



SYMPOSIUM : MYOSTÉATOSE

***BORDEAUX
11 DÉCEMBRE 2013***

Myostéatose et vieillissement

Pr. Yves Boirie

Service de Nutrition Clinique, CHU Clermont-Ferrand

Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne

Clermont-Ferrand, France





Déclaration d'intérêts en rapport avec la présentation

➤ **Activités de conseil**

Non

➤ **Essais cliniques**

Non

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

Non

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

Non

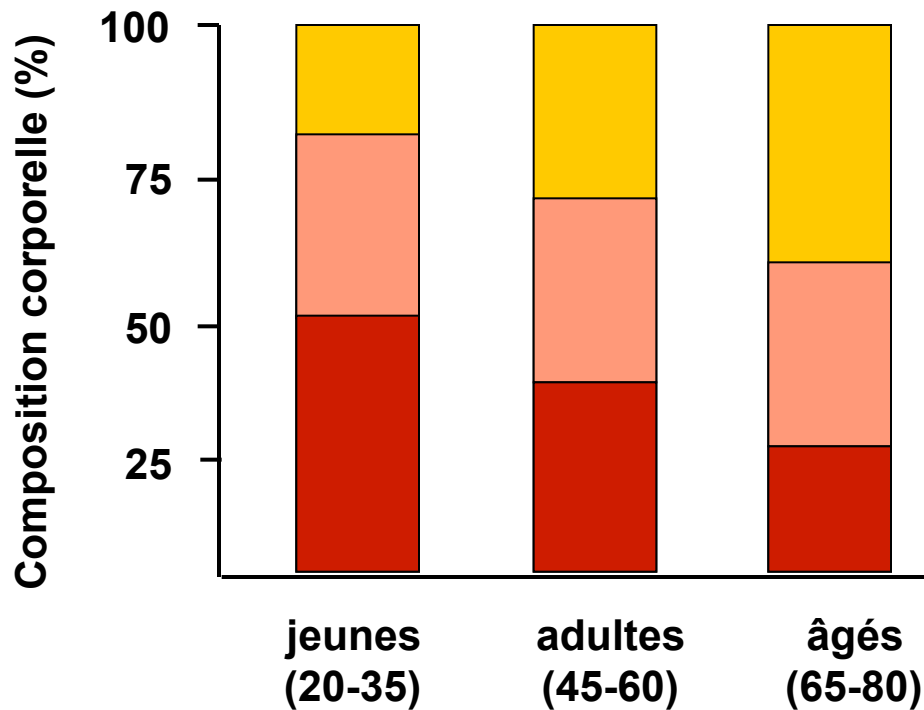
➤ **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

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

Non

Modification de la composition corporelle



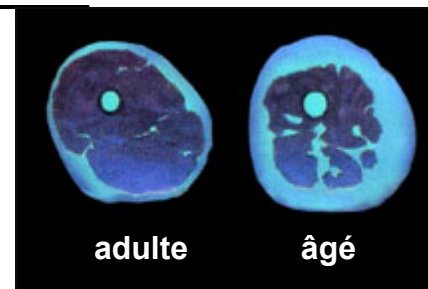
Adiposité centrale

Masse grasse ↑

Masse maigre non musculaire

Masse musculaire ↓

?



Sarcopénie

26 F, 75 ans, 2 ans suivi

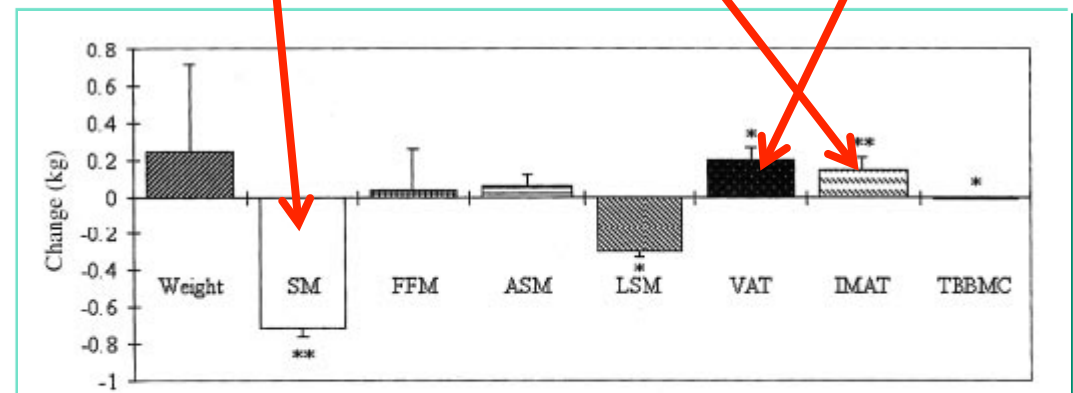
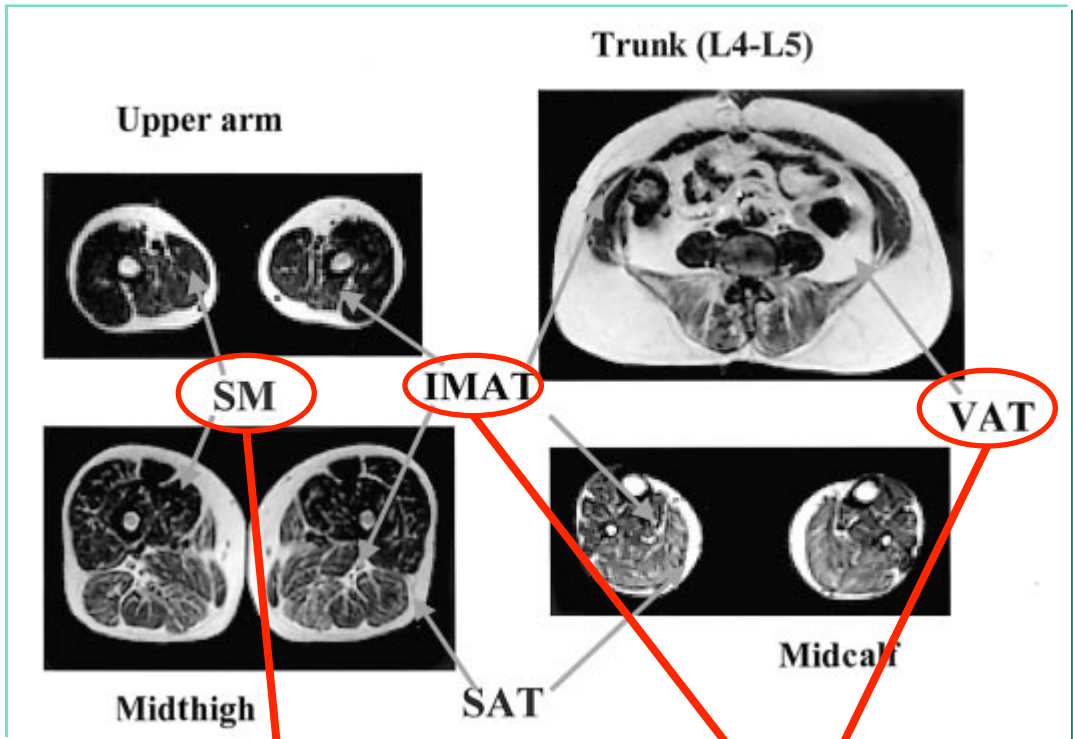
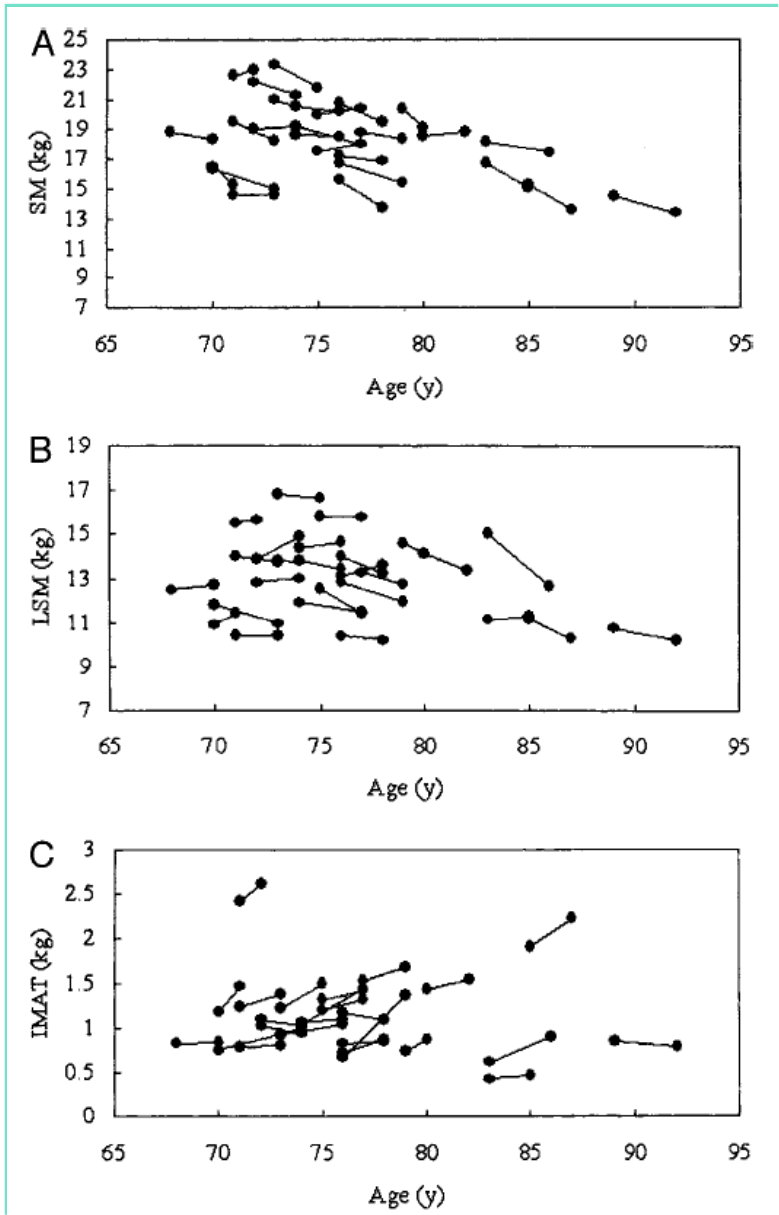
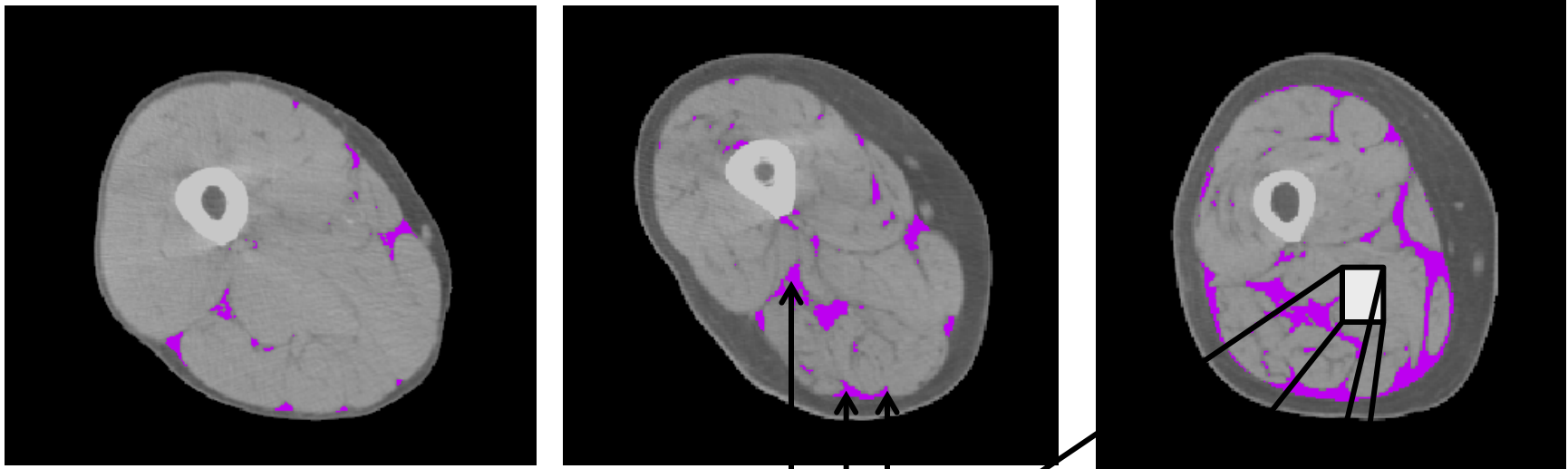


FIGURE 3. Mean (\pm SE) changes over the study period in body-weight and body-composition components. SM, skeletal muscle; FFM, fat-free mass; ASM, arm skeletal muscle; LSM, leg skeletal muscle; VAT, visceral adipose tissue; IMAT, intermuscular adipose tissue; TBBMC, total-body bone mineral content.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

Song MY, Am J Clin Nutr 2004

Myostéatose

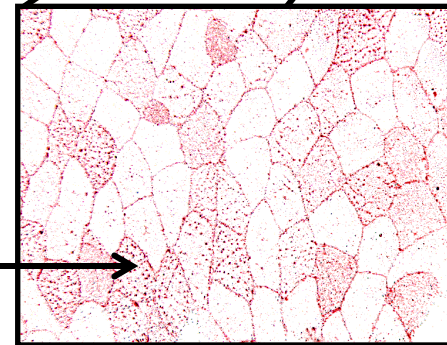


Tissu adipeux intermusculaire

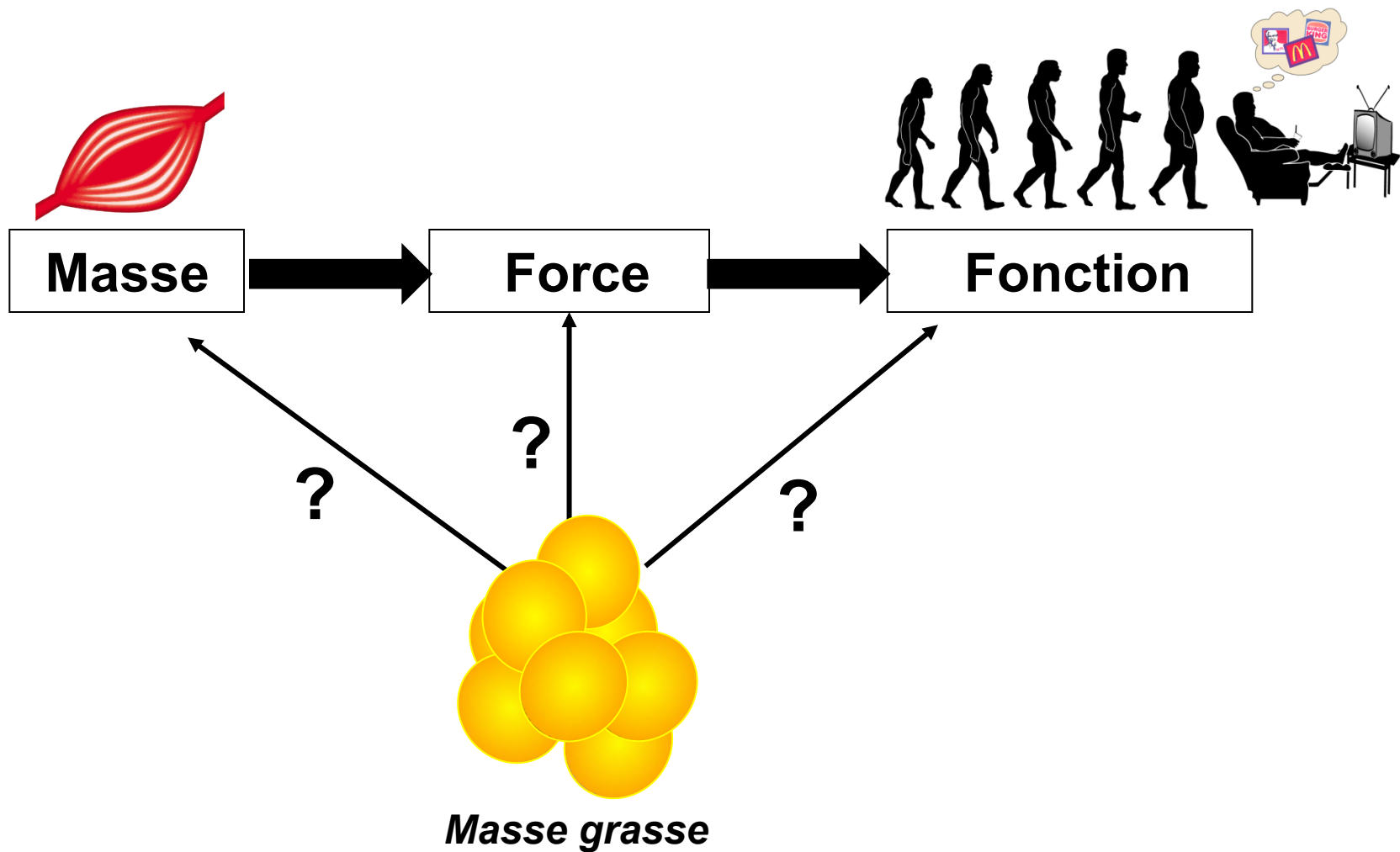
Tissu adipeux sub-facial

Tissu adipeux sous-cutané

Tissu adipeux intramusculaire



Impact du gras sur la qualité musculaire ?



