



# L'alimentation des seniors

## Et le bien vieillir

► Mercredi 27 novembre 2013



# L'alimentation des seniors

## Et le bien vieillir

*Comprendre les mécanismes associés aux évolutions du métabolisme ; en déduire les besoins nutritionnels pour anticiper les fragilités et le bien vieillir*



## Santé de l'appareil locomoteur

Mécanismes globaux musculo-squelettiques, effets des nutriments

Véronique COXAM

Unité de Nutrition Humaine (UMR1019)

INRA Clermont-Theix

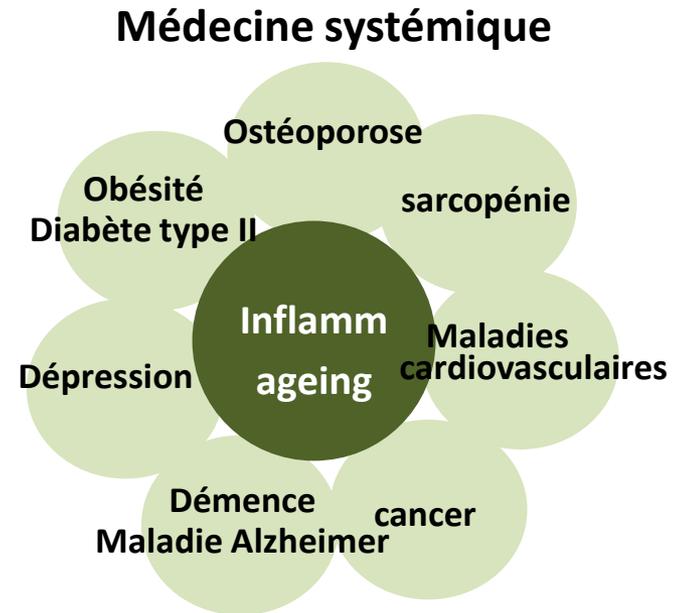
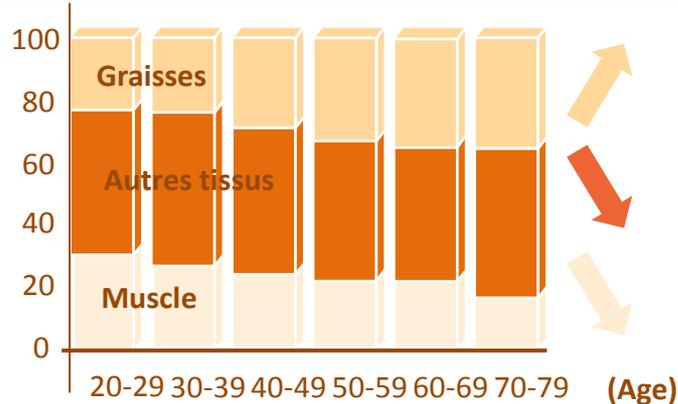
# Conséquences biologiques du vieillissement

En 2010, dans l'Europe des 5 (France, UK, Allemagne, Italie, Espagne) : 116,7 millions personnes âgées de >50 ans



Le vieillissement est associé à une modification de la composition corporelle et impacte la santé

Evolution de la composition corporelle (%)



(Cohn et al. Am J Physiol 1980)  
(Ström et al., Arch Osteoporos 2011)



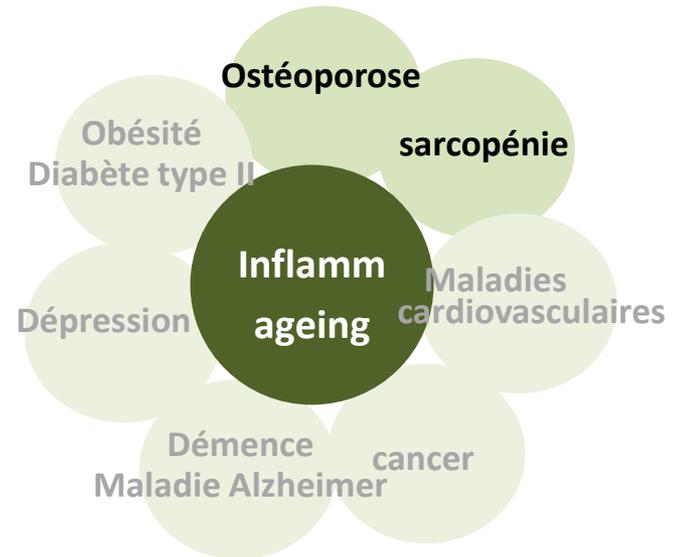
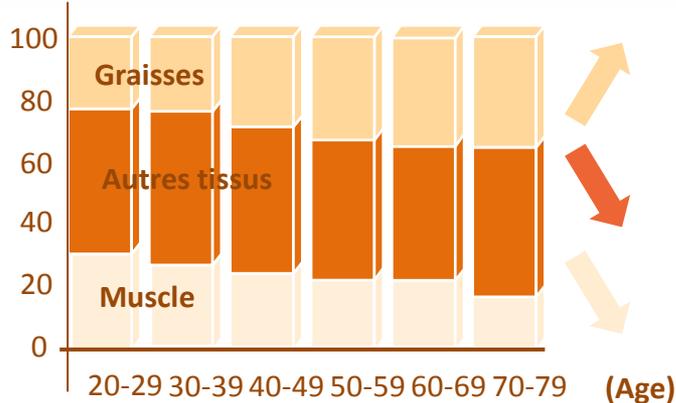
# Conséquences biologiques du vieillissement

En 2010, dans l'Europe des 5 (France, UK, Allemagne, Italie, Espagne) : 116,7 millions personnes âgées de >50 ans



Le vieillissement est associé à une modification de la composition corporelle et impacte la santé de l'appareil locomoteur

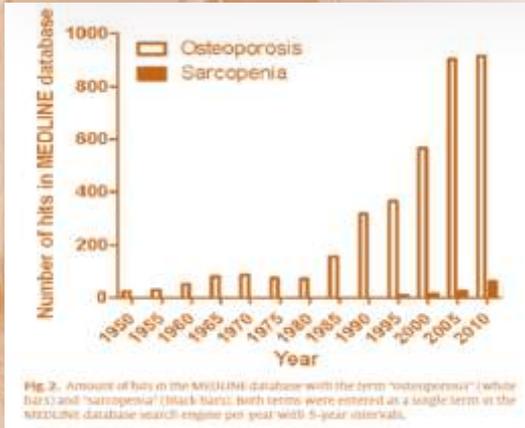
Evolution de la composition corporelle (%)



(Cohn et al. Am J Physiol 1980)  
(Ström et al., Arch Osteoporos 2011)



## Une prise de conscience récente de la problématique



### Tissu osseux Ostéoporse



### Définition (stratification du risque)

#### Première définition

#### Définition OMS

→ Prise de conscience

→ Compréhension des conséquences

→ Disponibilité de Traitements

→ Intérêt pharmaceutique

→ Information du public

→ Développement d'outils de diagnostic

1820

1940

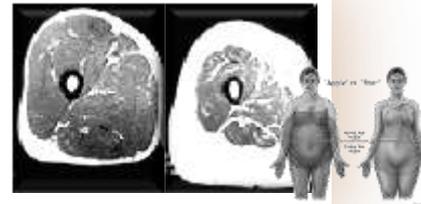
1960

1980

2000

2020

### Sarcopénie Muscle



→ Prise de conscience

→ Critères de quantification

→ Compréhension des conséquences

→ Première définition .....

