



22-24
marzo
2023

SOCIETAT
CATALANA DE
TRASPLANTAMENT

SARCOPENIA BUT NOT FRAILTY IS ASSOCIATED WITH A SPECIFIC METABOLOMIC SIGNATURE IN KIDNEY TRANSPLANT CANDIDATES

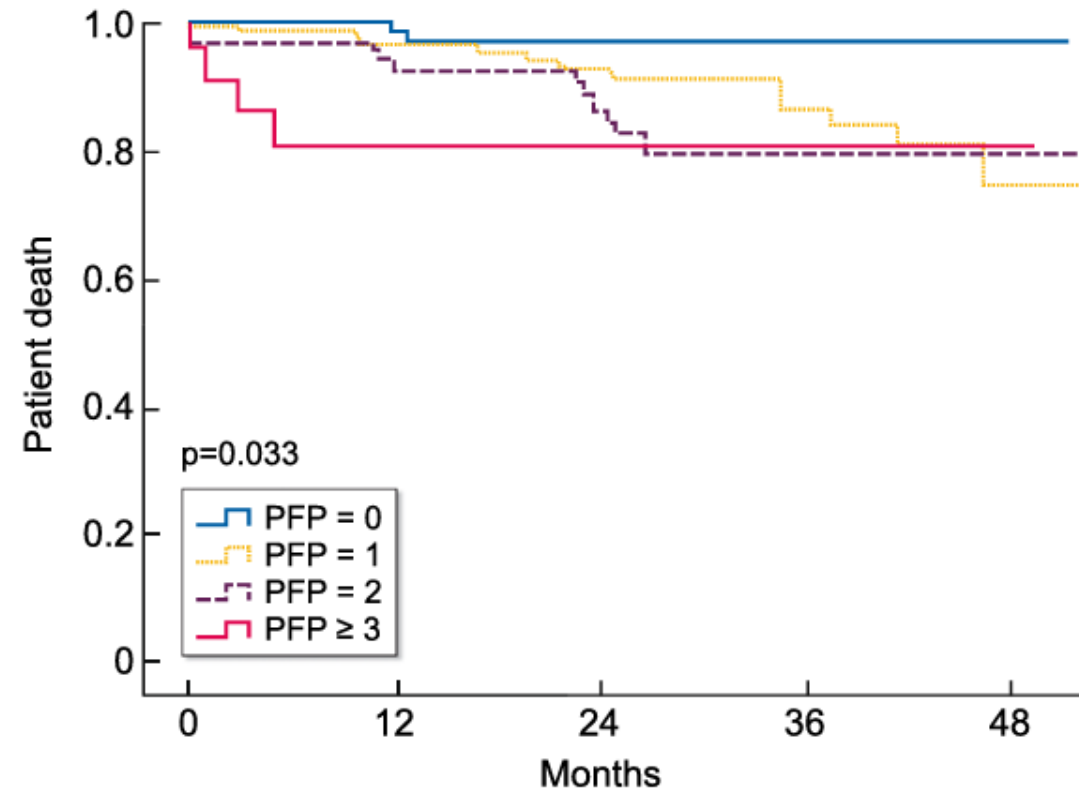
Pérez-Sáez MJ, Madrid-Gambin F, Gómez-Gómez À, Haro N, Redondo D, Dávalos V, Marco E, Crespo M, Pozo Ó, Pascual J

Hospital del Mar - IMIM, Barcelona

Introducción

- Fragilidad y sarcopenia** son factores de alto impacto en la morbilidad y mortalidad

Carrero JJ. Kidney Int 2016
Moorthi RN. Curr Opin Nephrol Hypertens 2017
Gandolfini I. Frontiers in Nutrition 2019
Harhay MN. Nephrol Dial Transplant 2020
Pérez-Sáez MJ. Clin Kidney Journal 2021



Patients at risk

PFP = 0	90	53	31	18	5
PFP = 1	127	80	50	22	3
PFP = 2	57	43	27	17	4
PFP ≥ 3	22	14	10	5	1

Introducción

- **Fragilidad** y **sarcopenia** son frecuentes en población con ERC y tienen un impacto en la morbimortalidad de los
- Sin embargo, normalmente **no son** candidatos a trasplante renal.