Myostéatose

- **Adiposité et fonction musculaire : les évidences s'accumulent**
- Adiposité et protéines : parle à mon gras, mon muscle est malade !
- Stratégies thérapeutiques

Body Fat and Skeletal Muscle Mass in Relation to Physical Disability in Very Old Men and Women of the Framingham Heart Study



Figure 1. The prevalence of self-reported overall disability and mobility-related disability in women and men, aged 72 to 95 years, by level of total body skeletal muscle mass.

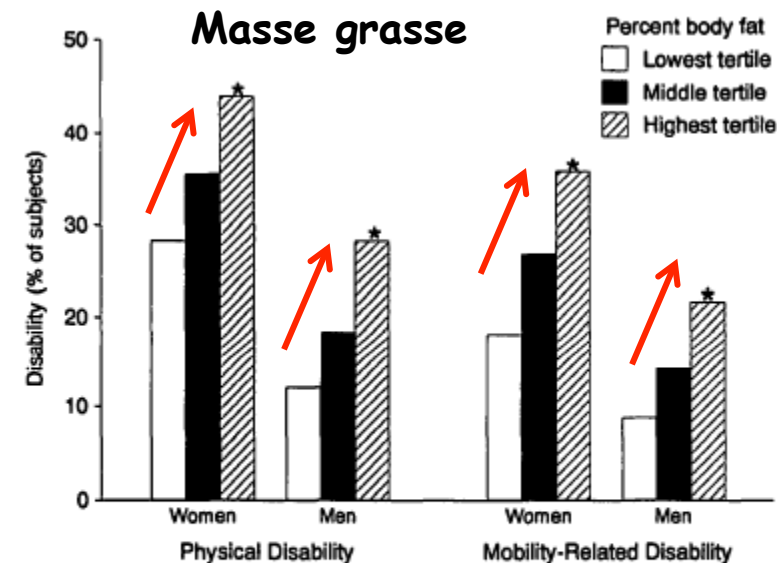


Figure 2. The prevalence of self-reported overall disability and mobility-related disability in women and men, aged 72 to 95 years, by level of percent body fat. *Differences by tertile of percent body fat are significant ($p < .05$) by the Mantel-Haenzel chi-square statistic.

High body fatness, but not low fat-free mass, predicts disability in older men and women: the Cardiovascular Health Study^{1,2}

Marjolein Visser, Jean Langlois, Jack M Guralnik, Jane A Cauley, Richard A Kronmal, John Robbins, Jeff D Williamson, and Tamara B Harris

TABLE 4

Adjusted odds ratios for self-reported, mobility-related disability at the 3-y follow-up (1992–1993) according to baseline quintile of body fat mass and baseline quintile of total-body fat-free mass in persons reporting no disability at the baseline examination¹

	Women	Men	Combined
<u>Quintile of fat mass</u>			
1 (low)	1.0	1.0	1.0
2	1.14 (0.73, 1.76)	0.96 (0.58, 1.58)	1.05 (0.76, 1.46)
3	1.37 (0.88, 2.12)	0.90 (0.53, 1.53)	1.14 (0.82, 1.58)
4	2.00 (1.31, 3.05)	1.33 (0.80, 2.21)	1.67 (1.22, 2.31)
5 (high)	2.83 (1.80, 4.46)	1.72 (1.03, 2.85)	2.22 (1.58, 3.10)
<u>Quintile of fat-free mass</u>			
1 (low)	0.57 (0.38, 0.88)	0.97 (0.58, 1.60)	0.70 (0.51, 0.97)
2	0.57 (0.38, 0.87)	0.81 (0.49, 1.35)	0.66 (0.48, 0.91)
3	0.55 (0.36, 0.83)	0.94 (0.57, 1.53)	0.69 (0.50, 0.94)
4	0.63 (0.42, 0.95)	0.73 (0.43, 1.22)	0.68 (0.49, 0.93)
5 (high)	1.0	1.0	1.0

¹95% CIs in parentheses. The quintile with the lowest fat mass or the highest fat-free mass was used as the reference group. Quintiles of fat mass and fat-free mass were adjusted for age, education, depression, chronic illness, edema, physical activity, recent weight loss, smoking, alcohol use, sex (for combined cohort only), and study site from baseline examination, and for incidence of chronic illness during follow-up.

Performance physique chez des femmes obèses sarcopéniques (EPIDOS study)

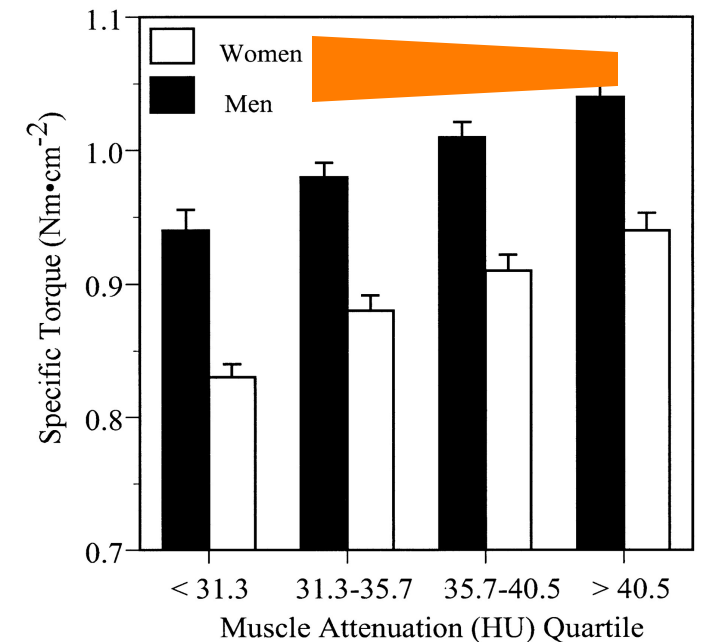
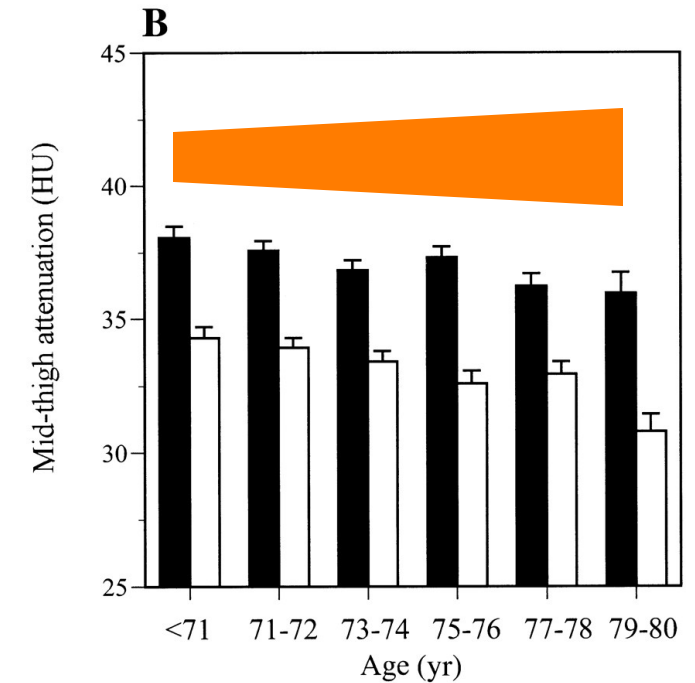
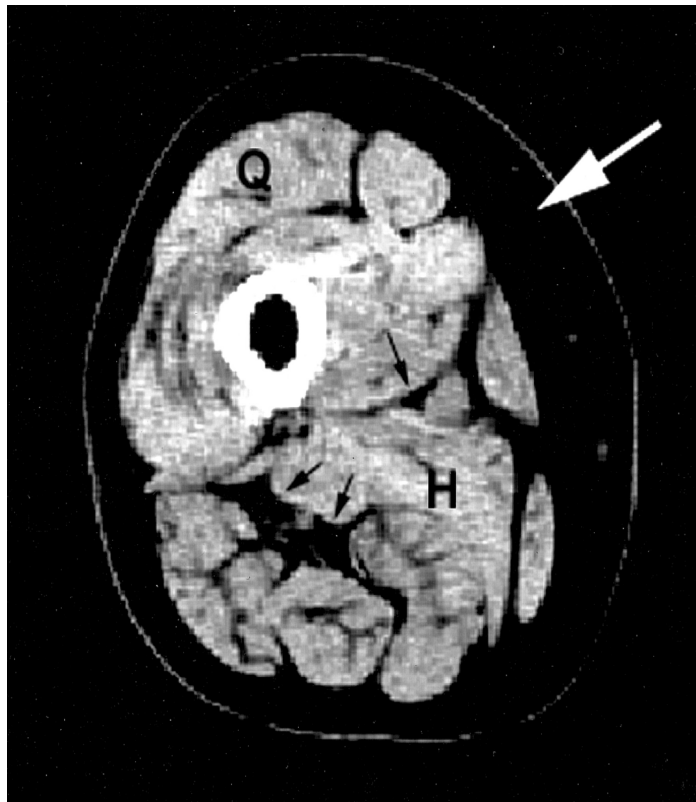
Associations between purely sarcopenic, purely obese, or sarcopenic-obese subjects and self-reported difficulties with physical function¹

Physical function difficulty	Purely sarcopenic ² (n = 90)		Purely obese ³ (n = 435)		Sarcopenic-obese (n = 36)	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Walking (n = 1252)	1.32	0.73, 2.38	1.38	0.97, 1.98	1.35	0.58, 3.17
Climbing stairs (n = 1258)	1.47	0.86, 2.51	1.79	1.28, 2.50	3.60	1.68, 7.74
Going down stairs (n = 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 (n = 1259)	0.46	0.23, 0.93	1.09	0.76, 1.57	1.32	0.58, 3.01
Picking up object from floor (n = 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 (n = 1252)	1.03	0.61, 1.74	1.77	1.27, 2.46	1.92	0.89, 4.10
Moving difficulties (n = 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

Relations entre lipides musculaires et force

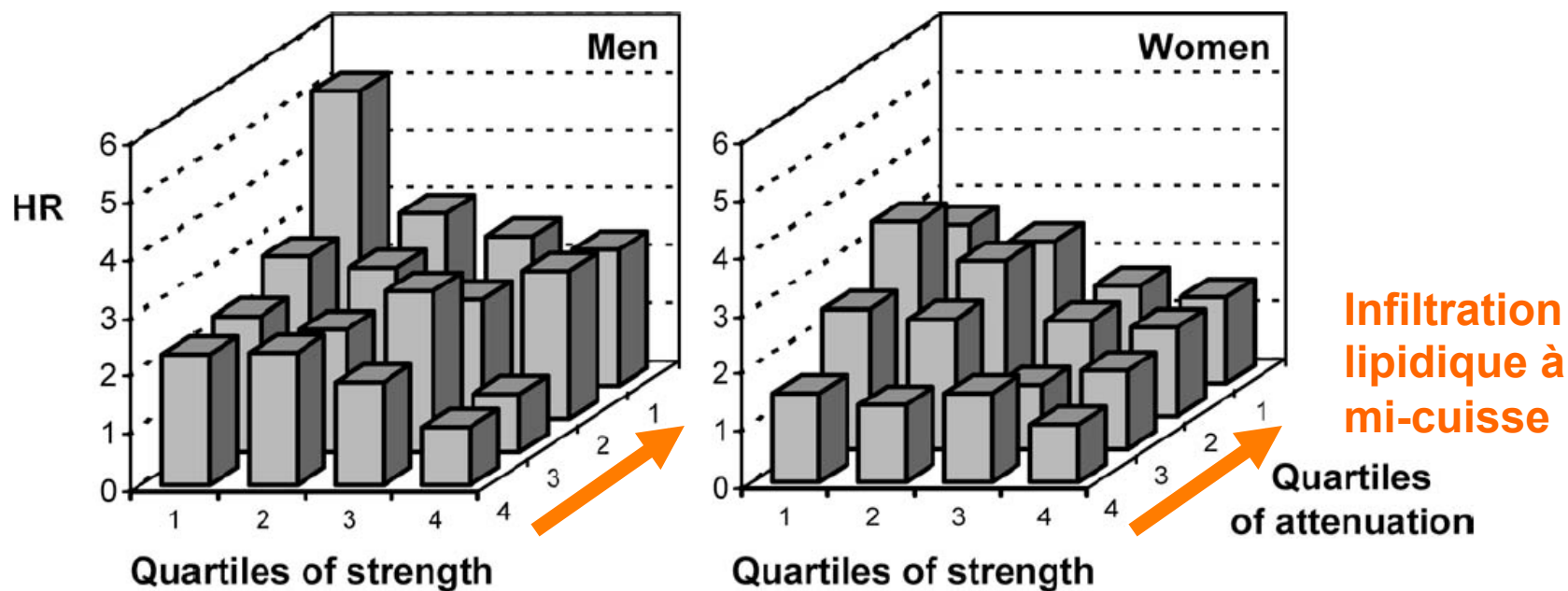
Lower muscle attenuation = **increased** muscle lipid content



Goodpaster BH, JAP 2001, 90:2157-65

Risque de limitation de la mobilité selon le sexe, la force d'extension, l'infiltration lipidique musculaire

Risque de limitation de la mobilité

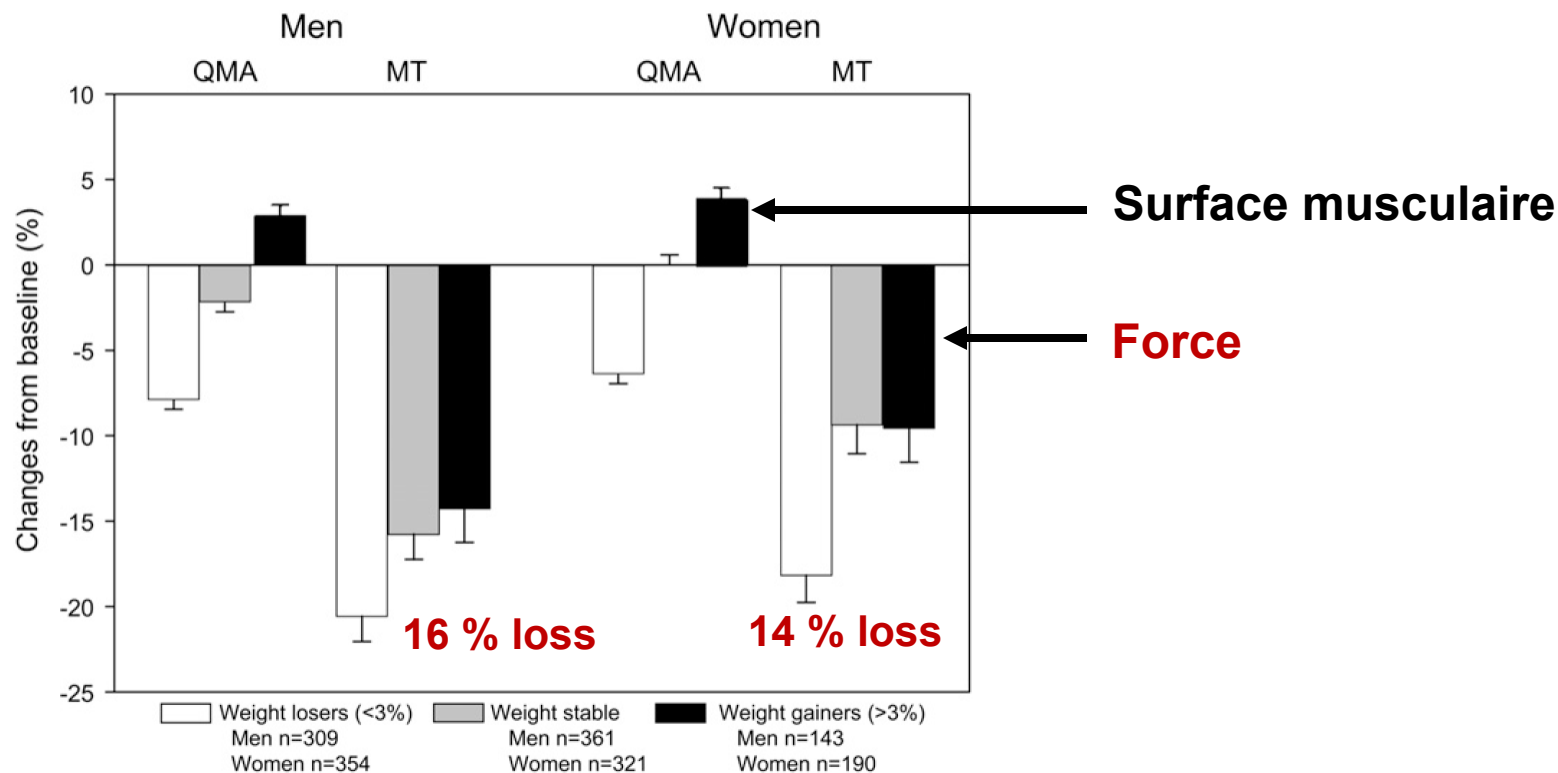


Force d'extension de la jambe

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

Matthew J Delmonico, Tamara B Harris, Marjolein Visser, Seok Won Park, Molly B Conroy, Pedro Velasquez-Mieyer, Robert Boudreau, Todd M Manini, Michael Nevitt, Anne B Newman, and Bret H Goodpaster for the Health, Aging, and Body Composition Study

