

# Le métabolisme des protéines et la composition corporelle des personnes diabétiques âgés

José A. Morais MD, FRCPC

Division de Gériatrie et Centre de nutrition et des sciences  
de l'alimentation de l'Université McGill

CUSM – Hôpital Royal Victoria, Montreal, Quebec

Symposium intitulé: Diabète du sujet âgé

IX<sup>e</sup> Congrès international francophone de gérontologie et gériatrie

Acropolis – Nice, France

Le 21 octobre 2010

# Réduction du risque attribuable au diabète

(par 1000 patient DM/an)

	Taux	Effet (%)
<b>Hospitalisation</b>		
— Risque de base	284.0	
— Risque de DM = 0	160.8	-43.4
— Risque DM & CV * = 0	138.0	-51.4
<b>Soins de longue durée</b>		
— Risque de base	4.24	
— Risque de DM = 0	2.03	-52.1
— Risque DM & CV * = 0	1.82	-57.1
<b>Mortalité</b>		
— Risque de base	10.89	
— Risque de DM = 0	5.77	-47.0
— Risque DM & CV * = 0	4.70	-56.8

\* TA, Cholesterol, IM, IC, ACV. Russell LB Diabetes Care 2005;28:611-17



**Jeanne Louise Calmant**

# Sarcopénie

Insulin  
e

SNC & SNP  
(perte des motoneurones)

Nutrition  
et apport  
alimentaire

Hormones  
GH, E<sub>2</sub>, T

Inactivité

SARCOPÉNIE

Cytokines  
IL-6, TNF- $\alpha$

Faiblesse

↓ Réserve  
métabolique

Déficiences, Morbidité,  
Mortalité

# Changement de composition corporelle

	Normaux	DM non-Dx	Diabétique
n	2047	226	402
DEXA (g/an) <sup>1</sup>			
MM totale	-125 ± 7	-186 ± 25*	-106 ± 20
MM tronc	-10 ± 5	-32 ± 17	26 ± 13*
MM appendiculaire	-113 ± 4	-149 ± 14*	-130 ± 11
Gras total	163 ± 7	203 ± 23	160 ± 20
Gras tronc	125 ± 5	136 ± 17	96 ± 14*
Gras appendiculaire	41 ± 4	73 ± 14*	64 ± 12
ACT cuisse (cm <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>			
♂	-13.4 ± 0.6	-15.2 ± 1.7	-13.4 ± 1.3
♀	-5.3 ± 0.4	-10.8 ± 1.4*	-10.0 ± 1.1*

\* P<0.05 vs normaux. 1: Ajusté pour age, sexe, race, IMC, Δ poids. Park SW Diabetes Care 2009

# Associations entre les altérations métaboliques et celles de la composition corporelle chez la PA

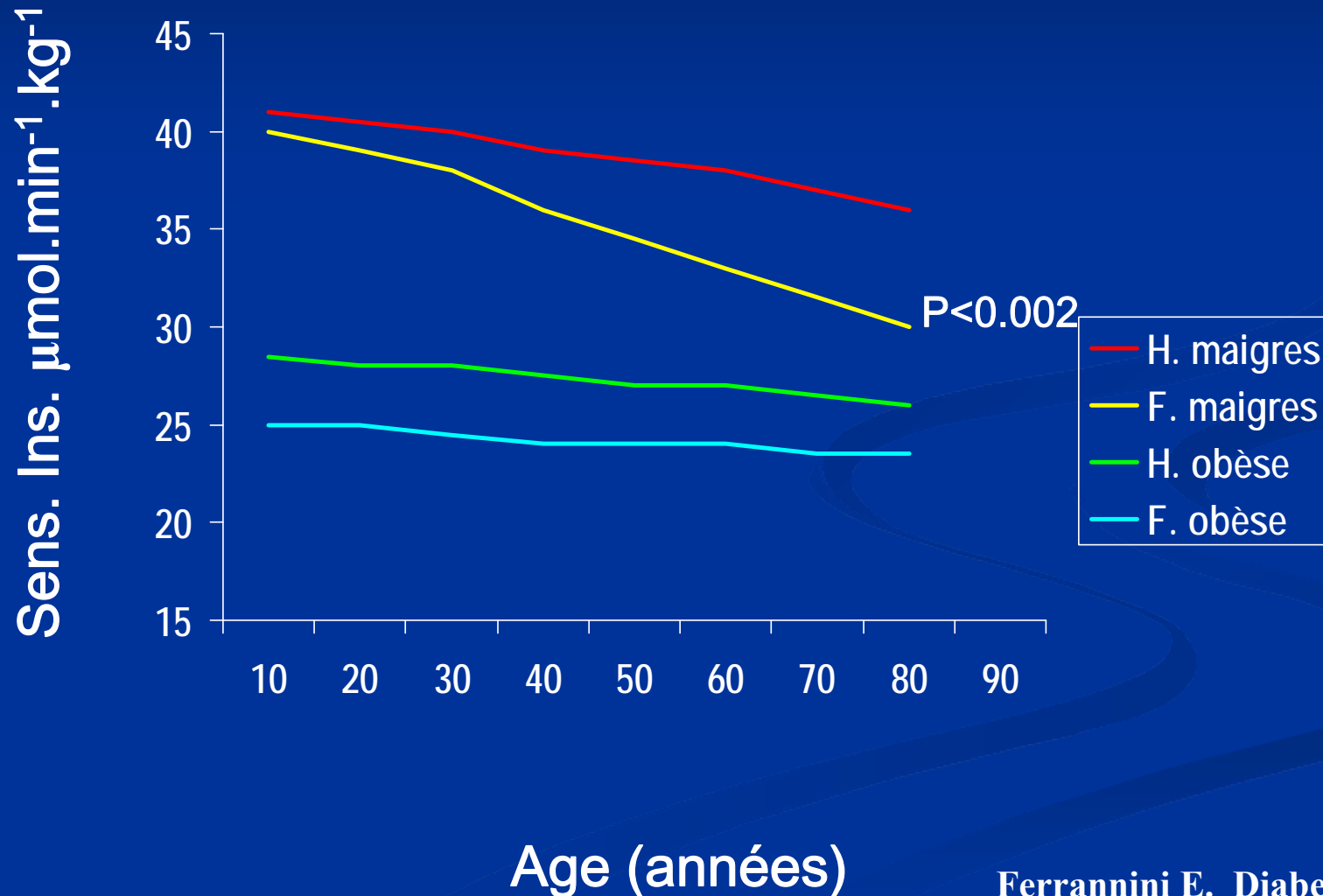
	HOMA-IR (95% IC)	A1C (95% IC)	Pre-DM (95% IC)	DM (95% IC)
Sarcopénie sans obésité	1.34 (1.20 – 1.49)	0.99 (0.96 – 1.02)	1.50 (1.05 – 2.14)	0.71 (0.44 – 1.16)
Obésité sans sarcopénie	1.70 (1.61 – 1.79)	1.06 (1.04 – 1.07)	1.12 (0.94 – 1.33)	2.09 (1.74 – 2.51)
Sarcopénie et obésité	1.86 (1.73 – 2.00)	1.04 (1.02 – 1.05)	1.16 (0.90 – 1.49)	2.10 (1.62 – 2.73)

Modèle ajusté pour l'âge, sexe, race et éducation. Srikanthan P. PLoS ONE 2010 5(5):e10805

# En résumé

- Il y a maintenant des évidences à l'effet que
  - le diabète contribue à une perte accélérée de la masse maigre, surtout musculaire
  - que la perte musculaire elle-même, prédispose à la résistance à l'insuline et que cela est amplifié par l'obésité
- Il s'ensuit qu'il y a un besoin de
  - connaître le rôle de l'insuline et des acides aminés
  - trouver des moyens de contrecarrer la perte de masse maigre