(Bijlsma et al., Ageing Res Rev 2012)



L'ostéoporose est une pathologie systémique caractérisée par une réduction de la masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture trabéculaire, ce qui engendre une fragilité osseuse se traduisant par une ↗ du risque fracturaire

- A 50 ans, risque de développer une fracture au cours des années à vivre : 40%
- A 80 ans, 70% des femmes sont ostéoporotiques (Melton et al., 1992)



## Données prospectives

Dans les 50 prochaines années l'incidence des fractures de la hanche va ↗ de 135% (Gullberg et al., 1997)

## Coût sociétal

25% **Mortalité**  
50% Séquelles

→ **Entrée en dépendance**

## Coût financier

10 billions € (Europe)

849 billions \$ (USA)

**Coût moyen d'1 fracture du col en France : 8 727 €**





La sarcopénie correspond à une  $\searrow$  de la masse, de la force et de la qualité musculaire, générant une altération des performances et une incapacité motrice



Activités de base et instrumentales  
de la vie quotidienne

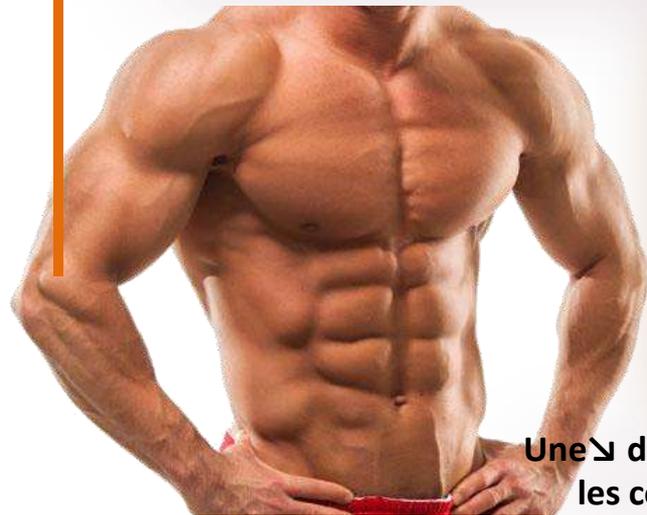
A partir de 50 ans, le muscle perd chaque année 1 – 2% de ses fibres rapides (type II) (Rolland & Vellas, 2009)

## Prévalence

- France : étude Epidos, 10% des femmes > 75 ans
- Nouveau Mexique: New Mexico Aging Study, 20% des hommes > 70-75 ans (25% des femmes) et 50% des hommes > 80ans
- USA : prévalence de 35% chez le sujet âgé (10% souffrent de sarcopénie sévère) (1,5% des coûts de santé)

Une  $\searrow$  de 10,5% de la prévalence de la sarcopénie  $\searrow$  les coûts de santé de 1,1 billion US \$ aux USA

(Baumgartner et al., Am J Epidemiol 1998)  
(Rolland et al., J Am Geriatr Soc 2003)  
(Janssen et al., Am J Epidemiol 2004)



# Muscles et os : des tissus étroitement interconnectés

PERSPECTIVE

**JBMR®**

## Bone and Skeletal Muscle: Neighbors With Close Ties

Douglas J DiGirolamo,<sup>1</sup> Douglas P Kiel,<sup>2</sup> and Karyn A Esser<sup>3</sup>

### Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men

S. Verschuren · E. Giles · T. W. O'Neill · S. R. Pye · J. E. Adams · K. A. Ward · F. C. Wu · P. Szale

Osteoporos Int  
DOI 10.1007/s00198-013-2427-1

OPINION PAPER

### What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?"

N. Binkley · D. Krueger · B. Buchring

PERSPECTIVE

**JBMR®**

## Forum on Bone and Skeletal Muscle Interactions: Summary of the Proceedings of an ASBMR Workshop

Lynda F Bonewald,<sup>1</sup> Douglas P Kiel,<sup>2</sup> Thomas L Clemens,<sup>3</sup> Karyn Esser,<sup>4</sup> Eric S Orwoll,<sup>4</sup> Regis J O'Keefe,<sup>5</sup> and Roger A Fielding<sup>7</sup>

Clinical Interventions in Aging

Dovepress

ORIGINAL RESEARCH

## Muscular strength measurements indicate bone mineral density loss in postmenopausal women

Zhixiong Zhou<sup>1,2</sup>  
Lu Zheng<sup>1</sup>  
Dengyun Wei<sup>1</sup>  
Hing Ye<sup>1</sup>  
Xun Li<sup>1</sup>

This article was published in the following Dove Press journal:  
Clinical Interventions in Aging  
24 October 2013  
Number of times this article has been viewed

**Background:** The literature is inconsistent and inconclusive on the relationship between bone mineral density (BMD) and muscular strength in postmenopausal women.  
**Objective:** To evaluate the relationship between isometrically and isometrically determined muscle strength and BMD in postmenopausal women of different age groups.  
**Methods:** Healthy postmenopausal women (n = 295; mean age, 56.22 ± 3.85 years) were enrolled in this study. They were assessed by age according to World Health Organization life expectancy.

## L'appareil musculaire régit le développement squelettique

Eckhard Schoenau

*Maturitas*. 2013 Jun;75(2):175-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.03.016. Epub 2013 Apr 28.

### Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia.

Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J.

### Associations of fat and muscle masses with bone mineral in elderly men and women<sup>1-3</sup>

Richard N Baumgartner, Patricia M Stauber, Kathleen M Koehler, Linda Romero, and Philip J Garry

**ABSTRACT** Associations of fat and muscle masses with result in an increased proportion of free, metabolically active

bone mineral density (BMD) in elderly men and women. **OBJECTIVE:** To evaluate the relationship between fat and muscle masses and BMD in elderly men and women. **DESIGN:** Cross-sectional study. **SETTING:** The study was conducted in the Health, Aging, and Bone Mineral Research Laboratory, University of Alabama at Birmingham. **PARTICIPANTS:** 100 elderly men and women (mean age, 70.5 ± 6.5 years) were enrolled in this study. **MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:** Fat mass (FM) and muscle mass (MM) were measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). BMD was measured by DXA at the hip and spine. **CONCLUSIONS:** FM and MM were significantly associated with BMD at the hip and spine. The association between MM and BMD was stronger than that between FM and BMD. **KEY WORDS:** bone mineral density, fat mass, muscle mass, elderly men and women.

**REVIEW**

### The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone crosstalk

Mark W Hamrick

Department of Cellular Biology and Anatomy, Institute of Molecular Medicine and Genetics, Georgia Health Sciences University, Augusta, GA, USA.

*In vitro* and *in vivo* studies provide evidence that a variety of growth factors and cytokines are actively secreted by muscle tissue. Muscle can therefore function as an endocrine and paracrine organ. These peptides characterize the muscle secretome, and many muscle-derived factors such as insulin-like growth factor-1, basic fibroblast growth factor, interleukin-15, myostatin and secreted protein acidic and rich in cysteine (sparc) are also known to have significant effects on bone metabolism. The factors secreted by muscle may vary according to muscle activity, in that muscle contraction, muscle atrophy or traumatic muscle injury can alter the type and relative abundance of particular factors released from muscle cells. The molecular and cellular pathways by which muscle-derived factors affect different types of bone cells (for example, osteoblasts, osteoclasts and osteocytes) are, however, poorly understood. Nevertheless, these findings further underscore the complex nature of muscle-bone interactions, and highlight the importance of integrating muscle biology and physiology into our understanding of bone growth, development and aging.

