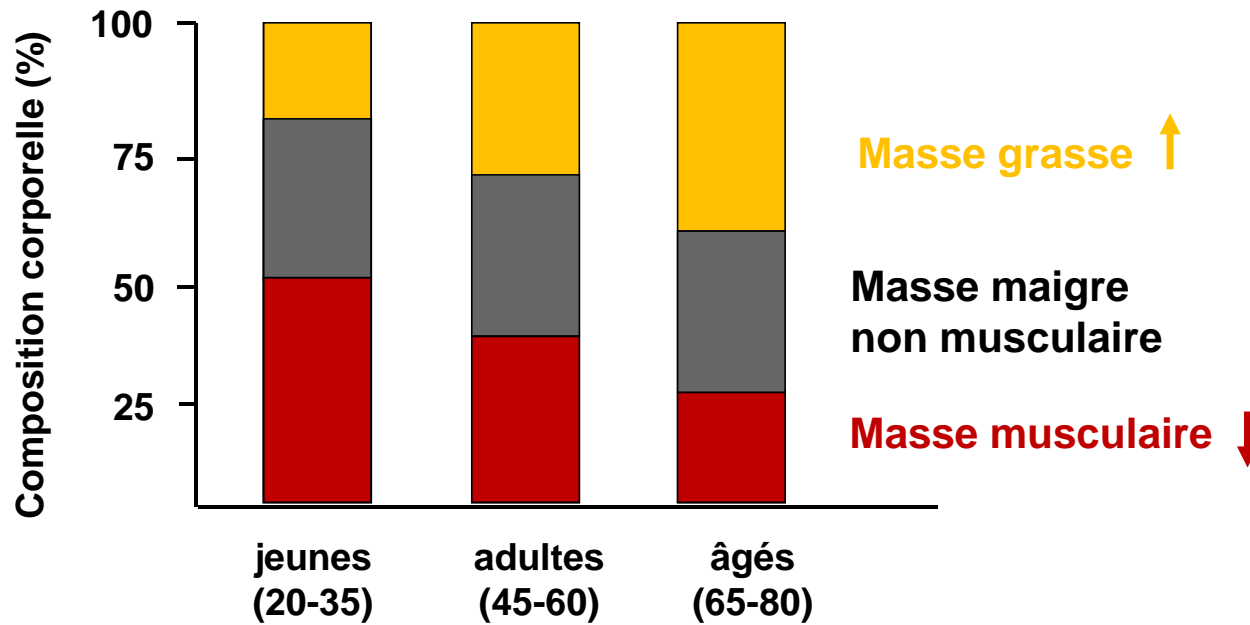
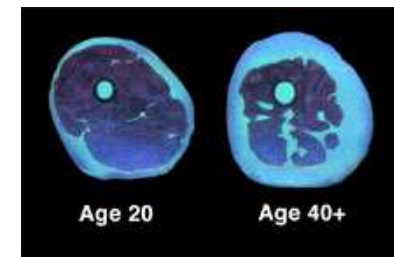


Figure 23 : Répartition de la prévalence de l'obésité par tranche d'âge depuis 1997

Modification de la composition corporelle



Obésité

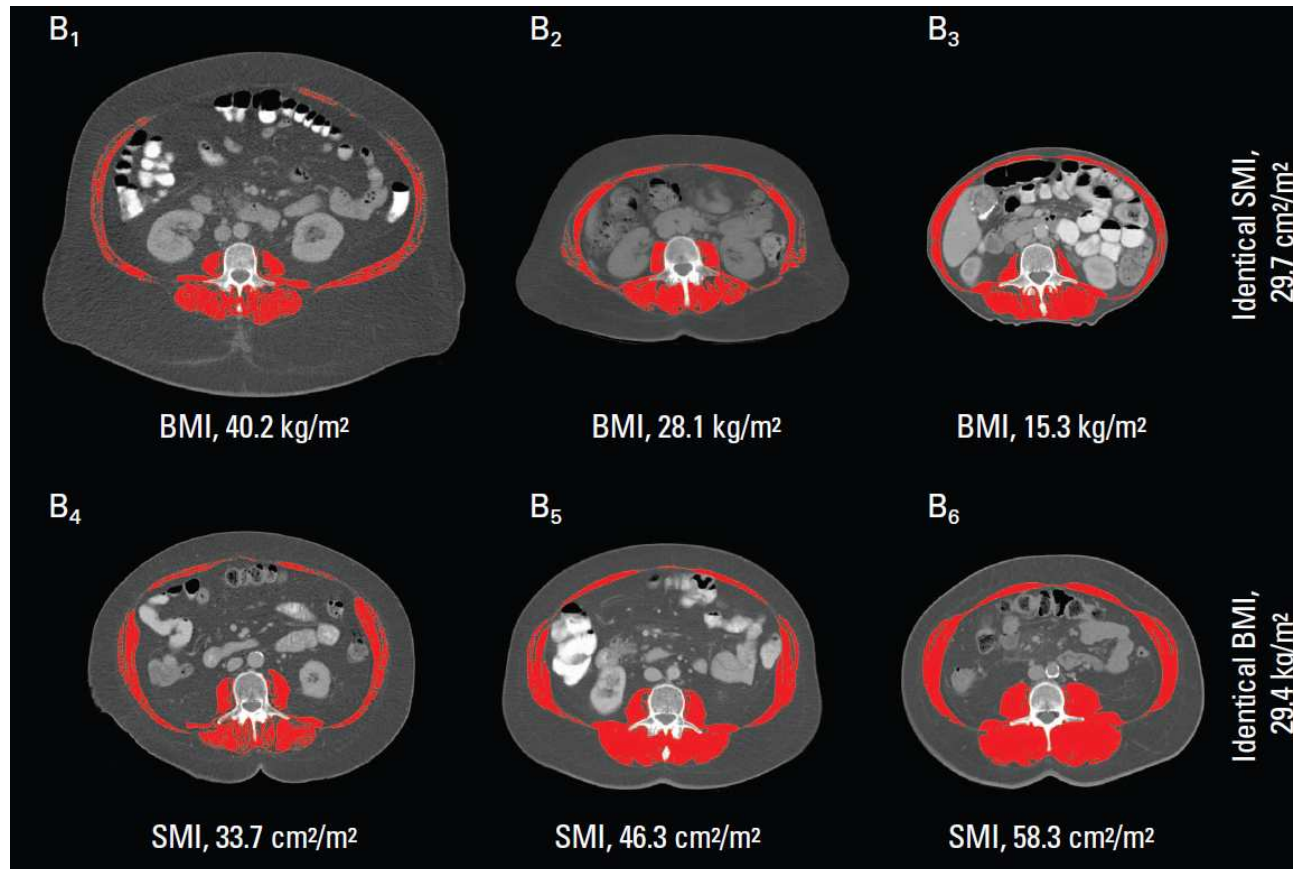


Sarcopénie

Obésité sarcopénique

- **De nouveaux phénotypes corporels**
- **Impact fonctionnel et clinique**
- **Lipotoxicité : nouveau frein anabolique**

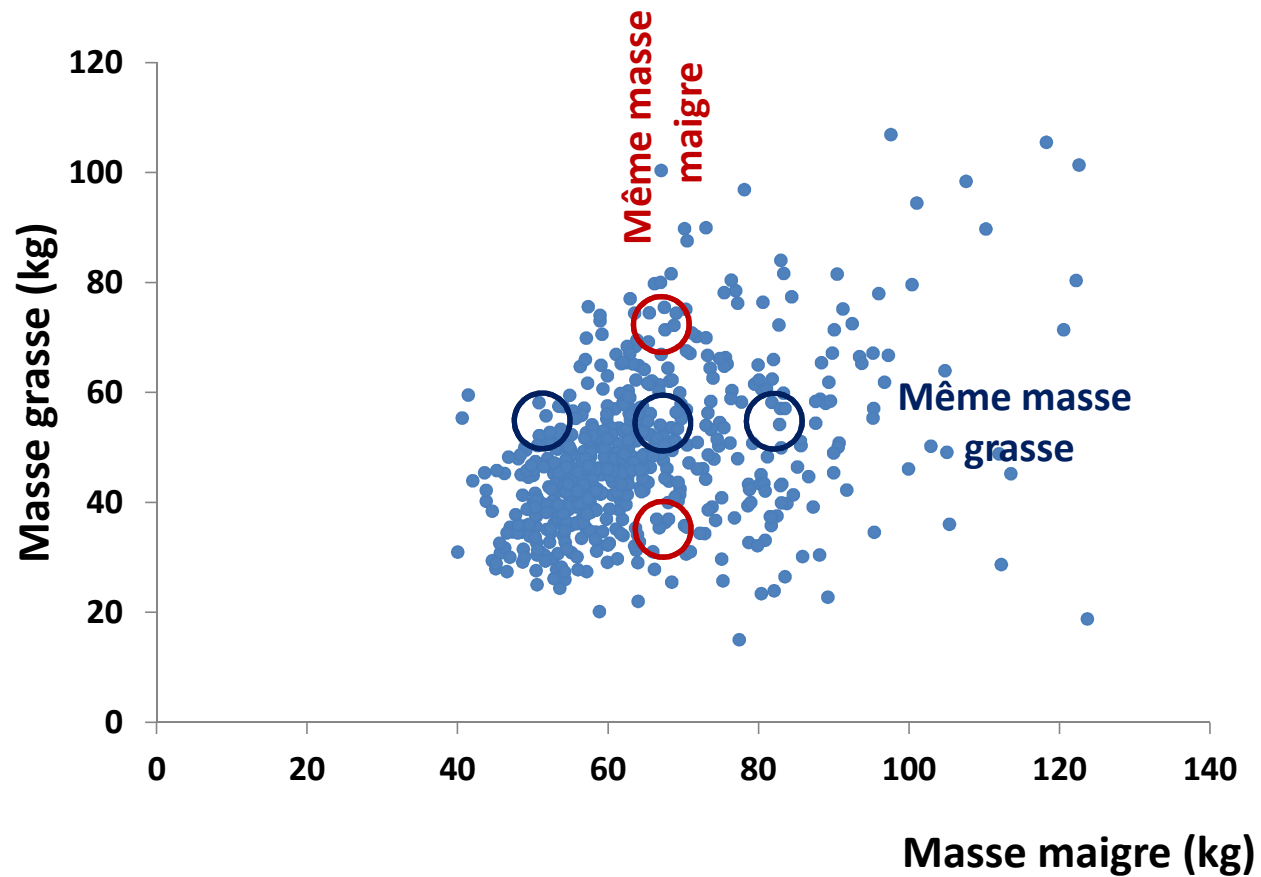
Grande diversité de phénotypes corporels



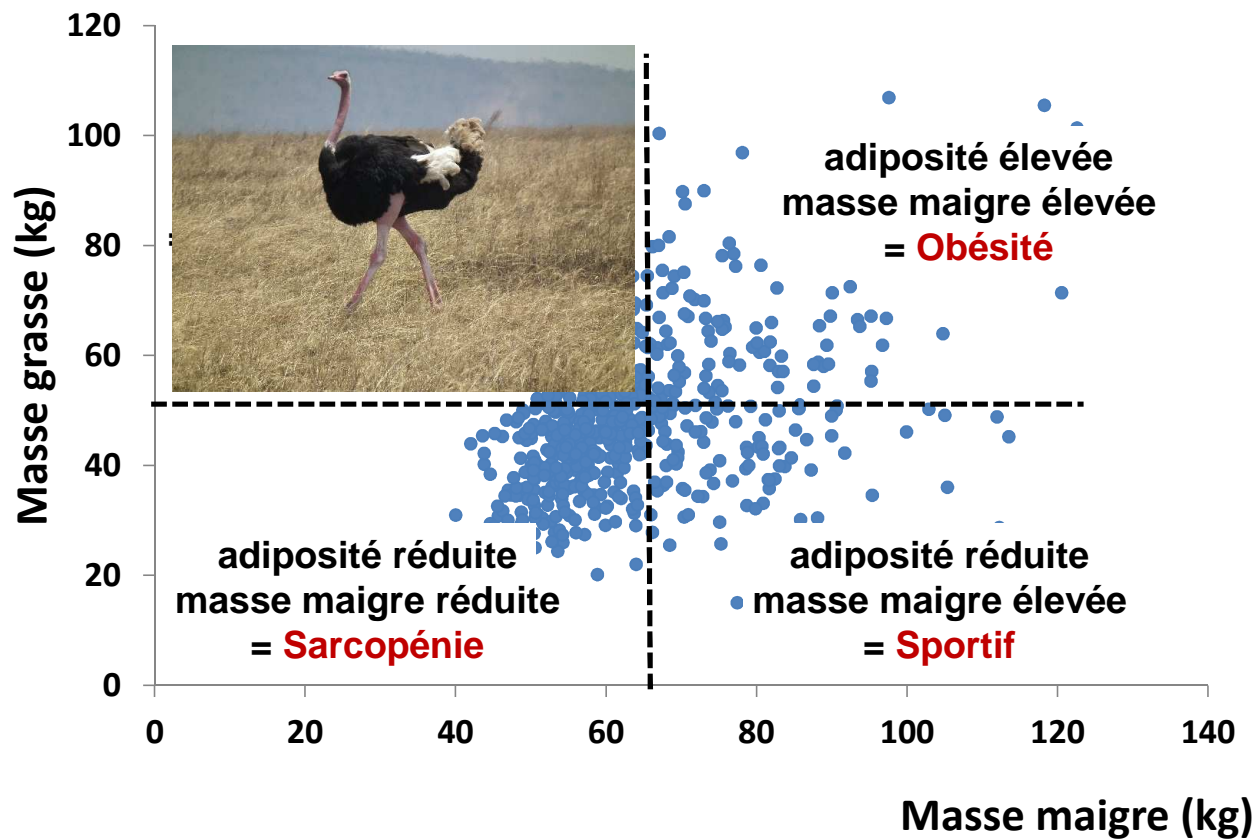
**Masse muscle
Identique
(MG ≠)**

**Masse grasse
Identique
(MM ≠)**

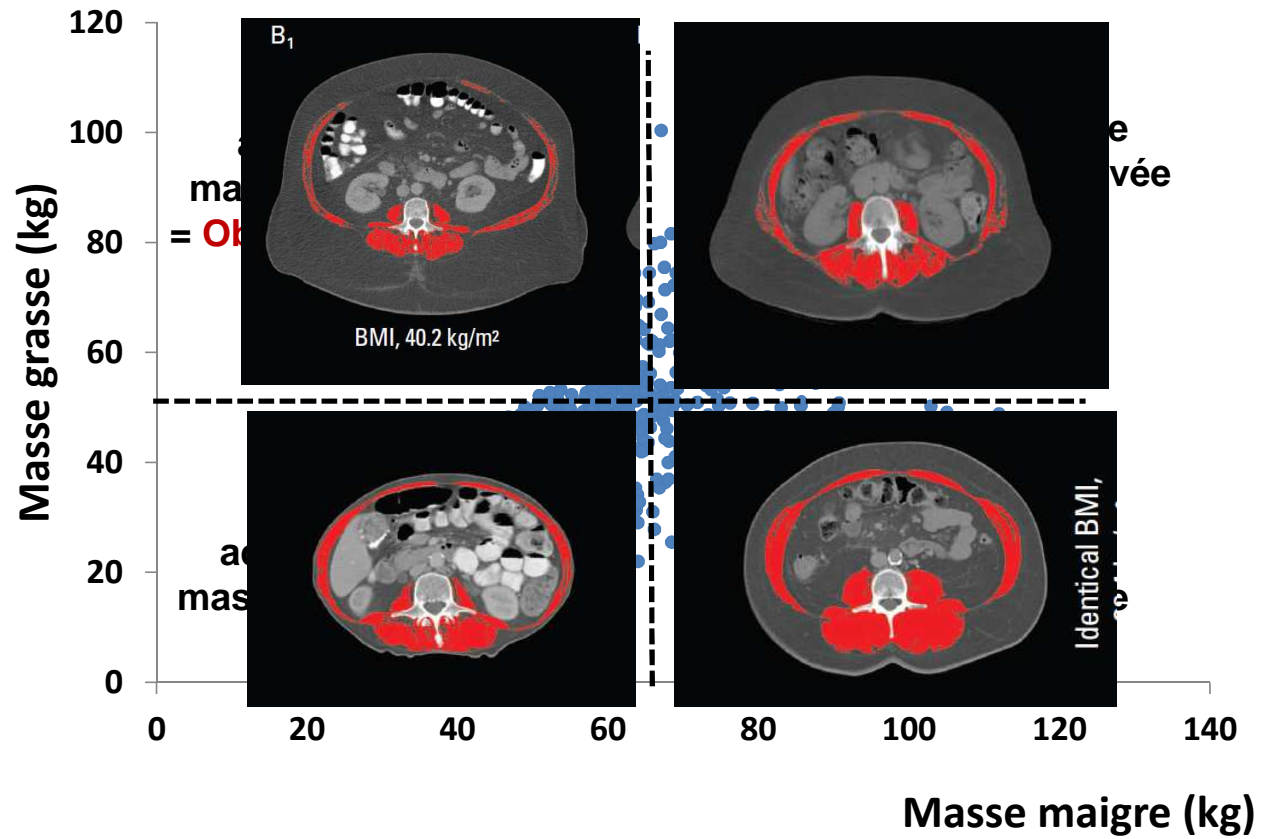
Relation entre masse maigre et masse grasse : phénotypes de composition corporelle



