

L'IMPACT DES FACTEURS NUTRITIONNELS SUR LE MÉTABOLISME MUSCULO-SQUELETTIQUE DU SUJET ÂGÉ

par **Jean-Philippe BONJOUR** (Genève, Suisse)

La diminution de la masse et de la fonction musculaire avec l'âge, définie simplement par le terme sarcopénie, est devenue un sujet de préoccupation de santé publique, au même titre que l'ostéoporose. Cette préoccupation est motivée par le fait que la sarcopénie est associée à de nombreuses morbidités du sujet âgé, y compris le risque de chute et de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. La sarcopénie joue un rôle central dans le processus de dépendance progressive liée au vieillissement. Elle est devenue un thème de recherche prioritaire dans le but de mettre en évidence des moyens efficaces, préventifs, voire curatifs. La biologie du muscle strié a révélé plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires contrôlant la synthèse et la dégradation des protéines musculaires. Ces recherches fondamentales ont débouché sur le développement de plusieurs agents pharmacologiques potentiels pour traiter la sarcopénie du sujet âgé. Un autre domaine de recherche très important est centré sur les moyens nutritionnels associés ou non à une activité physique, adaptée en fonction de l'âge et de l'état de santé. Les études d'intervention nutritionnelles les plus convaincantes concernent les protéines, associées ou non à une activité physique contrôlée, et, dans une certaine mesure, l'administration de vitamine D. La masse des protéines contenues dans les muscles squelettiques ainsi que leur renouvellement dépendent largement des apports nutritionnels en protéines. Afin d'évaluer l'efficacité des interventions dans les essais cliniques, de nombreux tests ont été mis au point afin d'estimer la masse, la force et la performance musculaire, y compris au moyen d'épreuves objectivant la mobilité des sujets. Ces tests utilisent des équipements de technologie plus ou moins complexe. Les interventions testant divers suppléments protéiques ont donné des résultats encourageants, du moins à court terme, avec des protéines de bonne qualité ou des cocktails d'acide aminés incluant, entre autres, de la leucine. La réponse anabolique du muscle squelettique étant diminuée chez le sujet âgé, de nombreux experts recommandent d'augmenter les apports protéiques de 0.8 à 1.0-1.2 g par kilo de poids corporel. La carence en vitamine D est associée à des troubles cliniques de la motricité en relation avec la performance musculaire. Plusieurs études d'observation suggèrent une relation entre le statut en vitamine D, évalué par la mesure du taux sérique de 25(OH)D, et les performances fonctionnelles des personnes âgées. Certaines études d'intervention testant des suppléments de vitamine D d'environ 800 IU (20 µg) par jour ont mis en évidence une amélioration de l'équilibre et une diminution des chutes. Toutefois, les mécanismes responsables de ces troubles apparaissent comme étant plus complexes que dépendants uniquement du statut en vitamine D. En conclusion, la sarcopénie du sujet âgé avec les troubles qui lui sont associés, doit être efficacement prise en charge. Le maintien d'un apport protéique suffisant, associé à une activité physique adaptée à l'état de santé, et la normalisation du statut en vitamine D sont des mesures de prévention relativement simples, basées sur de nombreuses données scientifiques obtenues aux stades précliniques et cliniques.

Mots-clé : personnes âgées, sarcopénie, muscle squelettique, nutrition, apports protéiques conseillés, statut en vitamine D.

INTRODUCTION

Avec le vieillissement s'installe progressivement un état nutritionnel déficitaire ayant de multiples conséquences sur l'intégrité et les fonctions de nombreux organes et systèmes physiologiques (1). Au niveau squelettique, les structures et fonctions des tissus osseux et musculaires deviennent insuffisantes et entraînent de nombreux risques de morbidité qui altèrent la qualité de vie des personnes âgées. Au niveau osseux, la perte de la masse et la détérioration de la microarchitecture augmentent la fragilité et le risque de fracture. Au niveau des muscles striés, la diminution du volume s'accompagne d'une perte de la force musculaire qui est également cause de nombreuses déficiences, y compris du risque de chutes. Depuis de nombreuses années, ostéopénie ou ostéoporose ont été bien définies structurellement et en termes de prévalence du risque fracturaire en relation avec l'âge. Plus récemment, la diminution de la masse et de la force musculaires, définie par le terme simple de sarcopénie (2) a été prise en considération dans ses relations avec de nombreuses morbidités survenant avec l'âge. La perte de la masse et de la force musculaires joue un rôle central dans le processus de dépendance progressive du sujet âgé (3). Parmi les facteurs nutritionnels pouvant influencer l'intégrité structurelle et la fonction des tissus du squelette, cette revue est focalisée sur l'impact des apports protéiques et de la vitamine D sur le muscle squelettique, deux facteurs qui agissent également sur la santé osseuse du sujet âgé.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La masse et la force musculaires atteignent des valeurs maximales chez l'adulte jeune au cours de la troisième décennie et commencent à diminuer progressivement à partir de 45 ans (4-6). Cette diminution affecte aussi bien la musculature des membres que celle du tronc. La nutrition, en agissant à la fois sur le métabolisme musculaire et le métabolisme osseux, influence le risque de chute et la survenue de fractures de fragilité chez les personnes âgées (7). La prévalence de la sarcopénie varie selon les techniques d'évaluation et les seuils diagnostiques considérés. Une étude australienne indique qu'environ 70% des patients souffrant d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) présentent une sarcopénie (8). Une méthode d'imagerie quantitative permettant d'estimer le degré de sarcopénie par la mesure de l'infiltration graisseuse des muscles entourant la diaphyse fémorale a mis en évidence une diminution d'un écart-type en-dessous de la moyenne déterminée chez des adultes jeunes associée à une augmentation de 60% environ du risque de fracture de l'ESF dans une cohorte de femmes et d'hommes nord-américains âgés de 70 à 79 ans (9). Des études sur d'autres populations rapportent des chiffres quelque peu différents (4, 10, 11), mais la plupart soulignent une grande variabilité interindividuelle, suggérant que l'âge n'est pas le seul facteur impliqué dans la diminution de la masse et de la force musculaires (3).

Il existe un large consensus sur la pertinence clinique de la sarcopénie et ses conséquences à la fois sur la morbidité et la mortalité. Par contre, aucun consensus n'a été actuellement trouvé sur la définition opérationnelle de la sarcopénie qui pourrait être utilisée dans les essais cliniques interventionnels en tant que critères d'inclusion et d'efficacité thérapeutique (12). Parmi les quatre critères de mesure que sont la masse, la force, la puissance et la fatigue musculaires, aucun d'entre eux ne permet à lui seul d'évaluer par une technique unique l'impact d'une intervention sur la sarcopénie (12). La complexité des caractéristiques structurelles et fonctionnelles du muscle squelettique nécessite

d'envisager une combinaison de mesures d'évaluation qui, probablement, devront être spécifiquement adaptées au type d'intervention (12).

PATHOGÉNÈSE

L'inactivité, la diminution de la fonction neuromusculaire, les modifications hormonales et l'état inflammatoire chronique sont parmi les principaux facteurs impliqués dans l'accélération de la perte de la masse et de la fonction musculaire survenant au cours du vieillissement (1, 3, 13-15). Ils seront discutés plus bas en relation avec les facteurs nutritionnels.

TECHNIQUES D'ÉVALUATION

Évaluation de la masse musculaire

Le degré de sarcopénie peut être estimé en mesurant la masse musculaire appendiculaire (MMA) par absorptiométrie bi-énergétique à rayons X (DXA) (4) ou la masse musculaire totale (MMT) par bio-impédance (5). L'index (SMI) de la masse musculaire squelettique appendiculaire (SMA) ou totale (SMT) est défini par la relation MMA/taille (en mètres) au carré (4) ou SMT/poids corporel (en kg) x100 (5), respectivement. Ces deux techniques ont chacune leurs limites: pour la DXA, par manque d'appréciation du contenu graisseux et/ou hydrique du tissu musculaire; pour la bio-impédance, par l'état d'hydratation qui influence également la mesure (3). Malgré ces limites, il demeure utile de définir des degrés de sarcopénie en fonction des valeurs de SMI, soit: inférieures à un (Stade I) et deux (Stade II) écarts-types en dessous de la valeur moyenne mesurée chez des adultes jeunes (5).