SECTION 7: SURGICAL ISSUES INCLUDING OBESITY

7.1: We recommend candidates to have their body habitus examined by a transplant surgeon at the time of evaluation and while on the waiting list (1B). e

7.1.1: We suggest that candidates not be excluded from transplantation because of obesity (as defined by body mass index or waist-to-hip ratio) (2B).

7.1.2: We suggest weight loss interventions be offered to candidates with obesity prior to transplantation (2D).

7.2: We suggest that candidates be assessed for frailty at the time of evaluation and while on the waitlist to inform post-transplant risk and enable optimization strategies, such as pre-operative rehabilitation (2C).

7.3: We suggest that candidates be assessed for medical conditions that inhibit wound healing, including obesity, undernutrition, tobacco use, and prior abdominal surgeries, to inform risks of delayed wound healing and hernia formation (2B).

7.4: Candidates should not be excluded from consideration for kidney transplantation because of their need

Introducción

- **Fragilidad** y **sarcopenia** son frecuentes en población con ERC y tienen un impacto en la morbimortalidad de los pacientes.
- Sin embargo, normalmente **no son consideradas** en la evaluación de candidatos a trasplante renal.
- Además, la fragilidad es una **entidad compleja**, con fenotipos heterogéneos y afectación de múltiples sistemas.

Introducción

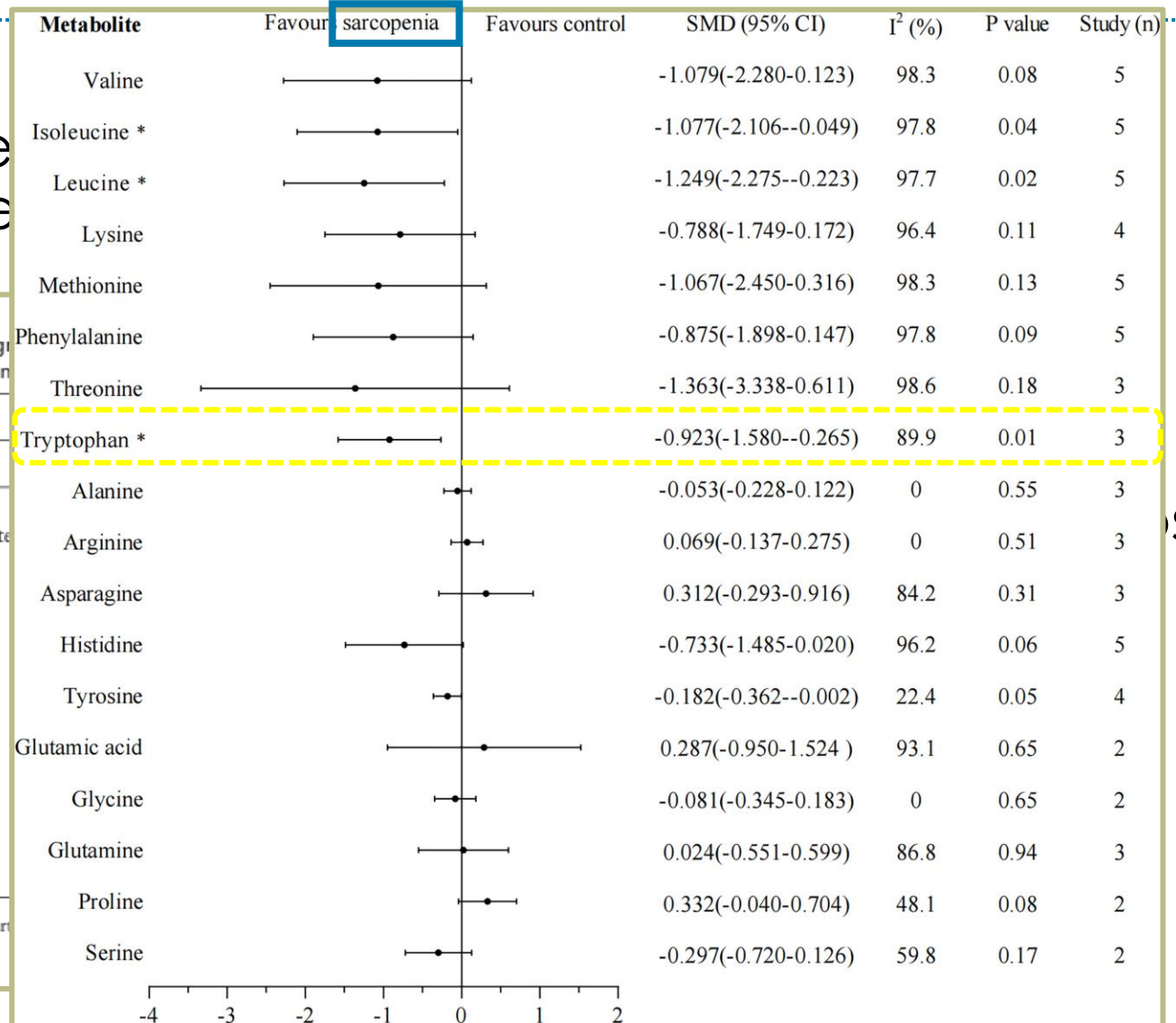
- **Fragilidad y sarcopenia** son frecuentes y tienen un impacto en la morbilidad y mortalidad de los adultos mayores.