*BoneKey Reports* 1, Article number: 60 (2013) | doi:10.1038/bonekey.2013.60





# Muscles et os : de nombreux points communs

Les 2 tissus suivent des schémas temporels similaires tout au long de la vie : CROISSANCE

La surface musculaire est corrélée aux paramètres osseux

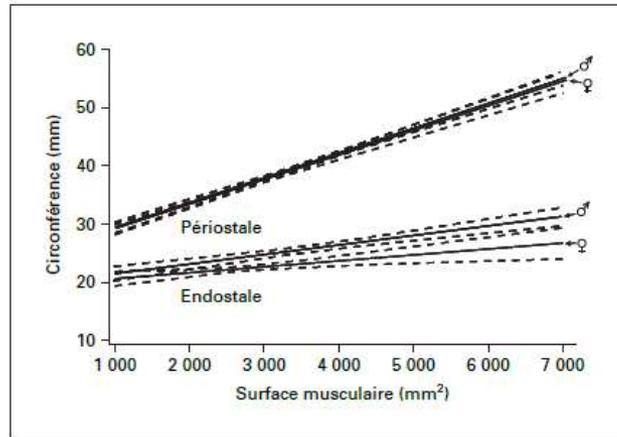
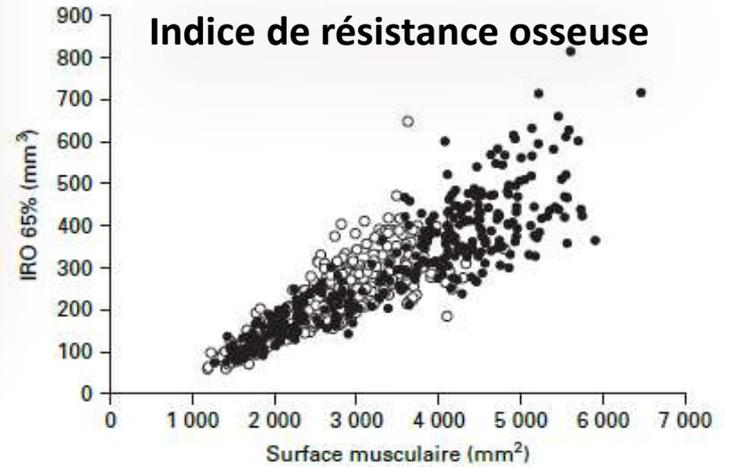
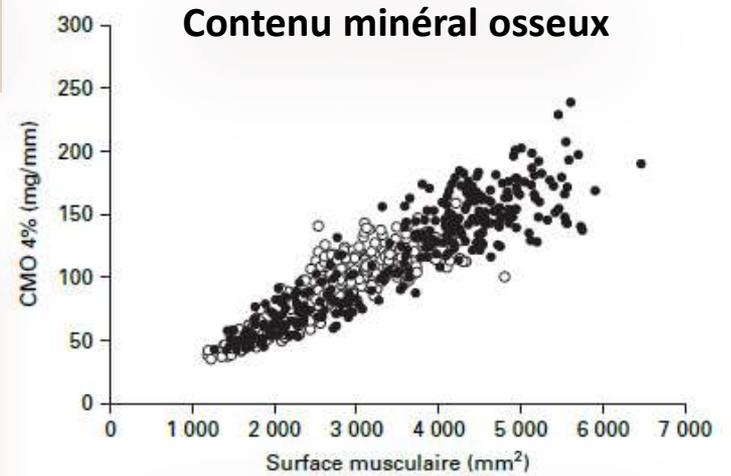


Fig. 5. Droites de régression et intervalles de confiance à 95% de la corrélation entre la surface musculaire et les surfaces périostales et endostales. Avec autorisation de Schoenau et coll. [16];

(Schoenau., Ann Nestlé 2006)



(Schoenau., J Musculoskelet Neural Interact 2005)

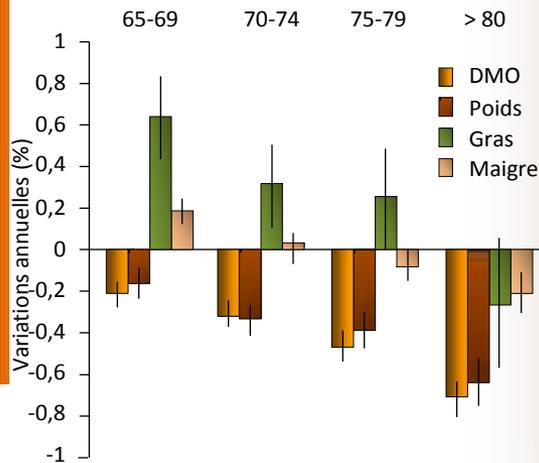


## Les 2 tissus suivent des schémas temporels similaires tout au long de la vie : VIEILLISSEMENT

Des mesures de poids et de taille, de DMO et de composition corporelle par DXA, ont été réalisées au début du suivi et répétées après 4,7 ans en moyenne chez 2 487 hommes âgés de plus de 65 ans issus de la cohorte MrOs

### La diminution de la masse musculaire est associée à la perte osseuse (hanche) chez les hommes

**Variations poids, DMO et composition corporelle**

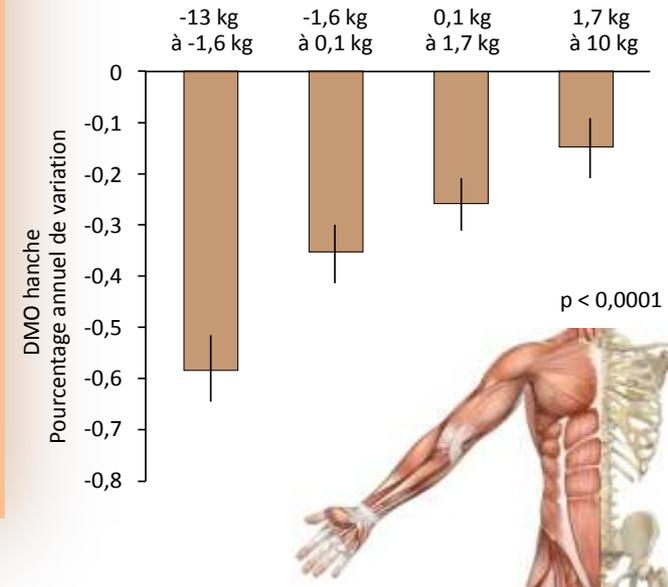


**Corrélations avec les variations de DMO**

	Corrélation coefficients
Âge à l'inclusion	-0,22*
Variation de poids	0,34*
Variation de masse maigre totale	0,33*
Variation de masse grasse totale	0,24*

\* p < 0,0001

**Variations de la DMO par quartile de masse musculaire**



(Nielson et al., ASBMR 2009)



Les 2 tissus suivent des schémas temporels similaires tout au long de la vie : **VIEILLISSEMENT**

**La sarcopénie est un facteur de risque de l'ostéoporose**

*(Sjöblom et al., Maturitas 2013)*

**Etude OSTPR-FPS : Population finnoise (590 femmes ménopausées d'âge moyen 67,9 ans)**

-Les femmes sarcopéniques ont **12,9 X plus de risque d'avoir une ostéoporose** ( $p \leq 0,01$ , OR=12,9; 95% CI=3,1-53,5)

-Le risque de chute les 12 mois précédant l'étude est **↗ de 2.1** ( $p=0,021$ , OR=2,1; 95% CI=1,1-3,9)

- Le risque de fracture est **↗ de 2.7** ( $p=0,05$ , OR=2,732; 95% CI=1,4-5,5)

*(Vellas et al., Rev Méd Interne 2000)*

**Chez les femmes sarcopéniques on observe 29 chutes / 1000 personnes contre 13 chutes /1000 chez les non sarcopéniques**