Le terme de qualité musculaire désigne le rapport de la force à la surface transversale du muscle. Ainsi, l'augmentation de tissu graisseux ou myostéatose ne diminue pas cette surface, mais réduit la force musculaire. A noter que le degré de myostéatose a valeur prédictive sur le risque de chute et la survenue des fractures de l'ESF (9).

Évaluation de la fonction musculaire

La diminution de la masse musculaire, estimée à 1-2 % passé l'âge de 50 ans. a pour conséquence principale une réduction de la force musculaire. Celle-ci diminue plus rapidement que la masse musculaire, d'environ 3% par année dès la septième décennie. La force musculaire peut être mesurée à l'aide d'une poignée de force ou d'un appareil de musculation mesurant par exemple la force quadricipitale. La *puissance musculaire* intègre le temps nécessaire à accomplir une activité motrice donnée (3). La force et la puissance sont corrélées à la masse musculaire. Toutefois, à masse musculaire identique, force et puissance peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre (3). Outre la qualité intrinsèque de la composition du tissu musculaire, des facteurs extrinsèques, notamment le niveau d'engagement du sujet à accomplir les tests fonctionnels, peuvent influencer le degré de correspondance entre masse d'une part et force et/ou puissance musculaire d'autre part (3). Certaines interventions thérapeutiques peuvent avoir un impact sur la masse sans modifier la force ou la puissance musculaire ou inversement. Un effet sur la masse seule ne doit pas être considéré comme dépourvu de conséquences biologiques. En

effet, l'augmentation de la masse musculaire peut favoriser le métabolisme glucidique et améliorer la réserve protidique mobilisable en cas d'affection hypercatabolique.

Évaluation des performances fonctionnelles

Les chutes, qui tendent à augmenter avec l'âge, peuvent, mais seulement dans un certain nombre de cas, entraîner une fracture même si le traumatisme est modéré, en raison d'une fragilité osseuse généralement due au processus ostéoporotique. Les troubles de la marche et de l'équilibre, ainsi qu'un déficit de la masse et de la fonction musculaires, augmentent le risque de chute. Chez les personnes âgées, une chute peut déclencher un état morbide qui est cause de dépendance, souvent difficilement réversible. C'est pourquoi il est important de développer des outils diagnostiques permettant de prédire le risque de chute et, partant, d'évaluer l'efficacité de diverses mesures à but préventif, voire curatif. Les outils d'évaluation cliniques actuels comprennent un certain nombre de tests évaluant le temps nécessaire pour effectuer une série de manœuvres de mobilité : tests d'équilibre, de vitesse et de variabilité de la marche, du lever de chaise, de montée de marches. Certains tests nécessitent l'utilisation d'instruments de mesure plus ou moins sophistiqués, tels que le tapis de marche équipé de capteurs plantaires, de dynamomètres mesurant isométriquement, isotoniement ou encore isocinétiquement la force et la puissance musculaires (12, 16-20) [revue récente en français: (21)]. Il est à noter que les tests de vitesse de marche, du lever de chaise ou de la montée d'escalier sont des performances fonctionnelles qui ne sont pas nécessairement corrélées à la masse ou même à la force musculaire (22, 23).

PRISE EN CHARGE : OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES

Outre des interventions portant sur l'activité physique et la nutrition, différentes options thérapeutiques ont été évaluées et ont révélé des résultats d'efficacité plus ou moins convaincants, associés à des risques d'effets secondaires défavorables. Parmi celles-ci, il faut mentionner brièvement l'utilisation de certaines hormones telles que la testostérone, les estrogènes, l'hormone de croissance ou l'IGF-I (3, 24, 25). Cette approche thérapeutique pourrait se justifier, vue la baisse progressive du taux circulant de ces hormones avec l'âge (26). Toutefois, en raison de leur faible efficacité sur la masse et la force musculaires et, en plus, d'effets indésirables, leur utilisation ne peut être recommandée (3). Le système rénine-angiotensine a été impliqué dans la progression de la sarcopénie (27, 28), en augmentant peut-être la production de molécules pro-inflammatoires, le stress oxydatif (29) et la dégradation des protéines musculaires. D'où l'évaluation d'agents pharmacologiques bloquant soit l'enzyme de conversion (ACE), soit le récepteur de l'angiotensine (ARB) (24). Cependant, les essais cliniques ont donné des résultats variés, soit positifs soit nuls, sur la progression de la sarcopénie (24). Finalement, plusieurs médicaments potentiels pour le traitement de la fonte musculaire sont en développement, comme détaillé dans une revue récente (30). Il s'agit par exemple: d'agonistes de la ghréline stimulant l'appétit, l'hormone de croissance, et la masse musculaire; de molécules se liant sélectivement au récepteur des androgènes; de l'acétate de mégestrol qui augmente la prise alimentaire et le gain pondéral; de l'espidolol, un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques, qui augmente la force musculaire; de stimulants de la troponine des fibres musculaires, amplifiant la réponse des motoneurones et ainsi de la puissance musculaire; du β -hydroxy- β -méthylbutyrate (HMB), un métabolite de la leucine, qui a été évalué chez des personnes âgées, pour sa capacité à atténuer le catabolisme musculaire

survenant au cours de l'alitement (31); d'antagonistes du récepteur de l'activine, s'opposant à son action stimulatrice de la myostatine. Les récents résultats concernant également d'autres molécules antagonisant la myostatine sont discutés plus bas.

IMPACT DE LA NUTRITION SUR MASSE ET FORCE MUSCULAIRE DU SUJET ÂGÉ

“Aucun aliment n'est indispensable, seuls les nutriments le sont”. Cet aphorisme de Léon Guéguen est énoncé en tête d'un article évaluant, sur la base des données scientifiques disponibles, des régimes de type omnivore, végétarien et végétalien en rapport avec les besoins nutritionnels (32). Les aliments consommés contiennent en quantités variables les nutriments indispensables à la santé musculo-squelettique. Parmi ceux-ci, les protéines et la vitamine D jouent un rôle important, agissant à la fois sur les tissus musculaires et osseux.

Seule l'alimentation assure les besoins journaliers en protéines. L'apport alimentaire en vitamine D est indispensable dans la mesure où la production cutanée, qui est stimulée par l'exposition aux rayons UVB, est insuffisante pour couvrir les besoins de l'organisme, ce qui est très souvent le cas chez les personnes âgées. C'est pourquoi cette mise au point se concentre sur ces deux nutriments. Elle concerne en premier lieu le muscle squelettique, le tissu osseux étant considéré secondairement à titre comparatif ou lorsqu'il est impliqué dans les conséquences physiopathologiques ou thérapeutiques de la sarcopénie. Il paraît indiqué d'évoquer les mécanismes physiologiques et moléculaires via lesquels les apports de protéines et de vitamine D agissent sur le tissu musculaire, seuls ou associés à des modifications de l'activité physique. La description de ces mécanismes devrait permettre de mieux comprendre les conséquences cliniques lorsque leurs apports sont insuffisants, ainsi que les résultats obtenus par des mesures thérapeutiques appropriées, correctives ou préventives.