Table 2. Odds Ratio From Logistic Regression of Frailty Status and Regression Coefficients From Linear Regression of Walking Speed, and, Against Standardized Values of Metabolites, Individually, After Adjusting for Age, in Community-Dwelling Older Adults

Frailty Status			Grip Strength			Walking Speed		
Metabolite	OR	p Value	Metabolite	Estimate	p Value	R ²	Metabolite	
Glutamate	2.32	.000	Succinic semialdehyde	-0.24	.006	.068	Pyruvate	
Pyruvate	2.89	.001	Glucose	-0.25	.006	.071	Glycerol 3-phosphate	
Glucose	2.45	.002	Pyruvate	-0.30	.017	.052	NAAG	
BLCG	2.11	.002	NAAG	-0.26	.049	.047	cis-Aconitate	
cis-Aconitate	2.62	.002					Glutamate	
Malate	2.15	.003					Glucose	
Aspartate	2.03	.003					BLCG	
ADP	1.65	.015					Oxaloacetate	
NAAG	2.08	.016						
Glycerol 3-phosphate	0.38	.019						
Succinic semialdehyde	1.81	.021						
Glucose 6-phosphate	0.45	.032						
Oxaloacetate	2.15	.037						
NAD ⁺	1.59	.043						
GABA	1.85	.047						

Note: BLCG = beta l-citryl-glutamate; GABA = γ -aminobutyric acid; ADP = adenosine diphosphate; NAAG = N-acetyl-aspartate.

**Metabolismo glucosa
Metabolismo energético**



Dai M. Frontiers in Endocrinol 2021

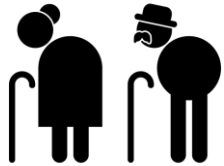
Objetivo

Analizar los metabolitos asociados a fragilidad y sarcopenia en una cohorte de pacientes con ERC avanzada candidatos a trasplante renal.