# Sensibilité insulinique avec l'âge



# Effet de l'âge sur le métabolisme du muscle

	Jeunes (6H/7F)	PA (8H/8F)	p
Age	27±2	70±2	<0,0001
Poids (kg)	71±4	70±3	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24±1	25±1	NS
Masse maigre (kg)	54±5	49±3	NS
Masse grasse (kg)	20±3	20±2	NS
% Gras	28±3	29±2	NS

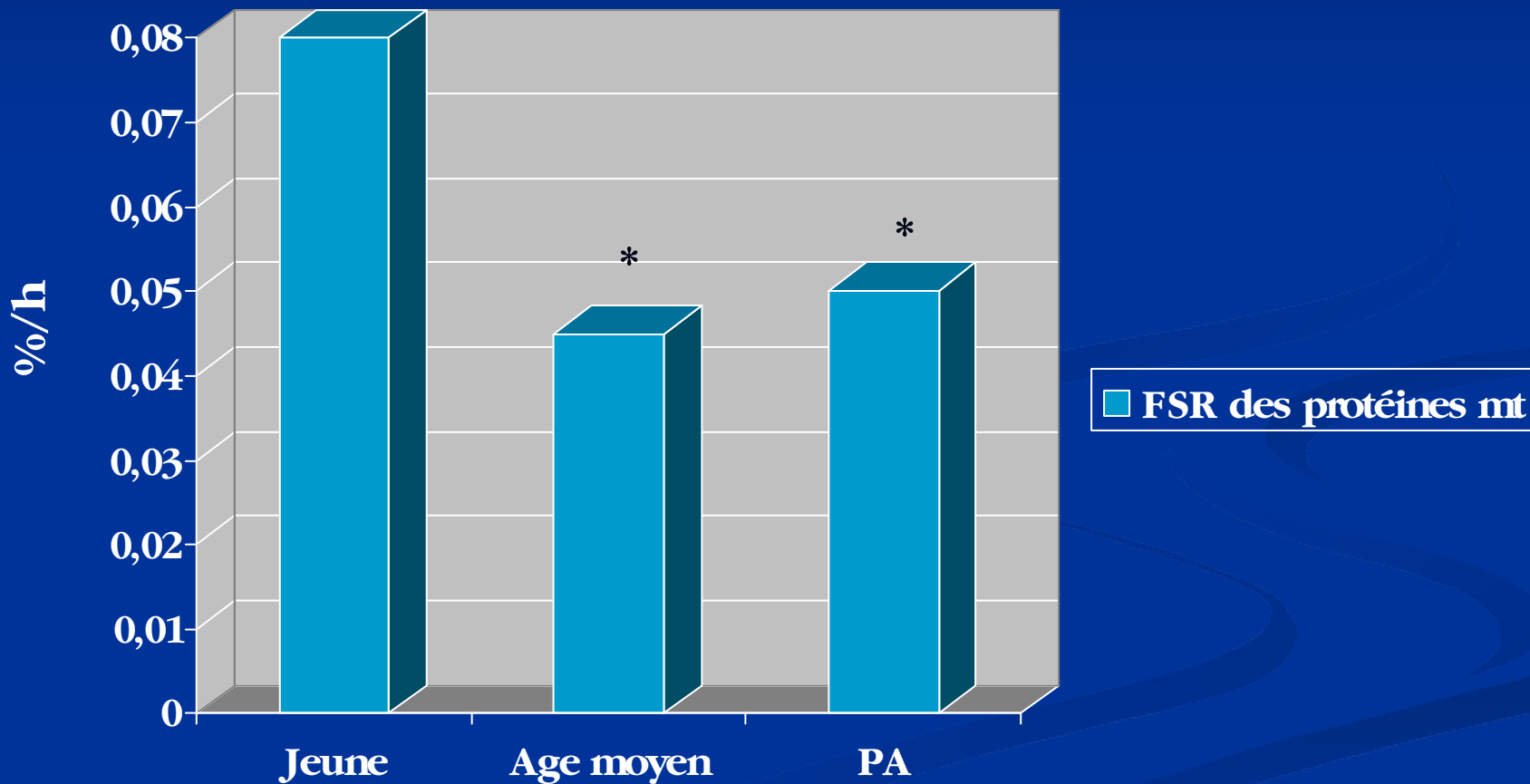
# Effet de l'âge sur le métabolisme du muscle

	Jeunes	PA	p
Production basale de glu (mg/kg MM/min)	2.3±0.1	2.4±0.1	NS
Taux de saisie du glu (mg/kg MM/min)	6.2±0.6	4.0±0.4	<0.002
CLIM (%)	0.96±0.1	1.4±0.2	0.035
CLIH (%)	0.5±0.1	1.6±0.4	0.036
Taux du flux mtTCA (nmol/g muscle/min)	96±10	62±5	<0.006
Taux S mtATP (μmol/g muscle/min)	7.5±1	4.1±1	<0.004

# Effet de l'âge sur le métabolisme musculaire

- L'étude de la cinétique des lipides corporelles et du tissu adipeux était inchangée avec l'âge a/n basal et pendant le clamp
- **Conc:** l'accumulation du gras dans le muscle et le foie avec l'âge ↓ est dû de la fct. mitochondriale
  - Activité oxydative
  - Activité phosphorylative
- **C'est donc la dysfonction mitochondriale qui cause la résistance insulinique!**