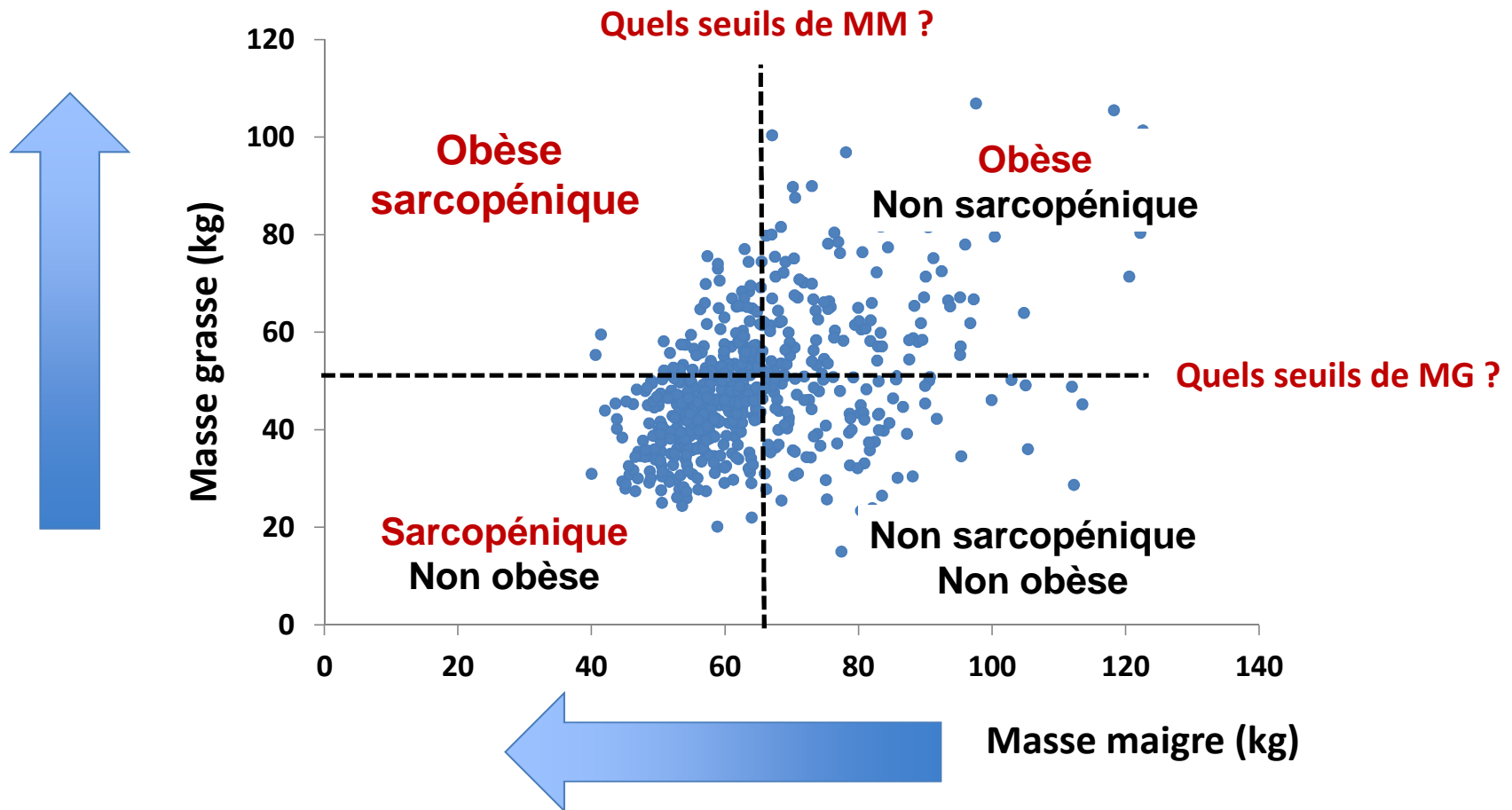
Relation entre masse maigre et masse grasse : phénotypes de composition corporelle



Relation entre masse maigre et masse grasse : phénotypes de composition corporelle

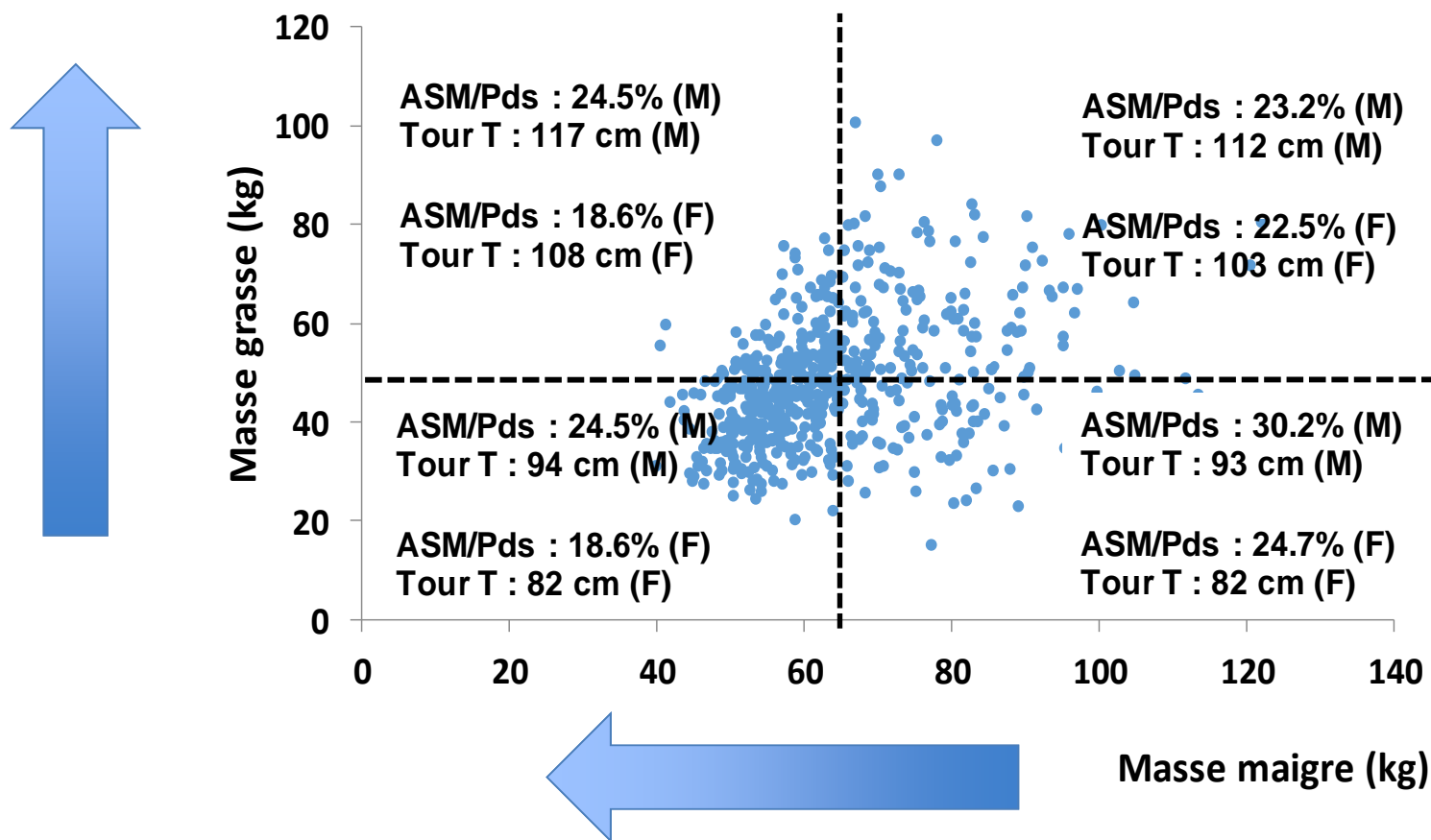


Phénotypes métaboliques des patients obèses sarcopéniques et sarcopéniques non obèses ?



Phénotypes métaboliques des patients obèses sarcopéniques et sarcopéniques non obèses

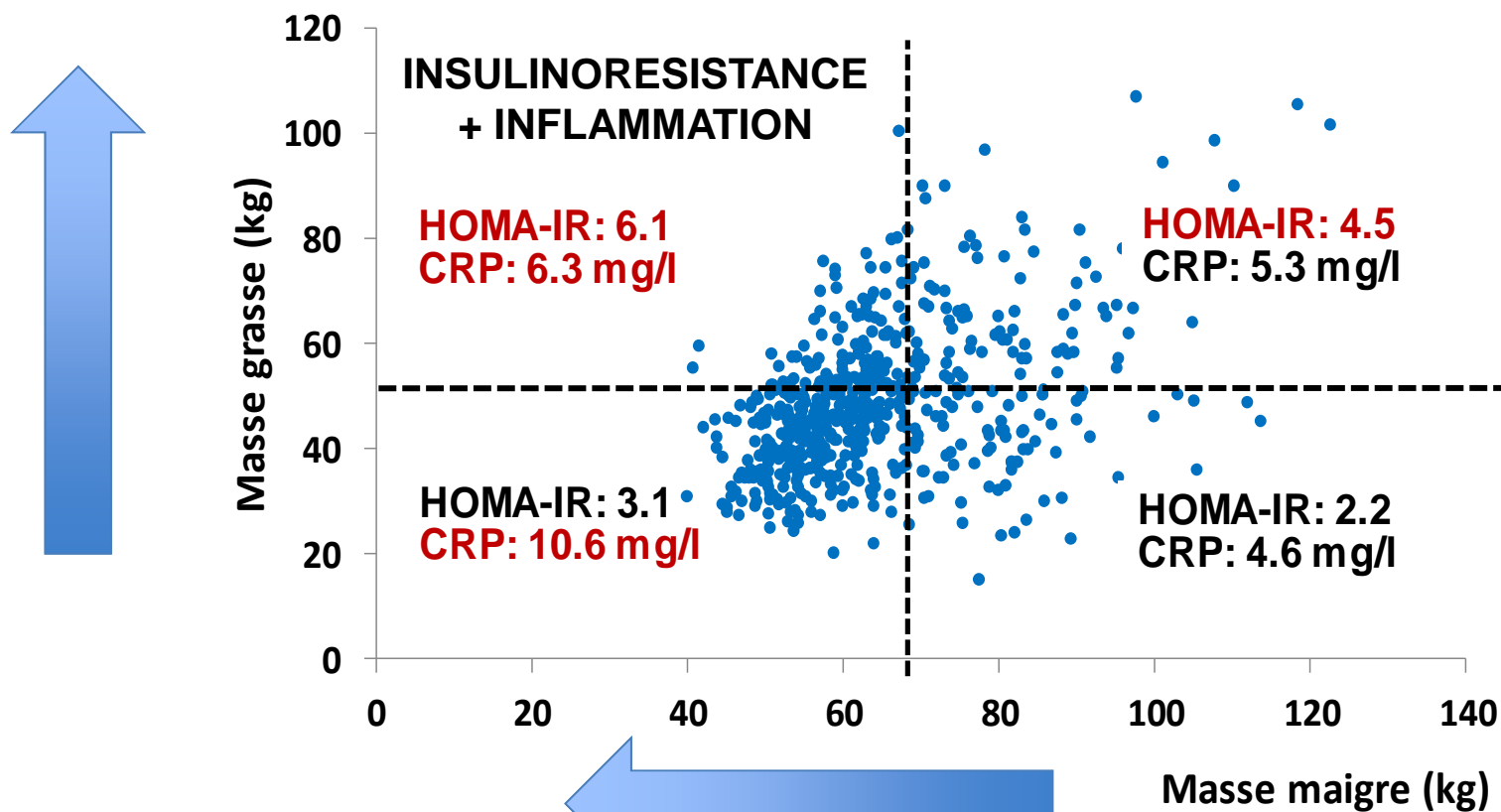
2287 sujets âgés 60 et + (56% femmes)



Levine ME, Obesity 2012

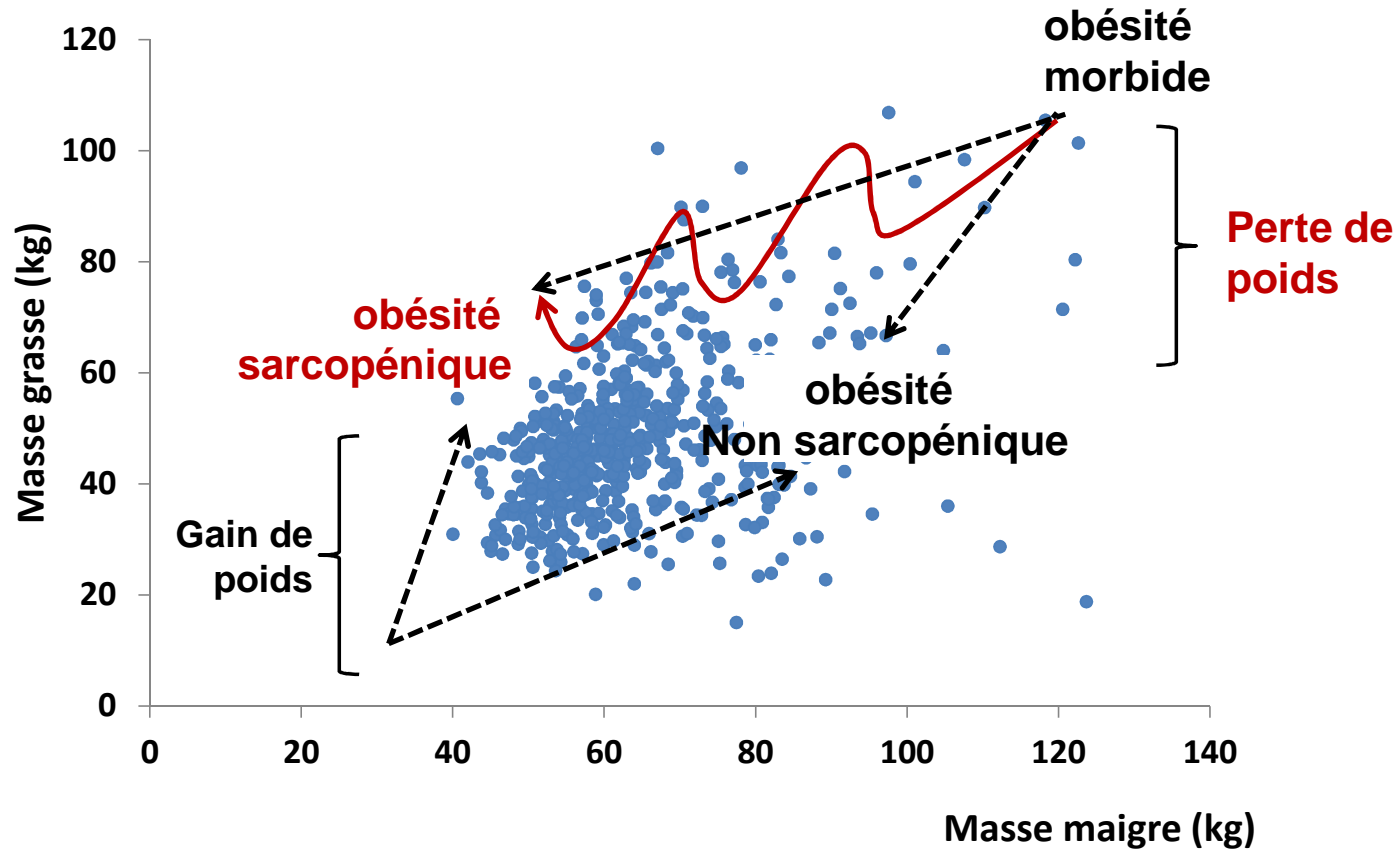
Phénotypes métaboliques des patients obèses sarcopéniques et sarcopéniques non obèses

2287 sujets âgés 60 et + (56% femmes)



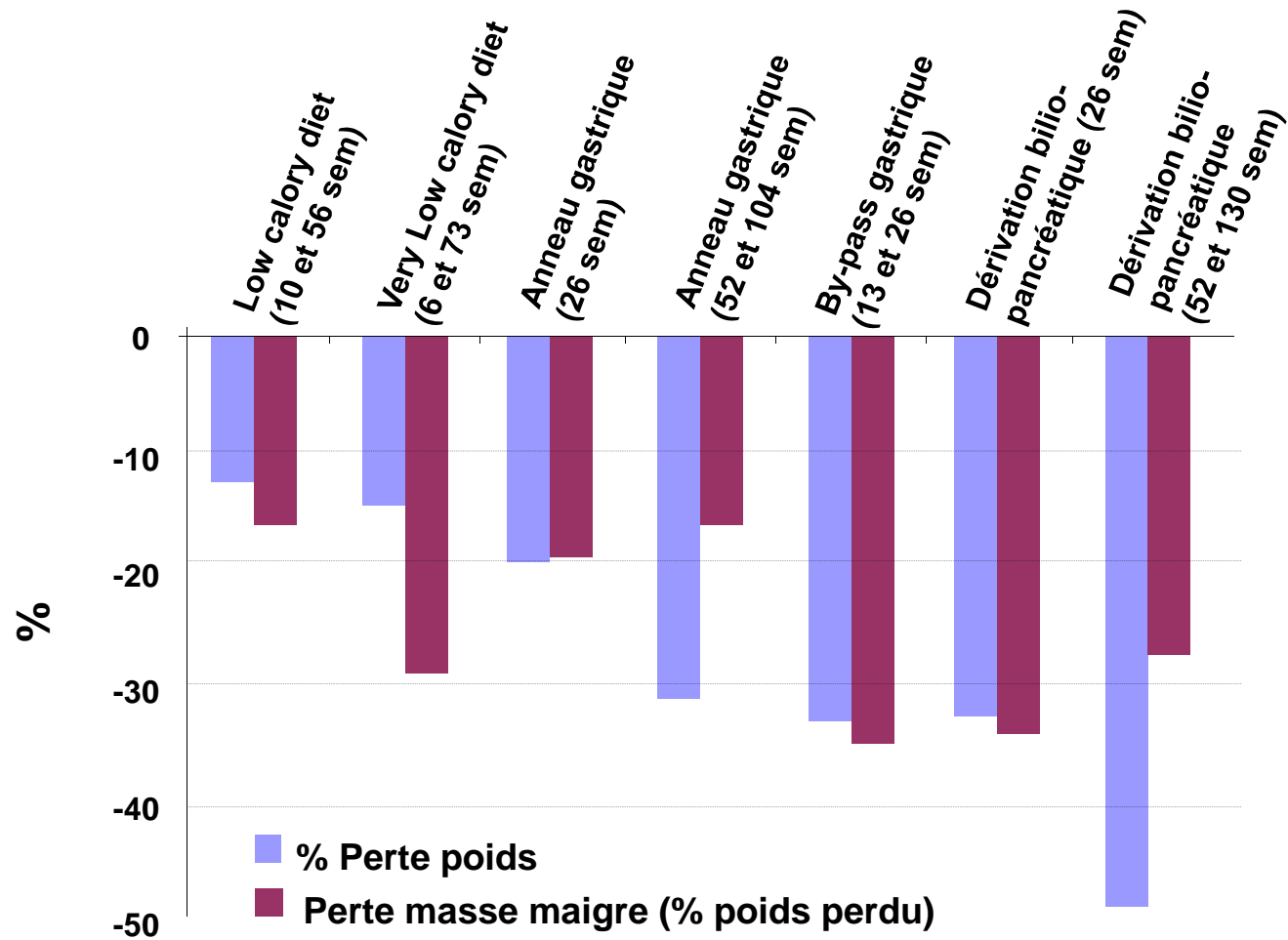
Levine ME, Obesity 2012

Hypothèses de scénario métaboliques à partir de 2 trajectoires corporelles



Comment prédire la trajectoire corporelle ?