Población y Métodos



173 candidatos a trasplante renal



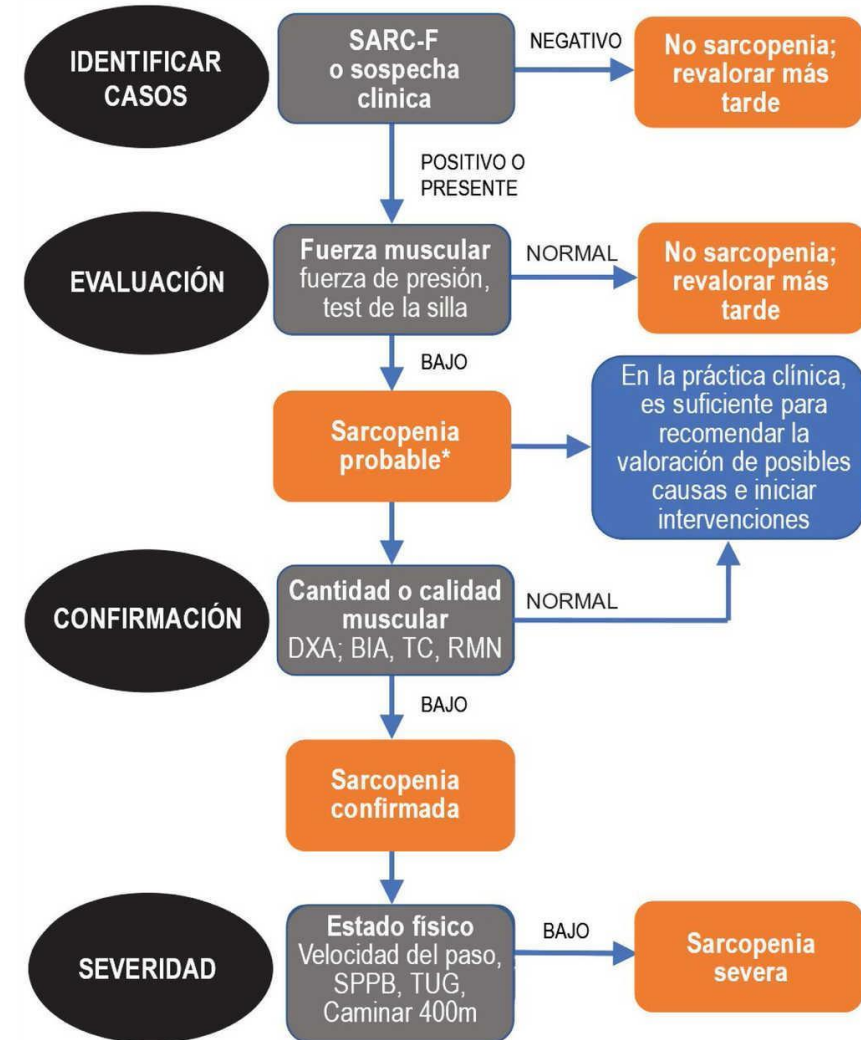
**Fragilidad
Fried**



**Sarcopenia
EWGOSP-2**

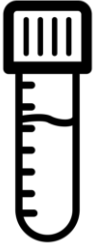
1	Pérdida de peso espontánea	Pérdida inexplicada > 4,5 kg o > 5% del peso en el último año
2	Cansancio	Cansancio autorreferido, identificado por una puntuación > 2 de la escala Center Epidemiological Studies-Depression (0-8)
3	Debilidad muscular	Fuerza prensora manual (dinamómetro) < 20% de la normalidad, ajustado por IMC y sexo
4	Enlentecimiento motriz	Velocidad de la marcha para recorrer una distancia de 4,5 m < 20% de la normalidad, ajustado por sexo y talla (> 6-7 s)
5	Hipoactividad	Gasto calórico semanal por debajo del quintil inferior, ajustado por sexo (hombres < 383 Kcal/semana, mujeres < 270 Kcal/semana)

Fried L. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001



Cruz-Jentoft A. Age Ageing 2019

Población y Métodos



75 metabolitos en suero

- Ácidos carboxílicos, neurotransmisores polares, metabolitos de la familia de los aminoácidos, intermediarios del ciclo de Krebs, vía de las kinureninas y esteroides.
- Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a la espectrometría de masas (LC-MS).
- **Regresión logística** ponderada
- Modelo **ajustado** por: edad, sexo, IMC, DM2, tipo de TRS, soporte familiar/social
- **Test Benjamini–Hochberg** para el control de FDR