*(Verschueren et al., Osteoporos Int2013)*

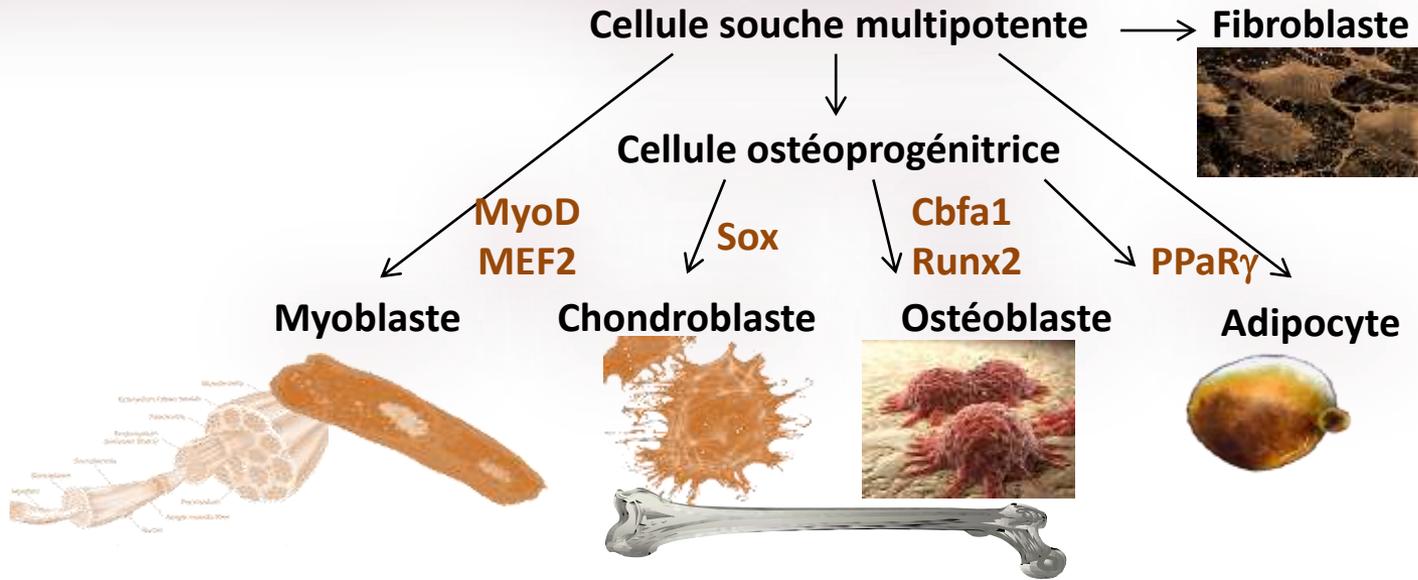
**Cohorte European Male Ageing Study** (689 sujets d'âge moyen : 40-79 ans)

-**11,9% sont sarcopéniques**

-**La sarcopénie** (surface musculaire appendiculaire  $< 7,26 \text{ kg/m}^2$ ) **est associée à une DMO** ↘



Une origine commune partagée... ainsi qu'avec le tissu adipeux



- Une origine mésodermique commune
- Des facteurs génétiques communs (QTLs partagés sur les chromosomes 14q21-22 et 12p12-12p13)
- Des facteurs morphogéniques et de croissance impliqués conjointement dans le développement du muscle et du squelette (Wnts, Hedgehog, Notch, FgFs, IGF1, TGFβ)
- Une régulation hormonale partagée (stéroïdes sexuels, GH/IGF1...)



## Des fonctions partagées

### -LOCOMOTION

Théorie du mécanostat de Frost (le développement des muscles et des os au cours de la croissance dépend des forces liées à la gravité et de l'activité physique)

### -METABOLIQUE

Os : réservoir de calcium et autres minéraux (homéostasie calcique)

Muscle : assure 80% du stockage des glucides (glycémie)