Protéines et muscles squelettiques

Contenu en protéines des muscles squelettiques. Chez les jeunes adultes en bonne santé, la masse des muscles squelettiques (MS) représente environ 40% de poids corporel. En prenant comme exemple un sujet masculin “standard” de 70 kg ayant un indice de masse corporelle (IMC) dans la moyenne des normes de référence, la masse des muscles squelettiques soit est d'environ 28 kg. Par comparaison, la masse des os correspondant à 17.5% du poids corporel, est d'environ 12.3 kg. La masse des MS est constituée de 77% d'eau et donc de 23 % de résidu sec. La quantité de protéines des MS est d'environ 175 g par kilo de tissu frais, qui se distribuent dans deux compartiments: a) intracellulaire dont 42 et 125 g/kg dans le sarcoplasme et les myofibrilles, respectivement; b) extracellulaire, soit 8 g/kg sous forme de collagène (33). Chez le sujet masculin “standard” de 70 kg, la masse totale des protéines contenues dans les MS est de 5.0 kg (33). Par comparaison, la quantité totale de protéines contenue dans le tissu osseux, présente essentiellement sous forme de collagène, est d'environ 2.0 kg (34). La quantité totale de protéines est estimée à 13.3 kg pour 70 kg de poids corporel (35). Ainsi, environ 53 % des protéines de l'organisme sont contenues dans le tissu musculaire squelettique (5.0 kg = ~38 %) et le tissu osseux (2.0 kg = ~15 %).

La masse des protéines contenues dans les muscles squelettiques ainsi que la vitesse de leur renouvellement, décrite ci-dessous, soulignent l'importance des apports nutritionnels dans la pathogénèse et la prévention de la sarcopénie.

Renouvellement de protéines musculaires.

Les protéines corporelles sont constamment renouvelées à une vitesse moyenne d'environ 2 % par jour (36-39). Cette vitesse varie selon le type de protéines, très lente pour les protéines structurelles comme le collagène ou, à l'opposé, très rapide pour les protéines de régulation telles que les enzymes. La quantité des protéines synthétisées dans les MS correspond à environ 30 % de la totalité de la synthèse des protéines corporelles. Chez l'être humain adulte, les principaux facteurs assurant le maintien de la masse des muscles squelettiques sont: l'apport en acides aminés, particulièrement la leucine, et l'activité physique. Ces deux facteurs stimulent la synthèse des protéines musculaires (SPM) (40, 41). En réponse à l'ingestion d'aliments, la stimulation de l'insuline diminue la dégradation des protéines musculaires (DPM) (40, 41). On ne sait pas avec certitude si l'apport d'acides aminés augmente l'effet inhibiteur de l'insuline sur la DPM (42, 43). La synthèse et la dégradation des protéines musculaires sont contrôlées par des mécanismes cellulaires indépendants (44). La façon dont s'établit l'équilibre entre ces deux processus n'a pas encore été élucidée.

La synthèse des protéines musculaires est contrôlée par une protéine kinase qui est une composante du complexe mTORC1 (mTOR = mammalian or mechanistic Target Of Rapamycin) et qui agit comme un lien essentiel entre les signaux générés par des facteurs régissant les processus de croissance cellulaire dans divers systèmes biologiques (45). Plusieurs études ont mis en évidence le rôle central du complexe mTORC1 dans les mécanismes moléculaires de la synthèse et de la dégradation des protéines des muscles squelettiques (46, 47). Ce rôle est détaillé dans une revue couvrant aussi bien la pathogénèse et les approches thérapeutiques de certaines maladies génétiques de dystrophie musculaire que de la sarcopénie liée au vieillissement ou à diverses maladies cachectisantes (48).

Relation entre IGF-I et le métabolisme protéique des muscles squelettiques

L'IGF-I est impliqué dans le contrôle de la croissance, de la différenciation, de la survie et de la régénération des cellules des muscles squelettiques. L'IGF-I stimule le développement de la masse musculaire en augmentant la synthèse des protéines tout en diminuant la protéolyse et l'apoptose des myocytes (49, 50). La stimulation de la synthèse protéique par l'IGF-I est probablement spécifique aux cellules musculaires, incluant les protéines cardiaques contractiles actine et myosine. Par contre, cette réponse anabolique de l'IGF-I n'est pas observée au niveau des protéines d'autres organes tels que le rein, le foie, la rate, les poumons, les intestins ou le cerveau (51).

L'IGF-I est produit et transporté dans la circulation principalement à partir du foie dans lequel sa production est sous le contrôle de l'hormone de croissance (GH) et de facteurs nutritionnels, particulièrement de certains acides aminés (52, 53). En rapport avec la diminution de la masse musculaire avec l'âge, le taux circulant de l'IGF-I subit une réduction de 35 à 60 % au cours de la vie adulte (54). Cette diminution est associée à une diminution progressive des apports protéiques (55). L'activité stimulante de l'IGF-I sur le

muscle squelettique peut s'exercer soit par son taux circulant, soit par sa production locale dans le myocyte (56).

Mécanisme de la perte protéique des muscles squelettiques

La déperdition musculaire est un processus multifactoriel impliquant des facteurs intrinsèques et extrinsèques, tels que la nutrition et l'activité physique (13, 56, 57). Parmi les premiers, les systèmes calpaïne, ubiquitine et caspase sont supposés être responsables de la protéolyse observée dans plusieurs conditions pathologiques, protéolyse qui a pour conséquence la dégénérescence de myofibrilles et la perte de la capacité de les régénérer (13, 56, 57). D'autres éléments paraissent également impliqués dans la perte musculaire, y compris les dommages causés par le stress oxydatif et les atteintes aux cellules satellites, progénitrices des myocytes (13, 56, 57). Ces cellules satellites, ou cellules souches, ont la capacité de proliférer et de se différencier pour former des nouvelles fibres musculaires et sont donc essentielles pour régénérer ou hypertrophier les muscles squelettiques. Des facteurs myogéniques régulateurs (MRFs) peuvent soit activer soit inhiber ce processus (57). Parmi les facteurs inhibiteurs, la myostatine, qui augmente avec l'âge, paraît jouer un rôle important. Ainsi l'expression du mRNA de la myostatine est plus abondante dans les muscles squelettiques de personnes âgées de 80 à 89 ans que chez de jeunes adultes âgés de 18 à 30 ans (58). Avec l'âge, le nombre de cellules satellites par contre diminue dans un certain type de fibres musculaires. Très simplement, on distingue, histologiquement et physiologiquement, deux catégories de fibres musculaires. Les fibres lentes de type I sont fines et riches en mitochondries, peu innervées et particulièrement sollicitées dans les exercices demandant une forte capacité de résistance à l'effort. Les fibres rapides de type II ont une forte capacité de contraction et sont équipées d'une innervation importante. Chez les sportifs, l'entraînement peut modifier la proportion des fibres de type I et II. Chez les marathoniens les fibres de type I sont plus abondantes, alors que chez les sprinters ou les haltérophiles ce sont celles de type II qui sont les plus nombreuses. Chez les sujets âgés en bonne santé, le nombre de cellules satellites diminue dans les fibres de type II (59). Cette observation est à mettre en relation avec l'atrophie des fibres de type II qui accompagne la perte musculaire survenant avec l'âge (59).

Apport en protéines insuffisant et inactivité physique sont les deux facteurs extrinsèques les plus importants entraînant l'atrophie musculaire (13). Cette atrophie résulte d'une perte des protéines musculaires due avant tout à une diminution de leur synthèse, sans modification substantielle de leur dégradation (13), sauf lors d'une mise en décharge de courte durée des membres inférieurs, qui est associée à une augmentation de la protéolyse musculaire (60). De même, en présence d'une composante inflammatoire, des molécules pro-inflammatoires telles que le TNF-alpha, IL-1-beta, et l'IL-6 entraînent une perte musculaire par augmentation de la dégradation des protéines myofibrillaires (61). Des pathologies provoquant un état catabolique telles que certains cancers, des infections sévères, ou encore des inflammations chroniques sont caractérisées par une perte accélérée de la masse des muscles squelettiques (62, 63). Dans ces situations cataboliques ou de stress, les glucocorticoïdes sécrétés contribuent à l'atrophie musculaire (64). Dans le processus de dégradation accélérée des protéines musculaires, les glucocorticoïdes interagissent avec les cytokines pro-inflammatoires (65). Ils inhibent le transfert des acides aminés et la synthèse des protéines dans les cellules musculaires (66). Dans plusieurs affections avec catabolisme musculaire accru, non seulement le mRNA mais également la protéine d'IGF-I contenue dans les myocytes diminue proportionnellement à son taux

circulant (51). Les glucocorticoïdes endogènes pourraient être impliqués dans cette diminution. En effet, l'administration de glucocorticoïdes réduit l'expression de l'IGF-I dans les myocytes alors qu'à l'inverse, l'augmentation de son expression empêche l'atrophie musculaire induite par les glucocorticoïdes (64, 67). Dans un modèle expérimental, la surexpression sélective d'IGF-I dans les myocytes inhibe la perte musculaire due au vieillissement (68). Les cytokines pro-inflammatoires mentionnées plus haut pourraient également jouer un rôle délétère sur les muscles squelettiques des personnes âgées (69) en provoquant une résistance à l'action anabolique de l'IGF-I sur la synthèse des protéines musculaires (70). Il est également possible que des modifications dans la production et la sensibilité aux estrogènes et androgènes interviennent dans la sarcopénie liée à l'âge (13, 57).