Resultados – características basales

Kidney transplant candidates (n=173)	
Age (years, mean ± sd)	60.7 ± 13.1
Sex (female, n (%))	48 (27.7)
Caucasian, n (%)	165 (95.4)
Education (no/primary, n (%))	116 (67.1)
Deficient family support, n (%)	23 (13.3)
Socioeconomic status (non-regular incomes, n (%))	14 (8.1)
Hypertension, n (%)	167 (96.5)
Diabetes mellitus, n (%)	66 (38.2)
Heart Failure, n (%)	8 (4.6)
Ischemic coronary disease, n (%)	24 (13.9)
Peripheral vasculopathy, n (%)	13 (7.5)
Cerebral vasculopathy, n (%)	11 (6.4)
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	13 (7.5)
RRT modality (hemodialysis, n (%))	106 (61.3)
Sarcopenia according to EWGSOP2 criteria, n (%)	47 (27.2)
Pre-frailty prevalence according to Fried scale, n (%)	100 (57.8)
Frailty prevalence according to Fried scale, n (%)	15 (8.7)

Resultados – fragilidad y sarcopenia

	Fried ≥1 n=115	Fried =0 n=58	p-value
Age (years, mean ± sd)	61.0 ± 14.1	60 ± 11.2	0.647
Sex (female, n (%))	37 (77)	11 (23)	0.047
Caucasian, n (%)	107 (93)	58 (100)	0.121
Deficient family support, n (%)	20 (17.4)	3 (5.2)	0.032
Hypertension, n (%)	112 (97.4)	55 (96.5)	0.537
DM, n (%)	42 (36.5)	24 (42.1)	0.293
Heart Failure, n (%)	6 (5.2)	2 (3.4)	0.461
Ischemic coronary disease, n (%)	15 (13)	9 (15.5)	0.410
Peripheral vasculopathy, n (%)	10 (8.7)	3 (5.2)	0.309
Cerebral vasculopathy, n (%)	5 (4.3)	6 (10.3)	0.118
Hemodialysis, n (%)	77 (67)	29 (50)	0.023
Sarcopenia*, n (%)	47 (40.9)	0	<0.001