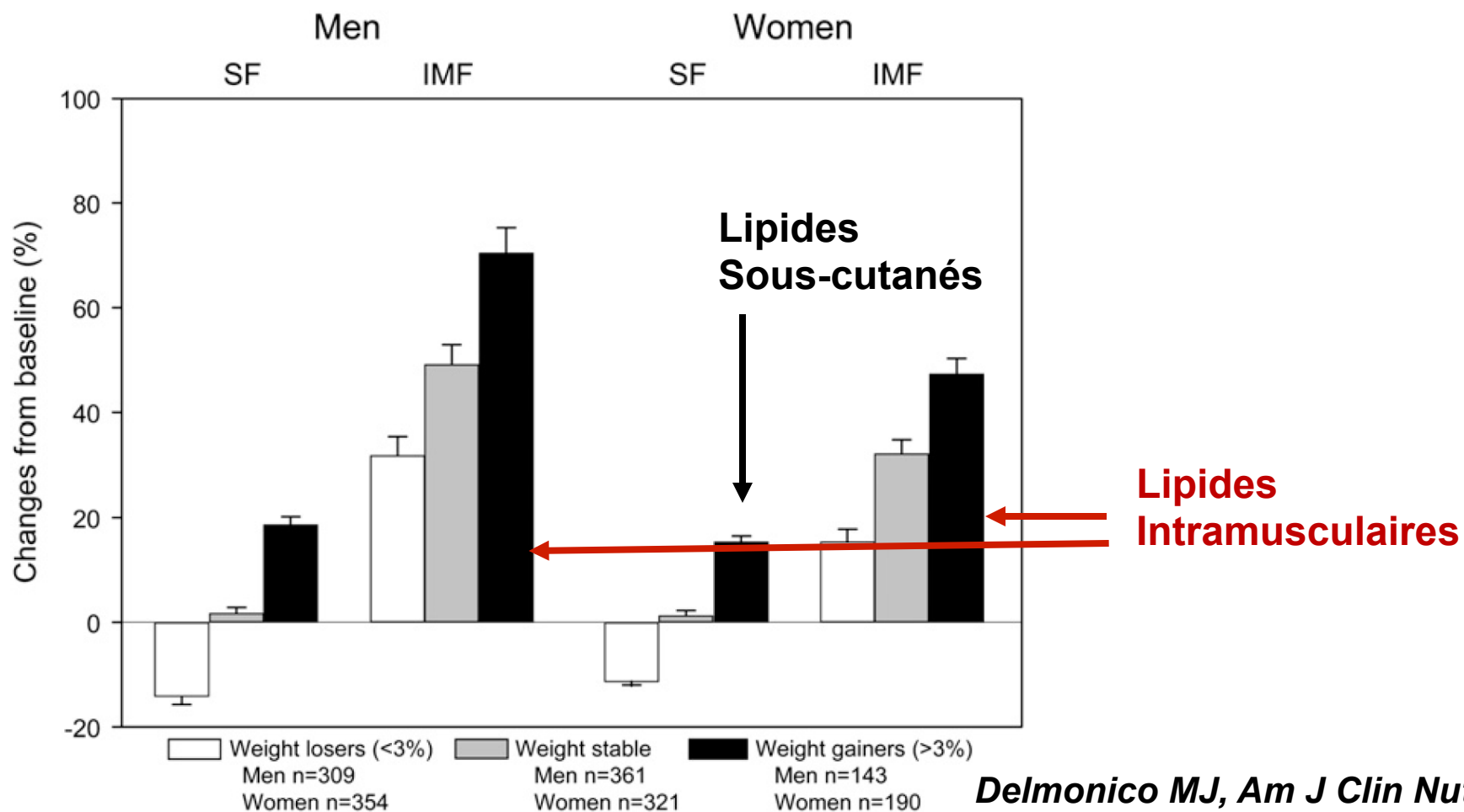
- **5 y follow up**
- **Health, ABC study cohort (n = 1678)**
- **Midthigh muscle, subcutaneous fat (SF), and intermuscular fat (IMF)**
- **CSAs and leg muscle torque (MT) and MQ (MT/quadriceps CSA)**



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

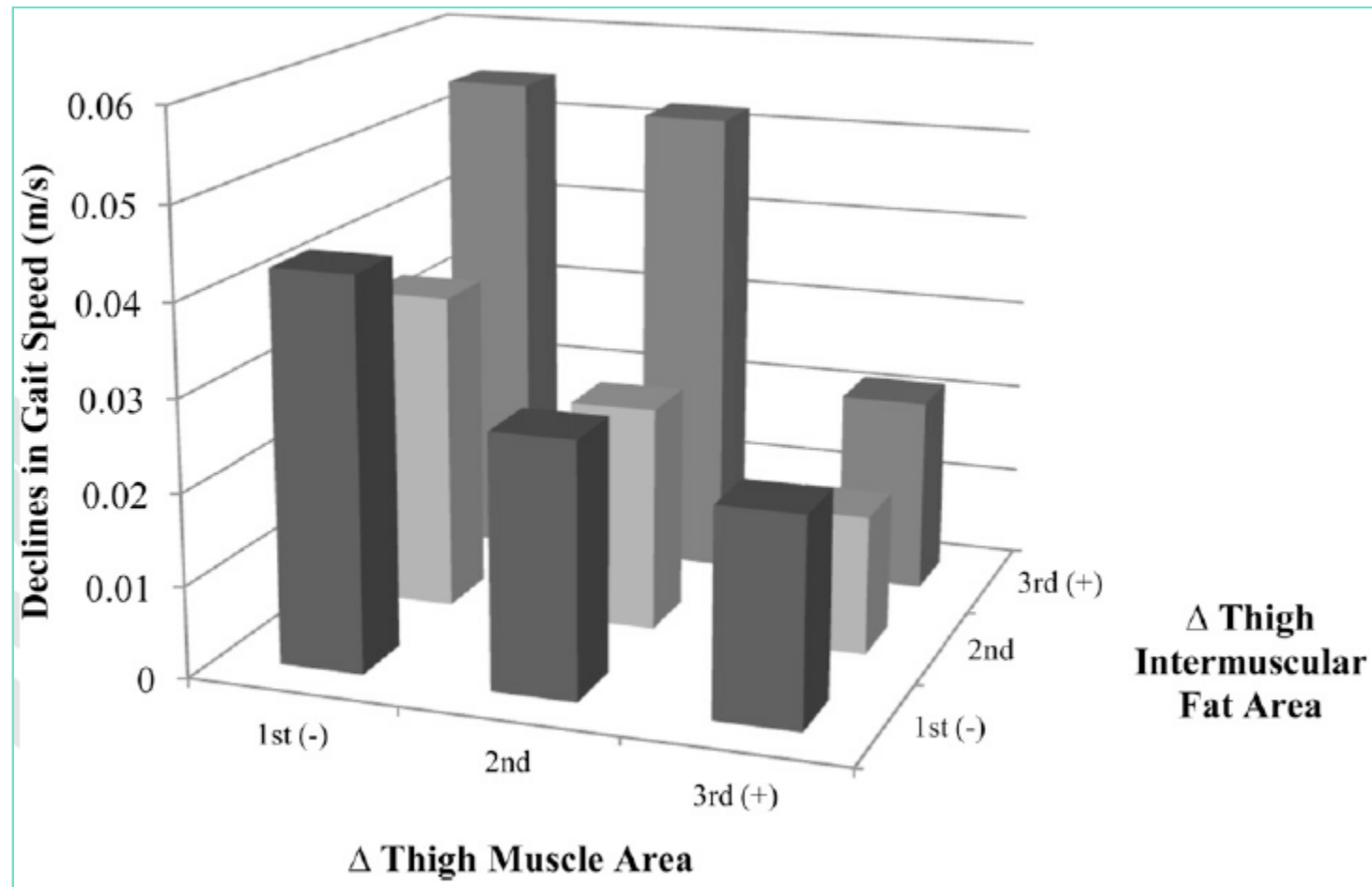
Matthew J Delmonico, Tamara B Harris, Marjolein Visser, Seok Won Park, Molly B Conroy, Pedro Velasquez-Mieyer, Robert Boudreau, Todd M Manini, Michael Nevitt, Anne B Newman, and Bret H Goodpaster for the Health, Aging, and Body Composition Study

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



Associations between body composition and gait-speed decline: results from the Health, Aging, and Body Composition study¹⁻⁴

Kristen M Beavers, Daniel P Beavers, Denise K Houston, Tamara B Harris, Trisha F Hue, Annemarie Koster, Anne B Newman, Eleanor M Simonsick, Stephanie A Studenski, Barbara J Nicklas, and Stephen B Kritchevsky

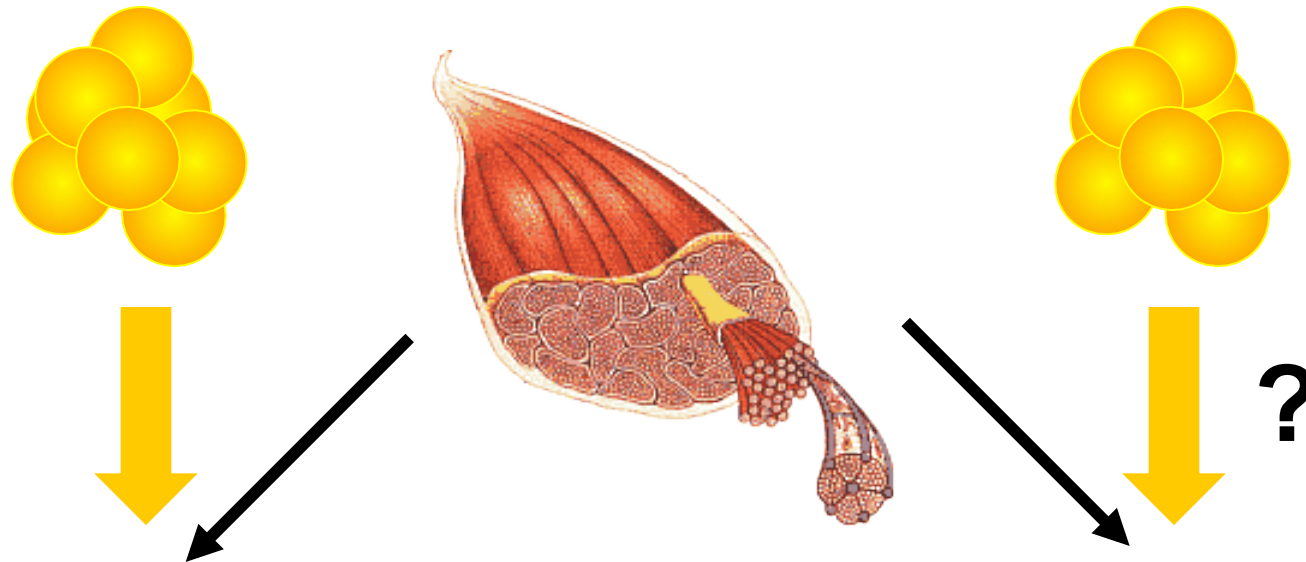


Beavers KM, Am J Clin Nutr 2013

Myostéatose

- Adiposité et fonction musculaire : les évidences s'accumulent
- **Adiposité et protéines : parle à mon gras, mon muscle est malade !**
- Stratégies thérapeutiques

Rôle du muscle



MOBILITE

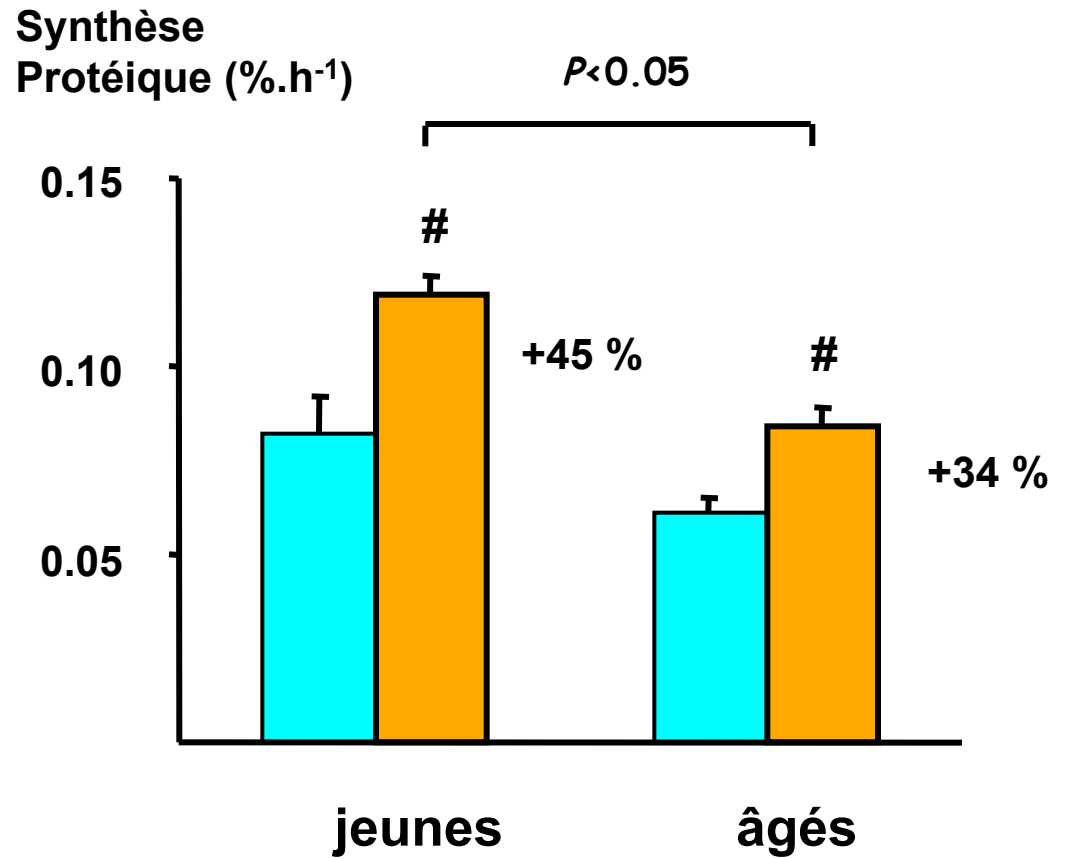
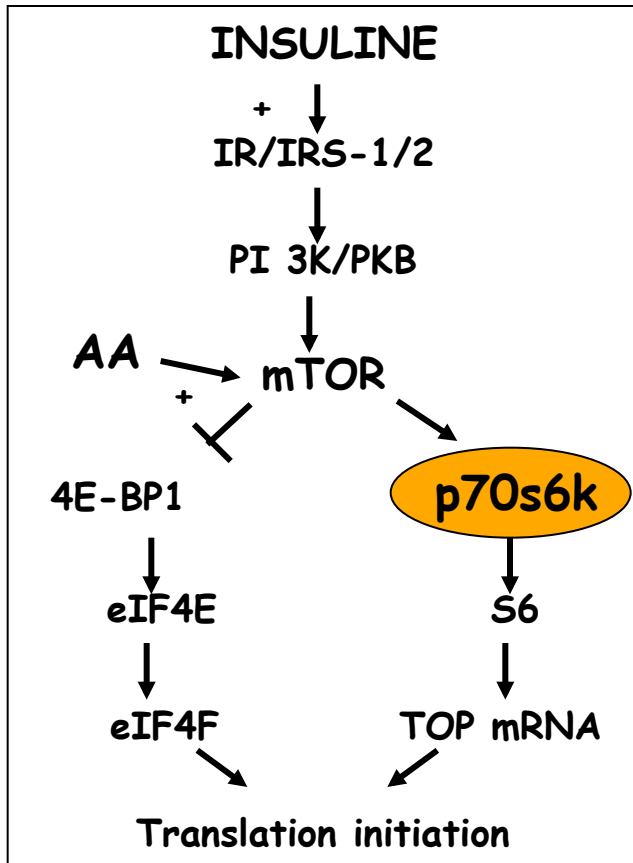
- fonction locomotrice
- force, endurance
- fatigabilité
- équilibre