### -ENDOCRINE / PARACRINE

-Des voies de signalisation communes à l'origine des pertes tissulaires

-NFkB

-Sclérostine/wtn/ $\beta$ -caténine

-Myostatine/activine

-IGF1-Akt-mTOR/Foxo

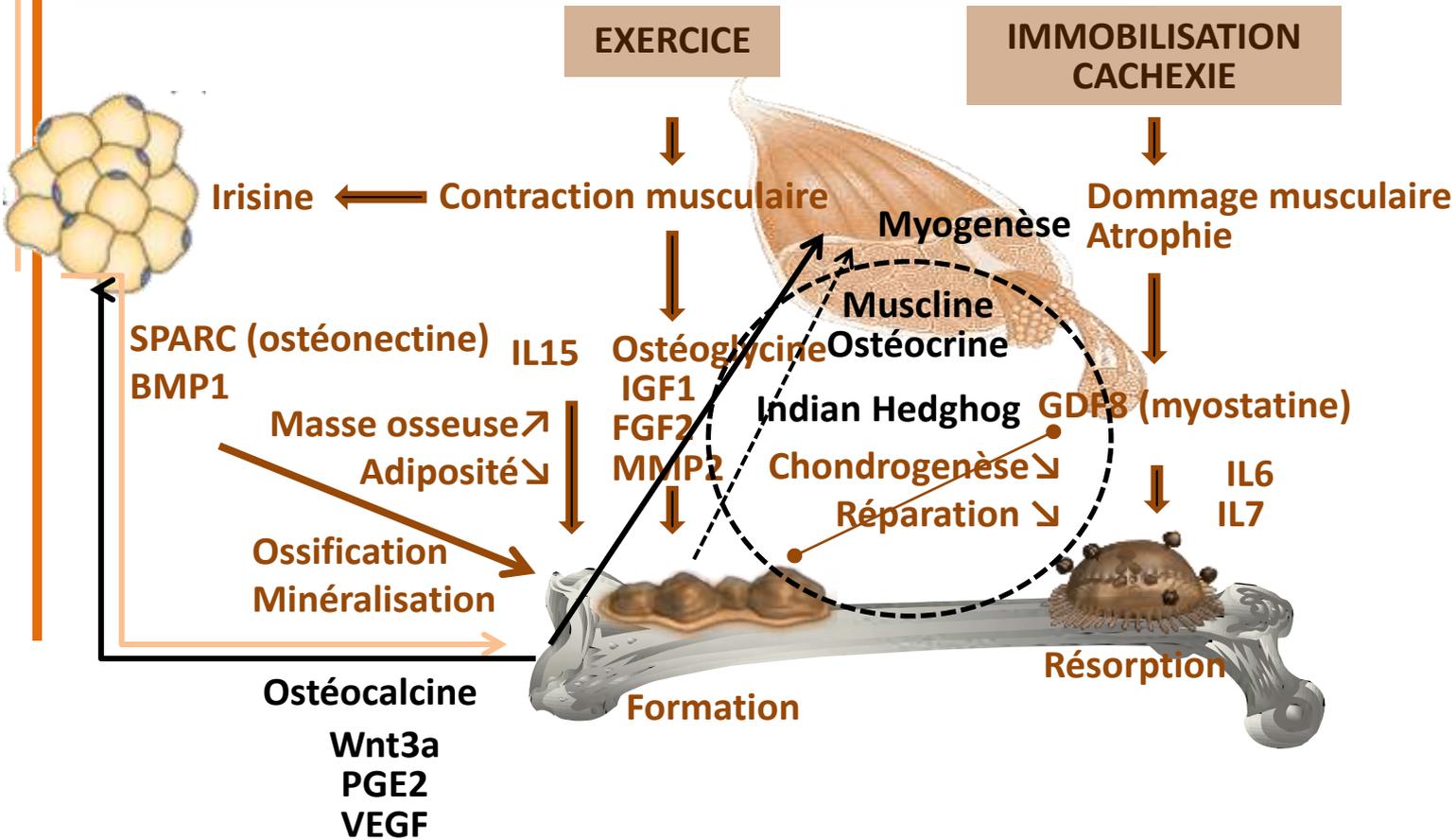
-Ubiquitine protéasome système

-Autophagie



# Muscles et os : de nombreux points communs

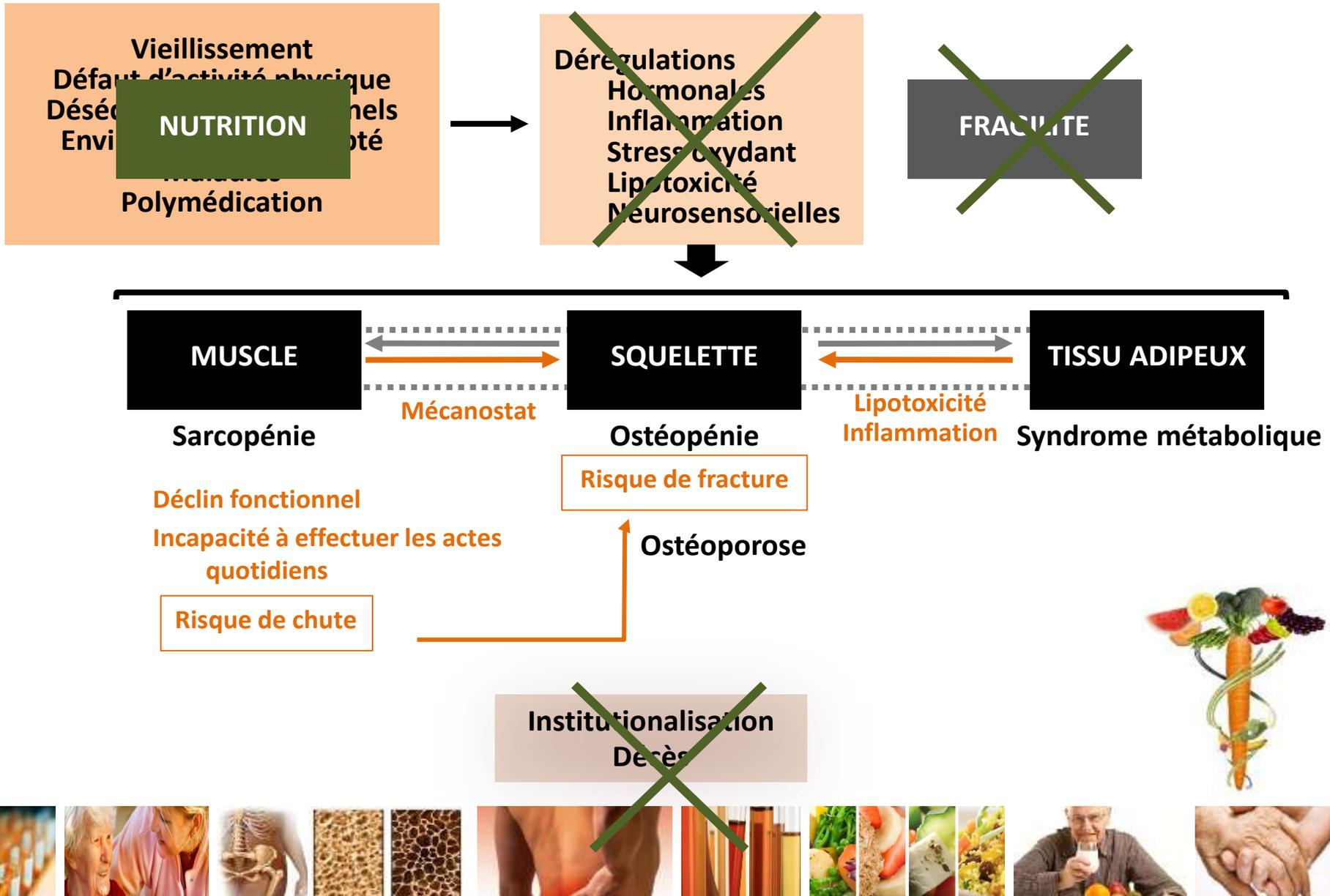
Cross-talk entre les 2 tissus : secrétomes musculaire et osseux



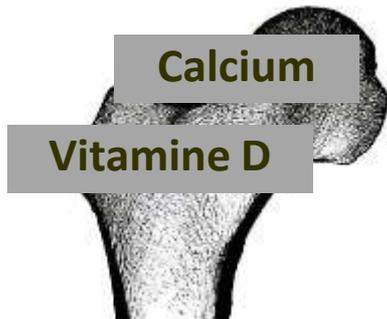
(Hamrick, BoneKey Reports, 2012)



# Bases conceptuelles pour une prise en charge nutritionnelle



## Ostéoporose

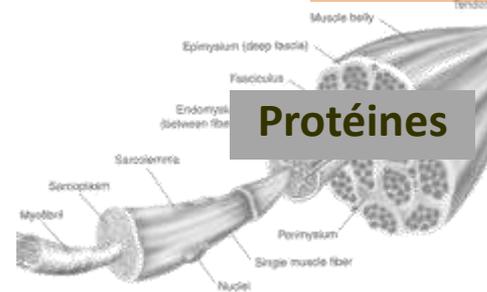


Maintien et restauration du statut calcique et vitaminique

➔ ... vers de nouveaux concepts



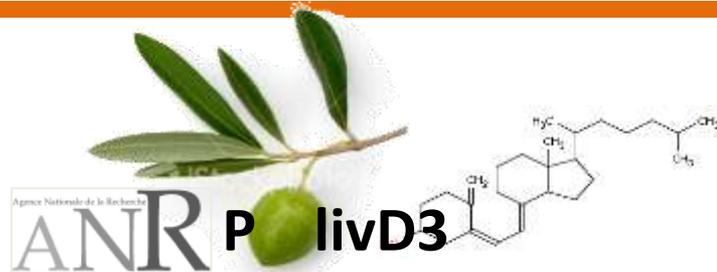
## Sarcopénie



Qualité de la nutrition protéique

Résistance  
de l'anabolisme protéique à l'action des  
acides aminés alimentaires  
➔ Impact des autres nutriments





## Etude de l'impact de la consommation d'huile riche en polyphénols, Vitamine D et DHA sur la fonction locomotrice

### **Mots clés :**

**Fonction locomotrice (os, muscle, tissu adipeux)**

**Nutrition préventive (lipides alimentaires, polyphénols, vitamine D3, huile d'olive , matrice lipidique environnée)**

**Vieillessement**

**Bio-disponibilité**

# Carte d'identité du projet ANR POLivD3

**Labellisation : PEIFL (Pôle Européen d'Innovation Fruits et Légumes)**

**Durée prévue du projet : 36 mois (2011-2014)**

**Coût global du projet : 2 179 236,76 €**

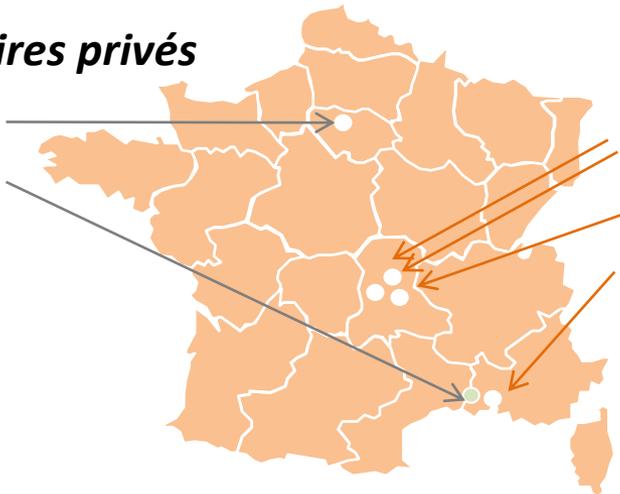
**Financement ANR : 871 961 €**

**Correspondant ANR : Claude Iven, Elisabeth Guichard**



## Partenaires privés

- Lesieur
- CTCPA

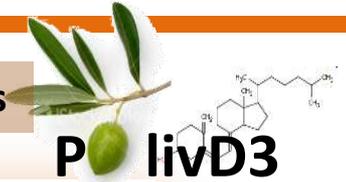


## Partenaires publics

- UMR1019 (INRA/Université Auvergne)  
(ASM, Nutrim)
- CRNH
- UMR1260 (INRA/Université de la Méditerranée)