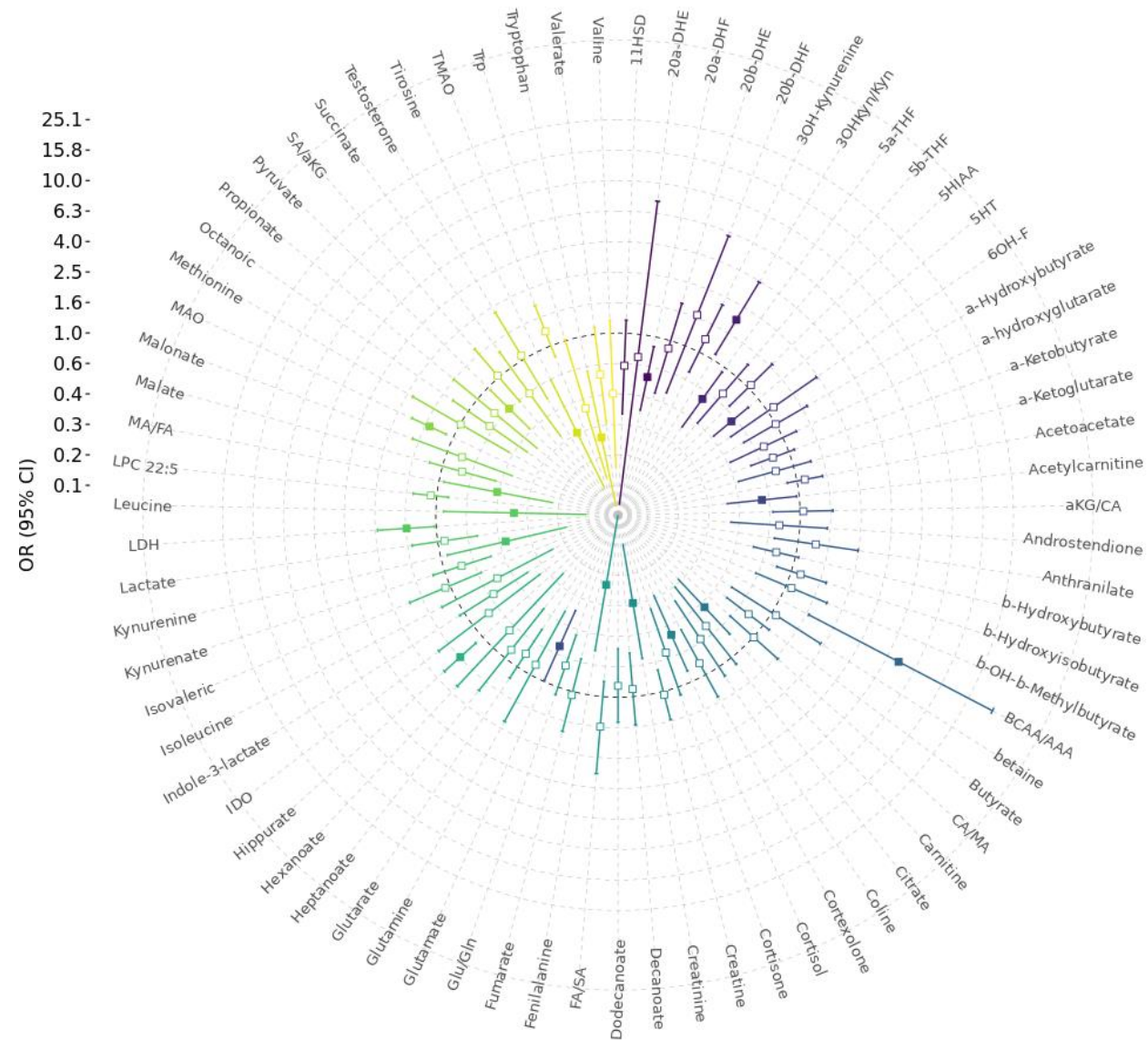
	Sarcopenia n=47	No sarcopenia n=126	p-value
Age (years, mean ± sd)	65.8 ± 11.3	58.8 ± 13.3	0.001
Sex (female, n (%))	20 (42.6)	28 (22.2)	0.012
Caucasian, n (%)	44 (93.6)	121 (96)	0.309
Education (no/primary, n (%))	38 (80.5)	78 (61.9)	0.090
Deficient family support, n (%)	12 (25.5)	11 (8.7)	0.010
Hypertension, n (%)	46 (97.9)	121 (96.8)	0.709
DM, n (%)	23 (48.9)	43 (34.4)	0.081
Heart Failure, n (%)	2 (4.3)	6 (4.8)	0.888
Ischemic coronary disease, n (%)	6 (12.8)	18 (14.3)	0.797
Peripheral vasculopathy, n (%)	6 (12.8)	7 (5.6)	0.118
Cerebral vasculopathy, n (%)	3 (6.4)	8 (6.3)	0.994
Hemodialysis, n (%)	33 (70.2)	73 (57.9)	0.140
Pre-frailty, n (%)	36 (76.6)	64 (50.8)	0.003
Frailty, n (%)	11 (23.4%)	4 (3.2%)	<0.001

*11/15 frail patients and 36/100 pre-frail patients were sarcopenic

Resultados – metabolitos en frágiles

No se identifica un **perfil** metabólico **asociado a la fragilidad**.

Resultados – metabolitos en sarcopénicos (I)