Perte de masse maigre après diète ou chirurgie bariatrique

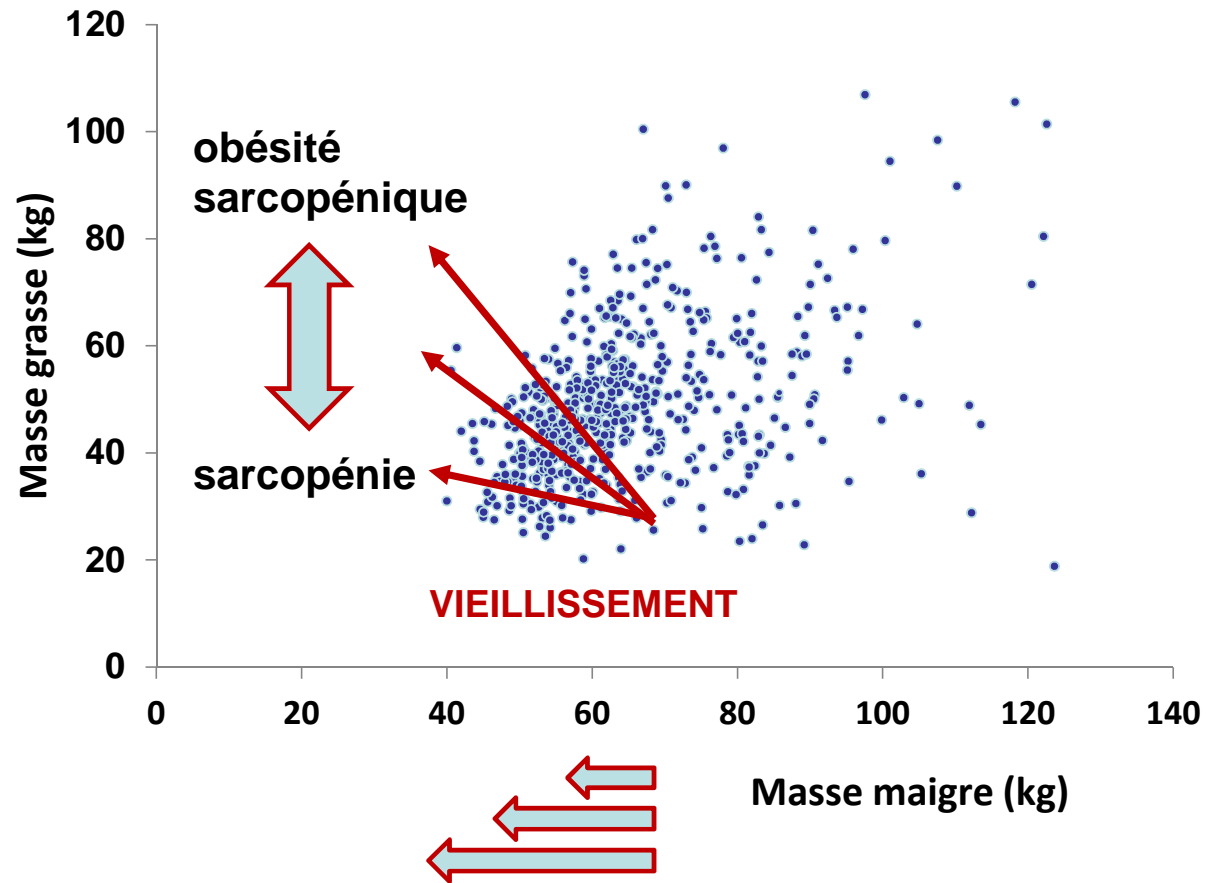


Facteurs de variabilité de la perte qualitative adipo-musculaire lors de la perte de poids

- **Vitesse de perte**
- **Composition alimentaire en macronutriments**
- **Activité physique**
- **Immobilisation**
- **Génétique**
- **Ménopause**
- **Fonctions endocrines**
- **Désordres inflammatoires**
- **Traitements pharmacologiques**

Nécessité d'élaborer des modèles de trajectoires corporelles permettant de définir les changements corporels et la capacité d'interventions spécifiques à modifier ces changements

Scénario de trajectoire corporelle lors du vieillissement : questions de définition...





THE EUROPEAN
SOCIETY FOR
CLINICAL
NUTRITION AND
METABOLISM

REPORT

Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis

Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People

– Réduction **masse musculaire** (IMM)

- Femmes $< 5,67 \text{ kg/m}^2$ (MM appendiculaire/ T^2)
- Hommes $< 7,25 \text{ kg/m}^2$



+ un des 2 critères :

- **force** musculaire diminuée (*force de préhension*)
- **performance** physique diminuée (*vitesse de marche*)



Adaptation au sujet obèse sarcopénique ?

Cruz-Jentoft AJ, Age & Ageing 2010

Obésité

Sarcopénie

- **Excès de masse grasse**

ayant des conséquences
néfastes pour la santé

- **Perte de masse et de
fonction musculaire**

avec des conséquences
néfastes pour la santé

Obésité sarcopénique

Prévalence ?

Diagnostic ?

Pronostic ?

Traitement ?

- **IMC ≥ 30**

- modérée (≥ 30)
- sévère (≥ 35)
- massive (≥ 40)

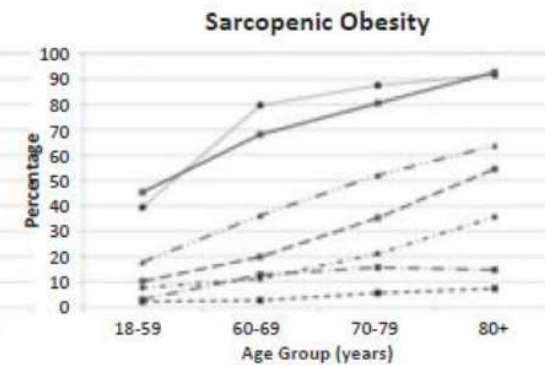
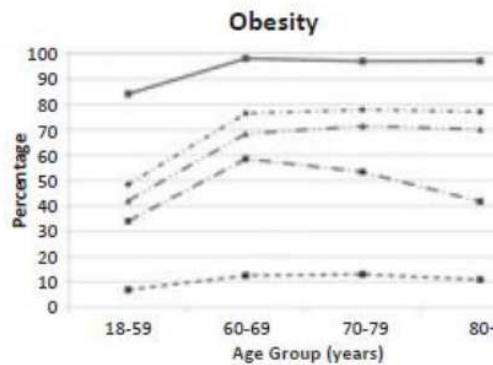
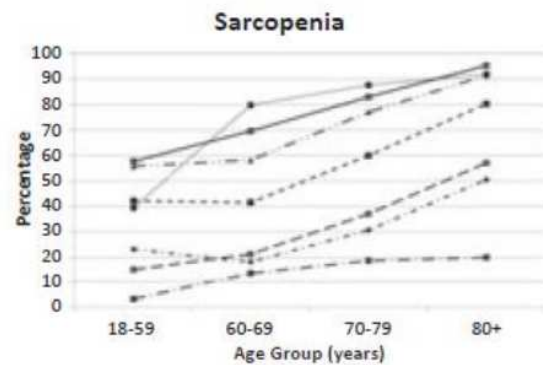
27 kg/m² (F)

27,25 kg/m² (H)

NHANES Cohorte > 60 ans
5000 sujets

Batsis JA, J Am Geriatr Soc 2013

Males

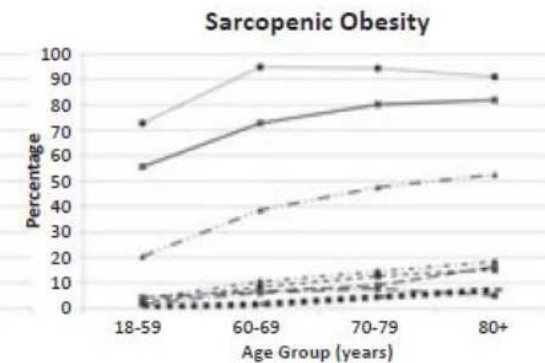
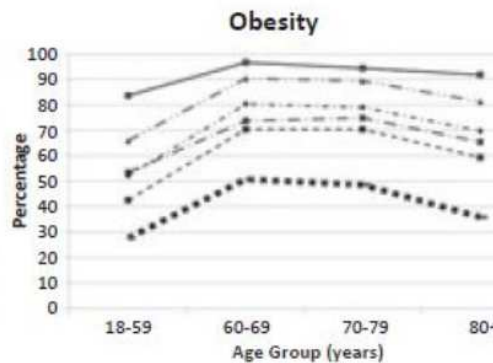
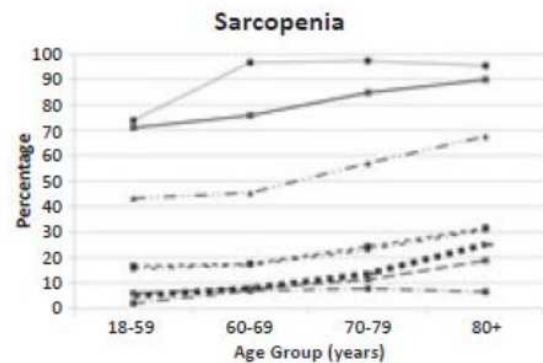


Hommes 4,4% à 84%

et femmes : 3.6% à 94.0% suivant définition

A partir de 8 définitions

Females



Baumgartner
 Davison
 Bouchard
 Levine
 Kim 1
 Kim 2
 Kim 3
 Zoico

Critère de force et de masse musculaire prédictif d'une atteinte fonctionnelle

Table 3. Recommendations for Cutpoints for Weakness and Low Lean Mass in Men and Women

Cutpoint	Men	Women
Weakness		
Recommended: grip strength (GSMAX)	<26 kg	<16 kg
Alternate: grip strength adjusted for BMI (<u>GSMAX_{BMI}</u>)	<1.0	<0.56
Appendicular lean body mass		
Recommended: ALM adjusted for BMI (<u>ALM_{BMI}</u>)	<0.789	<0.512
Alternate: ALM	<19.75 kg	<15.02 kg

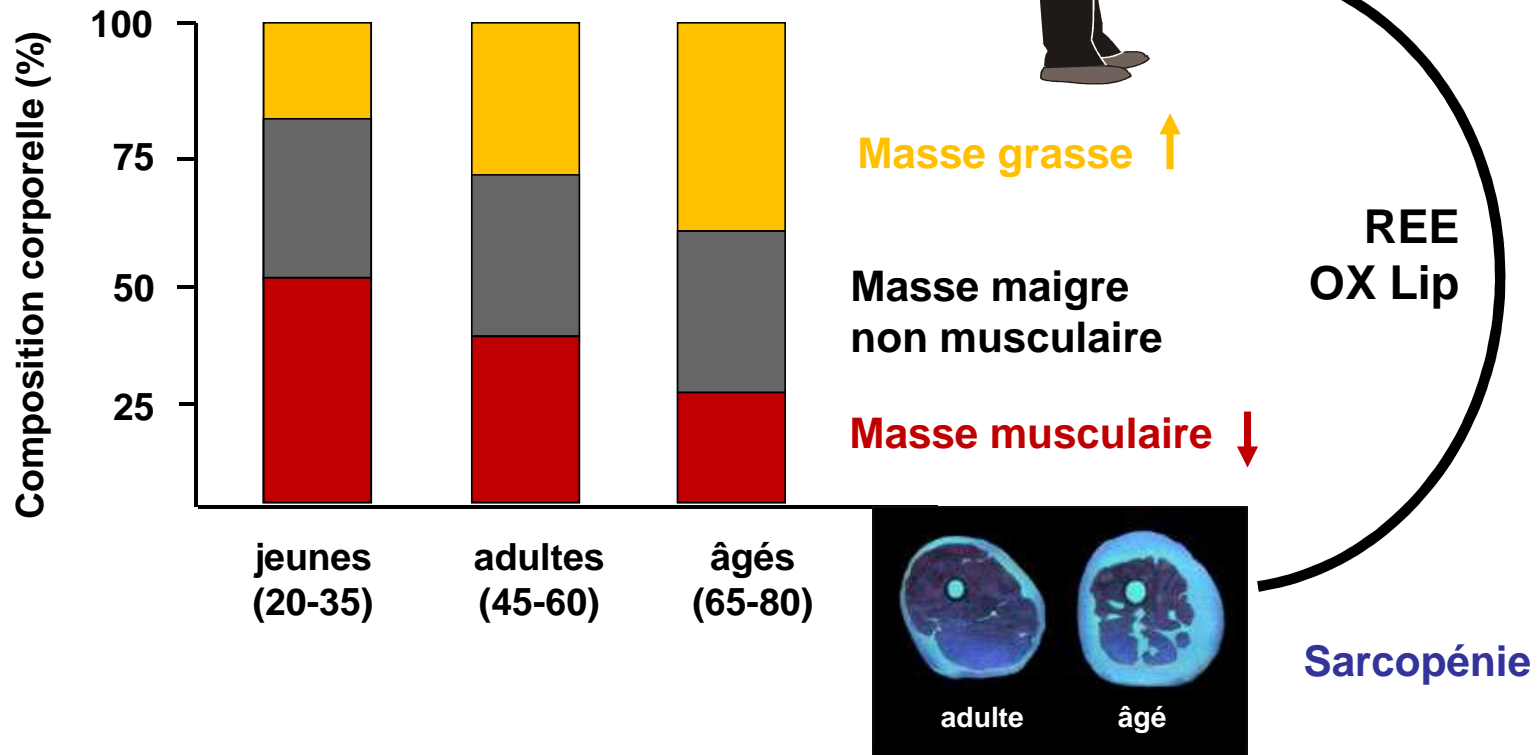
Notes: ALM = appendicular lean mass; BMI = body mass index.

Studenski S, The FNIH Sarcopenia Project, J Gerontol 2014

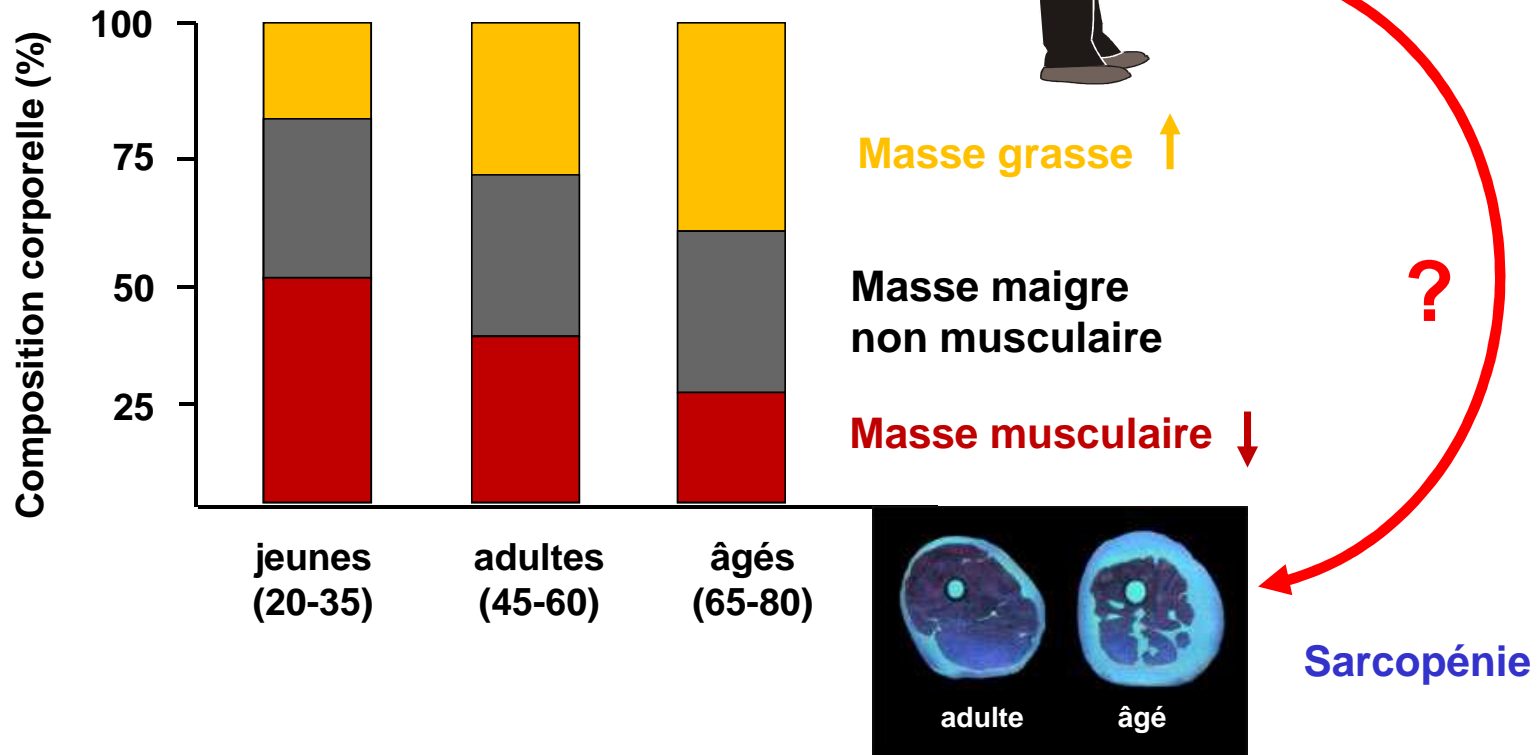
Obésité sarcopénique

- De nouveaux phénotypes corporels
- **Impact fonctionnel et clinique**
- Lipotoxicité : nouveau frein anabolique