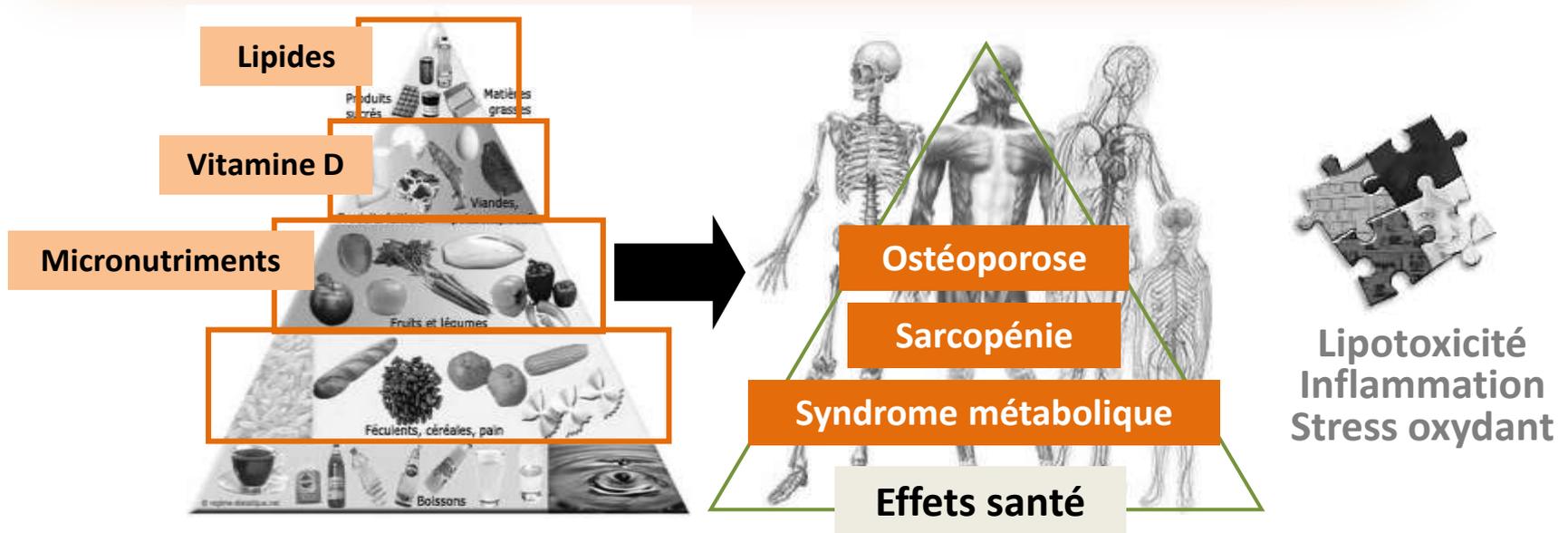
Intérêt des nutriments dotés de propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes



**pOLIVd3 purposes are based on the following assumptions:**

Olive oil contains a wide array of polyphenols (such as oleuropein, tyrosol...) with major interests for muscle and bone health, and adipose tissue.

Addition of VD3 and/or DHA will act in synergy with olive oil polyphenols to favour intestinal absorption, fatty acid metabolism, bone and muscle health.



## Problème sociétal

### Recherche Fondamentale

### Recherche Finalisée

Elaboration des concepts

Validation

Acceptabilité

Sélection d'huiles

Santé publique

Filières

*In vitro*

Modèle animal

Volontaire sain

Etude de consommateurs



Signalling intraC  
Cellules osseuses (Raw264.7, MC3T3-E1)  
Myoblastes (C2C12)  
Adipocytes (3T3-L1)

Souris

Etudes d'intervention  
nutritionnelle

Innovation

Développement de  
nouveaux aliments à  
valeur santé optimisée

Compréhension des  
mécanismes

Recommandations  
nutritionnelles

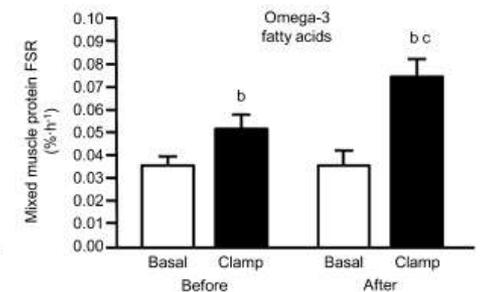
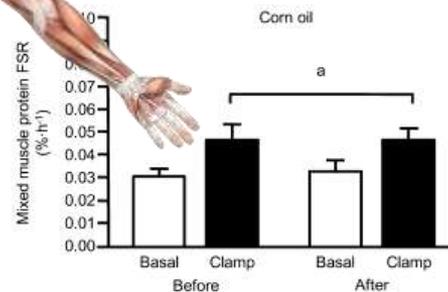
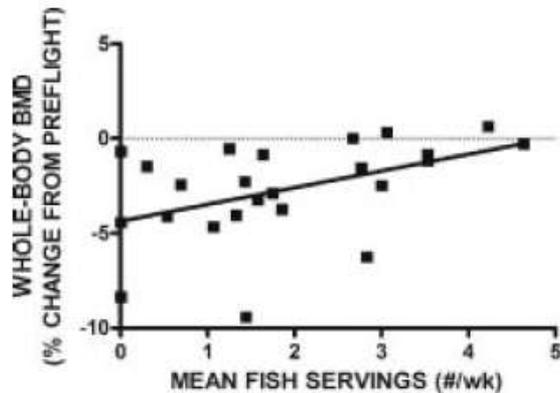


# Bases théoriques du projet ANR : pourquoi les acides gras?

(Ubeda et al. 2012)

**Table 3.** Characteristics of identified studies on the effects of omega-3 fatty acids on bone health and muscle tonus in normal aging

Authors year	Study design	Population	Age (years-range)	Sex distribution % male	Total sample size	Study duration (months)	Outcome measure	Outcome
Fatina et al., (2011) <sup>(47)</sup>	Cohort	Participants of Framingham Osteoporosis Study who had a femoral neck (FN) or trochanter BMD measured at exam 20 for cross-sectional analyses and FN or trochanter BMD measured at exam 22 for longitudinal analyses	(67–91)	40	854	48	BMD of the right proximal hip (FN and trochanter)	Fish consumption ( $\geq 3$ servings/wk) may protect against bone loss
Robinson et al., (2006) <sup>(48)</sup>	Cross-sectional and retrospective cohort	Participants of the Hertfordshire Cohort Study still alive and living in Hertfordshire	59–73	52.5	2,983	72	Maximum grip strength	Fatty fish consumption ( $> 1$ portions/wk) can have an important influence on muscle function in older men and women
Smith et al., (2010) <sup>(49)</sup>	Randomized controlled trial	Older healthy adults (Clinical Trials, Gov number NCT00794079)	69–73	62.5	16	2	Rate of muscle protein synthesis (FSR) Phosphorylation of key elements of the anabolic signaling pathway	Omega-3 fatty acids stimulate muscle protein synthesis (FSR) in older adults and may be useful for the prevention and treatment of sarcopenia