# Effet de l'âge sur le métabolisme des protéines mitochondriales




\*vs. Jeunes

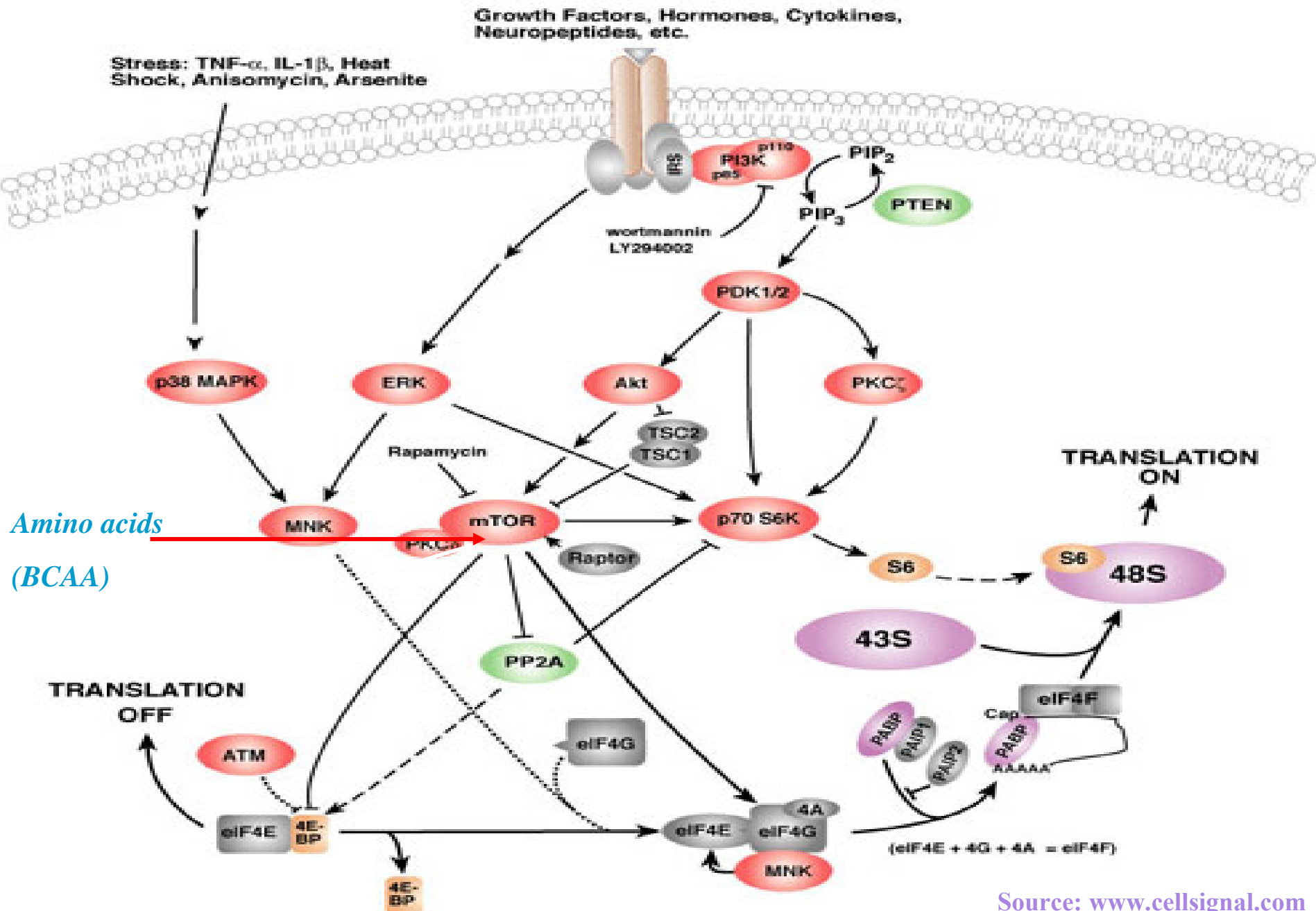
Rooyackers OE PNAS 1996

# Rôles de l'insuline

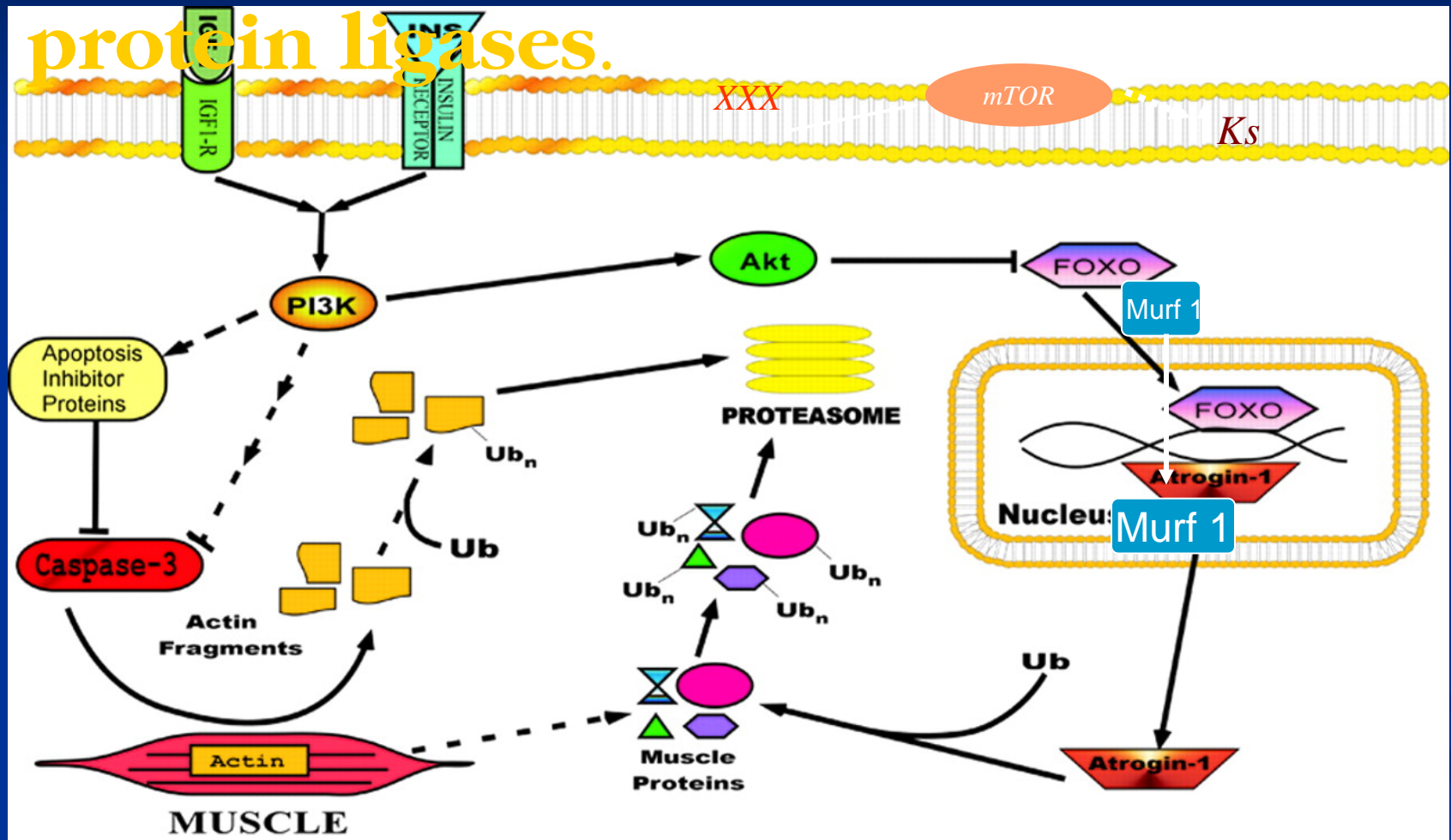
État	Q	S	C	Ox	(S-C)
Jeun	2	1	2	1	-1
Repas	3	2	1	3	+1

- Insuline est la principale hormone anabolisante
    - En état de jeun, son effet s'exerce par le freinage du catabolisme des protéines
    - Durant l'état postprandial, son effet est maximal et consiste dans la stimulation de la synthèse protéique
  - Si déficience ou résistance à son action
    - bilan net journalier négatif
-   
**perte protéique**