Modification de la composition corporelle



Modification de la composition corporelle



26 F, 75 ans, 2 ans suivi

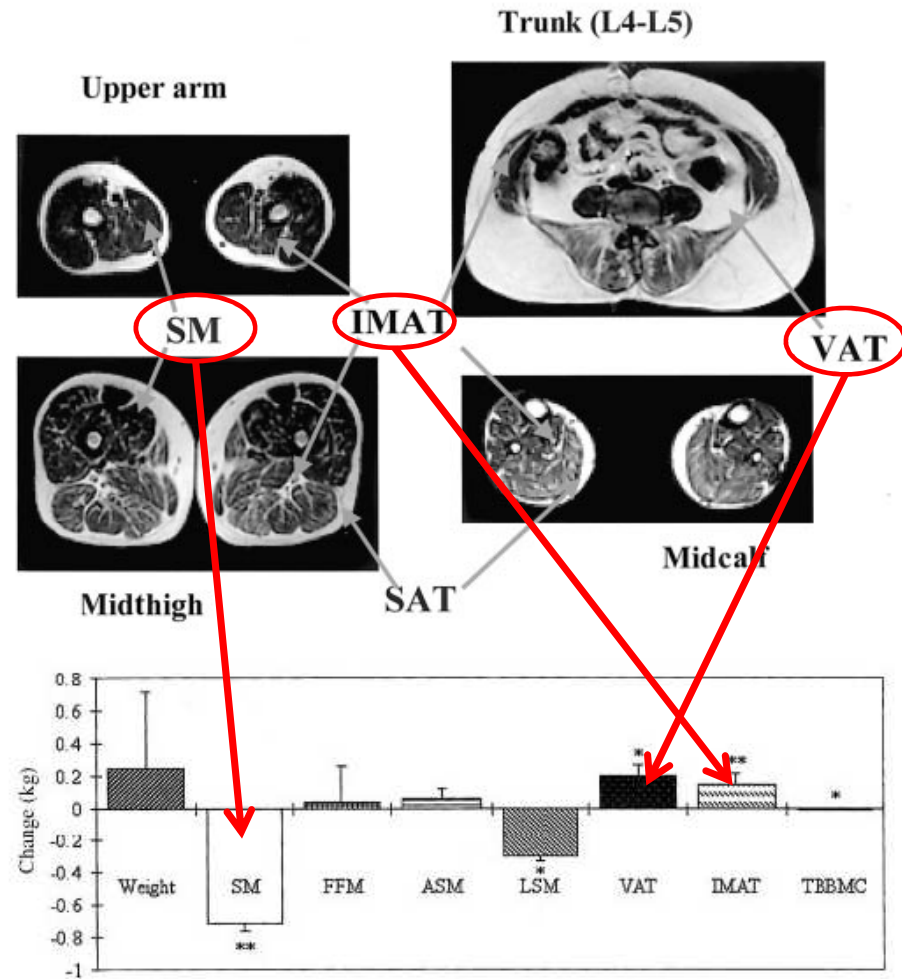
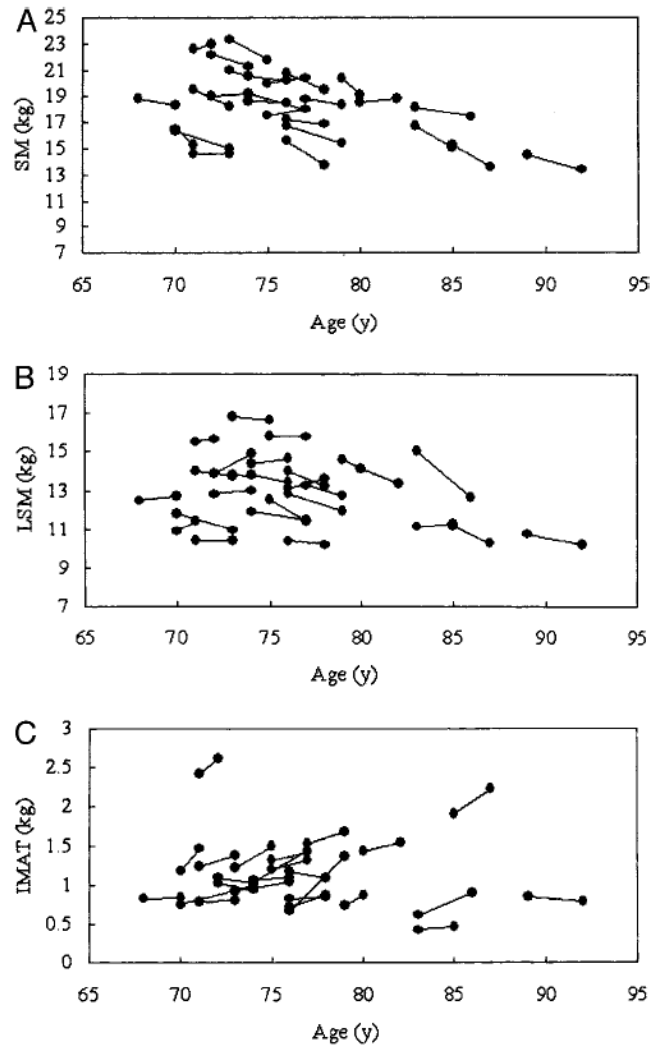
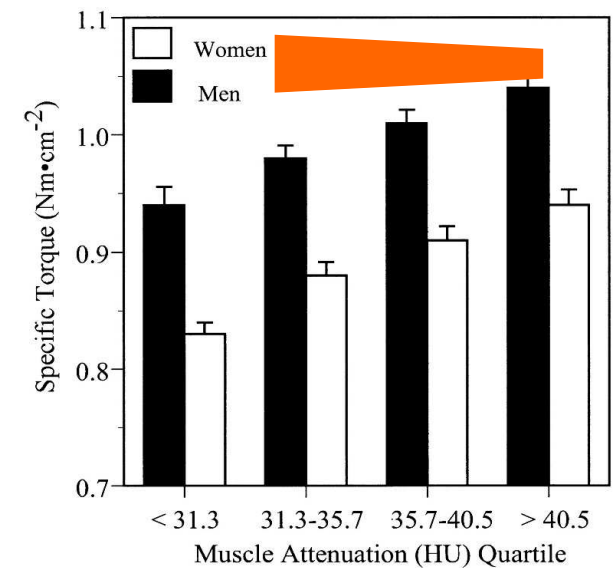
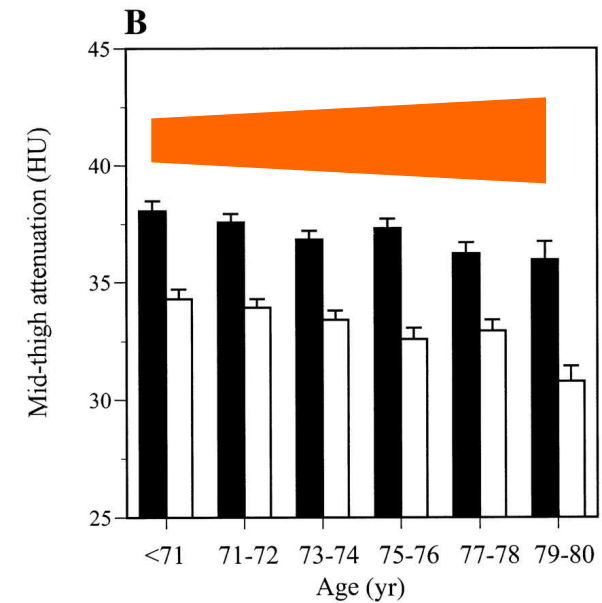
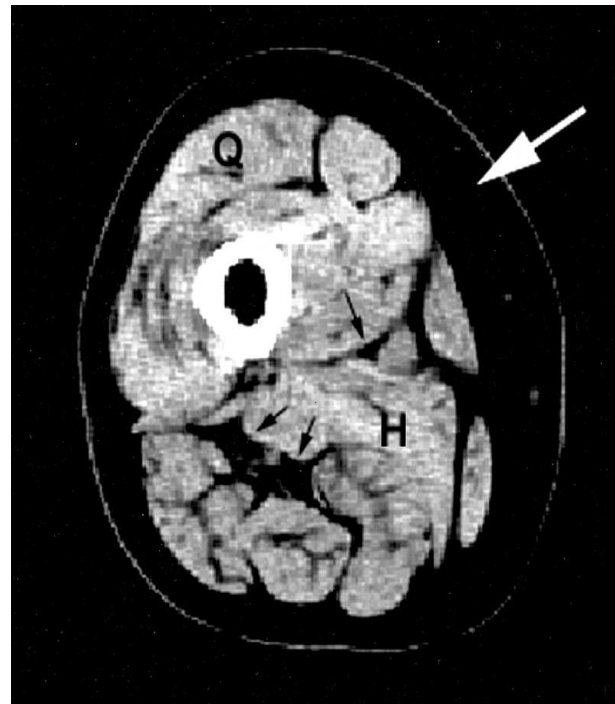


FIGURE 3. Mean (\pm SE) changes over the study period in body-weight and body-composition components. SM, skeletal muscle; FFM, fat-free mass; ASM, arm skeletal muscle; LSM, leg skeletal muscle; VAT, visceral adipose tissue; IMAT, intermuscular adipose tissue; TBBMC, total-body bone mineral content. * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$.

Song MY, Am J Clin Nutr 2004

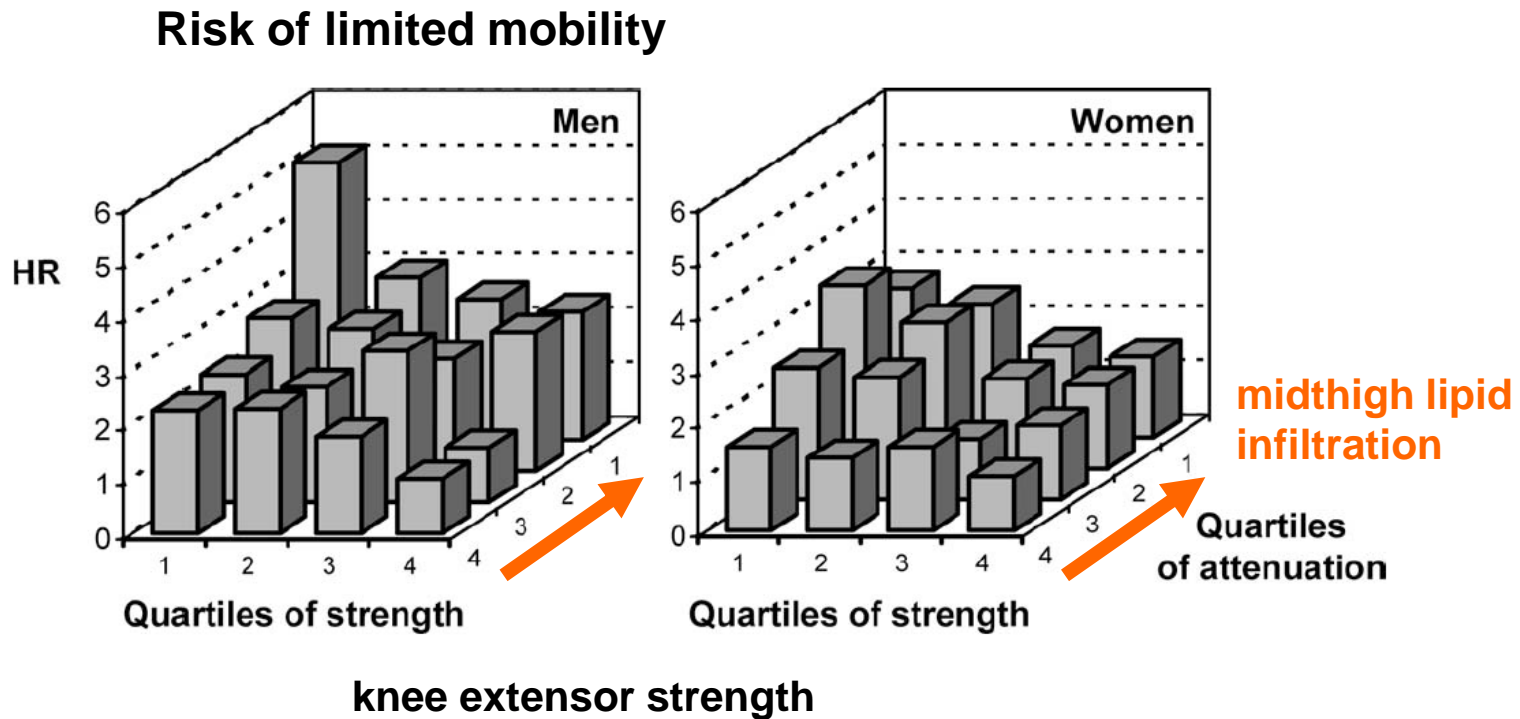
Relationship between muscle lipid and strength

- Muscle attenuation assessed by CT
- Lower attenuation = **increased muscle lipid content**



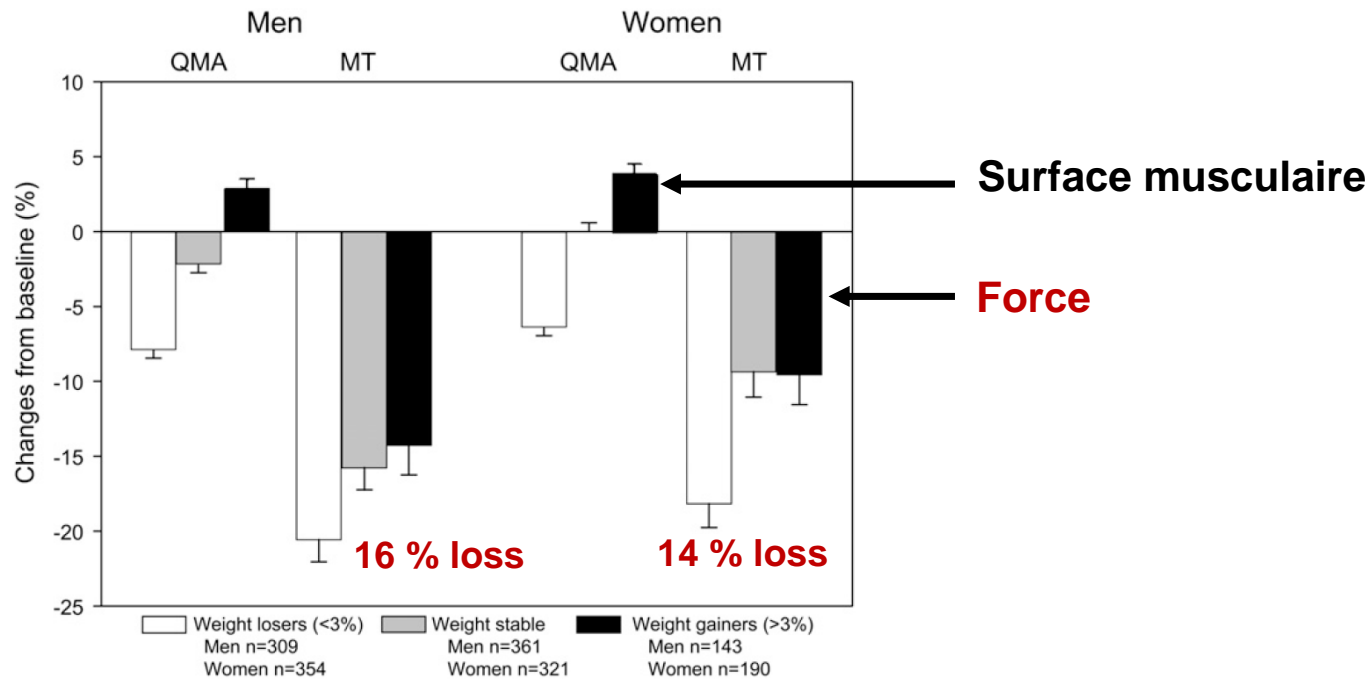
Goodpaster et al JAP 90:2157-65;2001

Risk of limited mobility according to gender, strength, muscle lipid infiltration



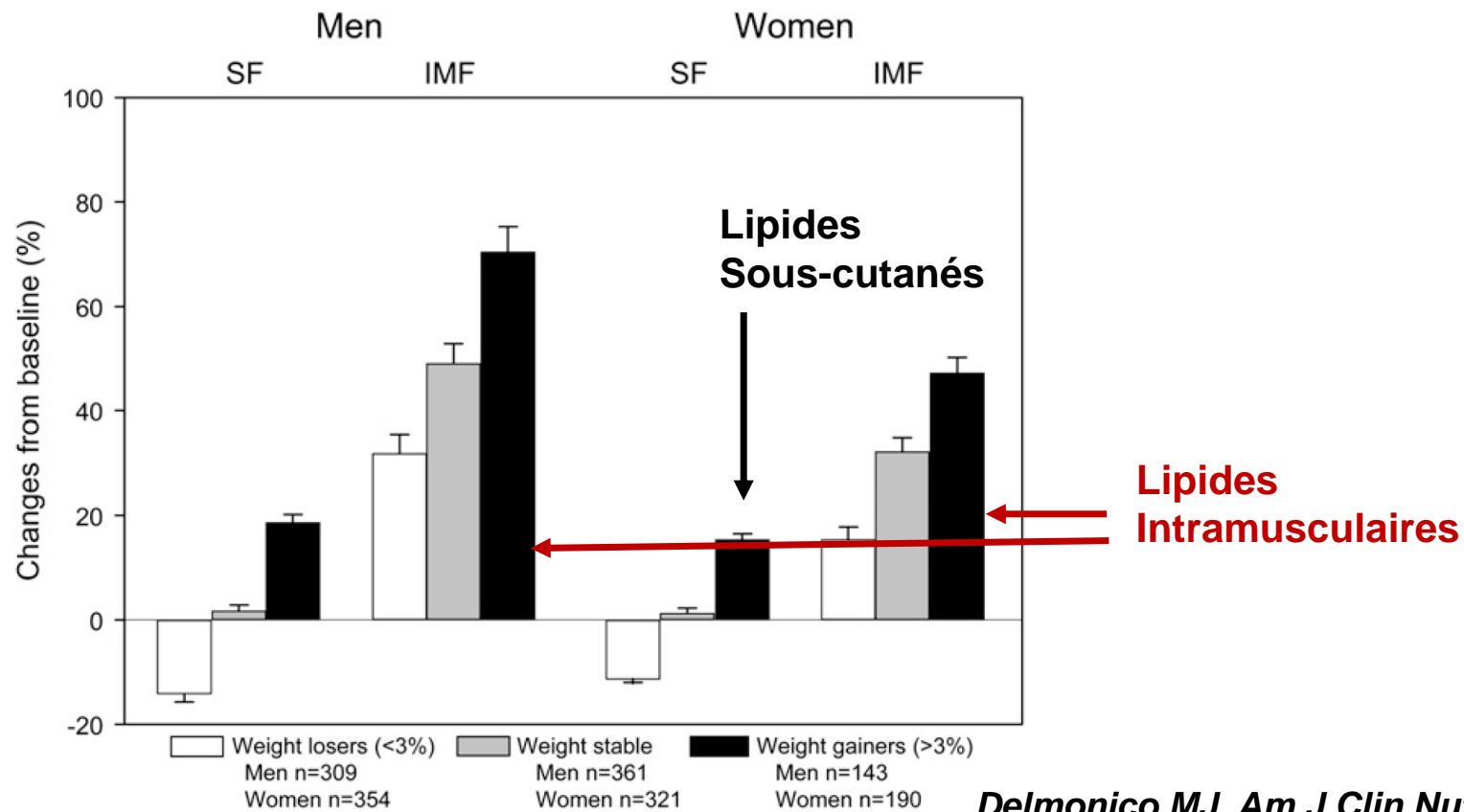
Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration¹⁻³