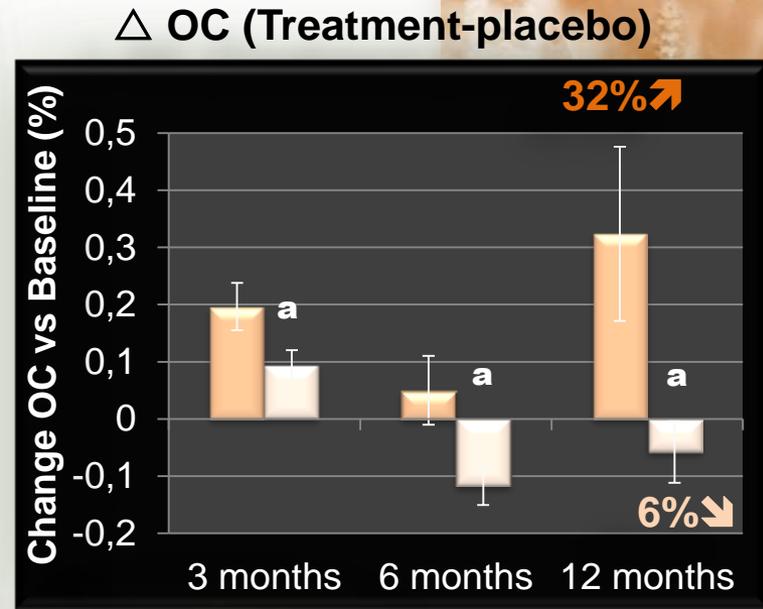
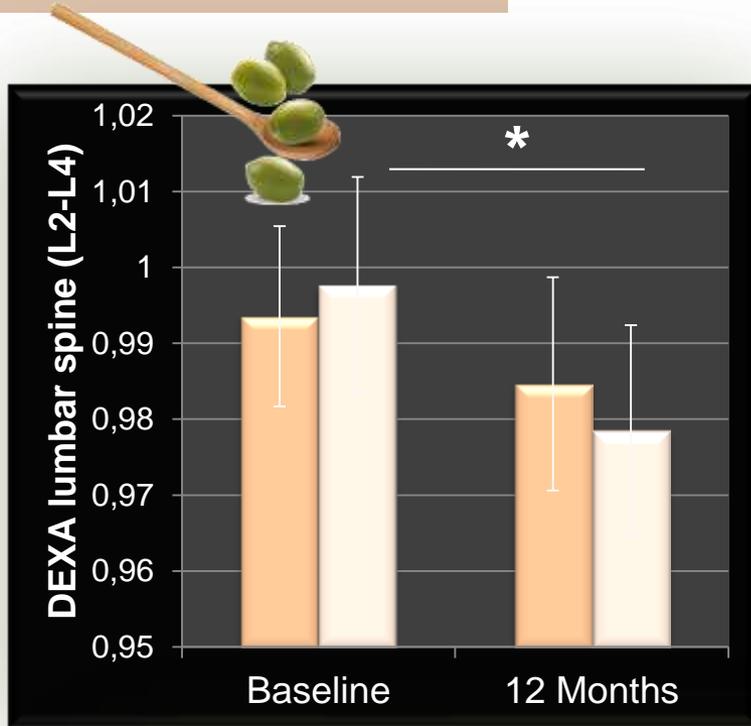
(Smith et al., Am J Clin Nutr 2011)

(Zwart et al., J Bone Miner Res 2010)



# Bases théoriques du projet ANR : pourquoi les polyphénols?

## Impact sur la masse osseuse



a, difference between treatment and placebo

Olive extract : a mixture of polyphenols standardized for its oleuropein content (>40%) : 250 mg/day  
+  
Calcium (400 mg/day)

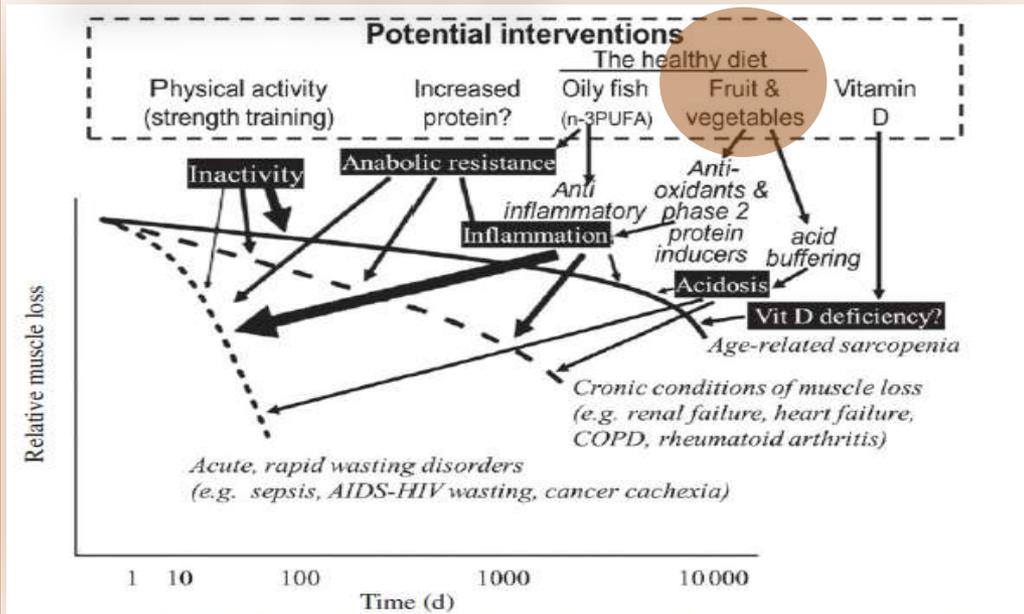
Placebo  
+  
Calcium (400 mg/day)

(Rafal et al., ECEO/IOF 2013)



## Impact sur la muscle

(Millward et al., Proc Nutr Soc 2012)



(Myburgh et al., J Nutr Biochem 2012)

**L'administration d'oligomères de proanthocyanines (20mg/kg)  
Accélère la régénération musculaire**

(Rafal et al., ECEO/IOF 2013)



## Impact sur le risque de chute

### Primary Analysis

Source (Number fallers/total per arm for treatment; control)

RR (95% CI) %



Test for heterogeneity: I-squared=7%, p=0.38

Relative Risk

0.1

1

5



**Vitamine D (200-1000UI/j)**

↳ risque de chute de 14% par rapport au placebo ou au Ca seul

→ RR 0.86 (95% IC, 0.79-0.93)

**Effet significatif dès la dose de 400UI**

(Kalyani et al., J Am Ger Soc 2010)