# Translational Control: Regulation of eIF4 and p70 S6 Kinase

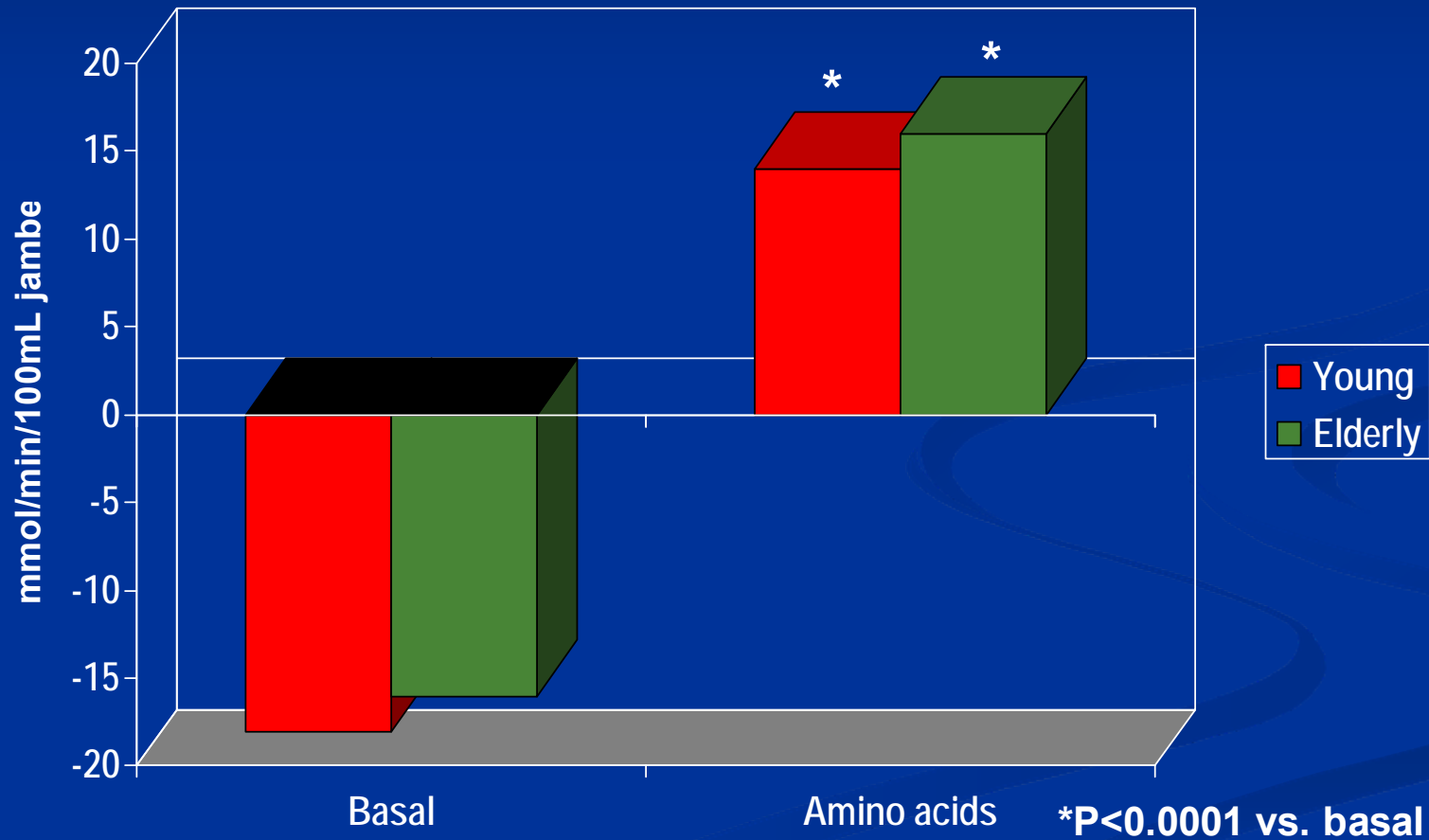


# Insulin and growth factor signaling and expression of ubiquitin protein ligases.



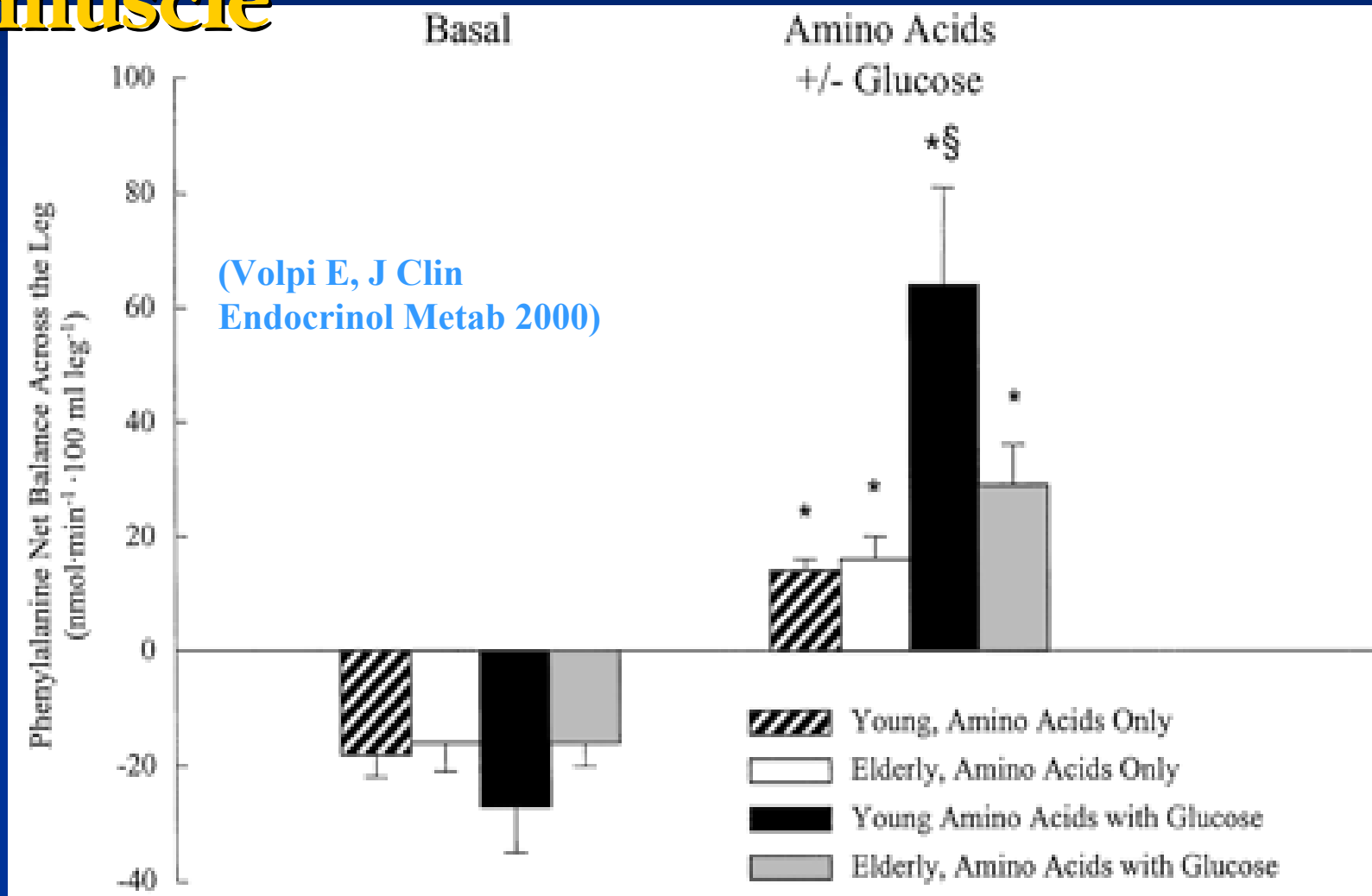
Modified from Endocrinology 145 (11): 4803-5, 2004 and International Journal of Biochemistry and Cell Biology 37: 1974-84, 2005.