Évaluation du statut nutritionnel en protéines du sujet âgé

Plusieurs approches peuvent être envisagées dans le but d'évaluer le statut nutritionnel en protéines. Parmi celles-ci, il faut mentionner : la détermination des apports renseignés par questionnaire de fréquence ou par "semainier" réalisé sur 3 ou 5 jours; les mesures anthropométriques et/ou de la composition corporelle; l'enregistrement des symptômes et signes cliniques; les données anamnestiques sur les épisodes morbides et la prise de médicaments; le mode de vie, y compris l'activité physique; la situation socio-économique; les analyses biochimiques spécifiques; (71). Plusieurs de ces variables sont renseignées dans le questionnaire désigné par le terme "Minimal Nutritional Assessment (MNA)". Ce questionnaire qui a été adéquatement validé, a démontré d'excellentes caractéristiques de sensibilité, spécificité et fiabilité (72). Le MNA permet d'identifier les sujets souffrant de malnutrition protéino-énergétique.

Parmi les analyses biologiques sériques, il a été démontré que l'IGF-I est un marqueur de l'état nutritionnel protéino-énergétique des personnes âgées hospitalisées et souffrant de complications infectieuses (73). L'IGF-I offre une sensibilité et une spécificité plus grandes que des marqueurs tels que l'albumine, la transthyrétine (préalbumine) ou la protéine liant le rétinol (71). Le taux sérique d'IGF-I est particulièrement sensible aux variations des apports protéiques (71, 74).

Études cliniques sur la relation entre les apports protéiques et le muscle squelettique

Études d'observation

De nombreux sujets âgés consomment une quantité de protéines en dessous des apports conseillés (75, 76). Une enquête nord-américaine indique que parmi les sujets de 50 ans ou plus âgés, 32 à 41 % étant des femmes et 22 à 38 % des hommes ont des apports protéiques inférieurs aux recommandations (76) qui sont fixées officiellement à 0.8 g/kg de poids corporel. Une étude prospective nord-américaine avec un suivi de 3 ans indique que les apports protéiques sont positivement associés à une préservation de la masse maigre chez les femmes et hommes âgés de 70 à 79 ans (77). Les sujets ayant les apports protéiques dans le quintile le plus élevé (1.1 g/kg de poids corporel par jour) perdent 40 % en moins de la masse maigre totale ou appendiculaire que ceux ayant un apport protéique dans le quintile le moins élevé (0.7 g/kg de poids corporel par jour) (77). Dans cette étude, la perte musculaire était inversement associée aux apports protéiques. Cette association restait significative après ajustement par de nombreux facteurs, y compris par les apports énergétiques (77). À noter que les sujets de cette étude ne souffraient pas de malnutrition

protéique. En effet, la moyenne de leurs apports protéiques était supérieure aux recommandations officielles fixées à 0.8 kg de poids corporel par jour. De cette étude prospective incluant plus de 2 000 participants, on pouvait conclure que les apports recommandés aux personnes âgées n'étaient pas suffisants pour prévenir la perte de la masse musculaire des personnes âgées sans problème de santé particulier et vivant dans la communauté (77). En se basant sur cette étude ainsi que sur d'autres données (78, 79), il est maintenant recommandé d'augmenter les apports protéiques de 0.8 à 1.0-1.2 g/kg de poids corporel par jour chez les personnes âgées afin de prévenir la perte accélérée de la masse musculaire et osseuse (34, 80). Outre cet aspect quantitatif, il est très important de considérer la qualité des protéines, leur distribution au cours des repas journaliers, ainsi que la chronologie de leur consommation par rapport à un programme d'activité physique (43, 81, 82).

Études d'intervention

La plupart des études testant l'effet d'un supplément de protéines sur le muscle squelettique sont de courte durée, en général de 12 à 24 semaines. Ces études ont été répertoriées et analysées dans un article de revue récemment publié (15). Les suppléments protéiques ont été consommés par des sujets des deux sexes, âgés de 48 à 84 ans (83-90). Plusieurs formes de suppléments ont été évaluées : protéines laitières, caséine ou lactosérum (petit lait), cocktail d'acides aminés, avec pour certaines préparations l'adjonction de créatine ou d'hydrates de carbone. La phase d'ingestion était précédée ou suivie par un programme d'exercice physique (15). Différentes techniques parmi celles décrites plus haut ont été utilisées pour tester la réponse de ces interventions, réponse évaluée en termes de masse, de force ou de performance musculaires (15). Le protocole de ces études est basé sur le concept selon lequel, pour ralentir la perte de la masse et de la fonction musculaires, la consommation de protéines de qualité supérieure, c'est-à-dire de source animale, associée à l'exercice physique, représente une des meilleures façons de prévenir la sarcopénie liée à l'âge (91). Il faut toutefois relever une certaine variabilité dans la réponse observée dans les huit études précitées (83-90). Parmi les facteurs qui pourraient en rendre compte, il faut mentionner, entre autres, l'étendue de la tranche d'âge, l'état de santé, le degré initial de sarcopénie, la consommation basale de protéines, la qualité des protéines testées (compact ou hydrolysate), les types d'acides aminés (essentiels, ramifiés incluant la leucine stimulateur de la sécrétion d'insuline), la répartition de la prise du supplément au cours de la journée (43, 85, 92-100).

L'importance d'un supplément protéique a également été mis en évidence chez des patients ayant récemment subi une fracture de l'ESF. Dans une étude randomisée contrôlée en double insu, un supplément protéique consommé à raison de 20 g par jour de caséine, et comparé à un supplément isocalorique, augmentait, après 6 mois, la force musculaire isométrique du biceps, effet qui était associé à une augmentation significative de l'IGF-I circulant (101). A noter que dans cette étude, le supplément protéique réduisait également la perte de la masse osseuse de l'ESF (101), démontrant l'effet bénéfique des protéines sur le système musculo-squelettique.

APPORTS PROTÉIQUES CONSEILLÉS POUR LE SUJET ÂGÉ

Depuis de nombreuses années, la quantité de protéines recommandée a été fixée à 0.8 g/kg de poids corporel par jour pour les sujets âgés de plus de 18 ans. Cette quantité a été déterminée en réalisant des bilans azotés de très courte durée, 10 à 14 jours, chez de jeunes

adultes en bonne santé (102). Elle correspond à une estimation de l'apport minimum requis pour maintenir un bilan azoté neutre, basé sur le concept d'éviter une insuffisance et non pas de promouvoir une rétention adéquate permettant d'optimiser les fonctions physiologiques (103). Cependant, il n'existe pas de relation entre la quantité de protéines ingérée permettant d'atteindre un bilan azoté neutre et celle optimisant le fonctionnement de l'organisme dans les conditions physiologiques ou pathologiques qui prévalent aux différents âges de la vie, que ce soit au cours de la croissance ou à l'âge avancé (79, 103). En ce qui concerne les muscles squelettiques et les os au cours du vieillissement, un apport protéique quotidien correspondant à 0.8 g/kg de poids corporel représente une quantité insuffisante pour inhiber, ou du moins atténuer, le processus sarcopénique ou ostéoporotique (34, 79, 80, 103). Considérant la diminution de la réponse anabolique du muscle squelettique à l'apport en protéines ou acides aminés du sujet âgé (91, 104, 105), des valeurs de 1.0-1.2 g/kg de poids corporel par jour sont encore loin d'être excessives en absence d'insuffisance rénale sévère.