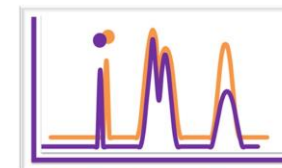
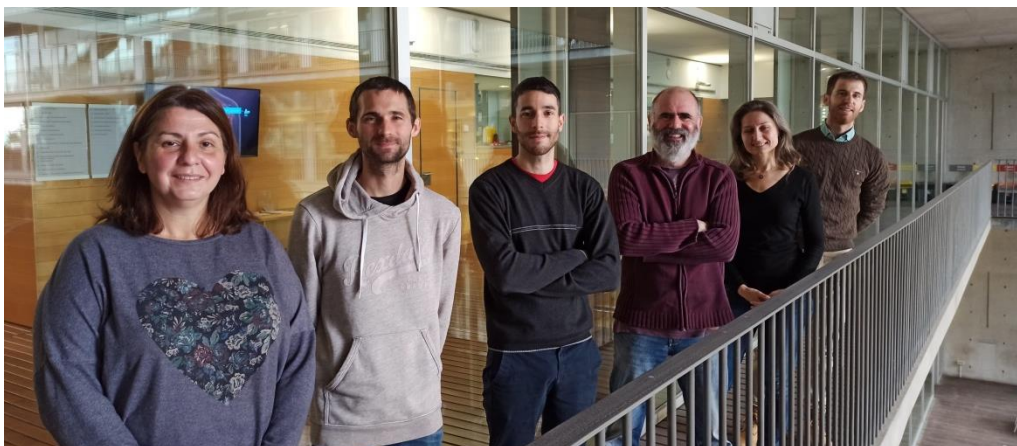
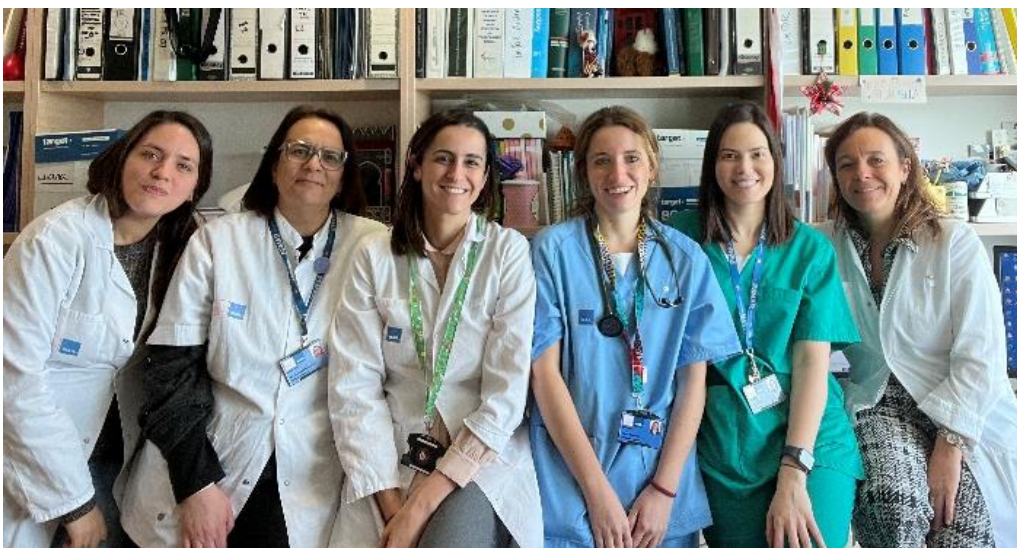


Resultados – metabolitos en sarcopénicos (II)

Metabolite	OR (95% CI)	FDR- corrected p- value
Phenylalanine (AAA/essential)	0.186 (0.064-0.509)	0.0014
Creatinine (creatine)	0.245 (0.099-0.575)	0.0016
Serotonin (Tryptophan)	0.589 (0.416-0.820)	0.0021
Tyrosine (AAA, phenylalanine)	0.256 (0.101-0.619)	0.0031
Carnitine (energy)	0.430 (0.241-0.753)	0.0033
Tryptophan (AAA/essential)	0.212 (0.073-0.589)	0.0035

Conclusiones

- **Fragilidad y sarcopenia** son **frecuentes** en la población candidata a trasplante renal, y más frecuente entre **mujeres**.
- **No** encontramos un **perfil** metabólico específico **asociado a la fragilidad**.
- La **sarcopenia** sí presentó una **firma metabólica** concreta asociada al metabolismo **energético** y de los **aminoácidos aromáticos**.
- Esta firma metabólica ayuda a entender los **mecanismos fisiopatológicos detrás de la enfermedad** y podría permitir una **intervención** para la recuperación de la sarcopenia en pacientes con ERC avanzada.



LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN
EN METABOLÓMICA APLICADA



RICORS2040

17º CONGRESO BARCELONA
SCT
BCN
SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT
22-24 marzo 2023



Muchas gracias

@mjoperezsaez

mjoseperezsaez@gmail.com