# Effet des acides aminés oraux sur le bilan net de Phe dans le muscle



Volpi E, 1999, 2002

# Effet de la prise orale d'acides aminés et de glucose sur le bilan net de Phe dans le muscle



# Les effets *in vivo* de l'insuline sur le métabolisme protéique

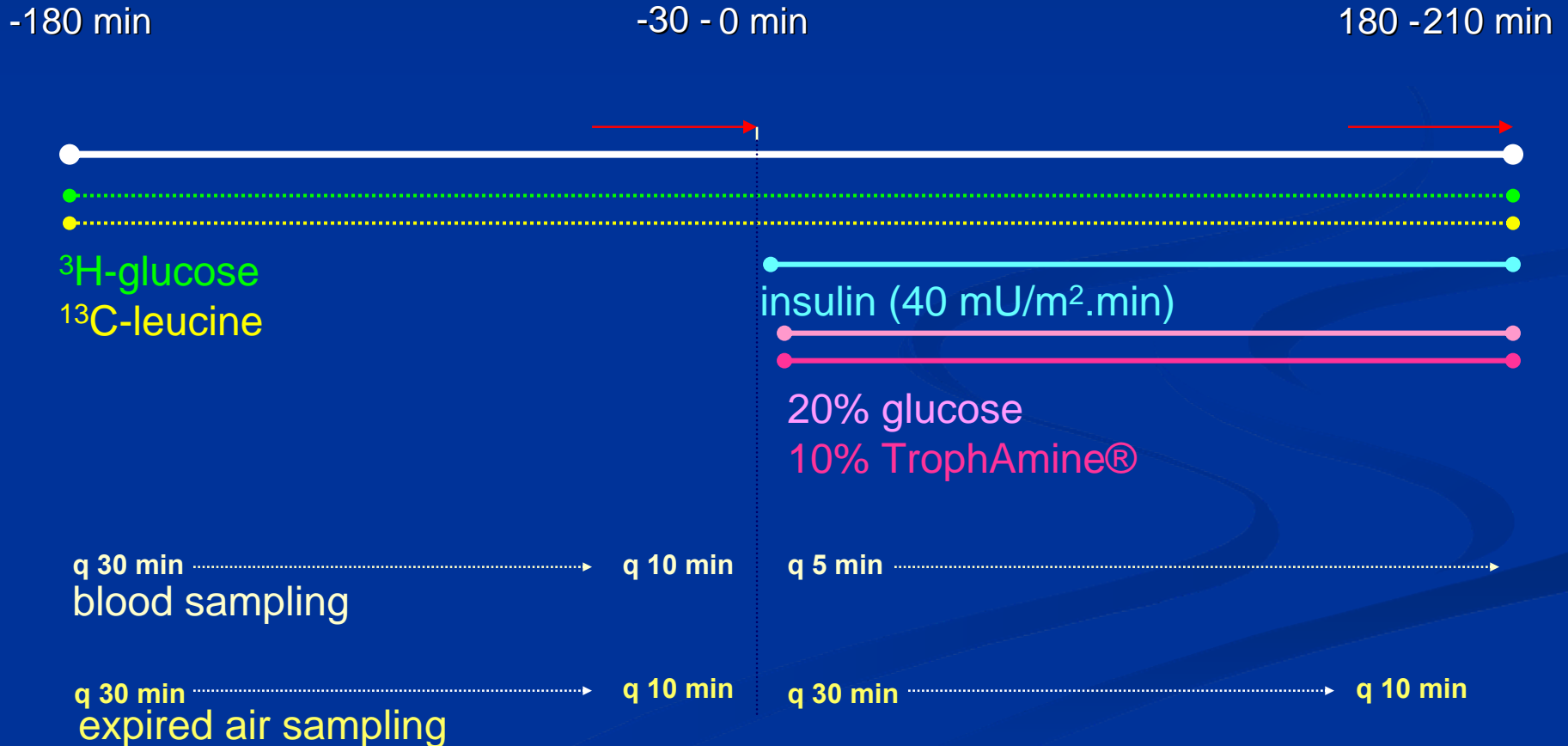
- La réduction de l'action anabolique de l'insuline pourrait graduellement contribuer à la perte de la masse maigre
- Alors que la résistance à l'insuline du métabolisme du glucose est souvent rapportée avec l'âge, celle des protéines demeure un sujet de débat; **Le pourquoi:** méthodologie
- **Le déficit:** La définition de l'effet *in vivo* de l'insuline, requiert l'augmentation de son niveau plasmatique pendant que ceux des AA demeurent constants
- Nous avons démontré que l'insuline stimulait la synthèse protéique chez le jeune adulte et que l'adiposité réduit son action (Chevalier et al 2003)

# Méthodes

- Sujets ont subi un dépistage comprenant questionnaire, examen médical et tests de laboratoire
- Admit à l'Unité d'investigation clinique du CUSM-RVH pour 6 jours
- Reçu diète isoénergetique (TMR X 1.5- 1.7)
- Apports protéiques de ~ 1.8 g/kg FFM (15% d'énergie sous forme de protéine)
- TMR par calorimétrie indirecte (Deltatrac®)
- La body composition par BIA
- Bilan azoté durant les 3 derniers jours