VITAMINE D ET MUSCLE SQUELETTIQUE

L'influence de la vitamine D sur le métabolisme phospho-calcique et la minéralisation osseuse est bien documentée physiologiquement et dans la pathogénèse du rachitisme et de l'ostéomalacie. Une carence en vitamine D est également associée à des troubles cliniques de la motricité en relation avec la performance musculaire : déficits de la marche, perturbation du lever de chaise, troubles de l'équilibre, risque de chute augmenté. Comme décrit plus haut, cette série de troubles de la motricité ne sont pas spécifiques à la carence en vitamine D, puisqu'ils peuvent également être associés à la sarcopénie du sujet âgé. Concernant l'impact des protéines sur les muscles squelettiques, il existe une très bonne cohérence entre les mécanismes d'action mis en évidence par la biologie cellulaire et moléculaire, les données de physiologie animale in vivo et ex vitro, et les résultats des investigations et observations cliniques. Cette cohérence est beaucoup moins convaincante pour la vitamine D.

Relation vitamine D et muscle squelettique : données expérimentales

Les données des expériences in vitro pourraient suggérer que les cellules musculaires squelettiques répondent au contact direct de certains métabolites de la vitamine D et/ou des ions calcium et phosphore, dont les transporteurs spécifiques sont stimulés par la 1,25-dihydroxyvitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) au niveau de la membrane luminale de l'intestin. La présence (106) du récepteur de la vitamine D (VDR), ou plus précisément de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, sa forme hormonale active, dans les cellules musculaires n'a pas été confirmée en utilisant des anticorps spécifiques (107). D'autres études in vitro suggèrent que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pourraient agir via un récepteur non pas cytosolique influençant l'expression génomique, mais membranaire stimulant l'AMP cyclique ou d'autres facteurs impliqués dans la régulation des flux calciques liés à la contraction musculaire. D'autres expériences in vitro suggèrent que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pourrait favoriser la différenciation cellulaire des précurseurs myocytaires (108). Cet effet de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ freinant la prolifération des cellules tout en favorisant leur différenciation n'est pas spécifique aux myocytes. En effet, il a été observé in vitro, initialement dans des cellules de leucémie myéloïde murine (109) et ensuite dans de nombreux autres systèmes cellulaires, ainsi qu'in vivo, chez des animaux porteurs d'implants cancéreux (110), mais à des doses de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ très élevées provoquant des hypercalcémies pathologiques. Il n'est pas

démontré que les résultats obtenus sur les cellules musculaires squelettiques rendent compte des observations cliniques associées au statut en vitamine D décrites ci-dessous.

Études cliniques d'observation

Plusieurs études ont rapporté une association entre le taux sérique de la 25OHD et les performances fonctionnelles : test de la force musculaire, de l'équilibre, de la vitesse et de la régularité de la marche, du lever de chaise (111-113, 114, 115, 116). L'association entre le taux sérique de 25OHD et la force musculaire chez des femmes ménopausées, rapportée dans une étude suédoise (117) n'avait pas été observée dans une précédente étude réalisée en Allemagne (118), ainsi que dans une investigation nord-américaine plus récente (119). La mise en évidence ou non d'une association entre statut en vitamine D et fonctions de la force musculaire et de la mobilité pourrait dépendre de la différence du niveau des valeurs de 25OHD mesurées dans les cohortes de femmes ménopausées étudiées (15, 115). De plus, il a été suggéré que les taux sériques abaissés de 25OHD et les perturbations de la vitesse et régularité de la marche n'étaient pas causalement liés, mais pouvaient être des "marqueurs" de l'état général des personnes âgées et donc, indirectement associés au risque de chute (120).

Études cliniques d'intervention

Seules les études contrôlées à double insu sont décrites dans cette revue. En effet, seul ce type d'essais cliniques en "double-aveugle", à la fois pour les sujets évalués et les évaluateurs, permet d'assurer la fiabilité des résultats obtenus dans les tests des fonctions musculaires et motrices.

Chez des femmes âgées en moyenne de 74 ans avec un taux sérique de 25OHD en-dessous de 50 nmol/L (< 20 ng/L), un supplément quotidien associant 800 IU (20 µg) de vitamine D et 1200 mg de calcium et consommé pendant une période relativement courte (8 semaines) améliorait légèrement, mais significativement, l'équilibre et diminuait le nombre de chutes par rapport à un supplément de 1200 mg de calcium sans vitamine D (121). Cet effet était associé à une augmentation de 72 % du taux sérique de 25OHD et à une diminution de l'hormone parathyroïdienne de 18 % (121). Dans une étude comparable mais de plus longue durée (12 mois), chez des sujets âgés en moyenne de 77 ans et ayant un taux initial de 25OHD de 54 nmol/L (22 ng/L), la prise d'un supplément combinant 800 IU de vitamine D et 1000 mg de calcium, comparé à un supplément de calcium sans vitamine D, réduisait le nombre de chutes de 27 %, améliorait l'équilibre ainsi que la force du quadriceps (122). Chez des sujets présentant des troubles de l'équilibre en début d'étude, une amélioration de ces troubles a également été constatée après la prise d'un supplément hebdomadaire de 8400 IU (210 µg) de vitamine D pendant 16 semaines (123). Par contre, deux études randomisées chez des sujets âgés ayant pour but de comparer la prise de vitamine D à celle d'un placebo n'ont pas été en mesure de démontrer des effets significatifs sur la fonction musculaire (124, 125). Ces résultats discordants des études d'intervention semblent indiquer que les mécanismes responsables de la diminution des chutes en relation avec le statut en vitamine D (126-128) sont complexes et englobent des facteurs autres que l'amélioration de la masse, de la force et de la performance des muscles squelettiques (116, 120).

CONCLUSION

La diminution de la masse et de la fonction musculaire avec l'âge, définie simplement par le terme sarcopénie, est devenue un sujet de préoccupation de santé publique, au même titre que l'ostéoporose. Cette préoccupation est motivée par le fait que la sarcopénie est associée à de nombreuses morbidités du sujet âgé, y compris le risque de chute et de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. La sarcopénie joue un rôle central dans le processus de dépendance progressive liée au vieillissement. Elle est devenue un thème de recherche prioritaire dans le but de mettre en évidence des moyens efficaces, préventifs, voire curatifs. La biologie du muscle strié a révélé plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires contrôlant la synthèse et la dégradation des protéines musculaires. Ces recherches fondamentales ont débouché sur le développement de plusieurs agents pharmacologiques potentiels pour traiter la sarcopénie du sujet âgé. Un autre domaine de recherche très important est centré sur les moyens nutritionnels associés ou non à une activité physique, adaptée en fonction de l'âge et de l'état de santé. Les études d'intervention nutritionnelles les plus convaincantes concernent les protéines, associées ou non à une activité physique contrôlée, et, dans une certaine mesure, l'administration de vitamine D. La masse des protéines contenues dans les muscles squelettiques ainsi que leur renouvellement dépendent largement des apports nutritionnels en protéines. Afin d'évaluer l'efficacité des interventions dans les essais cliniques, de nombreux tests ont été mis au point afin d'estimer la masse, la force et la performance musculaires, y compris au moyen d'épreuves objectivant la mobilité des sujets. Ces tests utilisent des équipements de technologie plus ou moins complexe. Les interventions testant divers suppléments protéiques ont donné des résultats encourageants, du moins à court terme, avec des protéines de bonne qualité ou des cocktails d'acide aminés incluant, entre autres, de la leucine. La réponse anabolique du muscle squelettique étant diminuée chez le sujet âgé, de nombreux experts recommandent d'augmenter les apports protéiques de 0.8 à 1.0-1.2 g par kilo de poids corporel. La carence en vitamine D est associée à des troubles cliniques de la motricité en relation avec la performance musculaire. Plusieurs études d'observation suggèrent une relation entre le statut en vitamine D, évalué par la mesure du taux sérique de 25(OH)D, et les performances fonctionnelles des personnes âgées. Certaines études d'intervention testant des suppléments de vitamine D d'environ 800 IU (20 µg) par jour ont mis en évidence une amélioration de l'équilibre et une diminution des chutes. Toutefois, les mécanismes responsables de ces troubles apparaissent comme étant plus complexes que dépendants uniquement du statut en vitamine D. En conclusion, la sarcopénie du sujet âgé avec les troubles qui lui sont associés, doit être efficacement prise en charge. Le maintien d'un apport protéique suffisant, associé à une activité physique adaptée à l'état de santé, et la normalisation du statut en vitamine D sont des mesures de prévention relativement simples, basées sur de nombreuses données scientifiques obtenues aux stades précliniques et cliniques.