METABOLISME

- captation du glucose
- oxydation lipidique
- production de chaleur
- **turnover protéique**

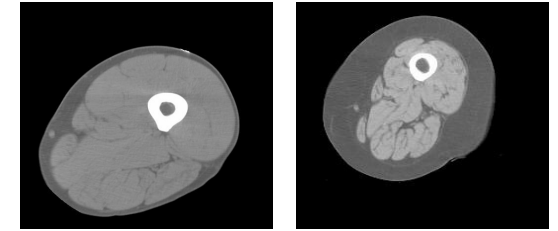
La réponse anabolique musculaire à l'insuline est réduite chez les sujets âgés en lien avec un défaut de signalisation



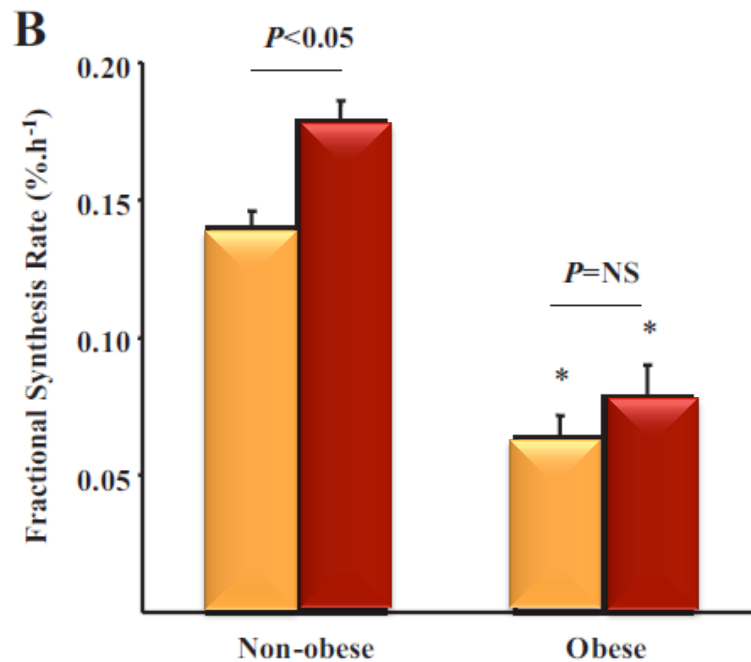
■ Basal
■ INS + AA

Guillet C, FASEB J 2004

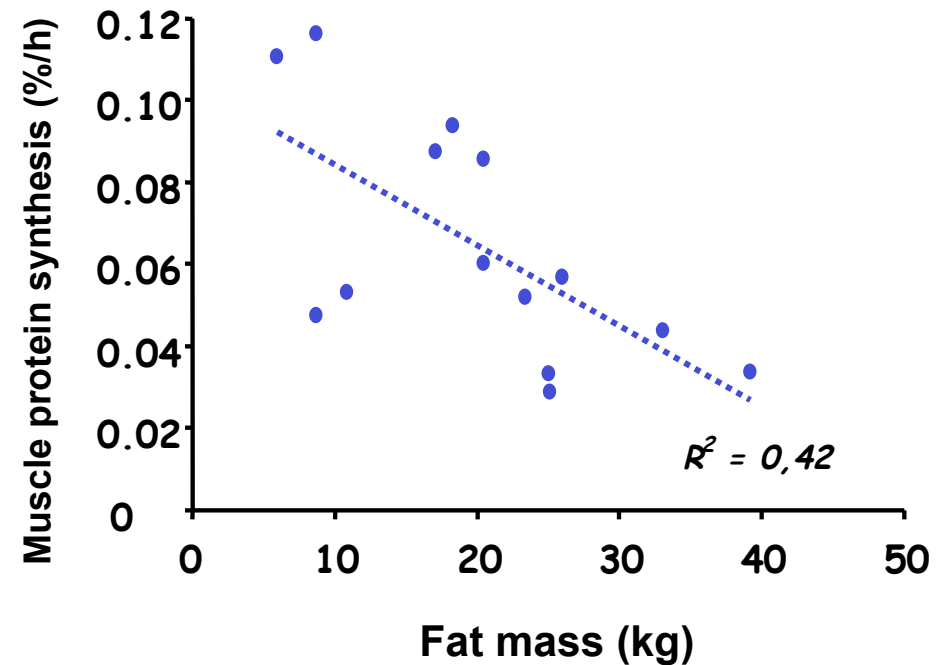
La lipotoxicité, facteur de résistance anabolique musculaire ?



Muscle Mitochondrial Protein synthesis (%/h)

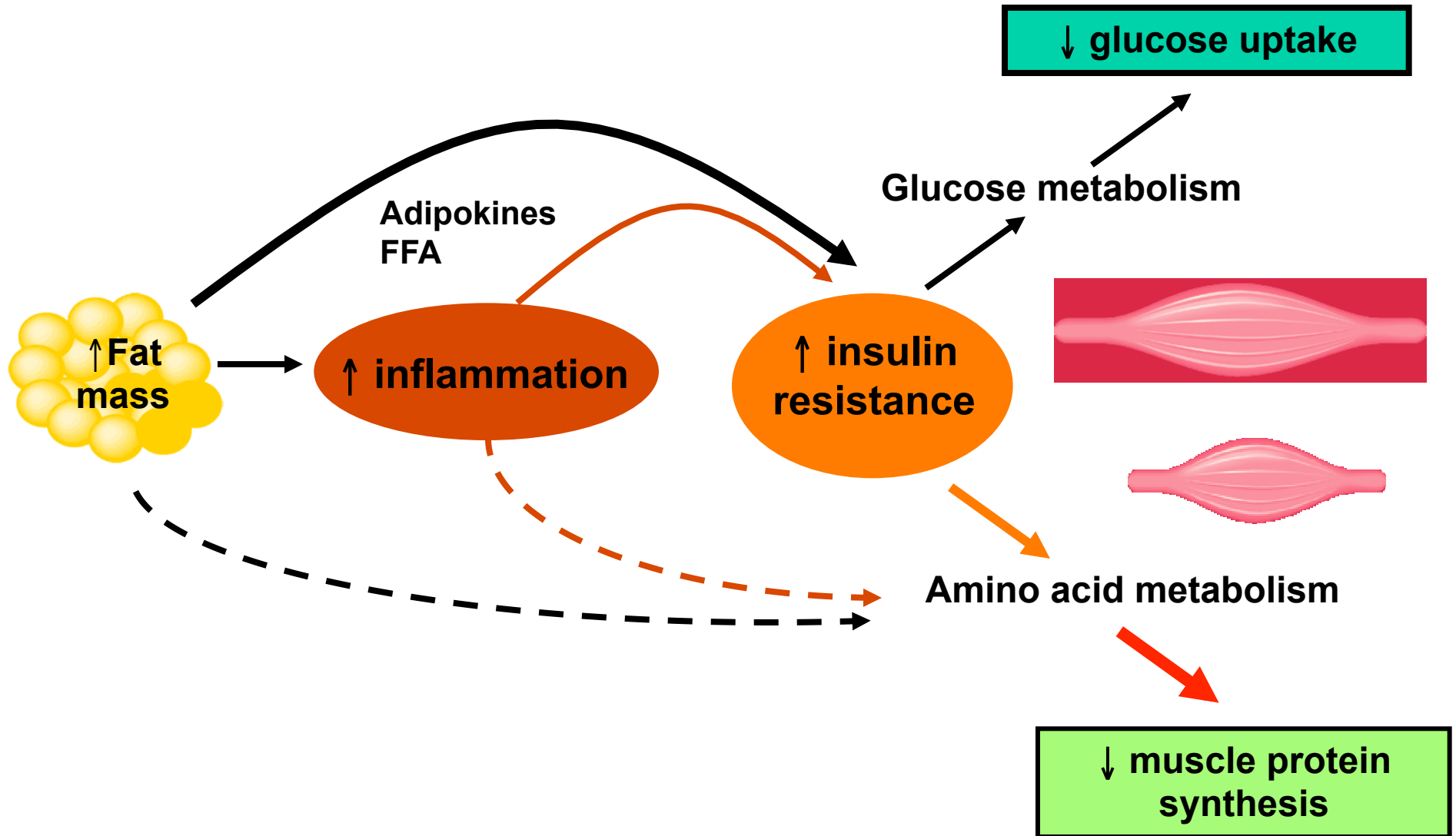


- Postabsorptive
- Insulin clamp



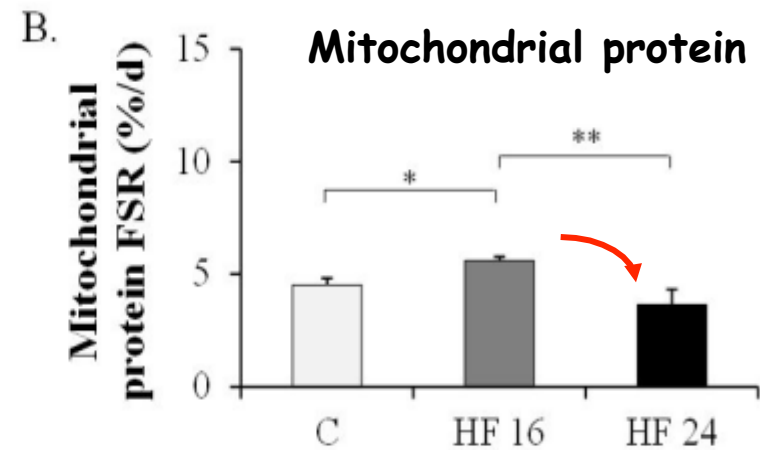
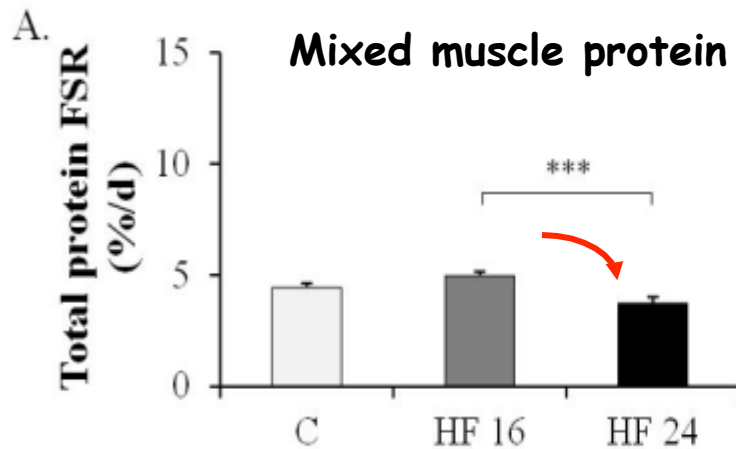
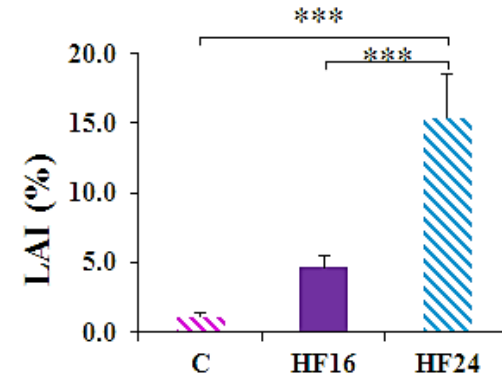
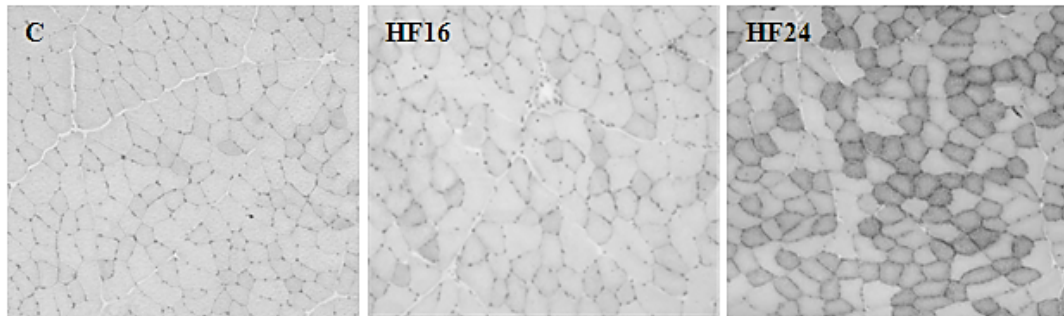
La synthèse protéique serait altérée par l'adiposité ?

Impact de l'adiposité sur le métabolisme protéique musculaire ?