# Methods

## Hyperinsulinemic, Euglycemic, Amino Acid Clamp





# Effet du vieillessement

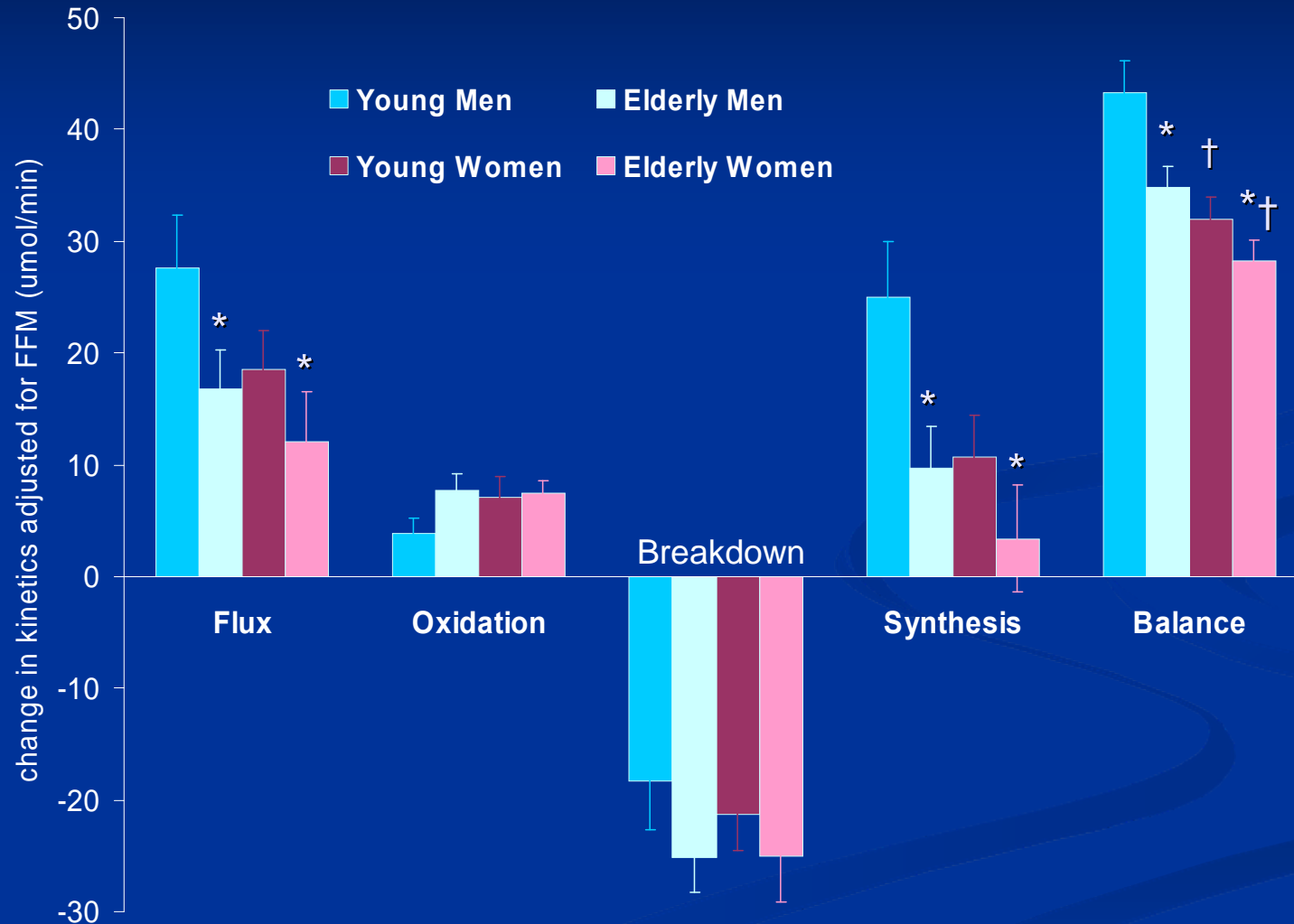


# Subjects – Body Composition

	Young Men	Elderly Men	Young Women	Elderly Women	Age	Sex
<b>N</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>11</b>		
<b>Age (yr)</b>	<b>27 ± 1</b>	<b>70 ± 1</b>	<b>25 ± 1</b>	<b>69 ± 1</b>	*	-
<b>Height (cm)</b>	<b>179 ± 2</b>	<b>173 ± 2</b>	<b>161 ± 2</b>	<b>158 ± 1</b>	*	†
<b>Weight (kg)</b>	<b>74 ± 3</b>	<b>77 ± 5</b>	<b>55 ± 2</b>	<b>61 ± 4</b>	*	†
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>23 ± 1</b>	<b>26 ± 1</b>	<b>21 ± 1</b>	<b>24 ± 1</b>	*	-
<b>FFM (kg)</b>	<b>61 ± 2</b>	<b>54 ± 2</b>	<b>41 ± 1</b>	<b>37 ± 1</b>	*	†
<b>Muscle mass (kg)</b>	<b>33 ± 1</b>	<b>29 ± 1</b>	<b>19 ± 1</b>	<b>17 ± 1</b>	*	†
<b>Body fat (%)</b>	<b>16 ± 2</b>	<b>29 ± 2</b>	<b>26 ± 2</b>	<b>39 ± 2</b>	*	†
<b>Waist (cm)</b>	<b>82 ± 2</b>	<b>96 ± 4</b>	<b>69 ± 2</b>	<b>80 ± 3</b>	*	†
<b>Waist/hip</b>	<b>0.86 ± 0.01</b>	<b>0.96 ± 0.03</b>	<b>0.74 ± 0.01</b>	<b>0.82 ± 0.02</b>	*	†

Means ± SEM

# Protein Kinetics in Response to Insulin



\*: age effect  $P < 0.01$  †: sex effect  $P < 0.05$

# Predictors of the Anabolic Response to Hyperinsulinemia

Dependent variable	Independent variable	Cumulative R <sup>2</sup>	Effect	P value
Anabolic response	FFM	0.73	+	<0.001
	% body fat	0.79*	-	0.003

\*: age is removed from the model when % body fat is included

# Le diabète de type 2 (DT2)



# Subjects – Body composition

Variable	Healthy (n = 10)	Obese (n = 7)	OB-T2D (n = 8)	p-value
Age (yr)	70.3 ± 1.7	73.1 ± 1.5	69.8 ± 1.6	0.361
Height (cm)	157.3 ± 1.4	160.4 ± 2.1	158.4 ± 1.8	0.457
Weight (kg)	57.4 ± 2.3	86.8 ± 4.3*	86.2 ± 3.4*	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 ± 0.8	33.6 ± 0.9*	34.4 ± 1.5*	<0.001
FFM (kg)	35.4 ± 0.6	42.7 ± 1.5*	42.2 ± 0.7*	<0.001
Body Fat (%)	37.7 ± 1.6	50.6 ± 0.8*	50.2 ± 1.3*	<0.001
Waist (cm)	79.1 ± 2.6	98.1 ± 4.2*	110.0 ± 1.9*†	<0.001
Hip (cm)	95.9 ± 1.7	118.9 ± 3.4*	116.2 ± 4.5*	<0.001
Waist-to-Hip Ratio	0.51 ± 0.24	-0.19 ± 0.34	0.73 ± 0.45*†	0.007

means ± SEM \*  $p \leq 0.05$  vs. Healthy; †  $p \leq 0.05$  vs. Obese

# Metabolic Responses

Variable	Healthy (n = 10)	Obese (n = 7)	T2DM (n = 8)	p-value
<b>Glucose</b> (mmol/L)				
<i>Postabsorptive</i>	5.08 ± 0.09	5.20 ± 0.09	6.87 ± 0.37*	<0.001
<i>Clamp</i>	5.49 ± 0.03	5.54 ± 0.03	5.47 ± 0.05	0.521
<b>BCAA</b> (μmol/L)				
<i>Postabsorptive</i>	303.8 ± 15.2	325.4 ± 18.8	336.5 ± 14.1	0.327
<i>Clamp</i>	305.4 ± 12.8	328.1 ± 18.1	324.2 ± 16.6	0.528
<b>Insulin</b> (pmol/L)				
<i>Postabsorptive</i>	51.7 ± 3.4	92.2 ± 14.4	114.8 ± 14.4†	0.003
<i>Clamp</i>	567.0 ± 29.1	653.9 ± 44.4	546.8 ± 49.3	0.234
<i>Change</i>	515.3 ± 27.7	561.7 ± 33.5	532.0 ± 39.1	0.623