**Division des Maladies Osseuses
Hôpitaux Universitaires et
Faculté de Médecine de Genève, Suisse**

Adresse pour la correspondance : Professeur Jean-Philippe Bonjour, Division des Maladies Osseuses,
Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, CH – 1211 Genève 14, Suisse
E-mail : jean-philippe.bonjour@unige.ch

IMPACT OF NUTRITIONAL FACTORS
ON MUSCULO-SKELETAL METABOLISM IN ELDERLYby **Jean-Philippe BONJOUR** (Division of Bone Diseases University
Hospitals and Geneva University, Switzerland)

ABSTRACT

The loss of skeletal muscle mass and strength with aging, simply designated by the term sarcopenia, has become an important issue of public health, to the same extent as osteoporosis. This great concern is due to the fact that, in the elderly, sarcopenia is associated with severe morbidity including the increased frequency of falling and the risk of hip fracture. Sarcopenia plays a pivotal role in the progressive loss of physical independence of aged individuals. This loss of muscle and strength is now considered as a medical research priority with the aim of opening the path to the discovery of efficacious preventive and therapeutical tools. Research in skeletal muscle biology revealed cellular and molecular mechanisms that control the synthesis and degradation of skeletal muscle proteins. These discoveries led to development of potential pharmaceutical agents for the treatment of sarcopenia. The pathophysiological role of poor nutrition in the elderly, and consequently, the rationale for investigating the administration of nutritional products for the management of sarcopenia is another promising research avenue. Several tests have been developed in order to evaluate the mass, force and performance of skeletal muscle, as well as to assess the mobility of the elderly subjects. Some of these tests are using relatively sophisticated technology. The mass and turnover of protein in skeletal muscles entirely depend upon the protein supply from foods. Intervention clinical trials adequately designed have tested several nutritional products. Protein supplements, with or without a physical exercise program have so far provided the most convincing positive results to improve skeletal mass and functions. The quality and content of protein in amino acids, particularly in leucine, as well as their distribution during the day and the timing of their consumption, coupled with respect of the program of physical exercise, are important determinants of the structural and functional response of skeletal muscle. The anabolic response of skeletal muscle is attenuated in old as compared to young subjects. In relation with this finding, several experts recommend to rise the daily consumption of proteins, from 0.8 to 1.0-1.2 g per kg body weight. Vitamin D deficiency or insufficiency is clinically associated with mobility disturbances in relation with muscle weakness. Several epidemiological studies suggest a relation between the vitamin D status, as assessed by the measurement of the serum level of 25(OHD), and the physical performance of elderly subjects. Some intervention studies testing vitamin D supplements of about 800 IU (20 µg) per day have reported an improvement in the body balance and a reduction in the risk of falling. Nevertheless, the mechanisms underlying these physiological functions appear to be more complex than merely dependent upon the status and metabolism of vitamin D.

In conclusion, in elderly, sarcopenia with its associated medical disorders has to be efficiently managed. The correction of a state of protein malnutrition, by providing an adequate supply of protein that can be associated with an adapted program of physical exercise, as well as the normalization of the vitamin D status, represent sound prevention measures, the rationale of which are grounded on a series of scientific data obtained in both preclinical and clinical investigations.

Key-words: aging, sarcopenia, skeletal muscle, nutrition, dietary protein recommendation, vitamin D status.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Abellan van Kan G., G. Gambassi, L.C. de Groot, et al.** Nutrition and aging. The Carla Workshop. *J Nutr Health Aging* 2008, **12**: 355-364. - **2. Rosenberg I.H.** Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997, **127**: 990S-991S. - **3. Rolland Y., B. Vellas.** La sarcopénie. *Rev Med Interne* 2009, **30**: 150-160. - **4. Baumgartner R.N., K.M. Koehler, D. Gallagher, et al.** Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998, **147**: 755-763. - **5. Janssen I., S.B. Heymsfield, R. Ross.** Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002, **50**: 889-896. - **6. Sayer A.A., H. Syddall, H. Martin, et al.** The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2008, **12**: 427-432. - **7. Bonjour J.P., P. Ammann, T. Chevalley, et al.** Protein intake and Bone Health, pp 261-277. In: Holick M.F., B. Dawson-Hughes (Eds). *Nutrition and Bone Health Humana Press Inc., Totowa, N.J., 2004.* - **8. Fiatarone Singh M.A., N.A. Singh, R.D. Hansen, et al.** Methodology and baseline characteristics for the Sarcopenia and Hip Fracture study: a 5-year prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009, **64**: 568-574. - **9. Lang T., J.A. Cauley, F. Tyllavsky, et al.** Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture: the health, aging, and body composition study. *J Bone Miner Res* 2010, **25**: 513-519. - **10. Rolland Y., V. Lauwers-Cances, M. Cournot, et al.** Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51**: 1120-1124. - **11. Janssen I., R.N. Baumgartner, R. Ross, et al.** Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004, **159**: 413-421. - **12. Cooper C., R. Fielding, M. Visser, et al.** Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2013, **93**: 201-210. - **13. Boirie Y.** Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009, **13**: 717-723. - **14. Edstrom E., M. Altun, E. Bergman, et al.** Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging. *Physiol Behav* 2007, **92**: 129-135. - **15. Mithal A., J.P. Bonjour, S. Boonen, et al.** Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporos Int* 2013, **24**: 1555-1566. - **16. Cooper R., D. Kuh, C. Cooper, et al.** Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review. *Age Ageing* 2011, **40**: 14-23. - **17. Cruz-Jentoft A.J., J.P. Baeyens, J.M. Bauer, et al.** Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010, **39**: 412-423. - **18. Granacher U., T. Muehlbauer, M. Gruber.** A qualitative review of balance and strength performance in healthy older adults: impact for testing and training. *J Aging Res* 2012, **2012**: 708905. - **19. Tinetti M.E., C. Kumar.** The patient who falls: "It's always a trade-off". *JAMA* 2010, **303**: 258-266. - **20. Trombetti A., M. Hars, F. Herrmann, et al.** Effect of a multifactorial fall-and-fracture risk assessment and management program on gait and balance performances and disability in hospitalized older adults: a controlled study. *Osteoporos Int* 2013, **24**: 867-876. - **21. Hars M., A. Trombetti.** Évaluation de la marche, de l'équilibre et du muscle chez le sujet âgé. *Rev Med Suisse* 2013, **9**: 1265-1271. - **22. Buchner D.M., E.B. Larson, E.H. Wagner, et al.** Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing* 1996, **25**: 386-391. - **23. Rantanen T., J.M. Guralnik, L. Ferrucci, et al.** Coimpairments as predictors of severe walking disability in older women. *J Am Geriatr Soc* 2001, **49**: 21-27. - **24. Burks T.N., R.D. Cohn.** One size may not fit all: anti-aging therapies and sarcopenia. *Aging (Albany NY)* 2011, **3**: 1142-1153. - **25. Burton L.A., D. Sumukadas.** Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging* 2010, **5**: 217-228. - **26. Lamberts S.W., A.W. van den Beld, A.J. van der Lely.** The endocrinology of aging. *Science* 1997, **278**: 419-424. - **27. Carter C.S., L. Groban.** Role of the renin-angiotensin system in age-related sarcopenia and diastolic dysfunction. *Aging health* 2008, **4**: 37-46. - **28. Sukhanov S., L. Semprun-Prieto, T. Yoshida, et al.** Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting. *Am J Med Sci* 2011, **342**: 143-147. - **29. Tabony A.M., T. Yoshida, S. Galvez, et al.** Angiotensin II upregulates protein phosphatase 2Alpha and inhibits AMP-activated protein kinase signaling and energy balance leading to skeletal muscle wasting. *Hypertension* 2011, **58**: 643-649. - **30. Morley J.E., S. von Haehling, S.D. Anker.** Are we closer to having drugs to treat muscle wasting disease? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014, **5**: 83-87. - **31. Deutz N.E., S.L. Pereira, N.P. Hays, et al.** Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr* 2013, **32**: 704-712. - **32. Guéguen L.** Omnivore, végétarien, végétalien? *Science et pseudo-sciences* 2008, **283**: 1-6. - **33. Diem K., C. Lentner.** *Tables scientifiques.* Ciba-Geigy SA, Basel Switzerland, 1972. - **34. Bonjour J.P.** Protein intake and bone health. *Int J Vitam Nutr Res* 2011, **81**: 134-142. - **35. Forbes R.M., A.R. Cooper, H.H. Mitchell.** The composition of the adult human body as determined by chemical analysis. *J Biol Chem* 1953, **203**: 359-366. - **36. Garlick P.J., M.A. McNurlan, P.E. Ballmer.** Influence of dietary protein intake on whole-body protein turnover in humans. *Diabetes Care* 1991, **14**: 1189-1198. - **37. McNurlan M.A., P. Essen, S.D. Heys, et al.** Measurement of protein synthesis in human skeletal muscle: further investigation of the flooding technique. *Clin Sci (Lond)* 1991, **81**: 557-564. - **38. Rennie M.J., R.H. Edwards, D. Halliday, et al.** Muscle protein synthesis measured by stable isotope techniques in man: the effects of feeding and fasting. *Clin Sci (Lond)* 1982, **63**: 519-523. - **39. Young V.R., Y.M. Yu, N.K. Fukagawa.** Whole body energy and nitrogen (protein) relationships, pp 439-466. In: Kinney