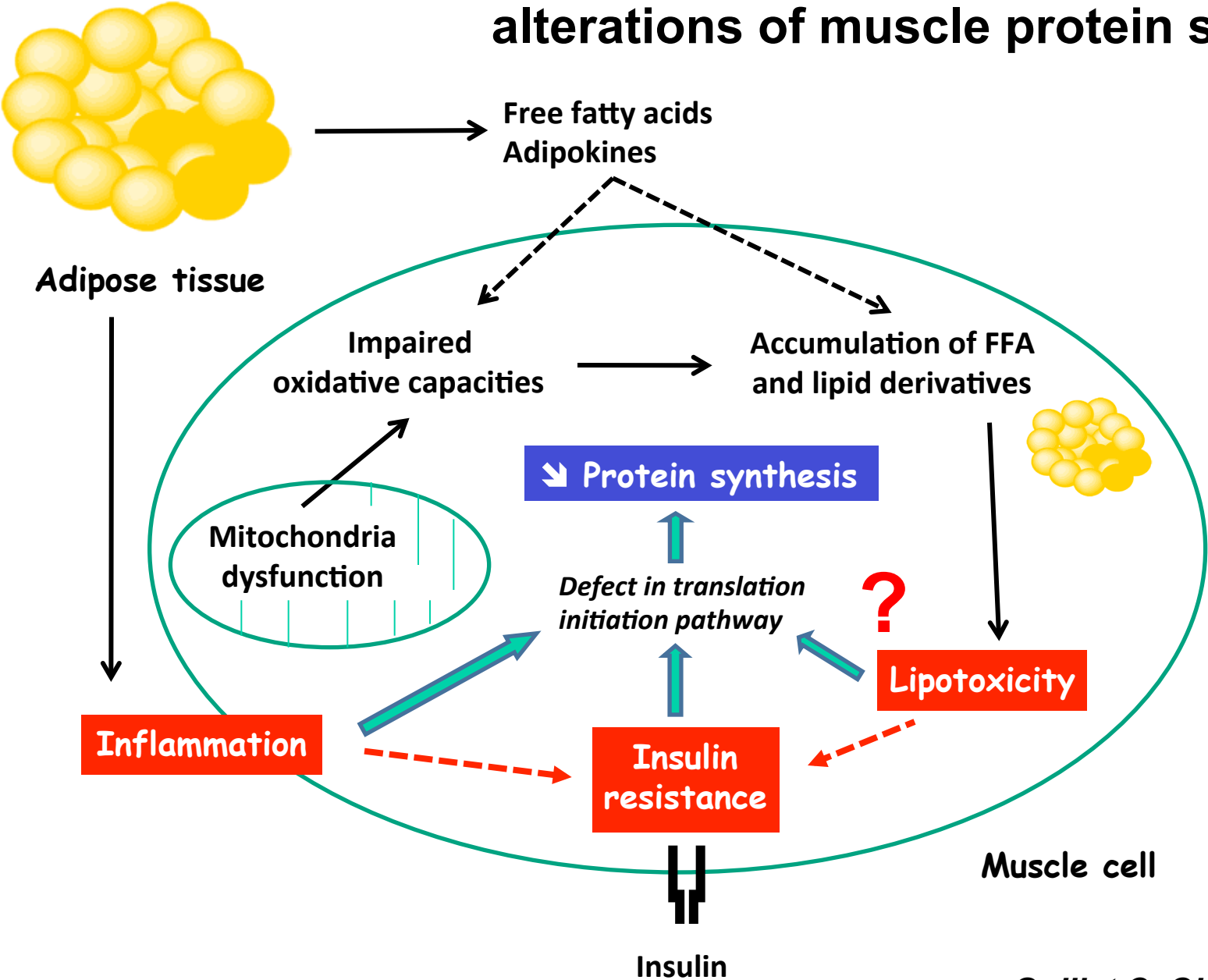


Réponse de la synthèse protéique musculaire au régime hyperlipidique

Tibialis anterior



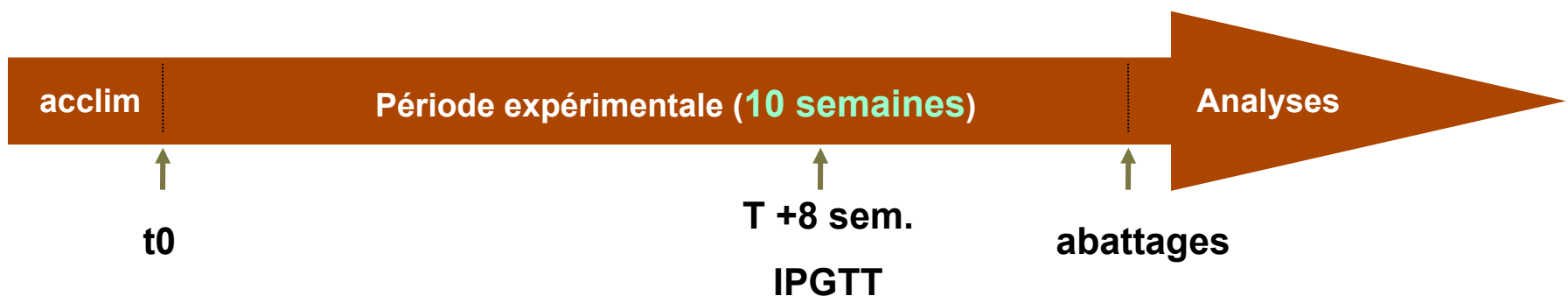
Key players in obesity-related alterations of muscle protein synthesis



Effet d'un régime hyperlipidique sur la régulation de la synthèse protéique au cours du vieillissement

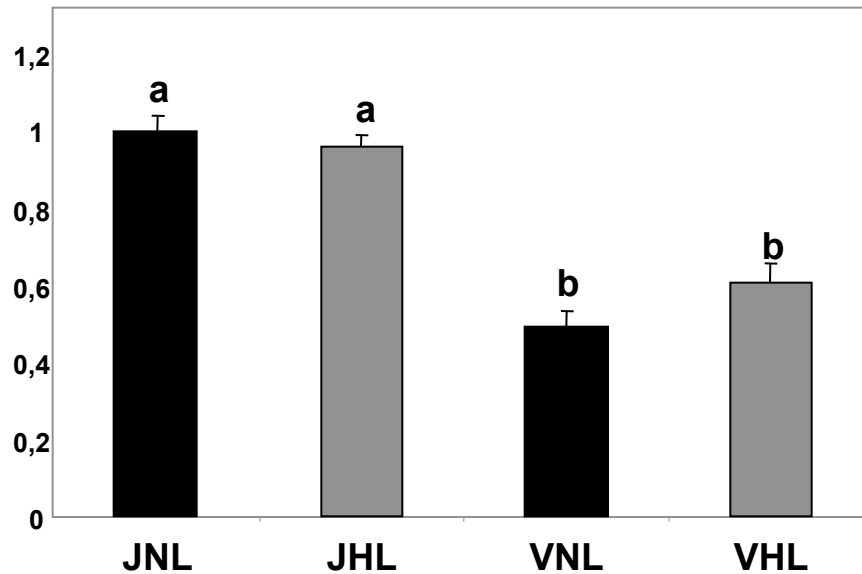


- 16 rats jeunes (6 mois) et 18 rats âgés (25 mois)
- 2 groupes par âge :
 - 1 régime normo-lipidique/normo-calorique (JNL, VNL)
 - 1 régime hyper-lipidique/hyper-calorique (JHL, VHL)



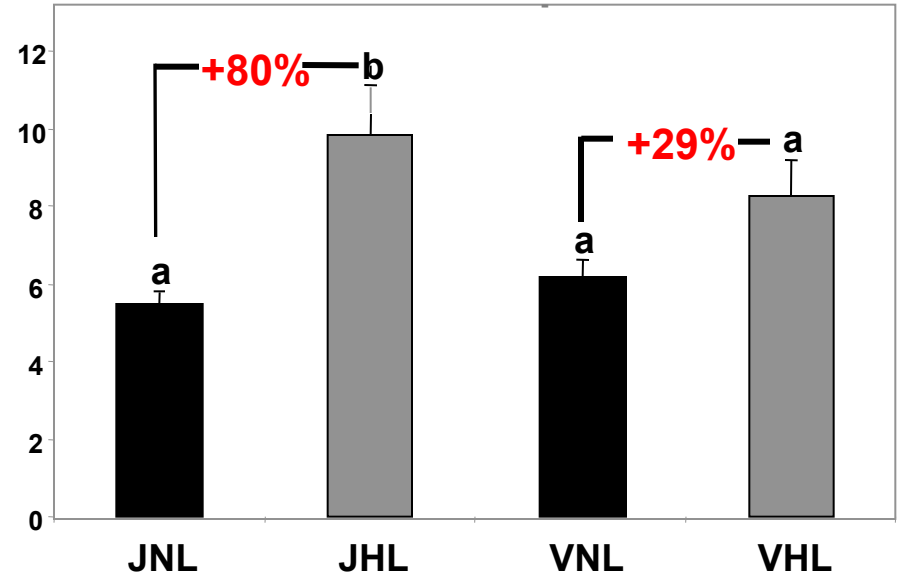
Résultats

Poids du *tibialis anterior* (g)



↓ du poids des muscles chez le rat âgé

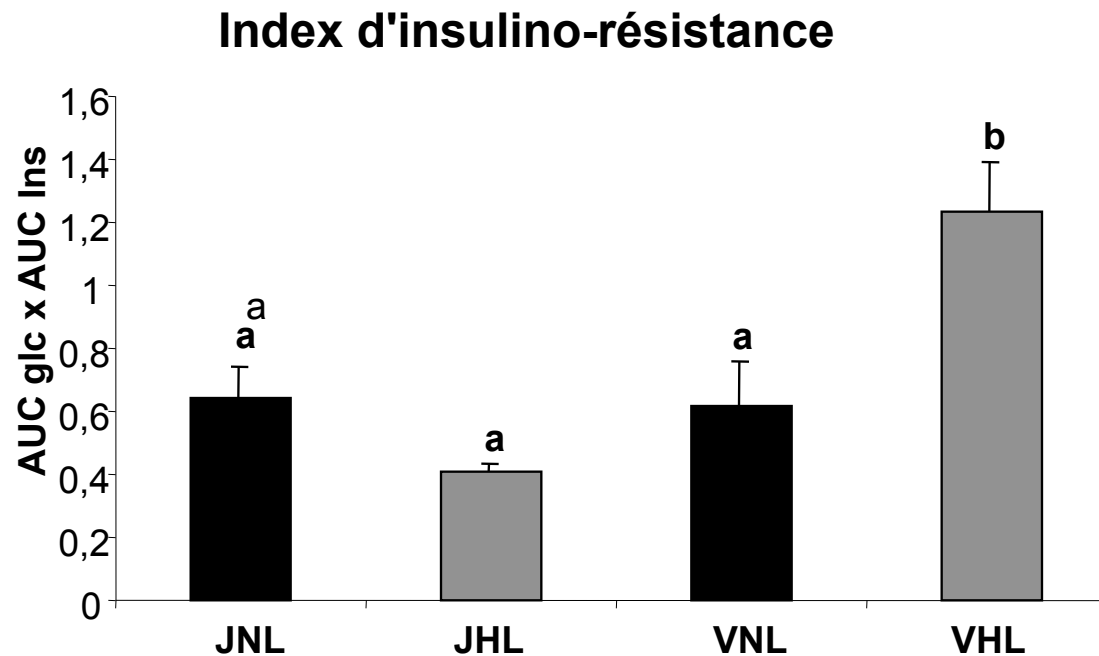
Poids du tissu adipeux intra-abdominal (g)



Moindre ↑ du tissu adipeux chez le rat âgé suite au régime HL

JNL, JHL : rats jeunes nourris avec le régime normo- ou hyper-lipidique
VNL, VHL : rats âgés nourris avec le régime normo- ou le régime hyper-lipidique
ANOVA + test de Fischer à posteriori, a ≠ b pour p<0,05

Insulinorésistance musculaire



**L'insulino-sensibilité est ↓ uniquement
chez les rats âgés du groupe VHL**

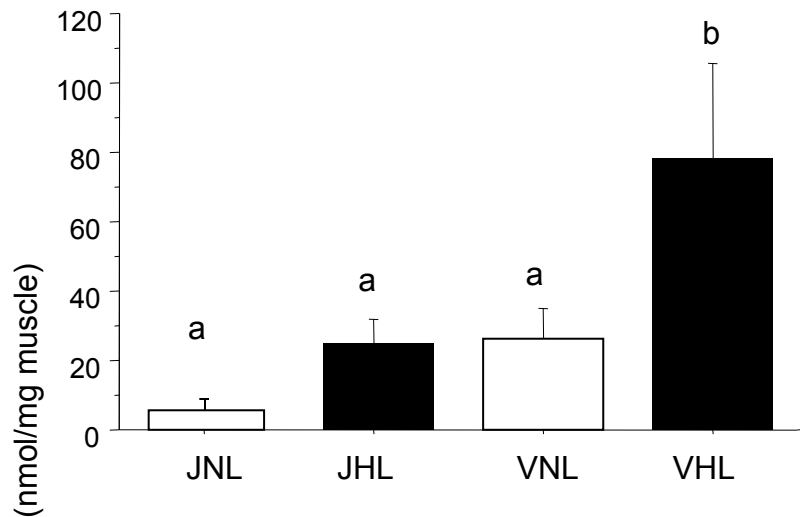
JNL, JHL : rats jeunes nourris avec le régime normo- ou hyper-lipidique

VNL, VHL : rats âgés nourris avec le régime normo- ou le régime hyper-lipidique

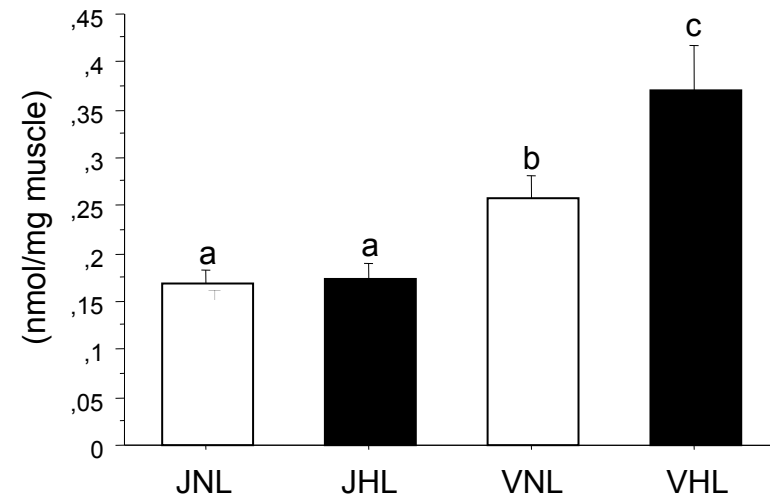
ANOVA + test de Fischer à posteriori, a ≠ b pour $p < 0,05$

Lipotoxicité musculaire

Concentration en triglycérides intramusculaires



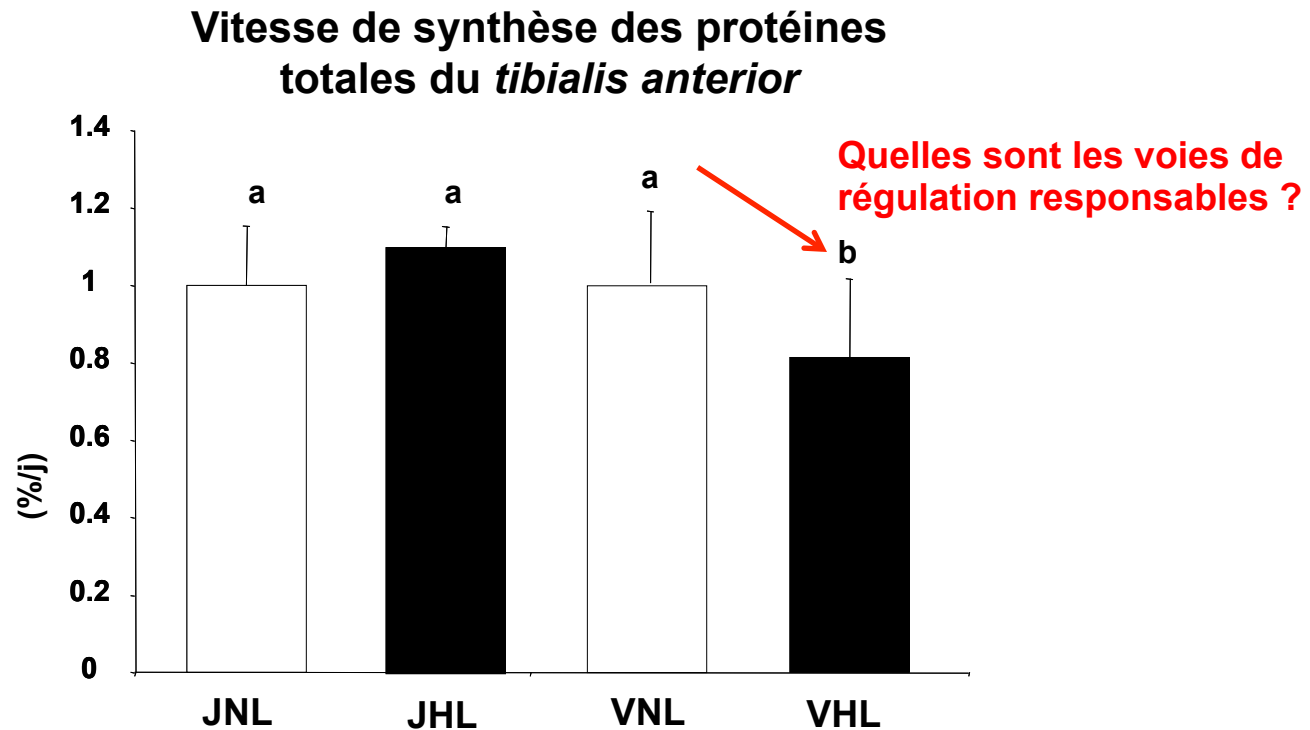
Concentration en céramides intramusculaires



Augmentation de l'infiltration lipidique dans le *tibialis anterior*, chez les rats âgés nourris avec un régime hyperlipidique

JNL, JHL : rats jeunes nourris avec le régime normo- ou hyper-lipidique
VNL, VHL : rats âgés nourris avec le régime normo- ou hyper-lipidique
ANOVA + test de Fischer à posteriori, a \neq b pour $p < 0,05$

Synthèse protéique musculaire de rats jeunes et âgés nourris à l'aide d'un régime normo- ou hyper-lipidique