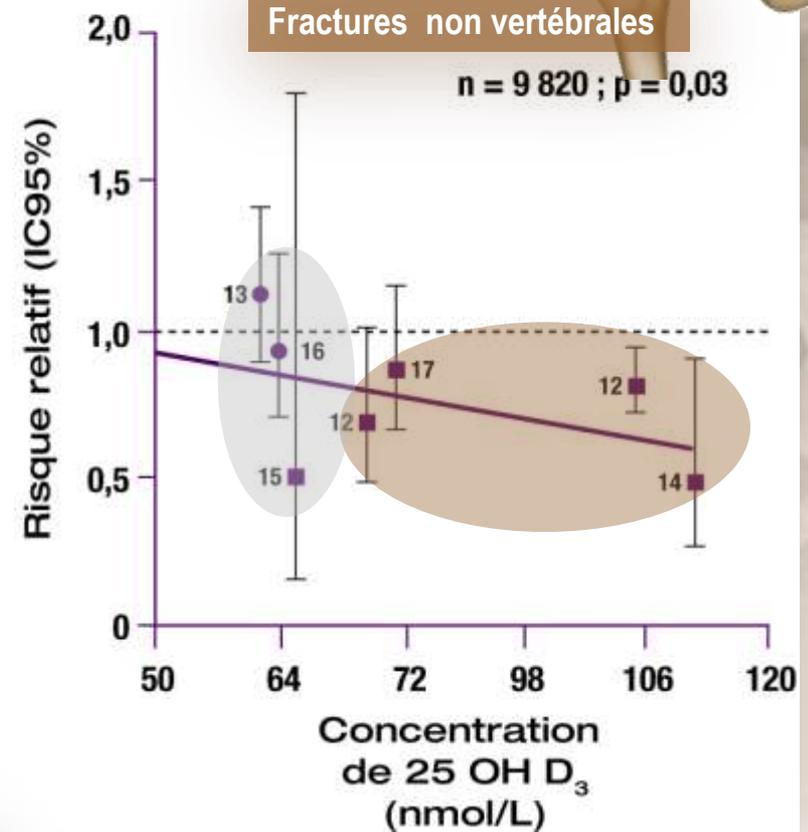
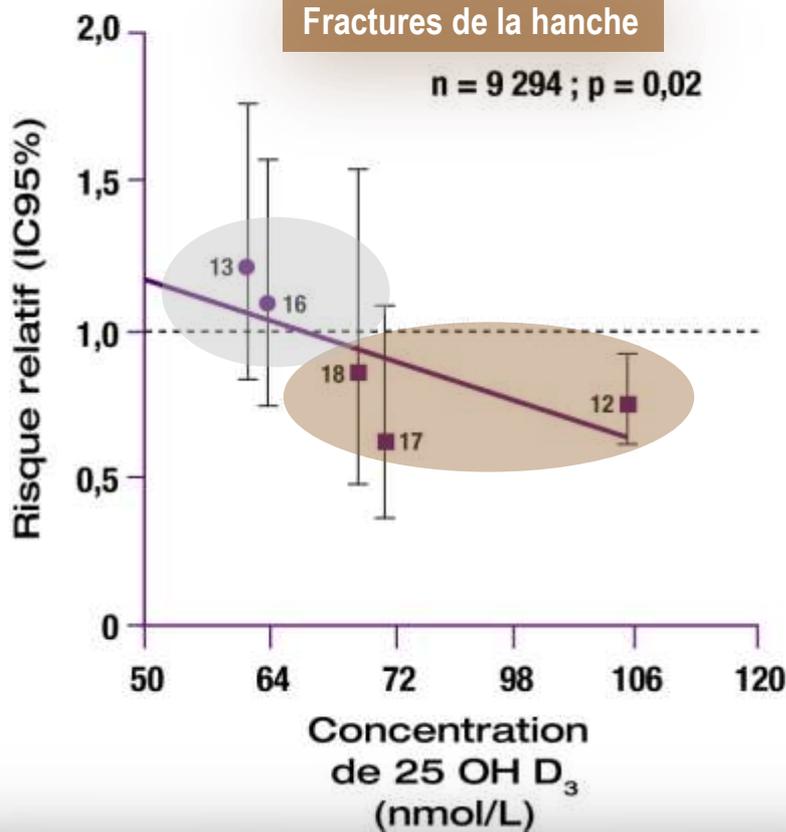
# Bases théoriques du projet ANR : pourquoi la vitamine D ?



Impact sur le risque de fracture

● 400 UI/j

■ 700 à 800 UI/j



• Il existe une relation entre les taux plasmatiques en 25(OH)D atteints et le risque de fracture

(Bischoff-Ferrari et al., JAMA 2005)



- **Caractérisation et choix d'huiles d'olive sur la base de la teneur en polyphénols (WP1)**
- **Etudier les effets biologiques de différentes huiles (de par leur teneur en polyphénols) et les éventuels synergies avec la vitamine D3 et/ou le DHA sur les tissus osseux, musculaire et adipeux (WP2)**
  - Etude sur modèle animal
  - Etude clinique
- **Etudier les effets de ces huiles riches en polyphénols et l'éventuelle synergie avec le DHA sur l'absorption intestinale de vitamine D3 (WP3)**
- **Etudier les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'action de ces molécules. Approches *ex vivo* et *in vitro* sur**
  - Ostéoblastes / ostéoclastes
  - Myoblastes
  - Adipocytes (WP4)
- **Etude de consommateurs (WP5)**





# MERCI



# Etude clinique du projet POLivD3

150 volontaires (50 personnes/groupe) : Femmes de 57 ans (ou > 7 ans de ménopause) à 80 ans

**V0 (Inclusion)**      **V0' (Inclusion)**      **V1 (Début étude)**      **V2 (3 mois)**      **V3 (5 mois)**      **V4 (6 mois)**      **V5 (Fin étude)**

**Etude métabolomique**

**A Placebo: huile d'olive raffinée (déplétée en polyphénols)**

**B Huile d'olive riche en polyphénols**

**C Huile d'olive riche en polyphénols + Vitamine D et DHA**

**V0:**

- Information des volontaires et remise de la lettre d'information
- Remise et signature du consentement éclairé
- Examens médical et anthropométrique
- Prélèvement sanguin: Bilans biologiques d'inclusion et de sécurité
- Remise d'un relevé alimentaire et questionnaire sur les apports calciques
- Questionnaire d'activité physique, de consommation d'alcool et de tabac

**V0':**

- Ostéodensitométrie
- Reprise du relevé alimentaire
- Questionnaire d'acceptabilité des aliments
- Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion

Dosages sanguins  
- statut vitamine D (25(OH)D3)

- Randomisation
- Remise des aliments test, des consignes et d'un relevé alimentaires
- Examen anthropométrique et plis cutanés
- SPPB
- Dynamométrie
- Prélèvement sanguin
- Relevé des éventuels traitements concomitants

Dosages sanguins  
- Marqueurs osseux (PAL osseuse, CTX)  
- Marqueurs cartilage (CP2, CTX2)  
- Marqueurs d'inflammation (CRPus, adiponectine, leptine, TNF, sTNFR1, sTNFR2, IL1, IL6, IL15, MCP1 plasmatiques)  
- Profil lipidique (TAG, cholestérol, acides gras non estérifiés, TRL et LDL)  
- statut vitamine D (25(OH)D3, PTH)

- Relevé de consommation et remise des aliments test
- Reprise du relevé alimentaire
- Examen anthropométrique et plis cutanés
- SPPB
- Dynamométrie
- Prélèvement sanguin
- Relevés des éventuels événements indésirables et traitements concomitants

Dosages sanguins  
- Marqueurs osseux (PAL osseuse, CTX)  
- Marqueurs cartilage (CP2, CTX2)  
- Marqueurs d'inflammation (CRPus, adiponectine, leptine, TNF, sTNFR1, sTNFR2, IL1, IL6, IL15, MCP1 plasmatiques)  
- Profil lipidique (TAG, cholestérol, acides gras non estérifiés, TRL et LDL)  
- statut vitamine D (25(OH)D3, PTH)

- Examen anthropométrique
- Relevé des éventuels événements indésirables
- Relevé des éventuels traitements concomitants

- Relevé de consommation, remise des aliments test et d'un relevé alimentaire
- Relevé des éventuels événements indésirables
- Relevé des éventuels traitements concomitants

- Relevé de consommation
- Reprise du relevé alimentaire
- Questionnaire d'acceptabilité des aliments
- **Ostéodensitométrie**
- Examen anthropométrique et plis cutanés
- SPPB
- Dynamométrie
- Prélèvement sanguin
- Relevé des éventuels événements indésirables
- Relevé des éventuels traitements concomitants

Dosages sanguins  
- Marqueurs osseux (PAL osseuse, CTX)  
- Marqueurs cartilage (CP2, CTX2)  
- Marqueurs d'inflammation (CRPus, adiponectine, leptine, TNF, sTNFR1, sTNFR2, IL1, IL6, IL15, MCP1 plasmatiques)  
- Profil lipidique (TAG, cholestérol, acides gras non estérifiés, TRL et LDL)  
- statut vitamine D (25(OH)D3, PTH)