J.M., H.N. Tucker (Eds). *Energy Metabolism* Raven Press, New York, 1992. - **40. Phillips S.M., J.W. Hartman, S.B. Wilkinson.** Dietary protein to support anabolism with resistance exercise in young men. *J Am Coll Nutr* 2005, **24**: 134S-139S. - **41. Rennie M.J., A. Selby, P. Atherton, et al.** Facts, noise and wishful thinking: muscle protein turnover in aging and human disuse atrophy. *Scand J Med Sci Sports* 2010, **20**: 5-9. - **42. Greenhaff P.L., L.G. Karagounis, N. Peirce, et al.** Disassociation between the effects of amino acids and insulin on signaling, ubiquitin ligases, and protein turnover in human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008, **295**: E595-604. - **43. Koopman R., L.J. van Loon.** Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol* 2009, **106**: 2040-2048. - **44. Rothman S.** How is the balance between protein synthesis and degradation achieved? *Theor Biol Med Model* 2010, **7**: 25. - **45. Howell J.J., S.J. Ricoult, I. Ben-Sahra, et al.** A growing role for mTOR in promoting anabolic metabolism. *Biochem Soc Trans* 2013, **41**: 906-912. - **46. Farnfield M.M., L. Breen, K.A. Carey, et al.** Activation of mTOR signalling in young and old human skeletal muscle in response to combined resistance exercise and whey protein ingestion. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012, **37**: 21-30. - **47. Fry C.S., M.J. Drummond, E.L. Glynn, et al.** Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. *Skelet Muscle* 2011, **1**: 11. - **48. Ruegg M.A., D.J. Glass.** Molecular mechanisms and treatment options for muscle wasting diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011, **51**: 373-395. - **49. Florini J.R., D.Z. Ewton, S.A. Coolican.** Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocr Rev* 1996, **17**: 481-517. - **50. Wohlgemuth S.E., A.Y. Seo, E. Marzetti, et al.** Skeletal muscle autophagy and apoptosis during aging: effects of calorie restriction and life-long exercise. *Exp Gerontol* 2010, **45**: 138-148. - **51. Lang C.H., R.A. Frost.** Effect of Insulin-Like Growth Factor Proteins on Skeletal Muscle Proteins Metabolism During Normal and Catabolic Conditions, pp 193-209 **In:** Houston M.S., J.M.P. Holly, E.L. Feldman (Eds). *IGF and Nutrition in Health and Disease Humana Press, Totowa, New Jersey*, 2005. - **52. Bonjour J.P., M.A. Schurch, T. Chevalley, et al.** Protein intake, IGF-1 and osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997, **7 Suppl 3**: S36-42. - **53. Thissen J.P., J.M. Ketelslegers, L.E. Underwood.** Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994, **15**: 80-101. - **54. Lewitt M.S., K. Hall.** The Insulin Growth Factor System and Nutrition in Adulthood and Aging, pp 157-174 **In:** Houston M.S., J.M.P. Holly, E.L. Feldman (Eds). *IGF and Nutrition in Health and Disease Humana Press, Totowa, New Jersey*, 2005. - **55. Bartali B., S. Salvini, A. Turrini, et al.** Age and disability affect dietary intake. *J Nutr* 2003, **133**: 2868-2873. - **56. Scicchitano B.M., E. Rizzuto, A. Musaro.** Counteracting muscle wasting in aging and neuromuscular diseases: the critical role of IGF-1. *Aging (Albany NY)* 2009, **1**: 451-457. - **57. Ryall J.G., J.D. Schertzer, G.S. Lynch.** Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology* 2008, **9**: 213-228. - **58. Raue U., D. Slivka, B. Jemiolo, et al.** Myogenic gene expression at rest and after a bout of resistance exercise in young (18-30 yr) and old (80-89 yr) women. *J Appl Physiol* 2006, **101**: 53-59. - **59. Verdijk L.B., R. Koopman, G. Schaart, et al.** Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, **292**: E151-157. - **60. Wall B.T., M.L. Dirks, L.J. van Loon.** Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia. *Ageing Res Rev* 2013, **12**: 898-906. - **61. Zoico E., R. Roubenoff.** The role of cytokines in regulating protein metabolism and muscle function. *Nutr Rev* 2002, **60**: 39-51. - **62. Roubenoff R.** The pathophysiology of wasting in the elderly. *J Nutr* 1999, **129**: 256S-259S. - **63. Michaud M., L. Balardy, G. Moulis, et al.** Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2013, **14**: 877-882. - **64. Schakman O., H. Gilson, J.P. Thissen.** Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008, **197**: 1-10. - **65. Hasselgren P.O.** Glucocorticoids and muscle catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999, **2**: 201-205. - **66. Morley J.E., D.R. Thomas, M.M. Wilson.** Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006, **83**: 735-743. - **67. Schakman O., H. Gilson, S. Kalista, et al.** Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids. *Horm Res* 2009, **72 Suppl 1**: 36-41. - **68. Barton-Davis E.R., D.I. Shoturma, A. Musaro, et al.** Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, **95**: 15603-15607. - **69. Chung H.Y., M. Cesari, S. Anton, et al.** Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2009, **8**: 18-30. - **70. O'Connor J.C., R.H. McCusker, K. Strle, et al.** Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. *Cell Immunol* 2008, **252**: 91-110. - **71. Houston M.S.** The Insulin-Like Growth Factors and Assessment of Nutritional Status, pp 75-103 **In:** Houston M.S., J.M.P. Holly, E.L. Feldman (Eds). *IGF and Nutrition in Health and Disease Humana Press Totowa, New Jersey*, 2005. - **72. Vellas B., H. Villars, G. Abellan, et al.** Overview of the MNA-Its history and challenges. *J Nutr Health Aging* 2006, **10**: 456-463; discussion 463-455. - **73. Sullivan D.H., W.J. Carter.** Insulin-like growth factor I as an indicator of protein-energy undernutrition among metabolically stable hospitalized elderly. *J Am Coll Nutr* 1994, **13**: 184-191. - **74. Chevalley T., P. Hoffmeyer, J.P. Bonjour, et al.** Early serum IGF-I response to oral protein supplements in elderly women with a recent hip fracture. *Clin Nutr* 2010, **29**: 78-83. - **75. Fukumoto S.** The role of bone in phosphate metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2009, **310**: 63-70. - **76. Kerstetter J.E., K.O. O'Brien, K.L. Insogna.** Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am J Clin Nutr* 2003, **78**: 584S-592S. - **77. Houston D.K., B.J. Nicklas, J. Ding, et al.** Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J*