- **5 y follow up**
- **Health, ABC study cohort (n = 1678)**
- **Midthigh muscle, subcutaneous fat (SF), and intermuscular fat (IMF)**
- **CSAs and leg muscle torque (MT) and MQ (MT/quadriceps CSA)**



Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration¹⁻³

- **Loss of leg MT is greater than muscle CSA loss**
- **Aging : increase in IMF regardless of changes in weight or SF**



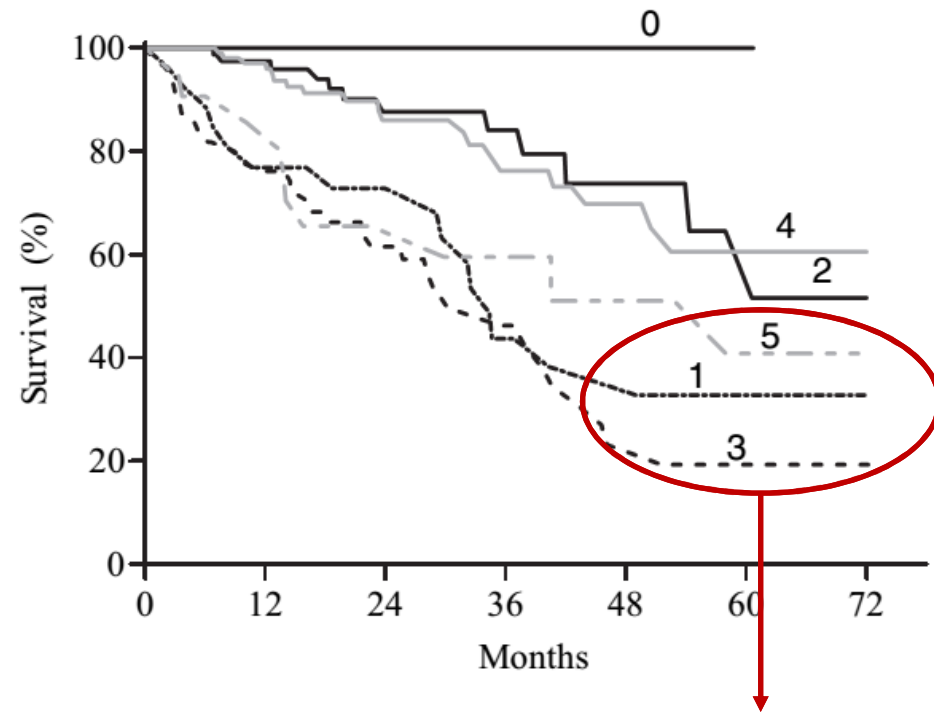
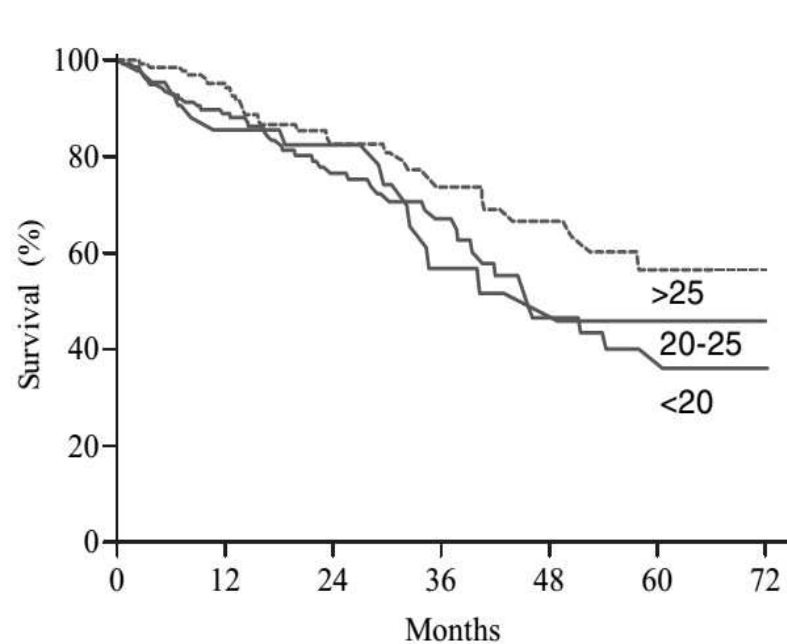
Performance physique chez des femmes obèses sarcopéniques (EPIDOS study)

Associations between purely sarcopenic, purely obese, or sarcopenic-obese subjects and self-reported difficulties with physical function¹

Physical function difficulty	Purely sarcopenic ² (<i>n</i> = 90)		Purely obese ³ (<i>n</i> = 435)		Sarcopenic-obese (<i>n</i> = 36)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Walking (<i>n</i> = 1252)	1.32	0.73, 2.38	1.38	0.97, 1.98	1.35	0.58, 3.17
Climbing stairs (<i>n</i> = 1258)	1.47	0.86, 2.51	1.79	1.28, 2.50	3.60	1.68, 7.74
Going down stairs (<i>n</i> = 1252)	0.98	0.54, 1.79	1.54	1.09, 2.18	3.35	1.59, 7.08
Rising from a chair or bed (<i>n</i> = 1259)	0.46	0.23, 0.93	1.09	0.76, 1.57	1.32	0.58, 3.01
Picking up object from floor (<i>n</i> = 1259)	1.12	0.63, 2.00	1.44	1.02, 2.02	1.99	0.91, 4.34
Lifting heavy objects or reaching an object (<i>n</i> = 1252)	1.03	0.61, 1.74	1.77	1.27, 2.46	1.92	0.89, 4.10
Moving difficulties (<i>n</i> = 1258) ⁴	1.10	0.60, 1.99	1.75	1.22, 2.51	2.54	1.12, 5.75

Rolland Y, Am J Clin Nutr 2009

Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality¹⁻³

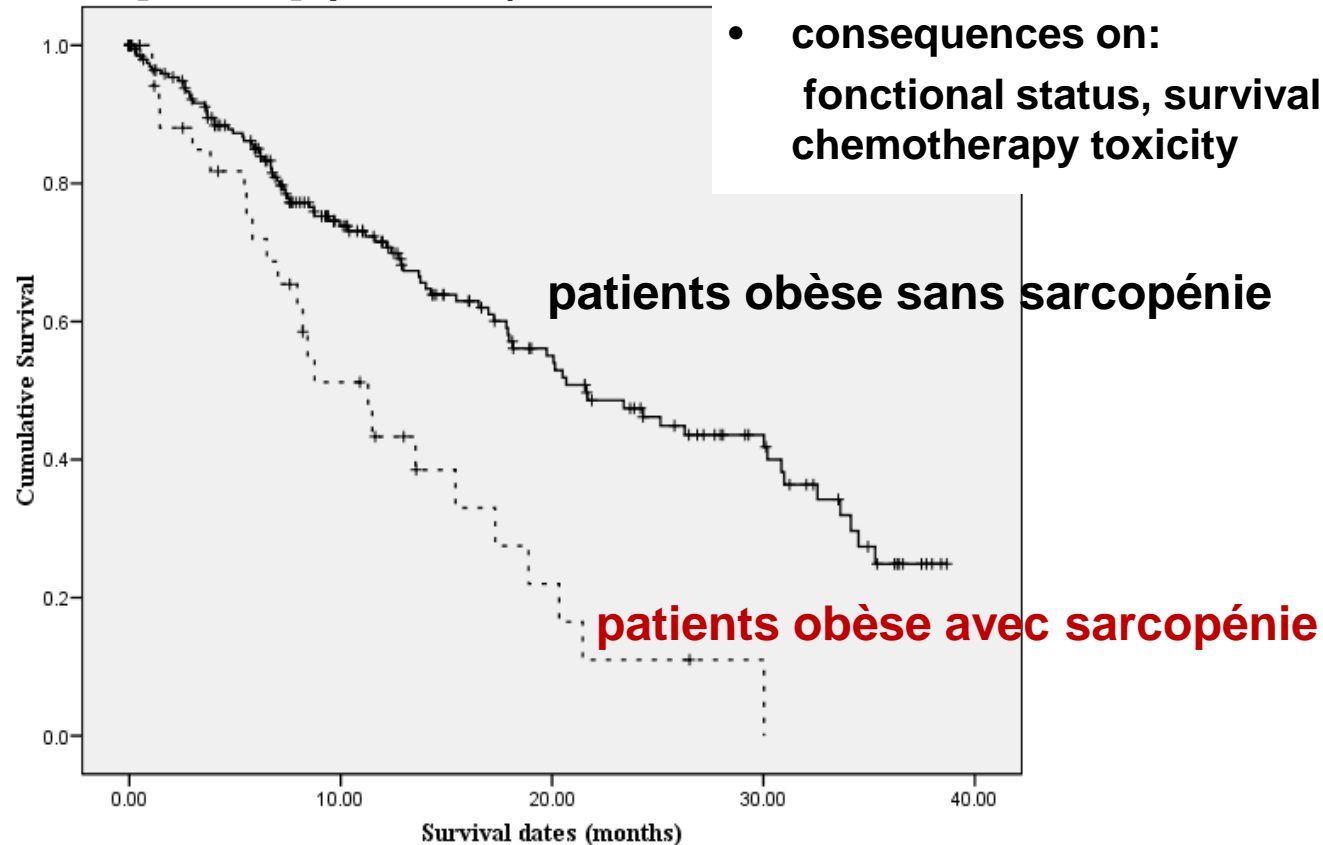


Avec signes de malnutrition

Honda H, Am J Clin Nutr 2007

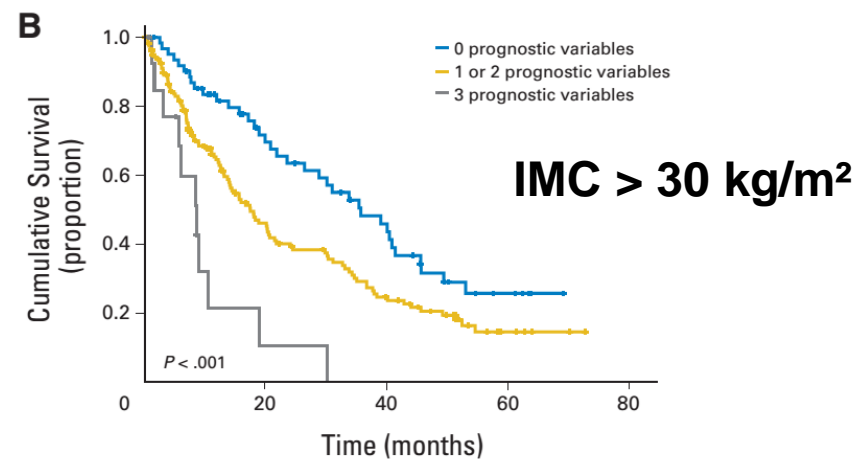
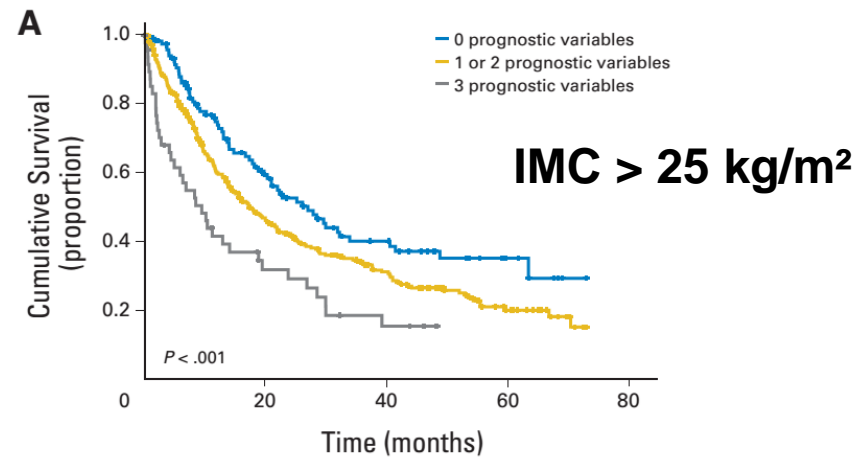
L'obésité sarcopénique est un facteur prédictif indépendant de mortalité
(HR 4.2 [2.4–7.2], $p < 0,0001$)

- 325 obese patients with lung or GI cancer
- 64 y, BMI 34.3
- 15% sarcopenic (CT scan)
- consequences on:
functional status, survival and chemotherapy toxicity



Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index

- Perte de poids > 8%
- Sarcopénie
- Infiltration lipidique musculaire



Martin L, J Clin Oncol 2013

Risques associés à l'obésité sarcopénique

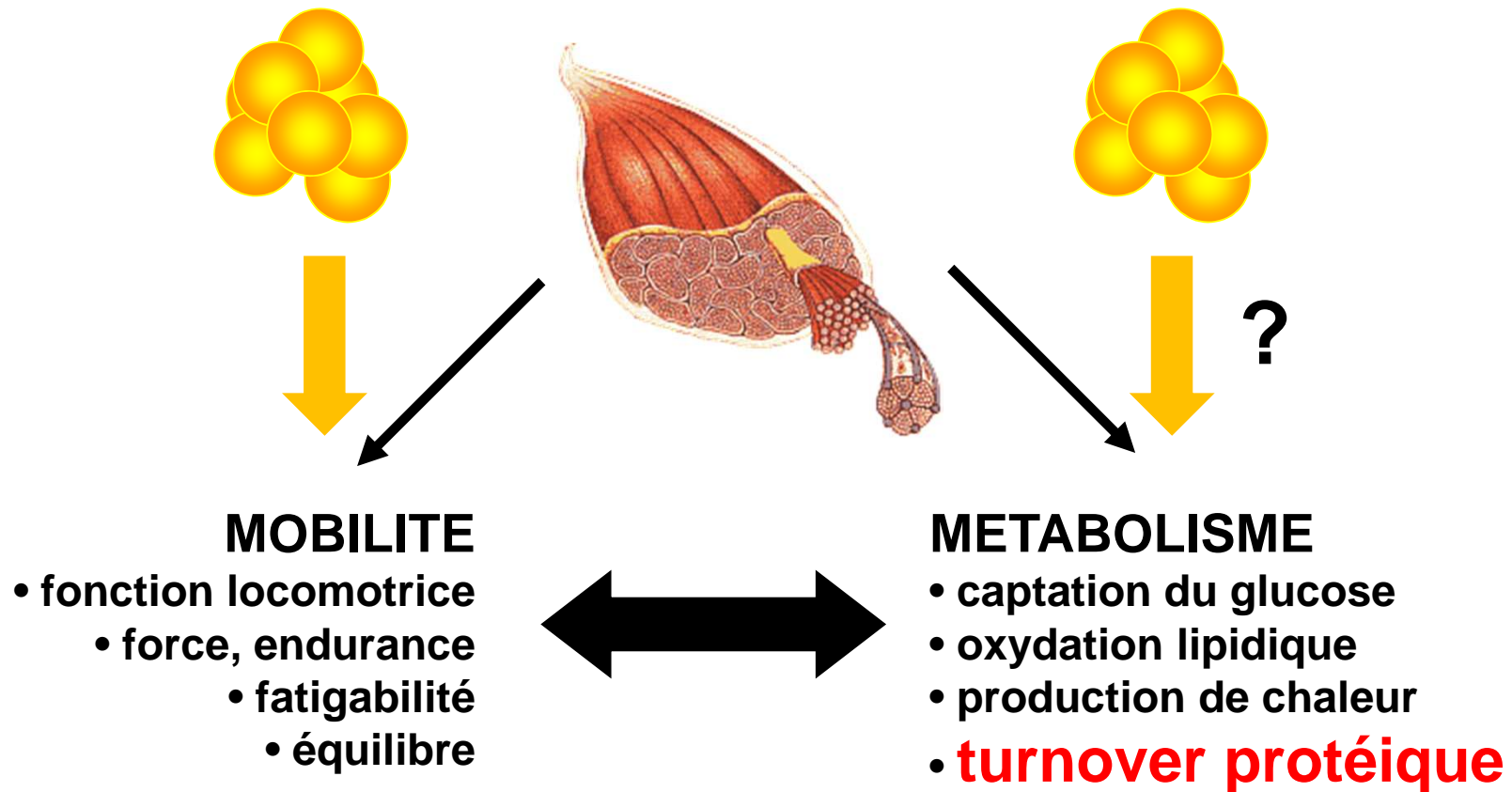
- Risque accru d'évènements cardioVx (*Stephen WC, JNHA 2009*)
- Altération physique cardio-respiratoire (*Oliveira R, Bra J Med Biol Res 2011*)
- Risque de fragilité (*Villareal DT, Obes Res 2004*)
- Mauvaise qualité de vie (*Janssen I, Am J Epidemiol 2004*)
- Durée d'hospitalisation (*Kyle UG, Clin Nutr 2005*)
- Mortalité accrue (*Honda H, Am J Clin Nutr 2007 ; Prado CMM, Lancet Oncol 2008*)

Mais ces associations ne sont pas systématiquement retrouvées du fait de l'hétérogénéité des méthodes de mesures, des critères diagnostiques, de la taille et du type de populations (âge, sexe, ethnie)