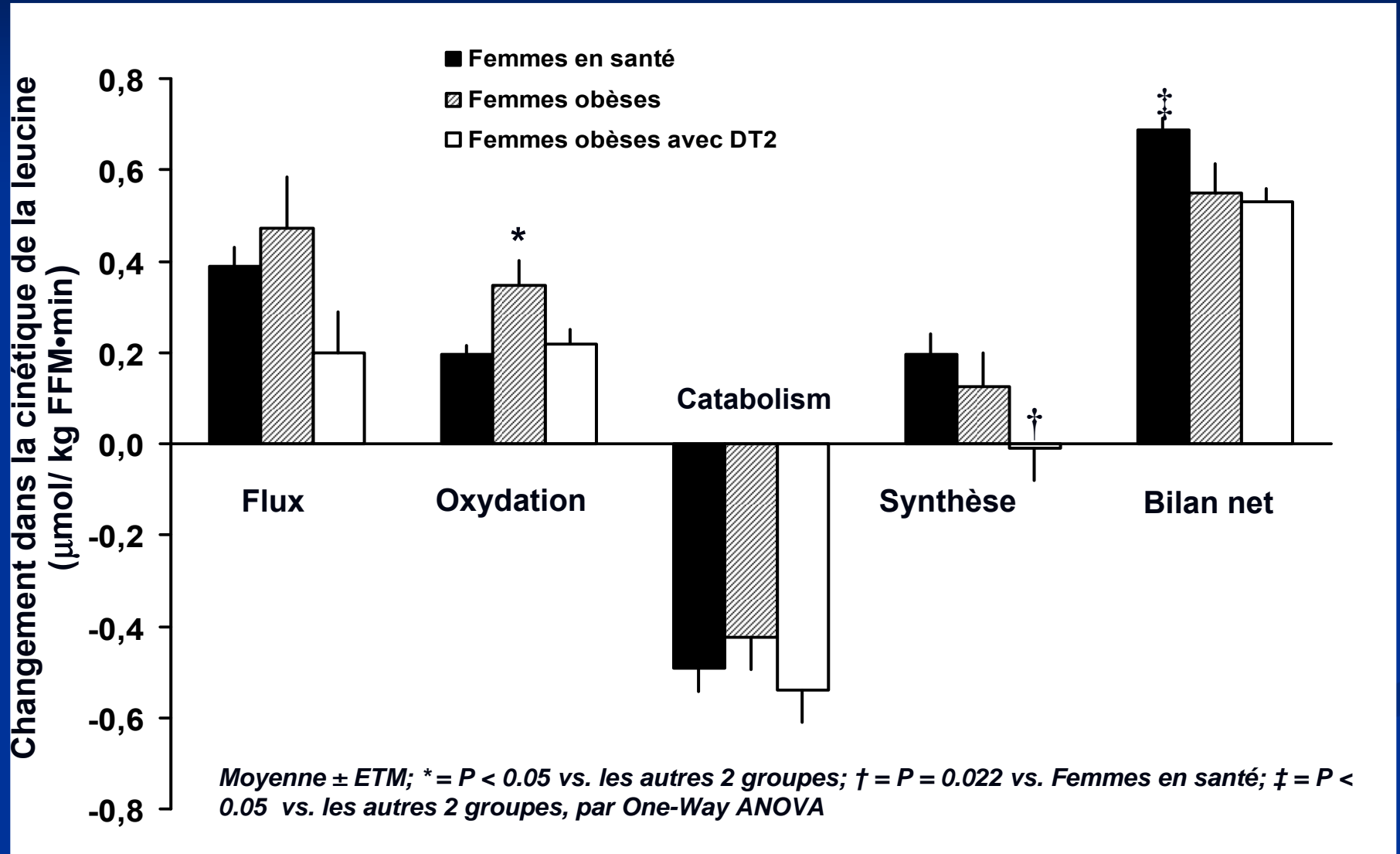
$\bar{x} \pm SEM$

$p \leq 0.05$  \* vs. two other groups; † vs. healthy

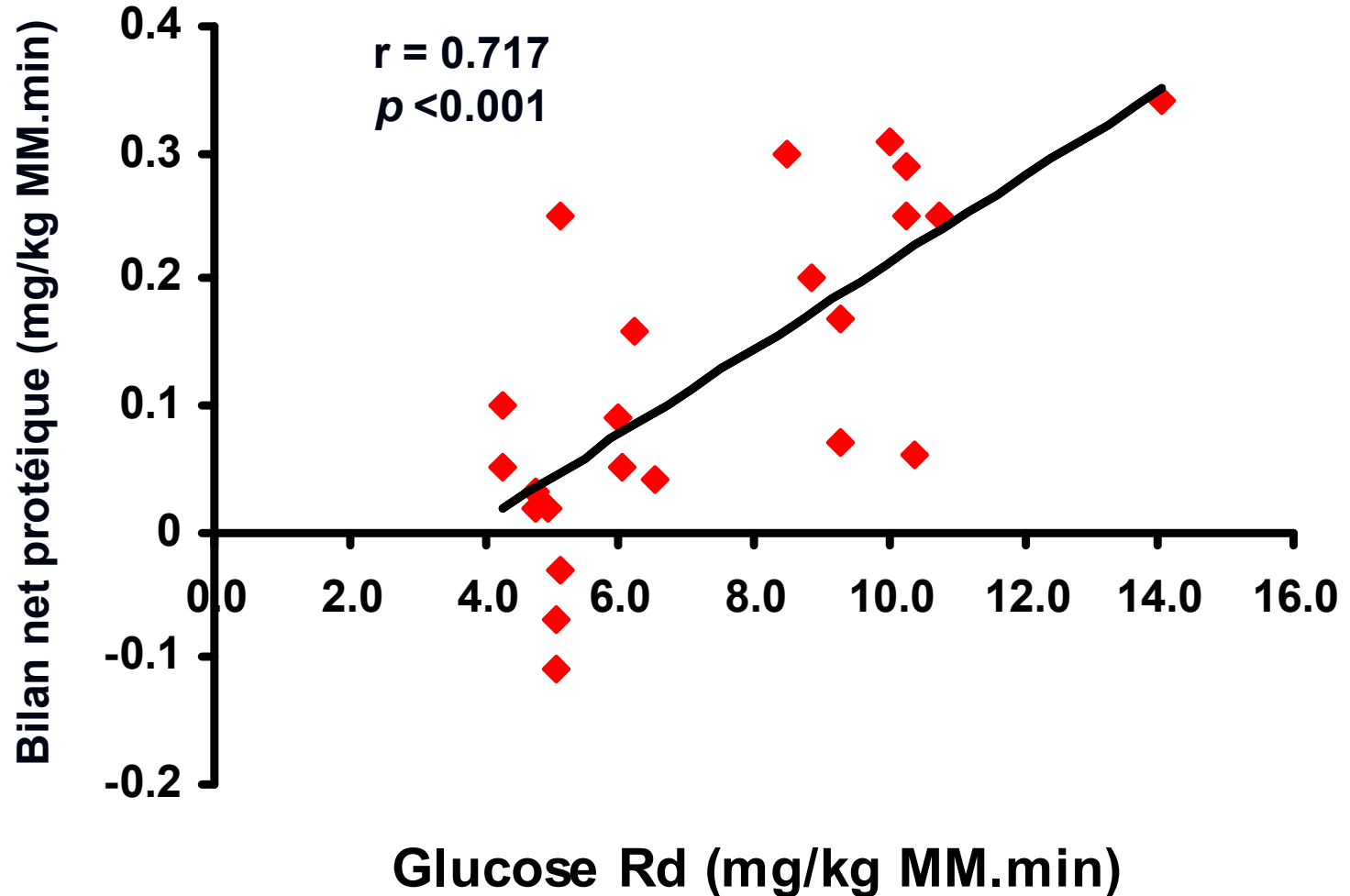
# Cinétiques du glucose

		Santé	Obèse	Obèse-DT2
Glucose Ra (mg/kg MM.min)	PA	3.0 ± 0.1	2.7 ± 0.1 <sup>a</sup>	3.1 ± 0.2
	Clamp	0.0 ± 0.1	-0.4 ± 0.4	0.7 ± 0.1 <sup>a</sup>
Glucose Rd (mg/kg MM.min)	PA	3.0 ± 0.1 <sup>a,b</sup>	2.8 ± 0.1 <sup>a</sup>	3.3 ± 0.2 <sup>b</sup>
	Clamp	9.7 ± 0.7 <sup>a</sup>	6.4 ± 0.7	5.2 ± 0.3
Taux d'infusion glucose (mg/kg MM.min)	Clamp	9.7 ± 0.7 <sup>a</sup>	6.9 ± 0.9 <sup>b</sup>	4.6 ± 0.32 <sup>c</sup>
Index sensibilité à l'insuline (mg/min)/(pmol/L)	Clamp	0.62 ± 0.07 <sup>a</sup>	0.46 ± 0.06	0.31 ± 0.03