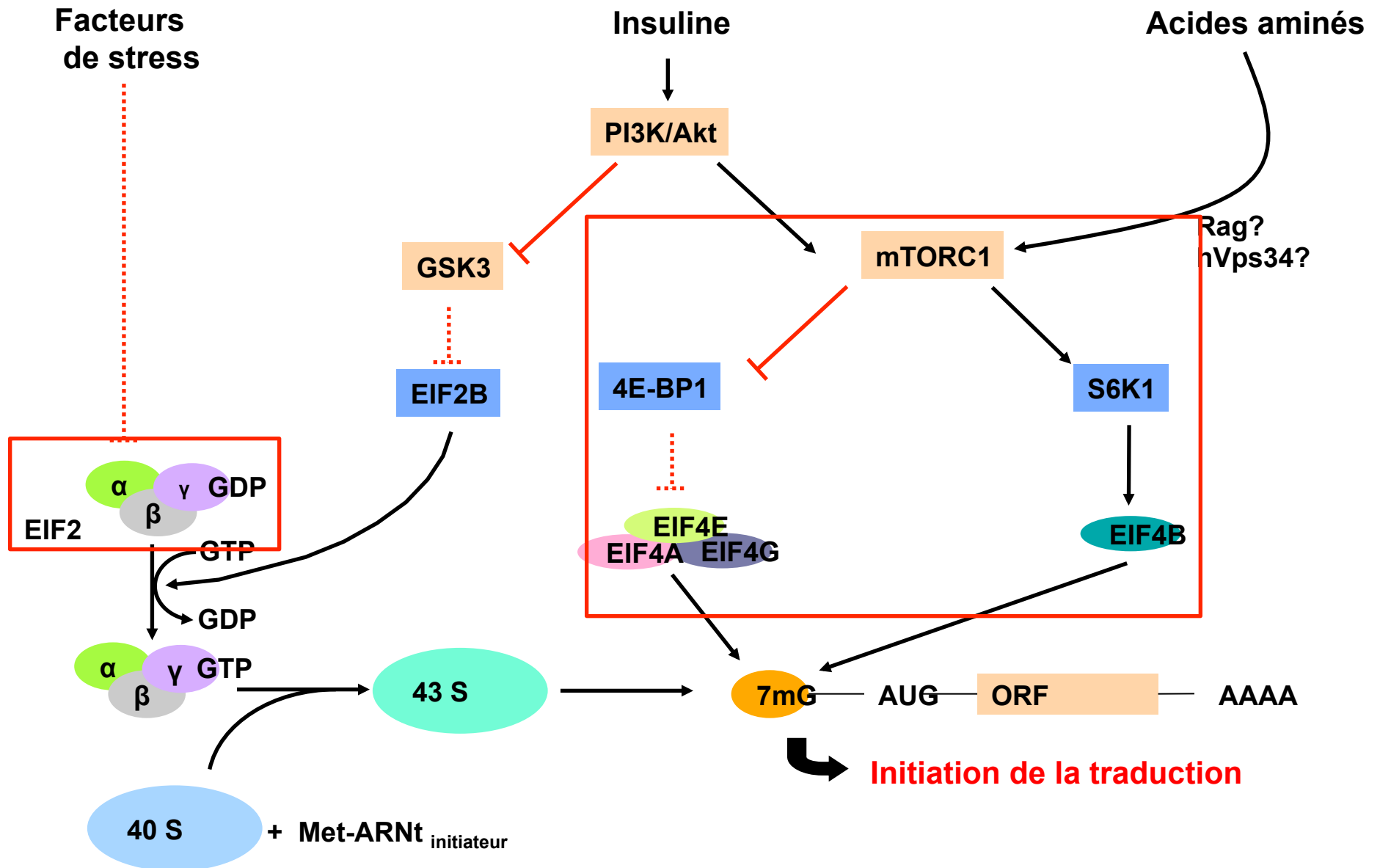


Diminution de la synthèse protéique suite au régime HL chez les rats âgés

JNL, JHL : rats jeunes nourris avec le régime normo- ou hyper-lipidique
VNL, VHL : rats âgés nourris avec le régime normo- ou le régime hyper-lipidique
ANOVA + test de Fischer à posteriori, a ≠ b ≠ c pour p<0,05

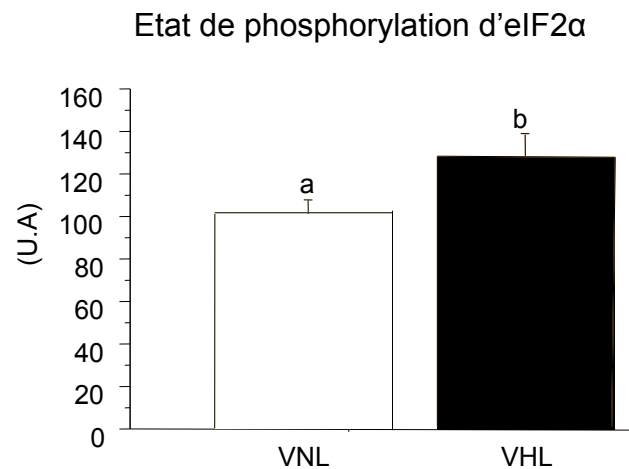
Régulation de la synthèse protéique musculaire

Voie d'initiation de la traduction protéique

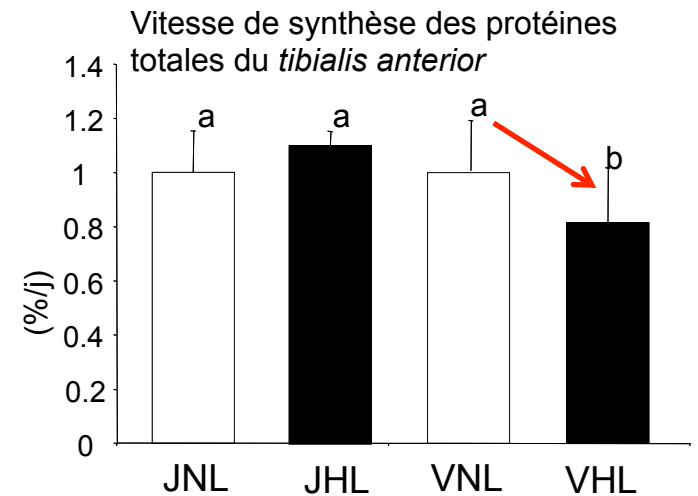
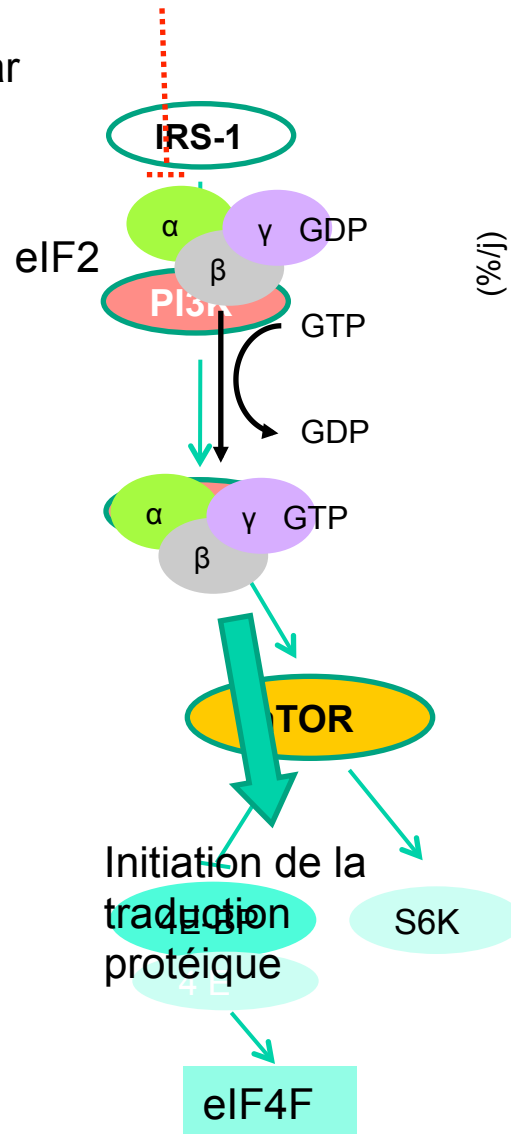


voie de régulation du métabolisme protéique musculaire

eIF2 inhibition par phosphorylation



L'inhibition du facteur d'initiation eIF2 pourrait expliquer la réduction de la synthèse protéique chez les VHL



N'explique pas la réduction de la synthèse protéique observée chez les VHL

JNL, JHL : rats jeunes nourris avec le régime normo- ou hyper-lipidique
 VNL, VHL : rats âgés nourris avec le régime normo- ou hyper-lipidique
 ANOVA + test de Fischer à posteriori, a ≠ b pour p<0,05

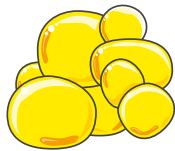


Jeunes rats

Régime HL

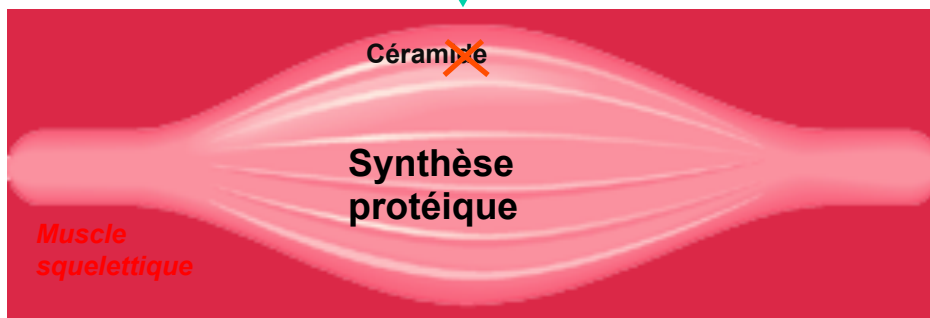


Tissu adipeux



Expansion du tissu adipeux

Maintien du rôle tampon

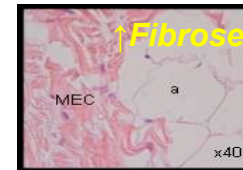


Rats âgés

Régime HL

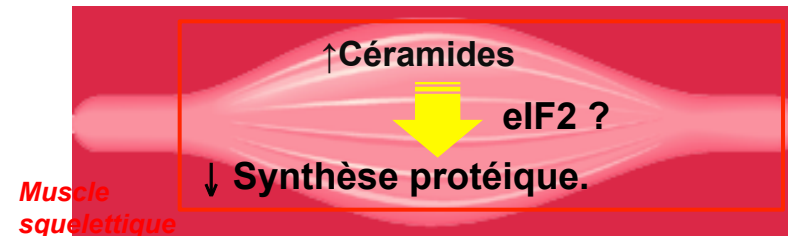


Tissu adipeux



Rupture du pouvoir tampon du tissu adipeux

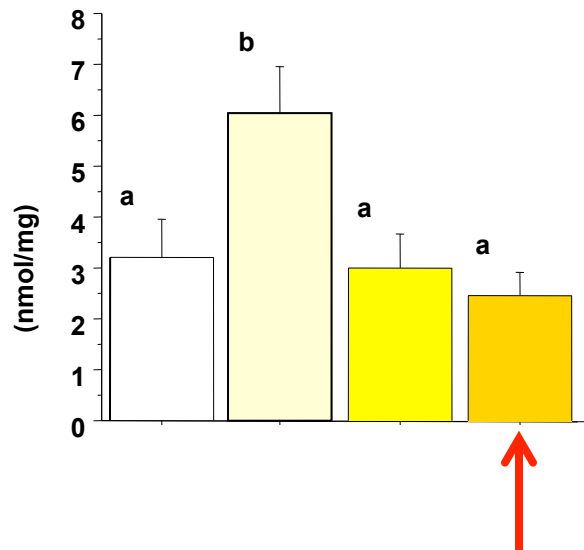
Inflammation
Lipotoxicité



Implication de la **lipotoxicité** dans la régulation de la synthèse protéique musculaire

⇒ Utilisation d'un modèle de cellules musculaires différenciées (myotubes C2C12), déjà utilisé pour mettre en évidence l'effet des acides gras sur les voies de signalisation intramusculaire de l'insuline (*Coll et coll., 2008*)

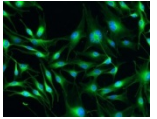
Concentration intracellulaire en céramides



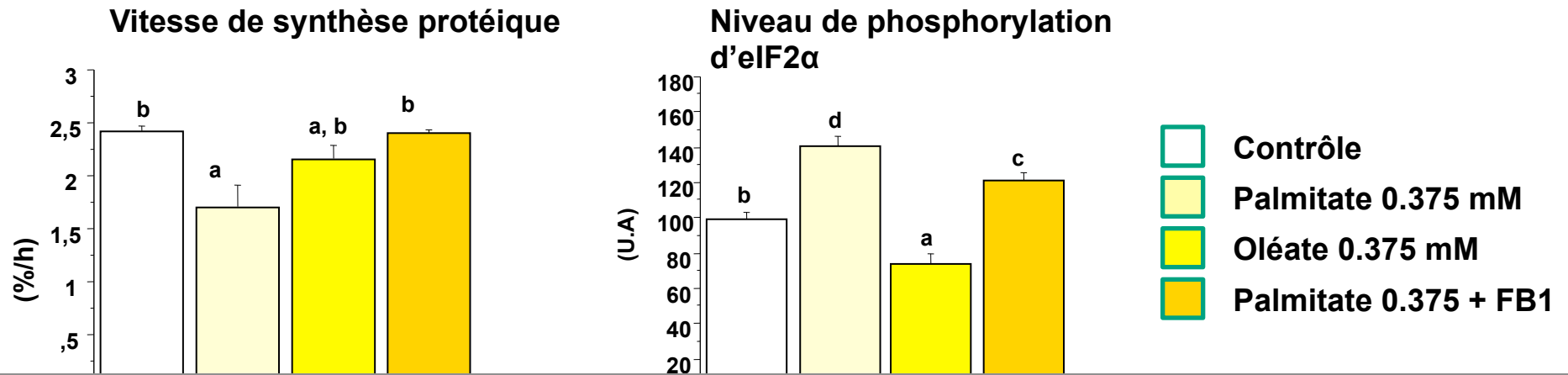
Conditions testées

- Contrôle
- Palmitate 0.375 mM
- Oléate 0.375 mM
- Palmitate 0.375 + FB1

Fumonisine B1 (FB1) : inhibiteur pharmacologique de la synthèse des céramides



Synthèse protéique musculaire



L'accumulation intracellulaire de céramides entraîne une réduction de la vitesse de synthèse protéique via l'inhibition d'eIF2

Le palmitate inhibe le facteur d'initiation eIF2 et réduit la synthèse protéique musculaire