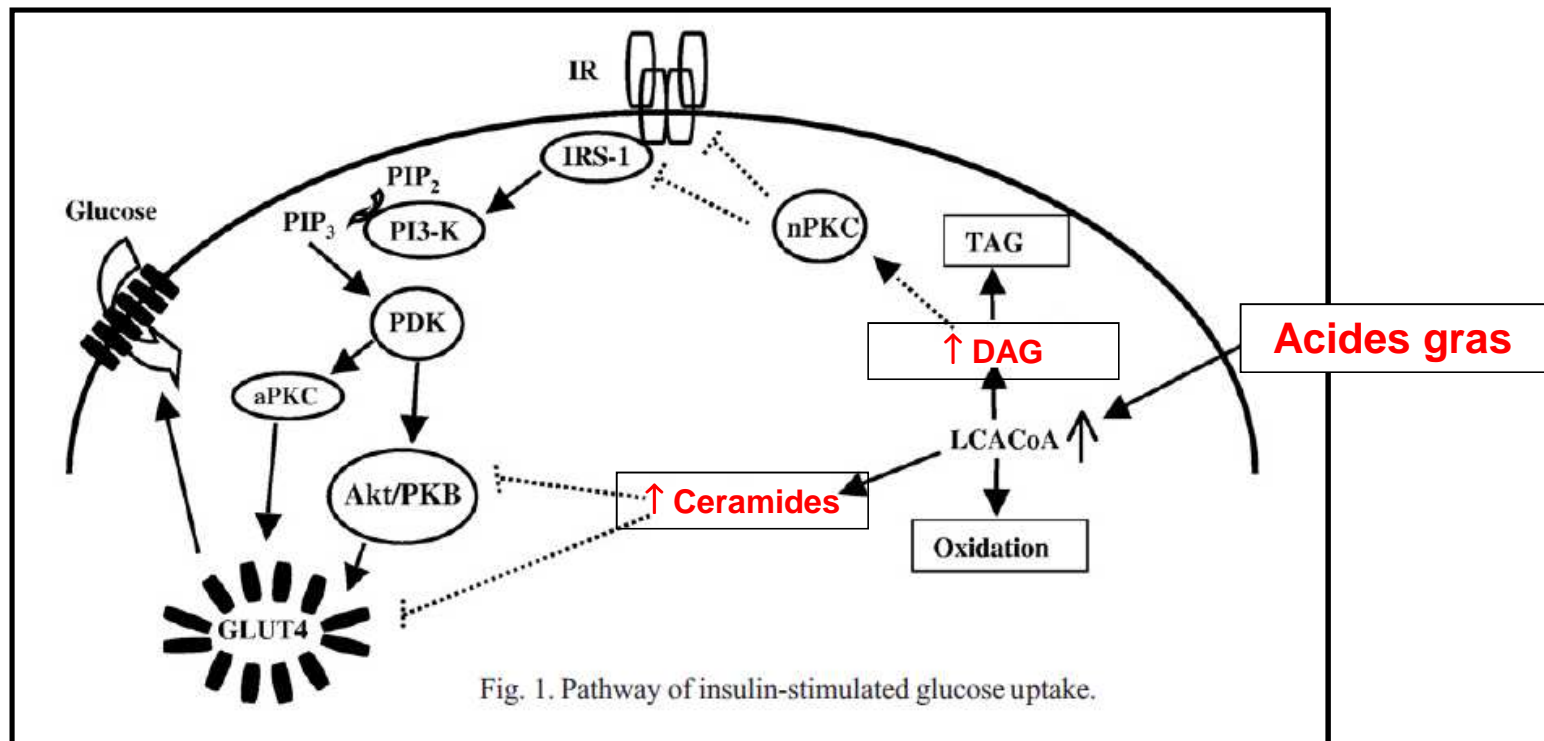
Obésité sarcopénique

- De nouveaux phénotypes corporels
- Impact fonctionnel et clinique
- **Lipotoxicité : nouveau frein anabolique**

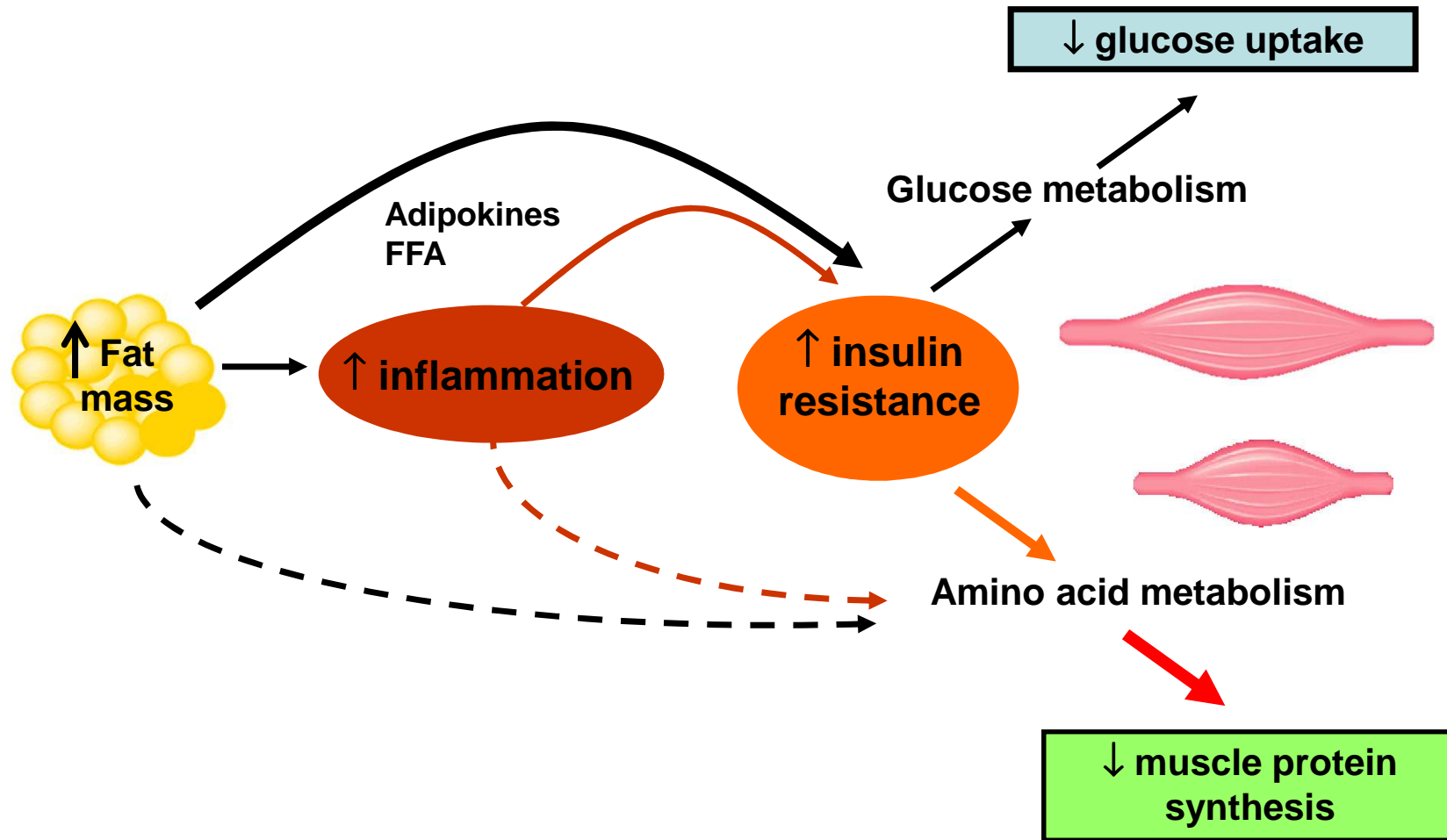
Impact de l'excès lipidique sur le métabolisme du muscle



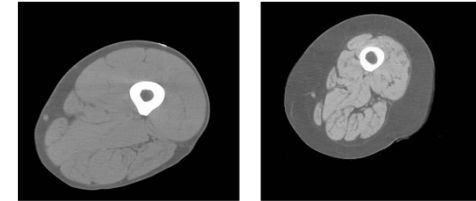
Intramyocellular lipid accumulation impairs insulin signalling



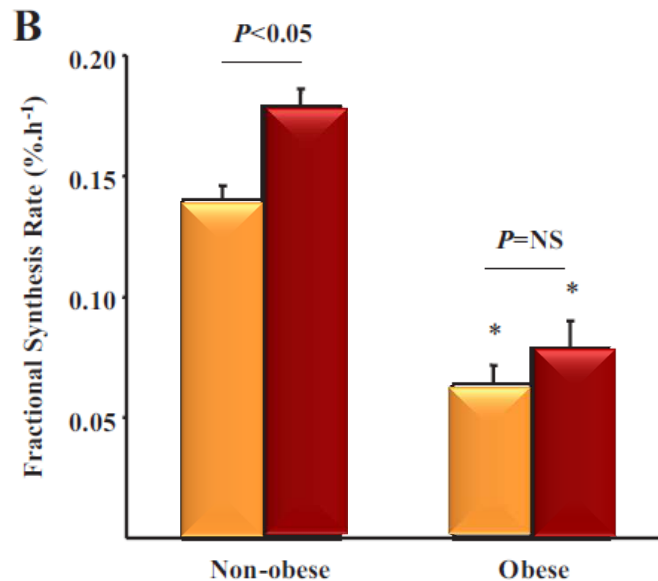
Impact de l'accumulation lipidique sur le métabolisme protéique ?



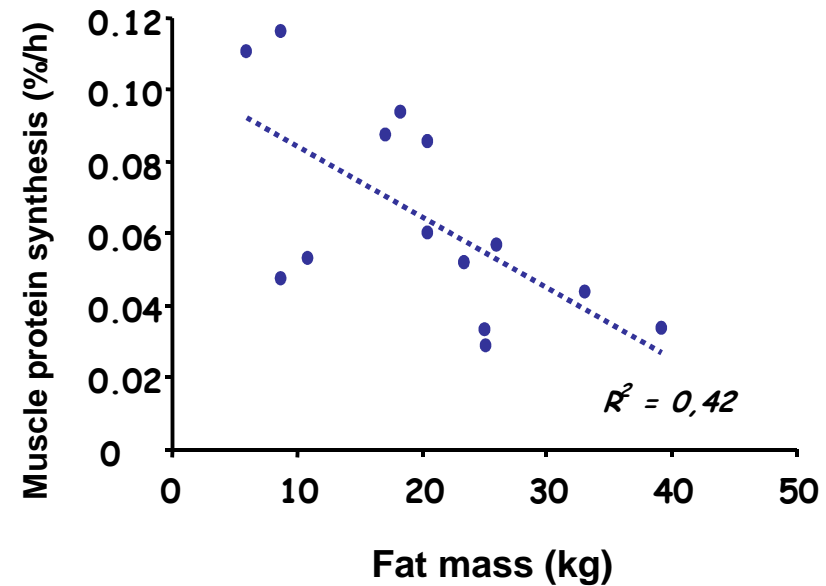
La lipotoxicité, facteur de résistance anabolique musculaire ?



Muscle Mitochondrial Protein synthesis (%/h)



- Postabsorptive
- Insulin clamp

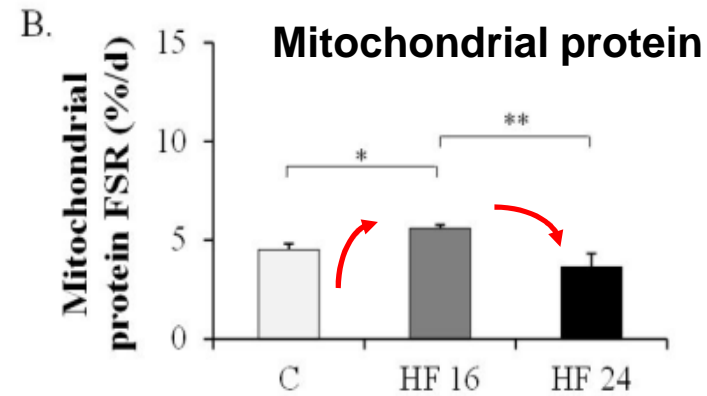
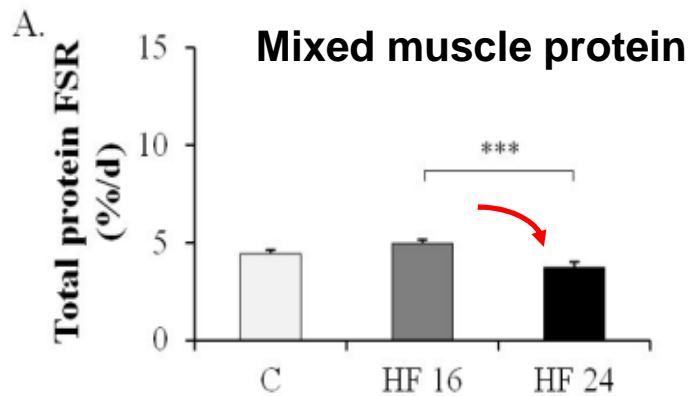
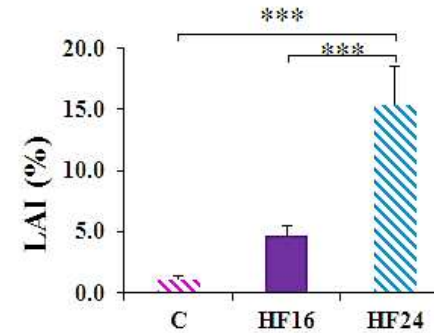
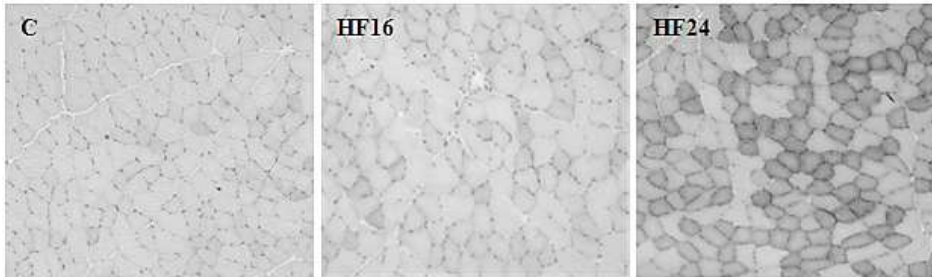


Guillet C, JCEM 2009

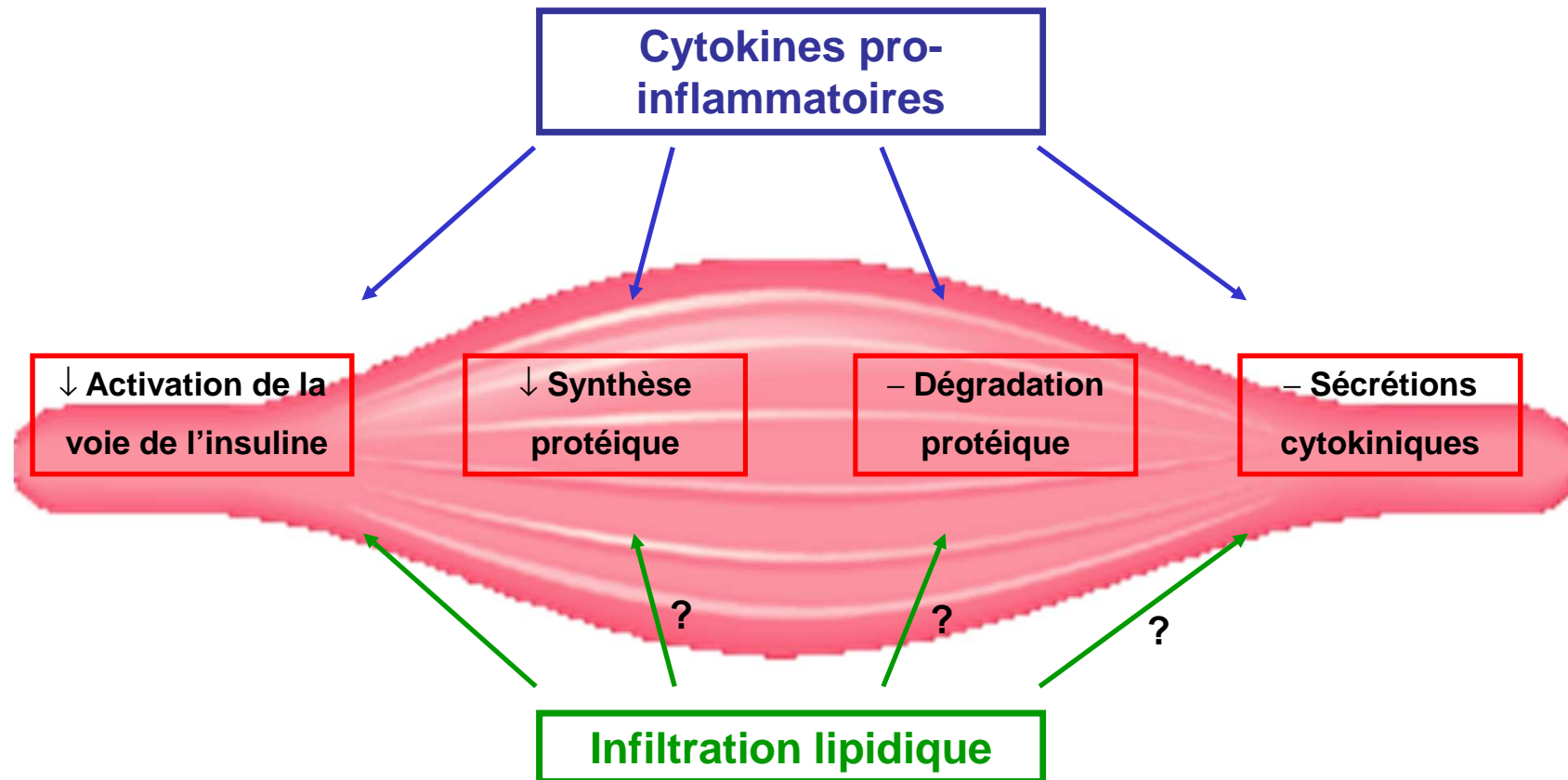
La synthèse protéique serait altérée par l'adiposité ?