Clin Nutr 2008, **87**: 150-155. - **78. Campbell W.W., T.A. Trappe, R.R. Wolfe, et al.** The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001, **56**: M373-380. - **79. Wolfe R.R., S.L. Miller, K.B. Miller.** Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr* 2008, **27**: 675-684. - **80. Gaffney-Stomberg E., K.L. Insogna, N.R. Rodriguez, et al.** Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J Am Geriatr Soc* 2009, **57**: 1073-1079. - **81. Bauer J., G. Biolo, T. Cederholm, et al.** Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013, **14**: 542-559. - **82. Tang J.E., S.M. Phillips.** Maximizing muscle protein anabolism: the role of protein quality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009, **12**: 66-71. - **83. Andrews R.D., D.A. MacLean, S.E. Riechman.** Protein intake for skeletal muscle hypertrophy with resistance training in seniors. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2006, **16**: 362-372. - **84. Bemben D.A., M.G. Bemben.** Dose-response effect of 40 weeks of resistance training on bone mineral density in older adults. *Osteoporos Int* 2010. - **85. Candow D.G., P.D. Chilibeck, M. Facci, et al.** Protein supplementation before and after resistance training in older men. *Eur J Appl Physiol* 2006, **97**: 548-556. - **86. Dillon E.L., M. Sheffield-Moore, D. Paddon-Jones, et al.** Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**: 1630-1637. - **87. Eliot K.A., A.W. Knehans, D.A. Bemben, et al.** The effects of creatine and whey protein supplementation on body composition in men aged 48 to 72 years during resistance training. *J Nutr Health Aging* 2008, **12**: 208-212. - **88. Holm L., J.L. Olesen, K. Matsumoto, et al.** Protein-containing nutrient supplementation following strength training enhances the effect on muscle mass, strength, and bone formation in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 2008, **105**: 274-281. - **89. Onambele-Pearson G.L., L. Breen, C.E. Stewart.** Influence of exercise intensity in older persons with unchanged habitual nutritional intake: skeletal muscle and endocrine adaptations. *Age (Dordr)* 2010, **32**: 139-153. - **90. Solerte S.B., C. Gazzaruso, R. Bonacasa, et al.** Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol* 2008, **101**: 69E-77E. - **91. Campbell W.W., H.J. Leidy.** Dietary protein and resistance training effects on muscle and body composition in older persons. *J Am Coll Nutr* 2007, **26**: 696S-703S. - **92. Blomstrand E., J. Eliasson, H.K. Karlsson, et al.** Branched-chain amino acids activate key enzymes in protein synthesis after physical exercise. *J Nutr* 2006, **136**: 269S-273S. - **93. Clemmons D.R.** Role of IGF-I in skeletal muscle mass maintenance. *Trends Endocrinol Metab* 2009, **20**: 349-356. - **94. Fujita S., E. Volpi.** Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* 2006, **136**: 277S-280S. - **95. Kim J.S., J.M. Wilson, S.R. Lee.** Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. *J Nutr Biochem* 2010, **21**: 1-13. - **96. Kimball S.R., L.S. Jefferson.** Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *J Nutr* 2006, **136**: 227S-231S. - **97. Millward D.J., D.K. Layman, D. Tome, et al.** Protein quality assessment: impact of expanding understanding of protein and amino acid needs for optimal health. *Am J Clin Nutr* 2008, **87**: 1576S-1581S. - **98. Paddon-Jones D., B.B. Rasmussen.** Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009, **12**: 86-90. - **99. Rennie M.J., J. Bohe, K. Smith, et al.** Branched-chain amino acids as fuels and anabolic signals in human muscle. *J Nutr* 2006, **136**: 264S-268S. - **100. Verdijk L.B., R.A. Jonkers, B.G. Gleeson, et al.** Protein supplementation before and after exercise does not further augment skeletal muscle hypertrophy after resistance training in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2009, **89**: 608-616. - **101. Schurch M.A., R. Rizzoli, D. Slosman, et al.** Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998, **128**: 801-809. - **102. Wolfe R.R.** Protein Summit: consensus areas and future research. *Am J Clin Nutr* 2008, **87**: 1582S-1583S. - **103. Rodriguez N.R., P.J. Garlick.** Introduction to Protein Summit 2007: exploring the impact of high-quality protein on optimal health. *Am J Clin Nutr* 2008, **87**: 1551S-1553S. - **104. Cermak N.M., P.T. Res, L.C. de Groot, et al.** Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012, **96**: 1454-1464. - **105. Cuthbertson D., K. Smith, J. Babraj, et al.** Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2005, **19**: 422-424. - **106. Bischoff-Ferrari H.A., M. Borchers, F. Gudat, et al.** Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004, **19**: 265-269. - **107. Wang Y., H.F. DeLuca.** Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology* 2011, **152**: 354-363. - **108. Garcia L.A., K.K. King, M.G. Ferrini, et al.** 1,25(OH)₂vitamin D₃ stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of myogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology* 2011, **152**: 2976-2986. - **109. Abe E., C. Miyaura, H. Sakagami, et al.** Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981, **78**: 4990-4994. - **110. Pols H.A., J.C. Birkenhager, J.A. Foekens, et al.** Vitamin D: a modulator of cell proliferation and differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990, **37**: 873-876. - **111. Annweiler C., M. Montero-Odasso, A.M. Schott, et al.** Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil* 2010, **7**: 50. - **112. Bischoff-Ferrari H.A., T. Dietrich, E.J. Orav, et al.** Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and

inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004, **80**: 752-758. - **113. Dam T.T., D. von Muhlen, E.L. Barrett-Connor.** Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos Int* 2009, **20**: 751-760. - **114. Wicherts I.S., N.M. van Schoor, A.J. Boeke, et al.** Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**: 2058-2065. - **115. Kuchuk N.O., S.M. Pluijm, N.M. van Schoor, et al.** Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**: 1244-1250. - **116. Beauchet O., C. Annweiler, J. Verghese, et al.** Biology of gait control: vitamin D involvement. *Neurology* 2011, **76**: 1617-1622. - **117. Gerdhem P., K.A. Ringsberg, K.J. Obrant, et al.** Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* 2005, **16**: 1425-1431. - **118. Pfeifer M., B. Begerow, H.W. Minne, et al.** Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001, **109**: 87-92. - **119. Marantes I., S.J. Achenbach, E.J. Atkinson, et al.** Is vitamin D a determinant of muscle mass and strength? *J Bone Miner Res* 2011, **26**: 2860-2871. - **120. Friedman J.H.** Vitamin D deficiency and falls: there's smoke, but is there fire? *Neurology* 2011, **76**: 1612-1613. - **121. Pfeifer M., B. Begerow, H.W. Minne, et al.** Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000, **15**: 1113-1118. - **122. Pfeifer M., B. Begerow, H.W. Minne, et al.** Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009, **20**: 315-322. - **123. Lips P., N. Binkley, M. Pfeifer, et al.** Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010, **91**: 985-991. - **124. Latham N.K., C.S. Anderson, A. Lee, et al.** A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* 2003, **51**: 291-299. - **125. Kenny A.M., B. Biskup, B. Robbins, et al.** Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51**: 1762-1767. - **126. Bischoff-Ferrari H.A., B. Dawson-Hughes, W.C. Willett, et al.** Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004, **291**: 1999-2006. - **127. Bischoff-Ferrari H.A., M. Conzelmann, H.B. Staehelin, et al.** Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006, **17**: 656-663. - **128. Bischoff-Ferrari H.A., B. Dawson-Hughes, H.B. Staehelin, et al.** Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2009, **339**: b3692.

NOTES