L'oléate n'inhibe pas la synthèse protéique musculaire

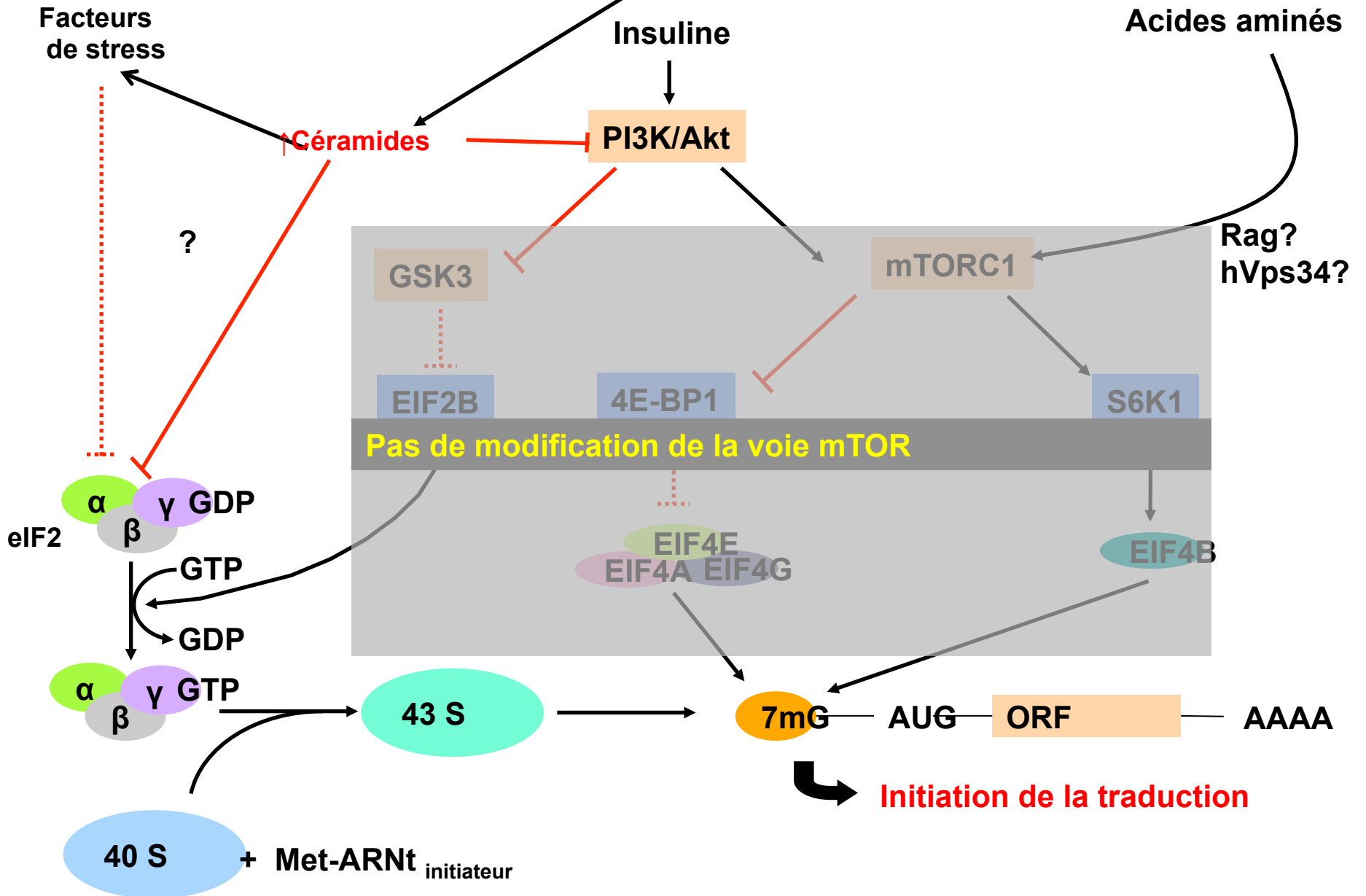
L'inhibition de la synthèse des céramides lors de l'incubation avec le palmitate réduit l'inhibition d'eIF2 et restaure la synthèse protéique musculaire

FB1 : inhibiteur pharmacologique de la synthèse des céramides

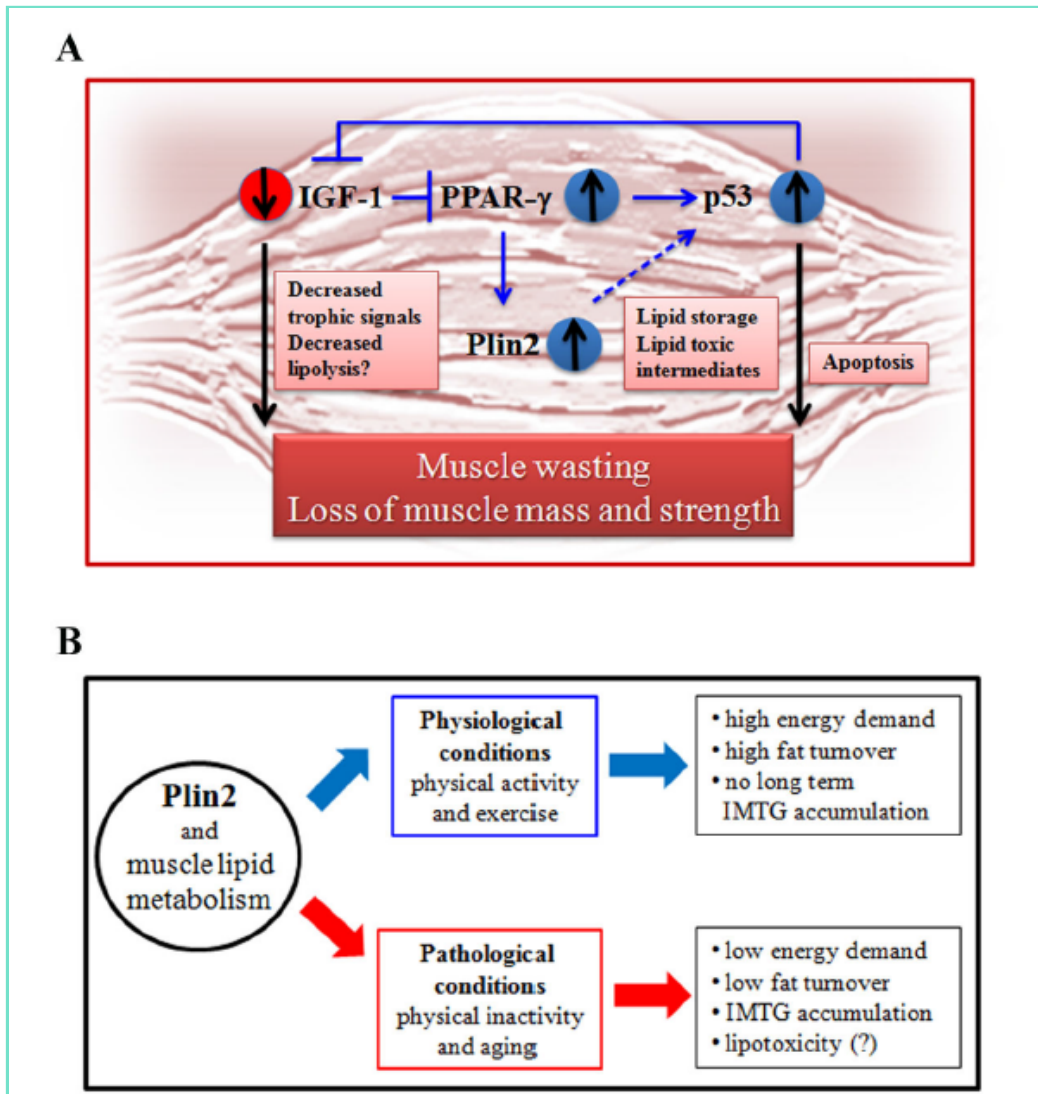
C2-céramides : céramides à chaînes courtes

ANOVA + test de Fischer à posteriori, a ≠ b ≠ c ≠ d pour p < 0,05

Viellissement/obésité/HL



Increased Plin2 Expression in Human Skeletal Muscle Is Associated with Sarcopenia and Muscle Weakness

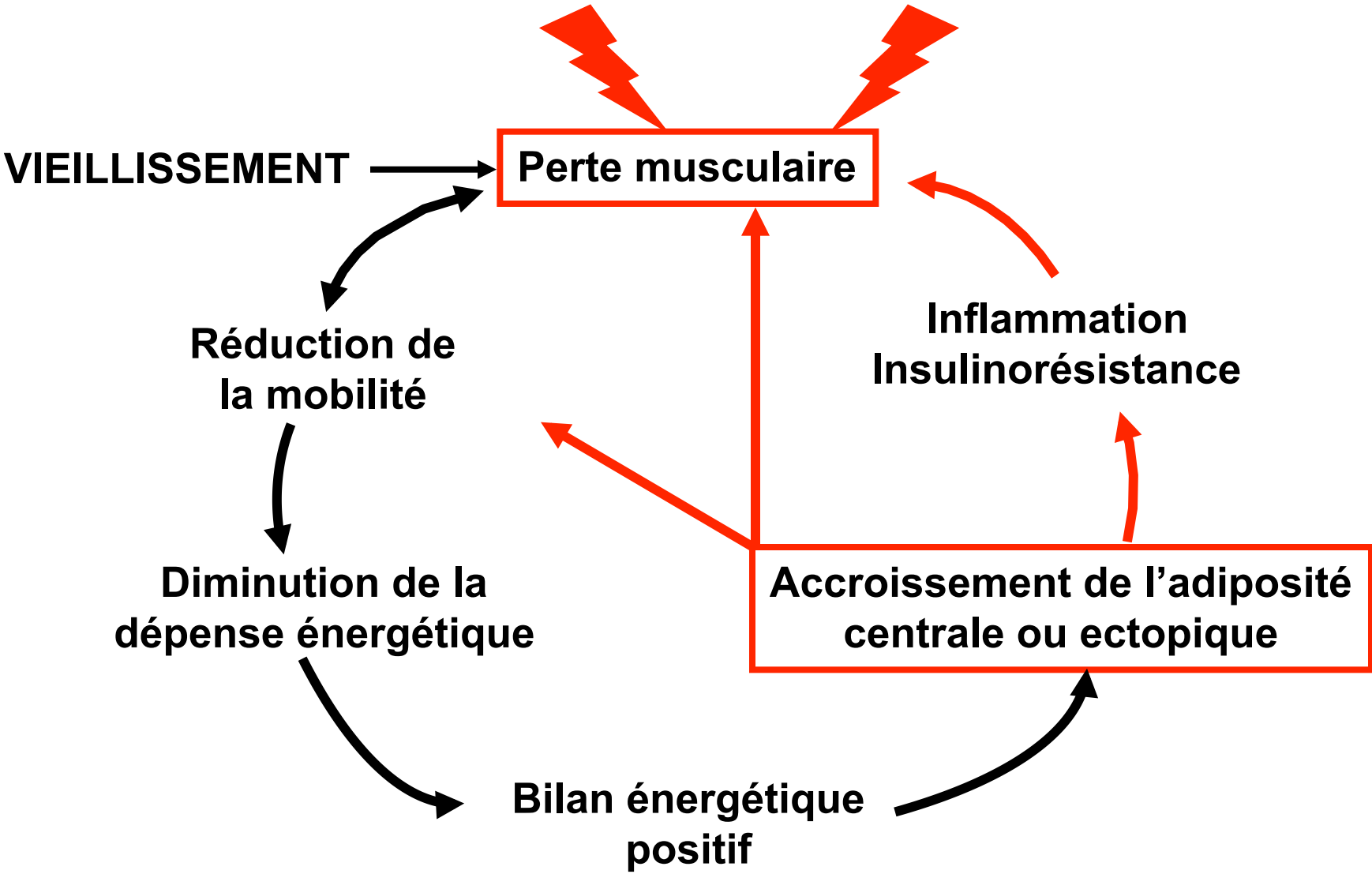


Conclusion

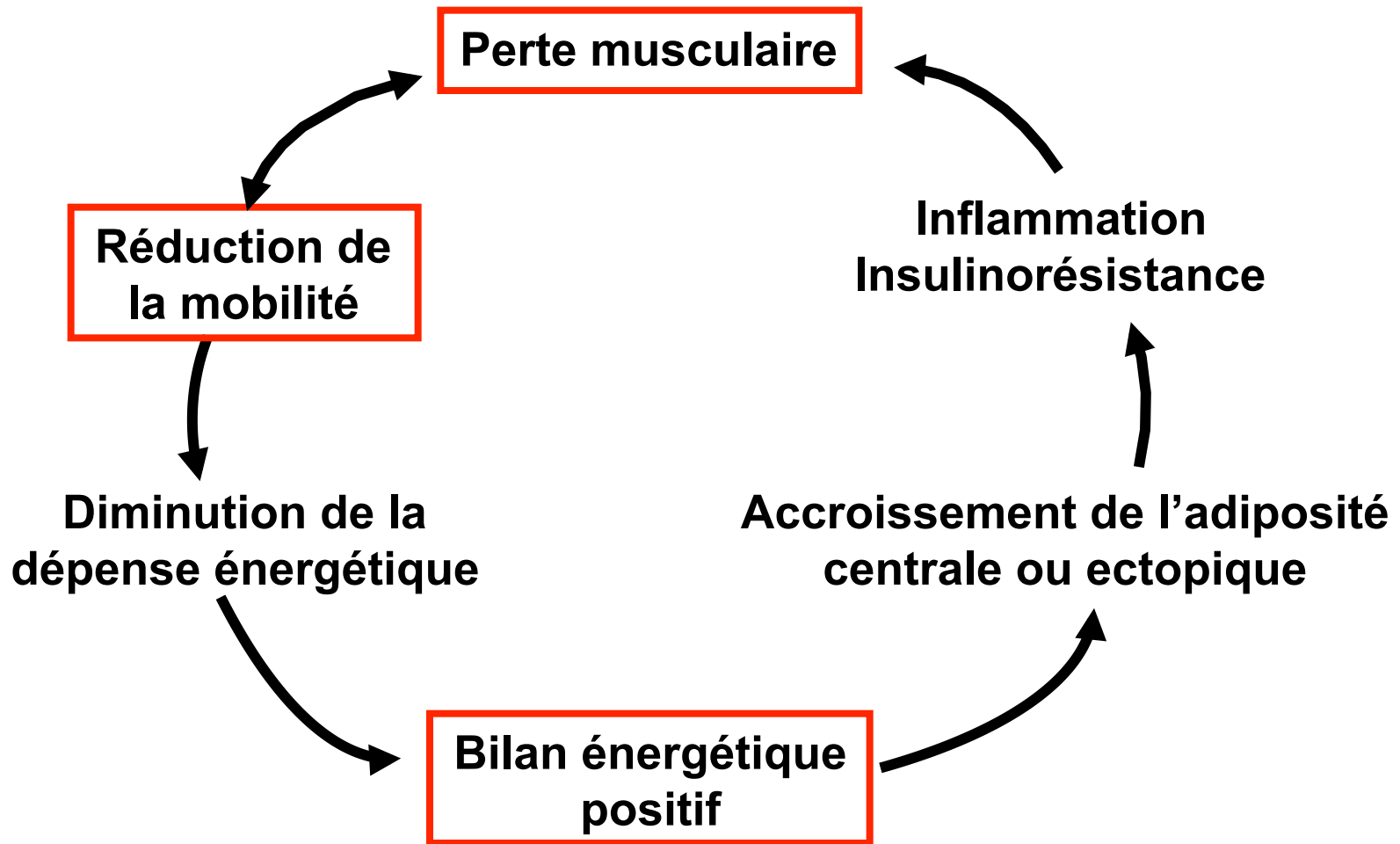
- Le **rôle tampon du tissu adipeux** semble disparaître avec l'âge à la faveur du tissu adipeux intra-tissulaire qui s'accroît
- Le muscle squelettique du rat âgé **est plus sensible au régime obésogène** que le muscle du rat plus jeune
- La diminution de la synthèse protéique musculaire chez le rat âgé obèse est liée à **une augmentation de l'infiltration lipidique intra-musculaire** induite par le régime (céramides)
- La régulation de **l'initiation de la synthèse** protéique est impliquée dans ces processus

Myostéatose

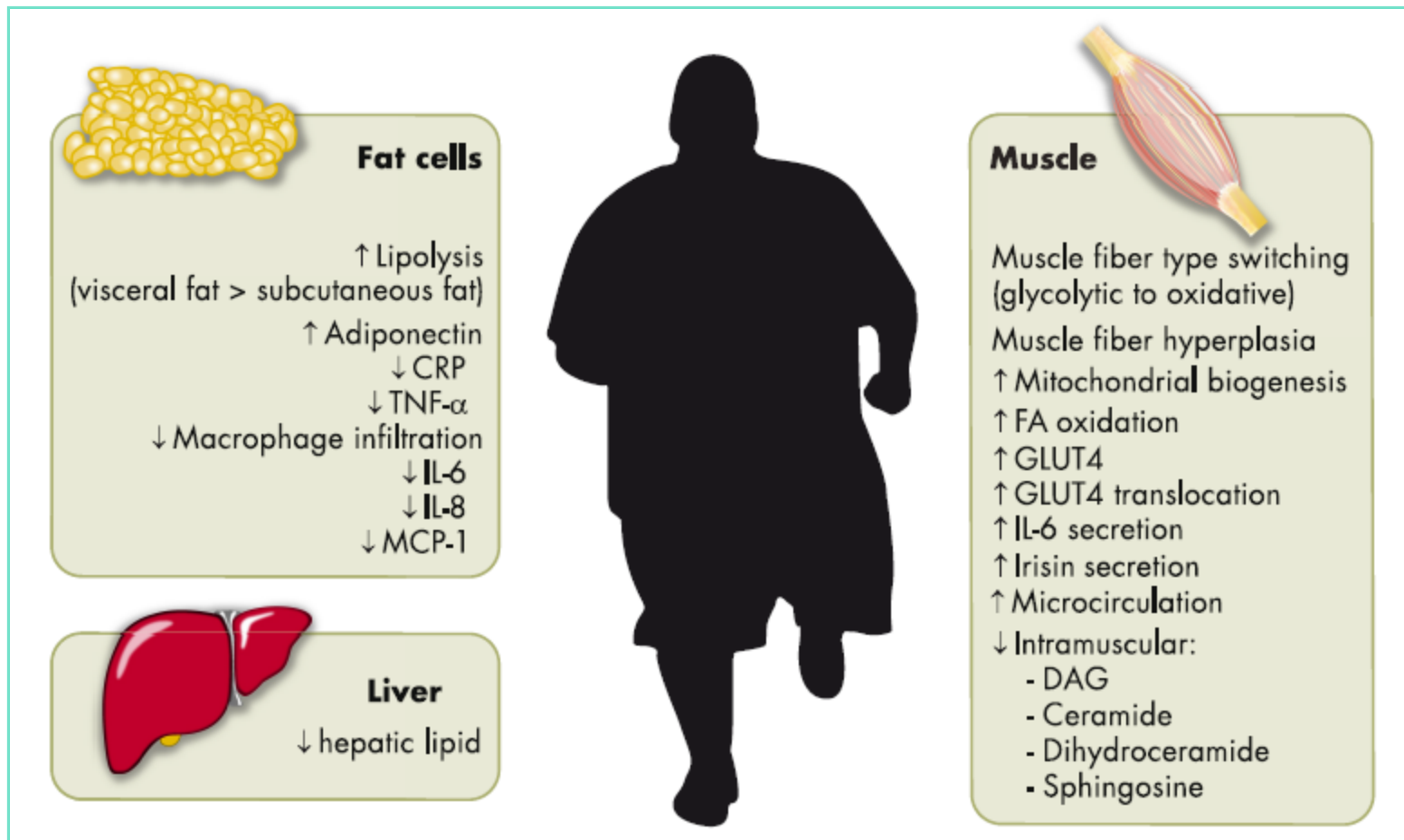
- Adiposité et fonction musculaire : les évidences s'accumulent
- Adiposité et protéines : parle à mon gras, mon muscle est malade !
- **Stratégies thérapeutiques**