# Changements dans la cinétique des protéines corporelles en réponse au clamp



# Relation de la sensibilité à l'insuline du métabolisme protéique et glucidique durant le clamp

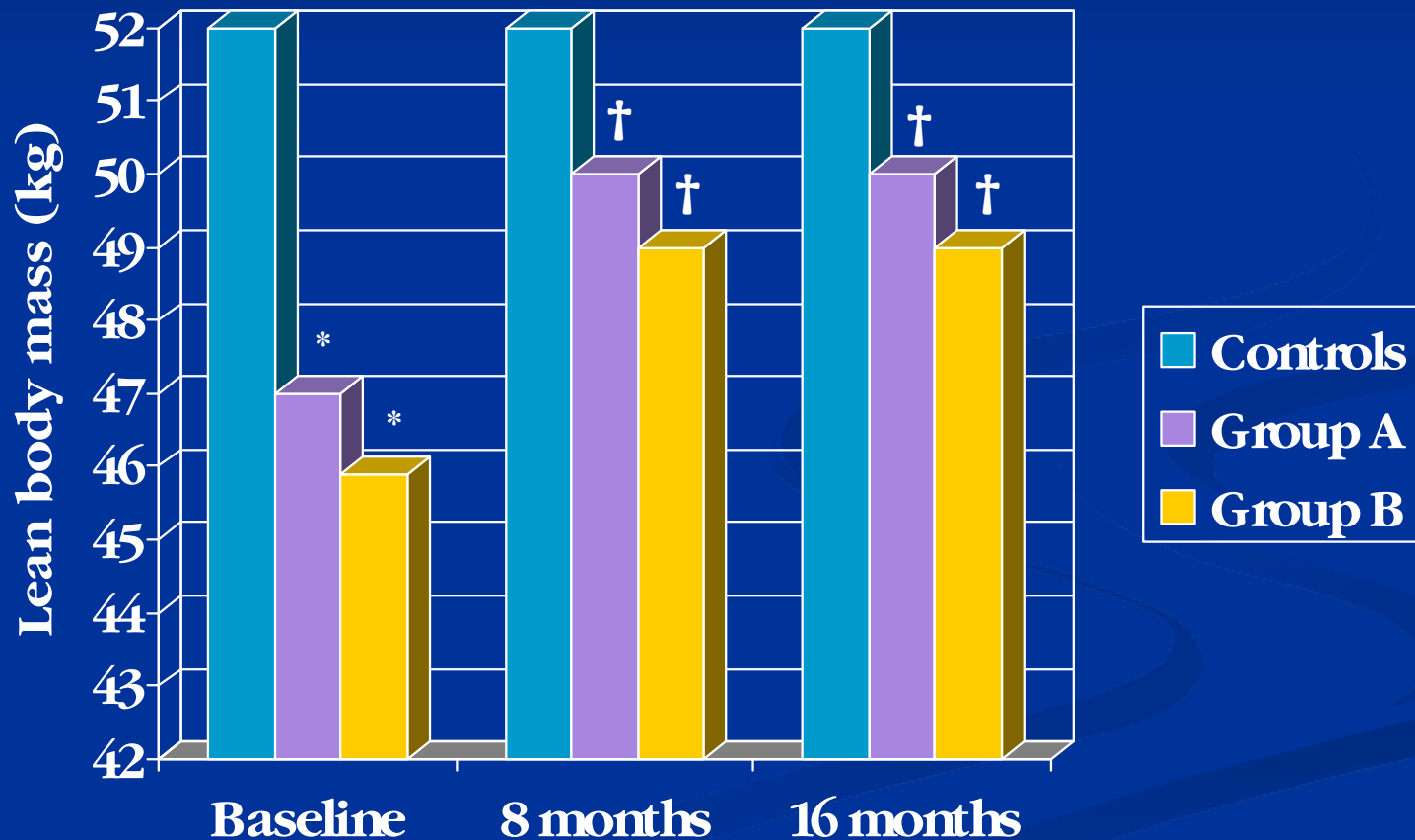


# En résumé

- Le vieillissement usuel est associé à la résistance à l'insuline, non seulement du métabolisme du glucose mais aussi des protéines
  - La résistance à l'insuline est inversement reliée à l'anabolisme protéique
  - Contribution à la perte la masse maigre, surtout du muscle
- L'effet de l'âge sur l'anabolisme protéique est amplifié par l'obésité et ne semble pas se détériorer par l'apparition du diabète

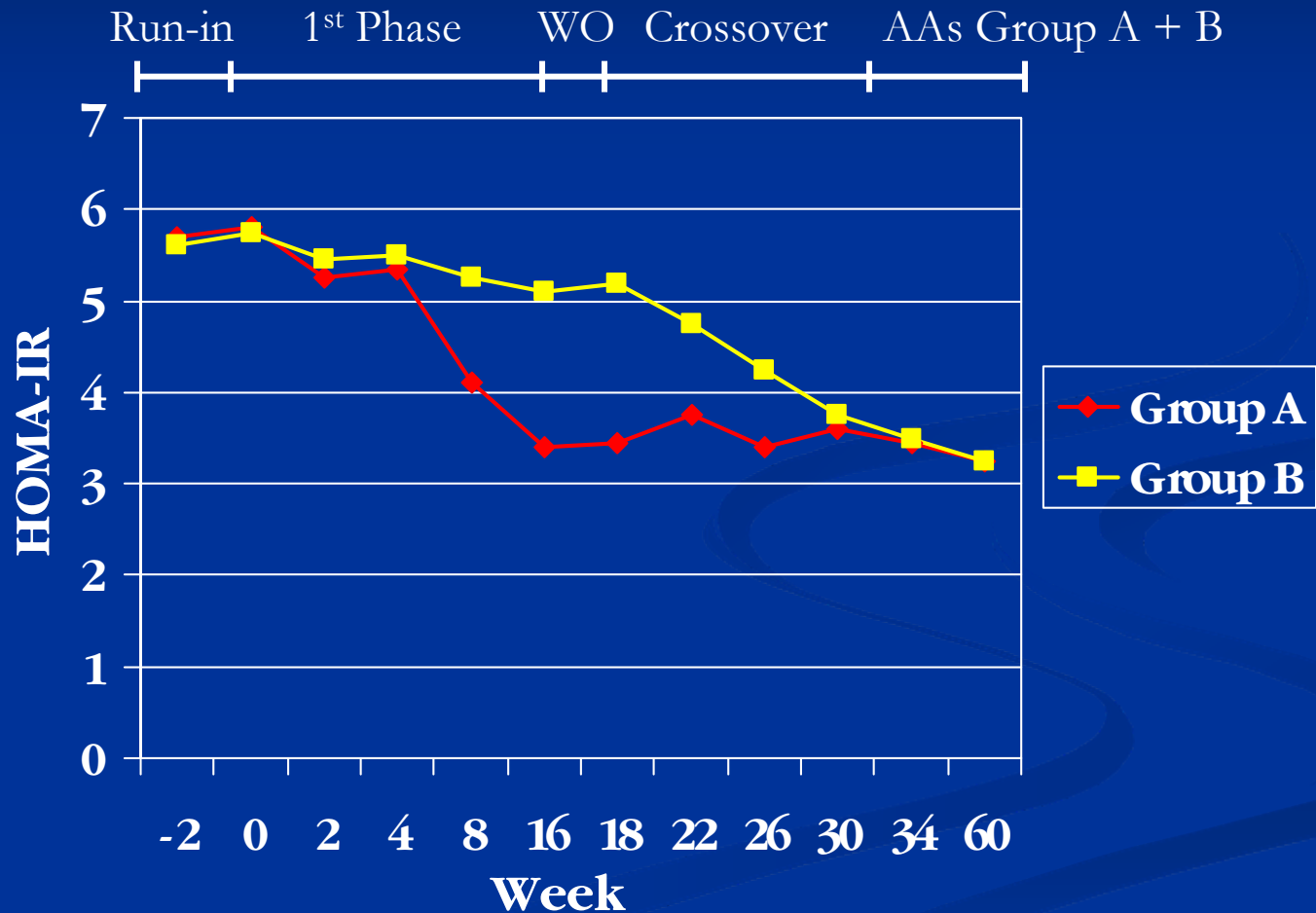


# Supplémentation nutritionnelle chez la personne âgée sarcopénique



\* p < 0.01 vs controls; † p < 0.01 vs baseline. Solerte SB. AJC 2008;101(Suppl):69E-77E

# Supplémentation nutritionnelle chez la personne âgée diabétique



# Recommandation nutritionnelles

- Il faut s'assurer d'une diète équilibrée, mais avec un apport protéique généreux, i.e.,  $\sim 1,2 - 1,5$  g/kg
- Une meilleure distribution des protéines sur les 3 repas journaliers est requise
- Il n'est pas recommandé de donner des suppléments, à moins que la personne ne soit mal nourrie / sarcopénique
- Des études sur les effets physiologiques du repas chez les PA sarcopéniques avec ou sans diabète ainsi que sur les performances restent à faire!