Réponse de la synthèse protéique musculaire au régime hyperlipidique

Tibialis anterior

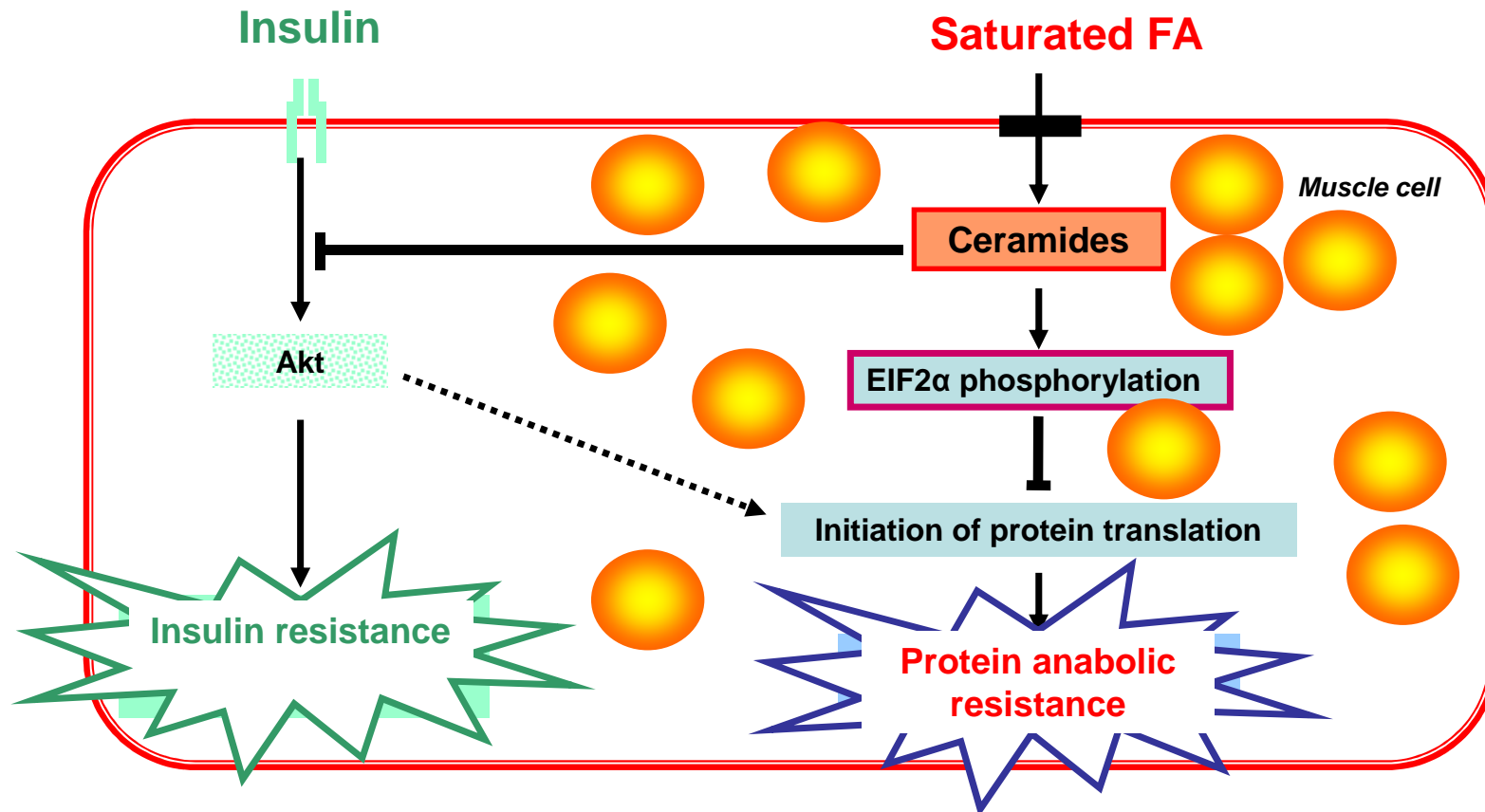


Effets des cytokines pro-inflammatoires et des dérivés lipidiques intracellulaires sur le métabolisme musculaire

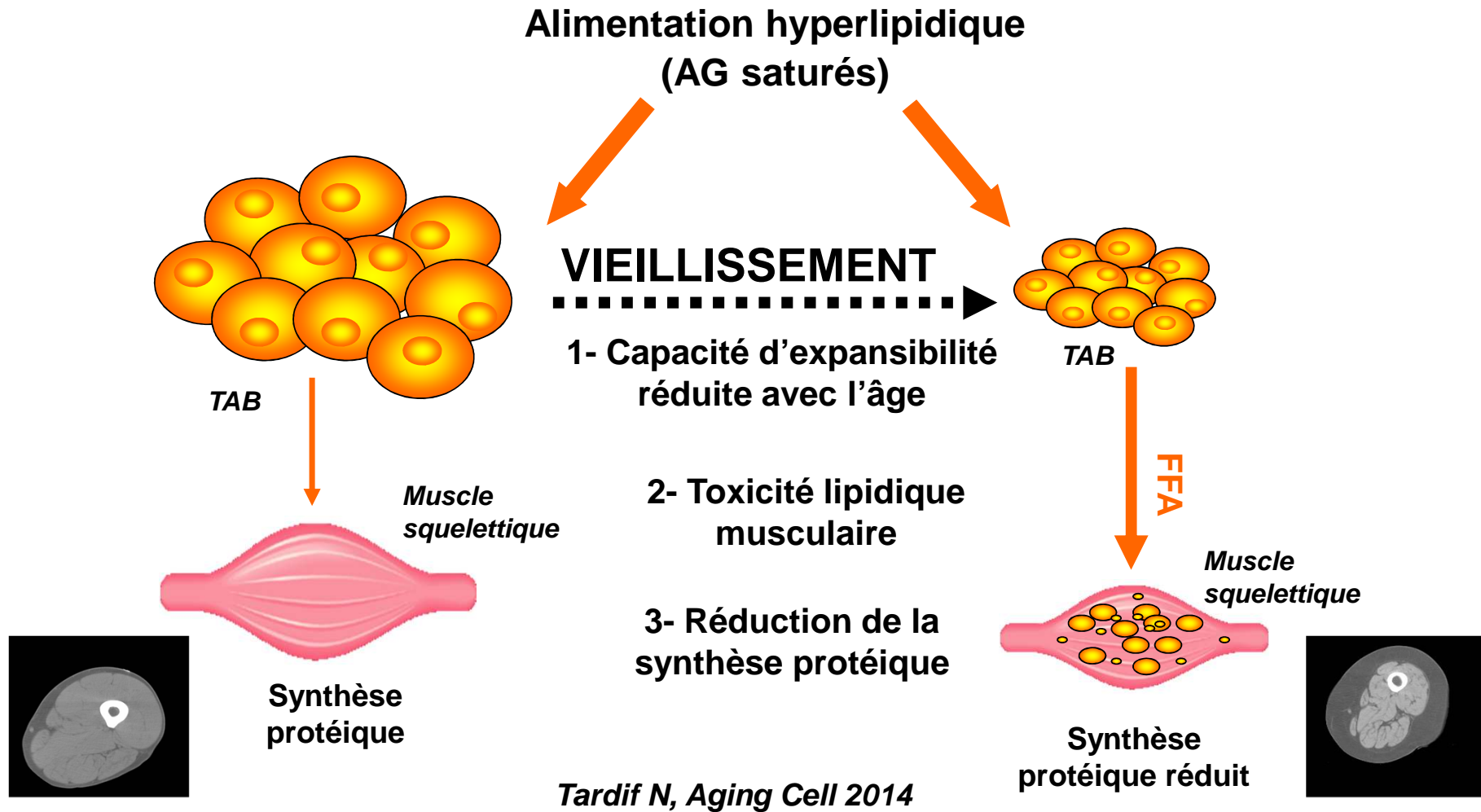


*Dietze, 2002 Lang, 2002
Williamson, 2005 Zhou, 2007
Wang, 2005*

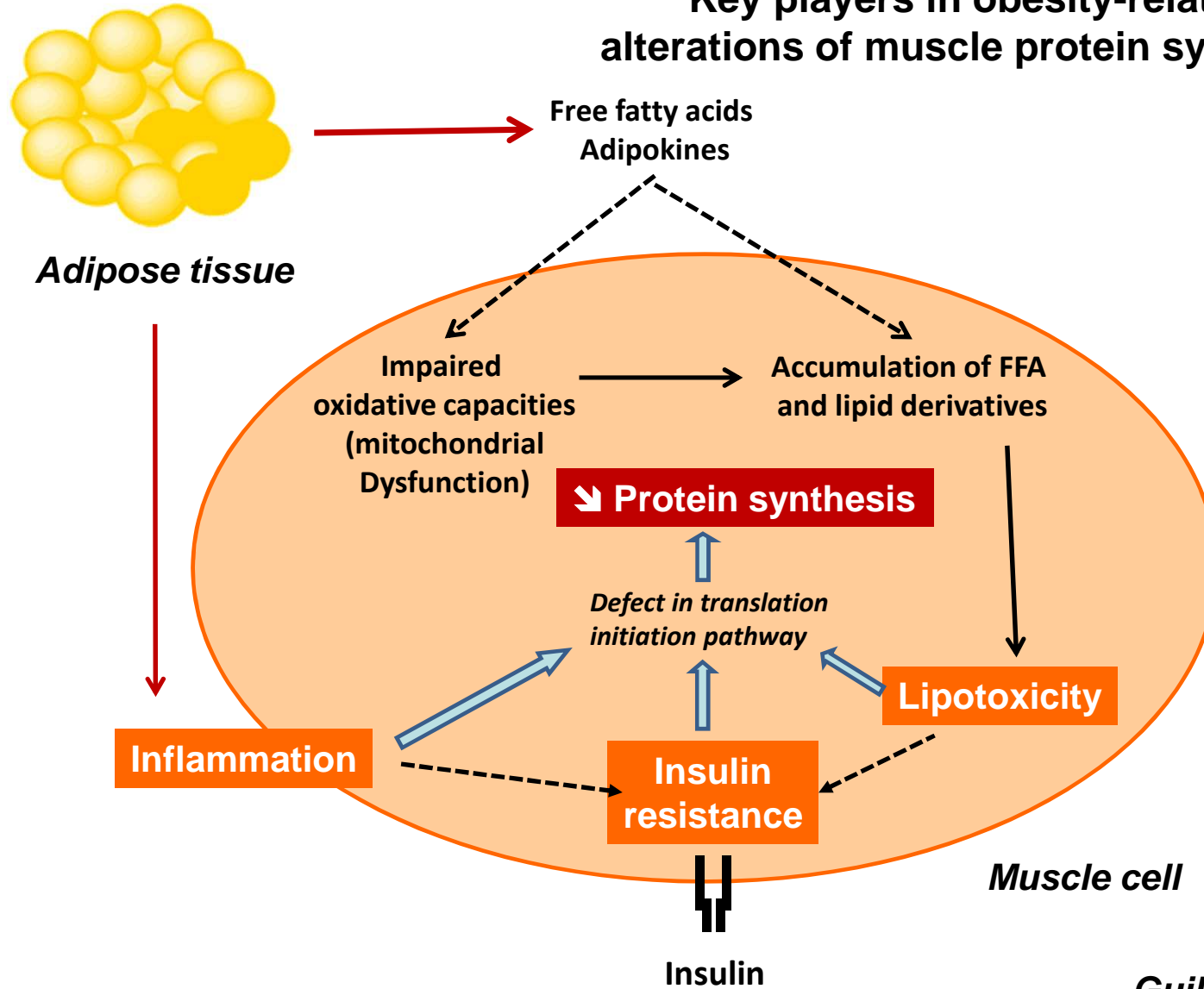
L'accumulation lipidique ectopique contribue à la résistance anabolique musculaire par l'activation d'eIF2 α dans un modèle de rat obèse sarcopénique



Une histoire « lipotoxique » de l'obésité sarcopénique

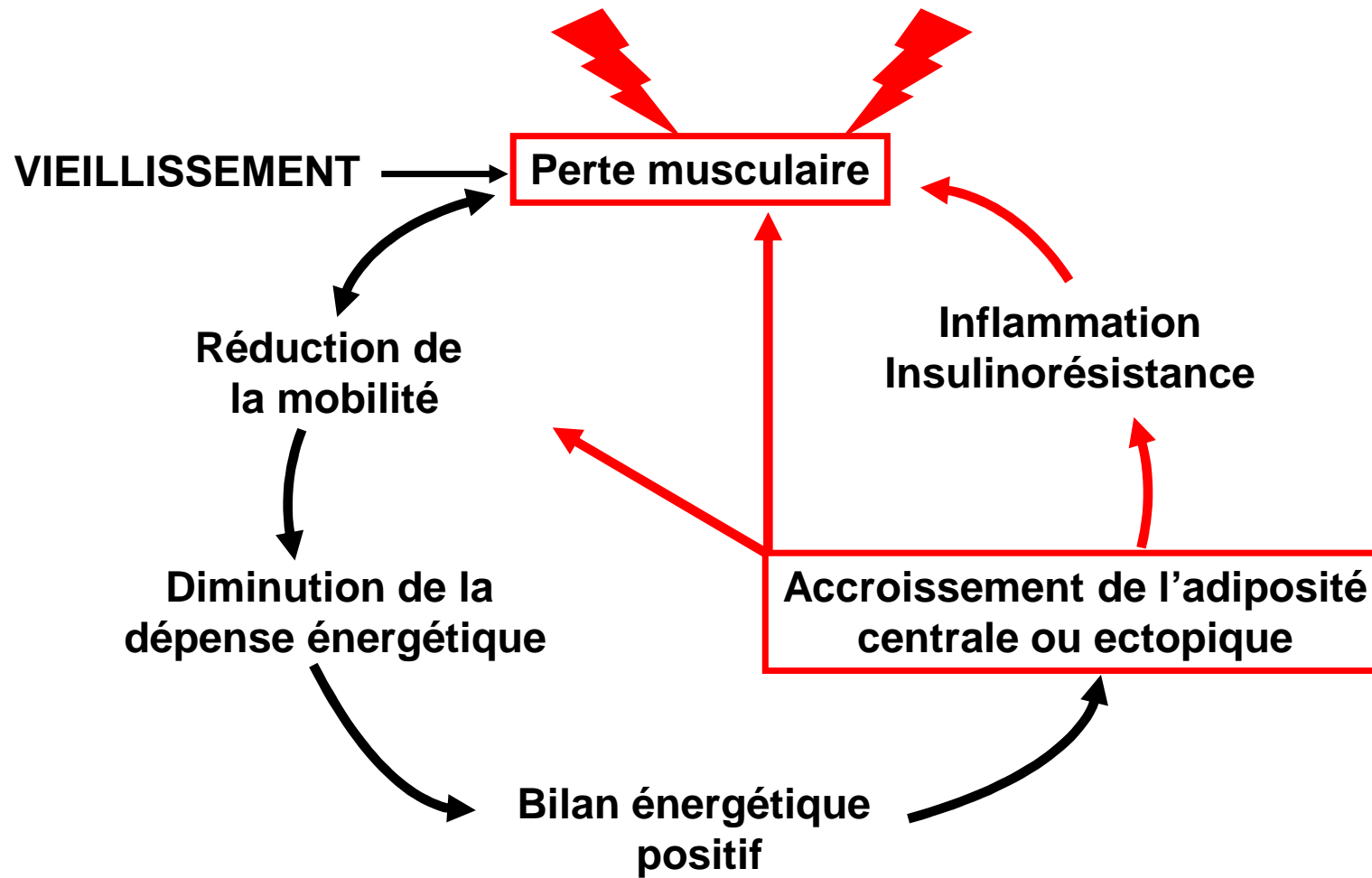


Key players in obesity-related alterations of muscle protein synthesis

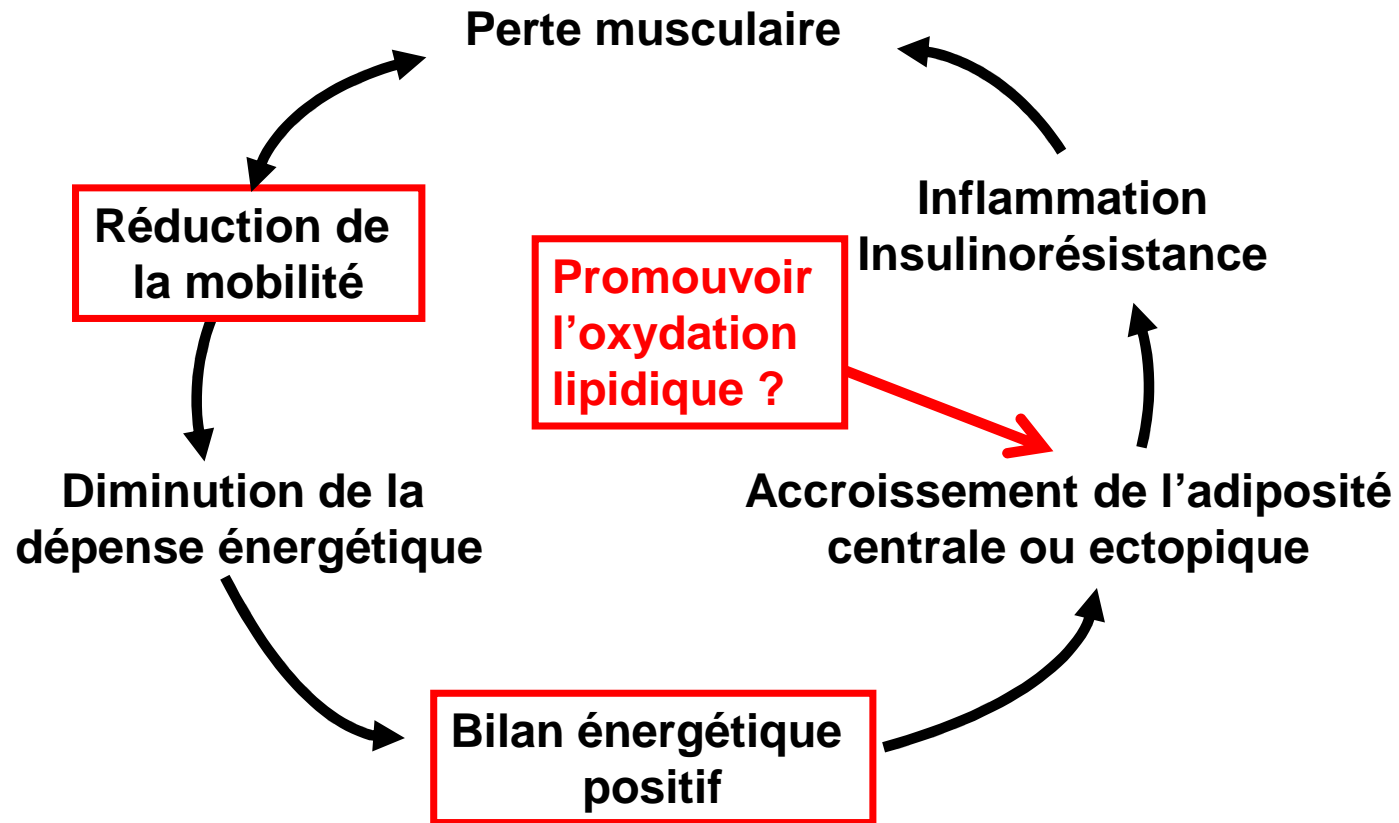


Obésité sarcopénique

- De nouveaux phénotypes corporels
- Impact fonctionnel et clinique
- Lipotoxicité : nouveau frein anabolique
- **Stratégies potentielles**



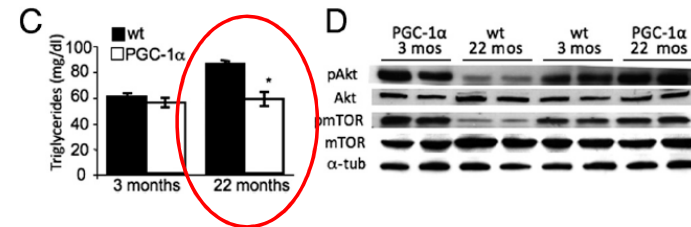
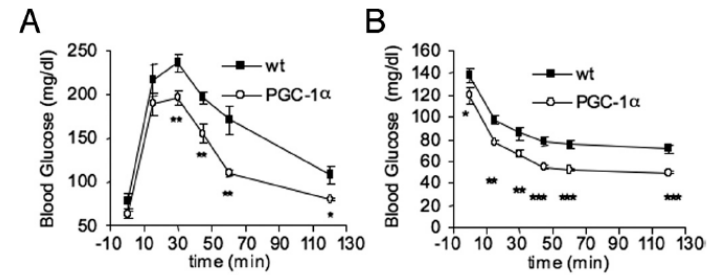
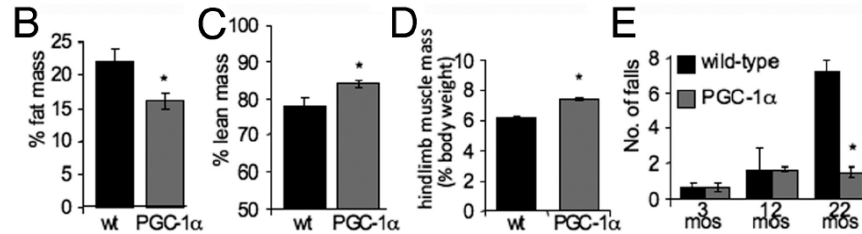
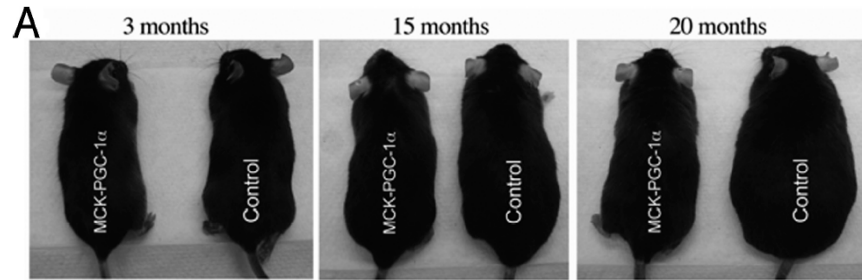
Sortir de la boucle ?



Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging

Tina Wenz^a, Susana G. Rossi^b, Richard L. Rotundo^b, Bruce M. Spiegelman^c, and Carlos T. Moraes^{a,b,1}

Departments of ^aNeurology and ^bCell Biology and Anatomy, University of Miami School of Medicine, Miami, FL33136; and ^cDepartment of Cell Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA 02115



Weight Loss, Exercise, or Both and Physical Function in Obese Older Adults

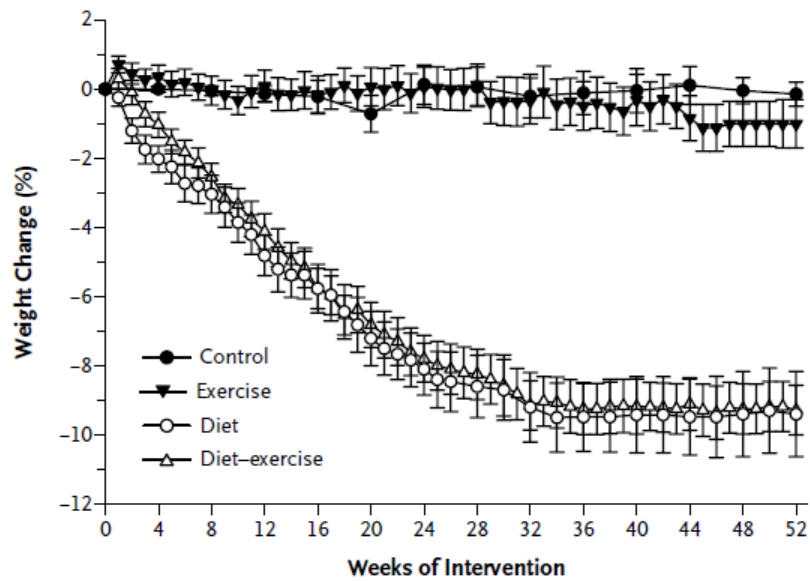
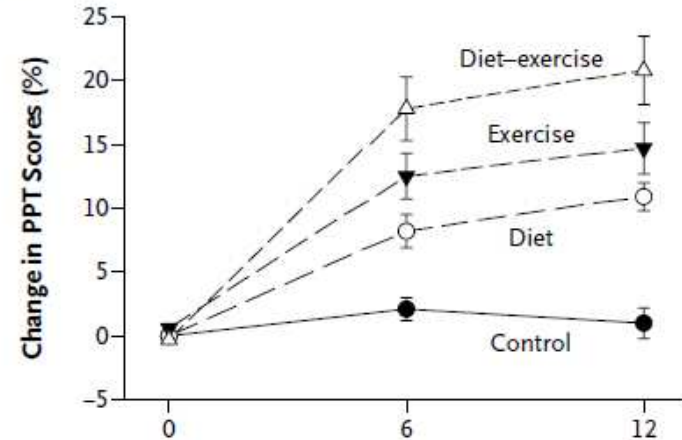


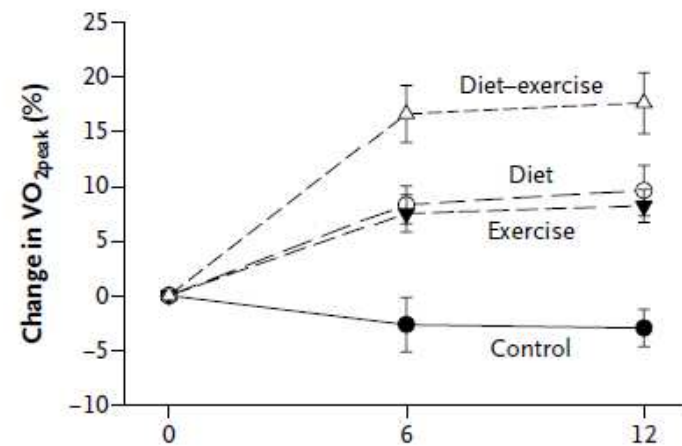
Figure 3. Mean Percentage Changes in Body Weight during the 1-Year Intervention.

Villareal DT, NEJM 2011

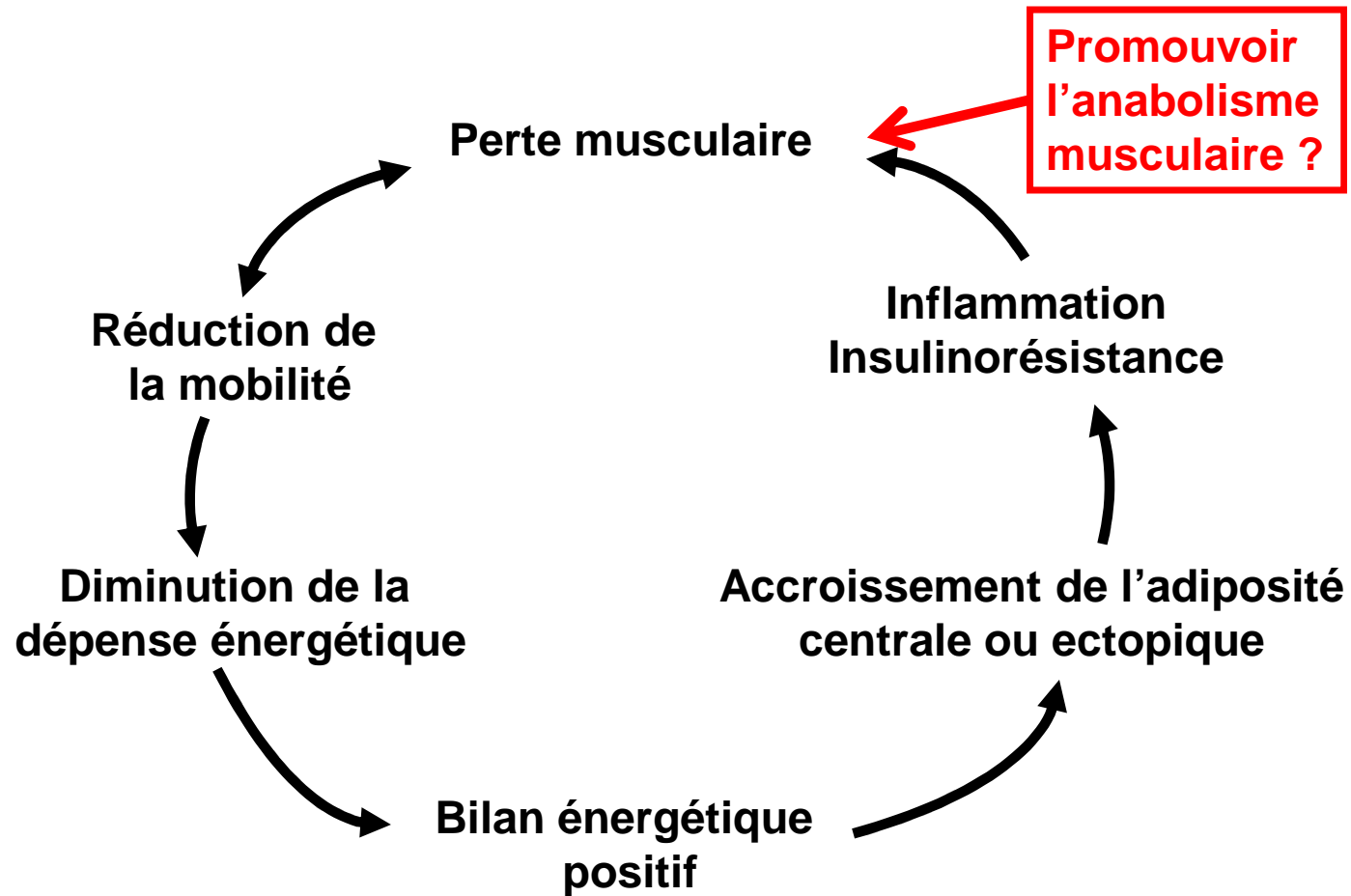
A Test de performance physique

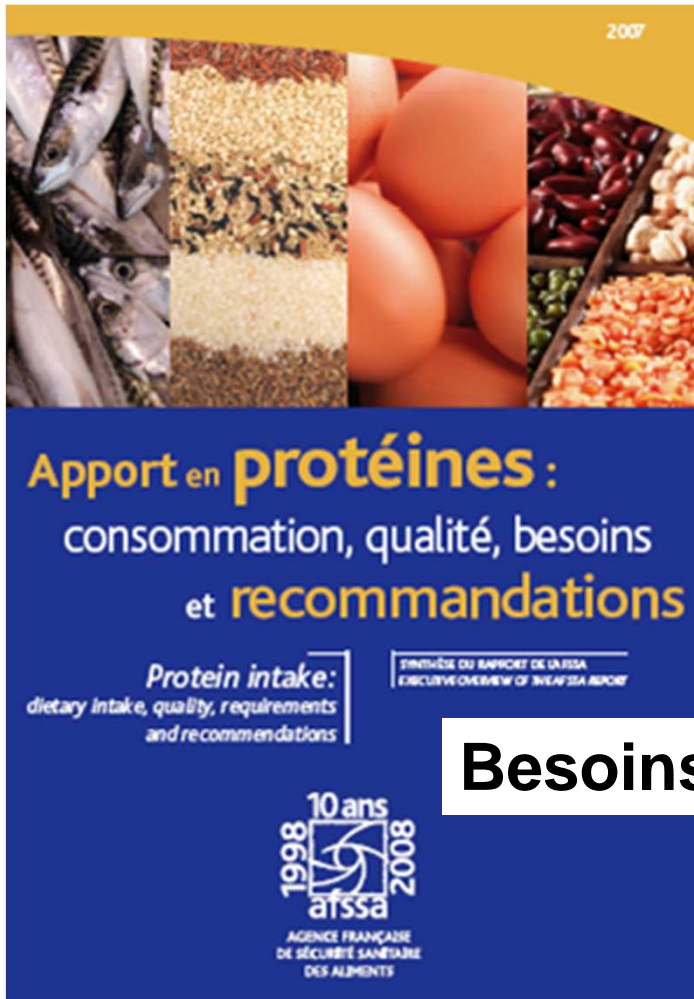


B

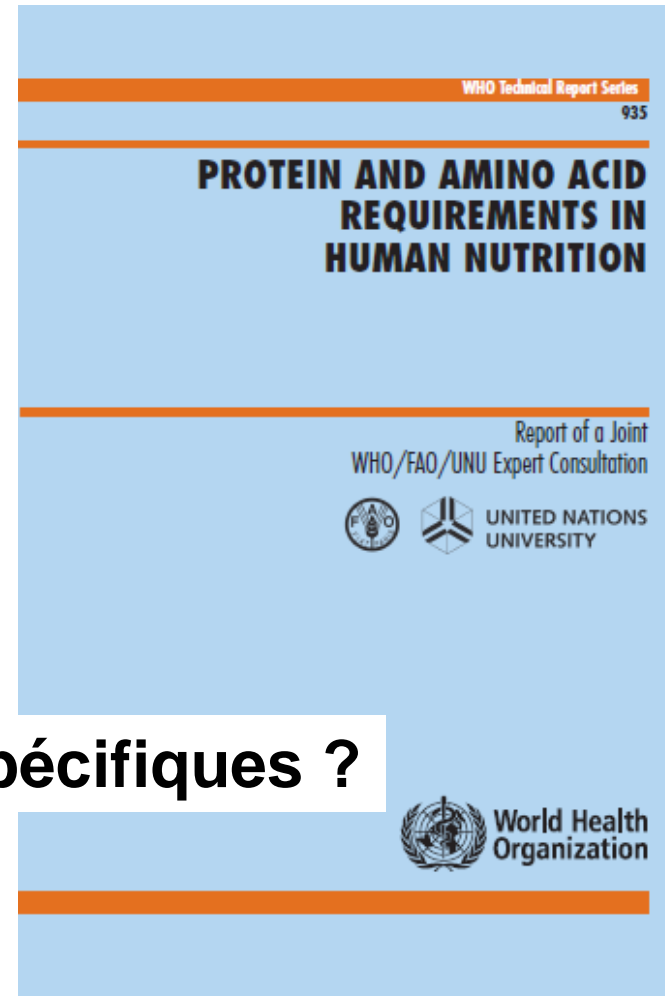


Sortir de la boucle ?





Besoins spécifiques ?



Stratégies de prise en charge

- **Réduire l'énergie mais maintenir l'anabolisme : quand, combien et quelles protéines ?**
- **Promouvoir l'oxydation lipidique par l'exercice physique : intensité, type, durée ?**
- **Faciliter la remise en mouvement ?**
- **Limiter l'inflammation et les événements cataboliques ?**
- **Place des anti-oxydants ?**

Beaucoup de chemin à parcourir...

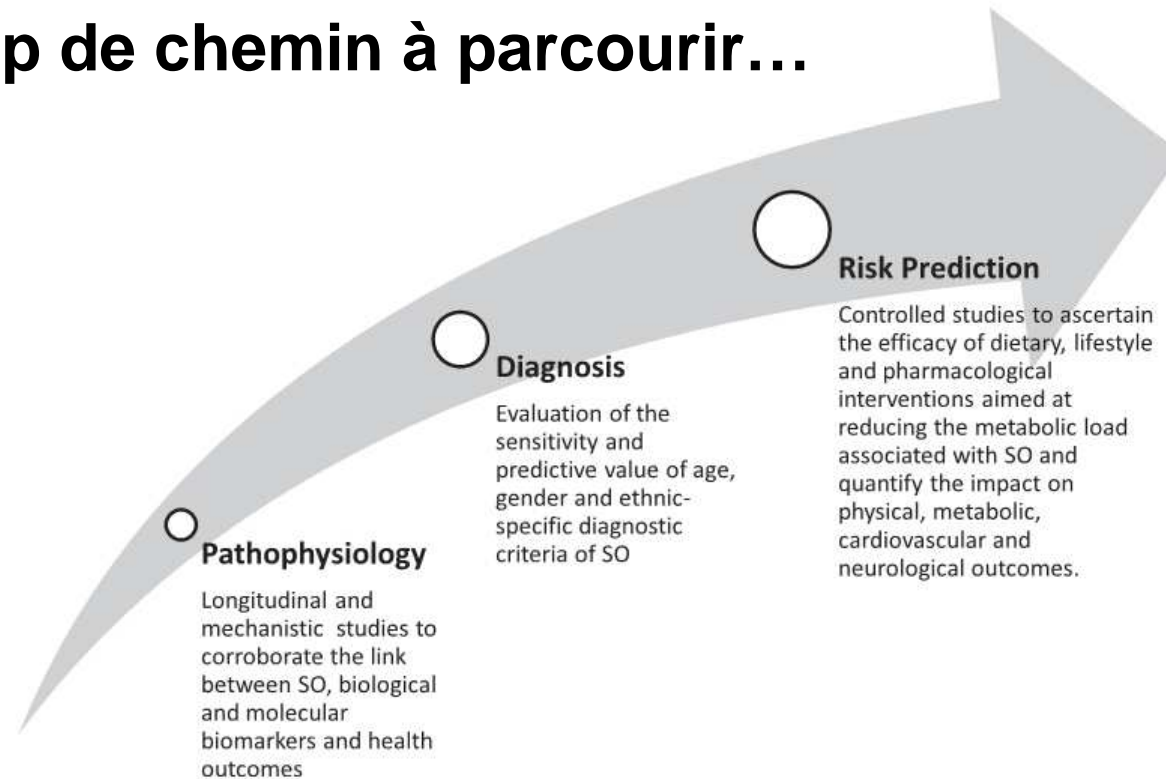


Fig. 4. Strategic research process to operationalise the role of sarcopenic obesity (SO) as a clinical entity characterized by defined diagnostic criteria, accepted ethio-pathogenesis and established therapeutic approaches to limit the impact on health outcomes.

Merci



Unité de Nutrition



Nutrition, Métabolisme, Masse Musculaire (NuTriM)