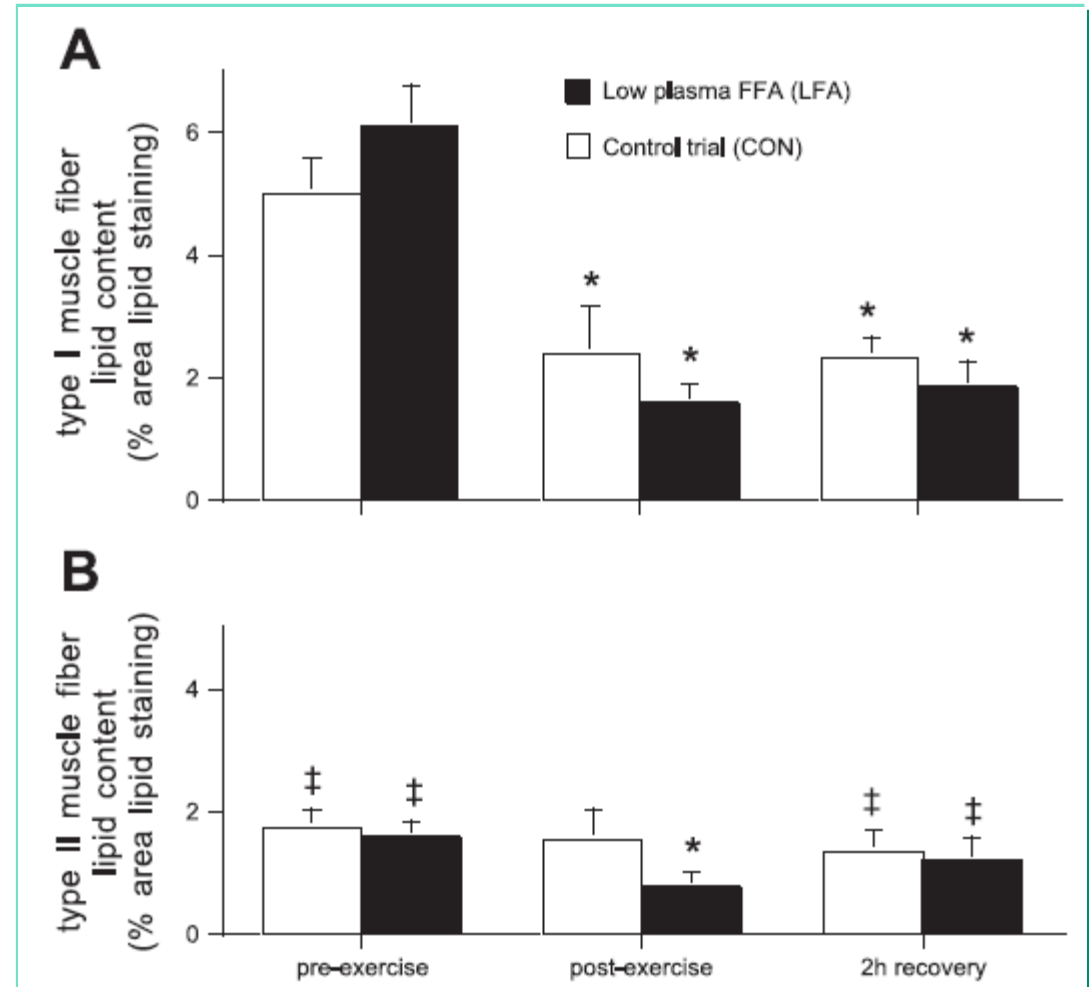
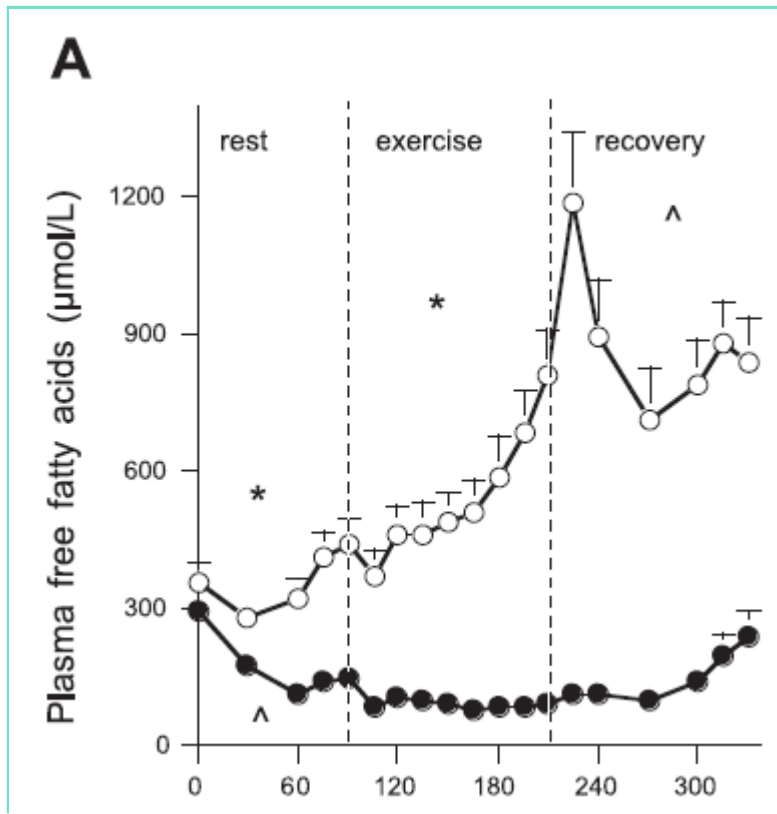
Sortir de la boucle ?



Effet de l'activité physique sur le métabolisme musculaire



Inhibition of adipose tissue lipolysis increases intramuscular lipid and glycogen use in vivo in humans

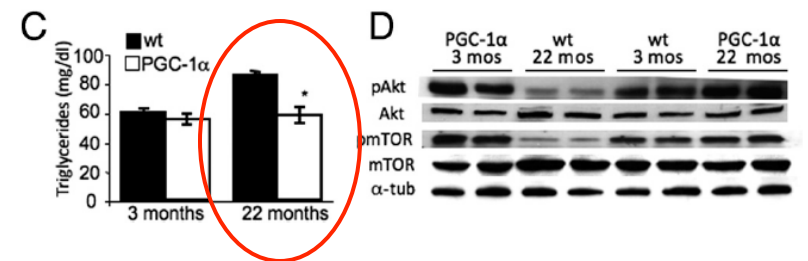
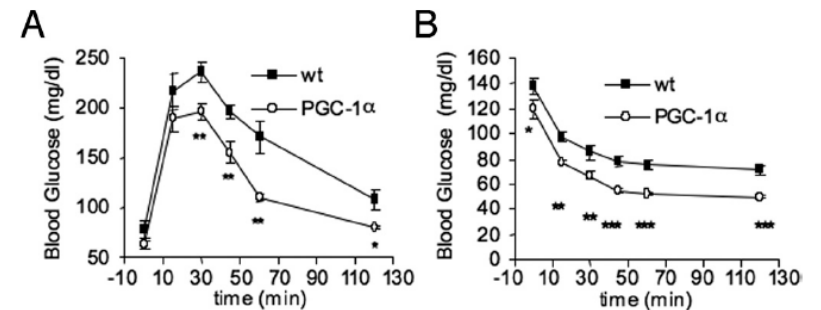
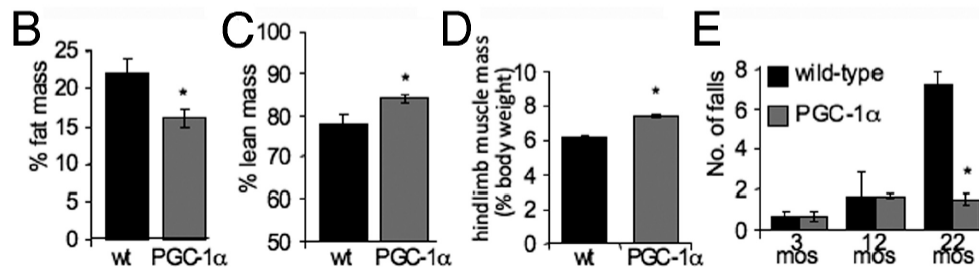
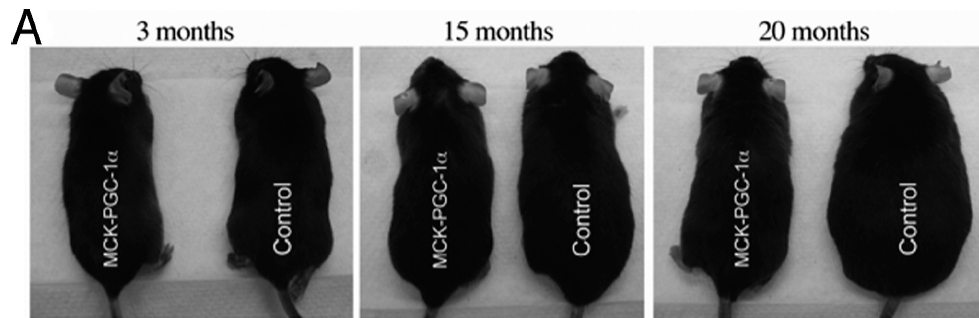


Van Loon LJC, Am J Physiol 2005

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

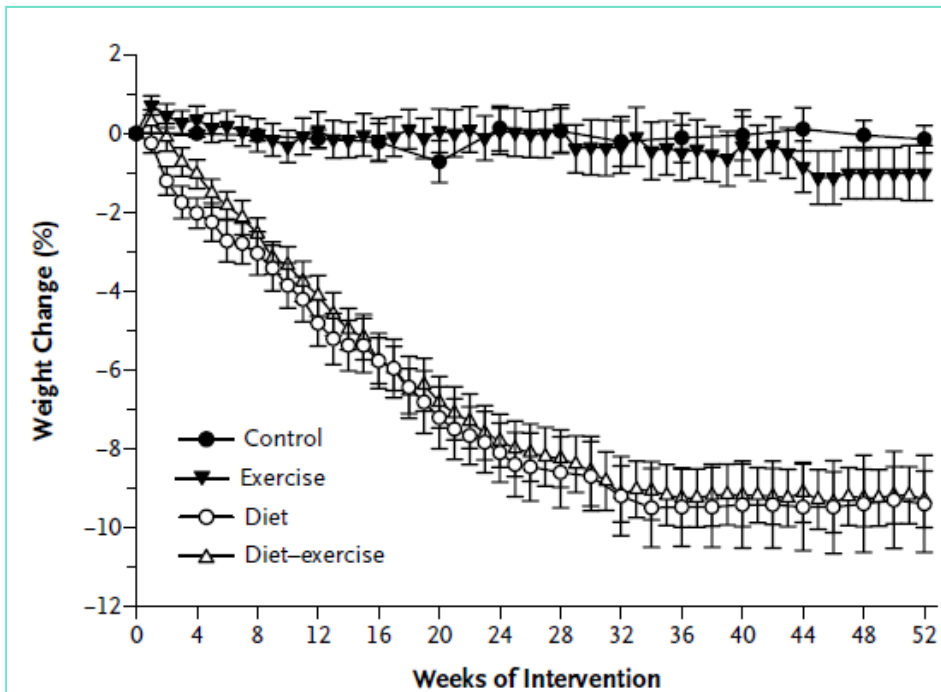
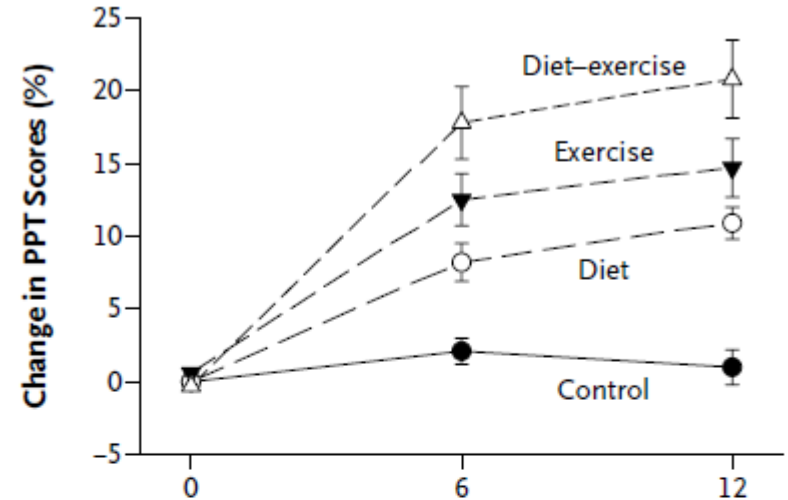
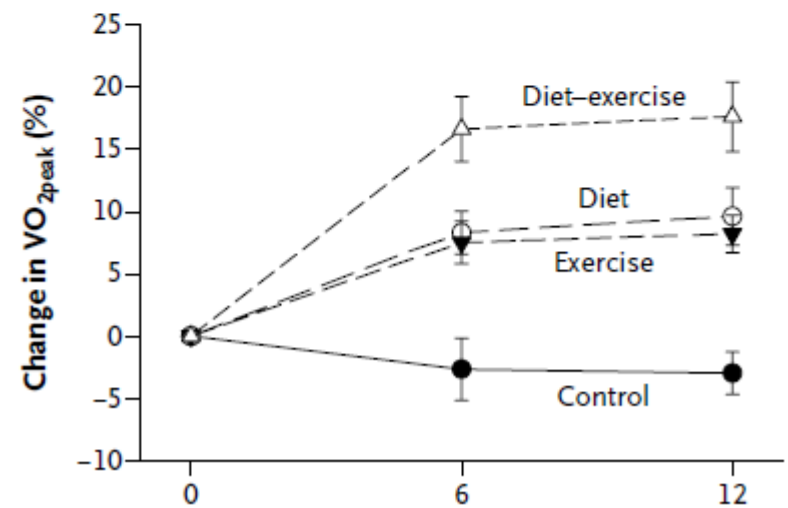


Figure 3. Mean Percentage Changes in Body Weight during the 1-Year Intervention.

A Test de performance physique



B



Stratégies de prise en charge

- **Evaluer la sarcopénie : fonction ?**
- **Réduire l'énergie mais ... protéines ?**
- **Promouvoir l'oxydation lipidique par l'exercice physique... intensité ?**
- **Moduler la sensibilité à l'insuline ?**
- **Limiter l'inflammation et les événements cataboliques**
- **Place des anti-oxydants ?**

Merci



Unité de Nutrition Humaine



Nutrition, Métabolisme, Masse Musculaire (NuTriM)

