

Received: 2012.02.07
Accepted: 2012.05.25
Published: 2012.06.19

Zmiany mięśni szkieletowych w trakcie starzenia: fizjologia, patologia i regeneracja*

Age-related changes of skeletal muscles: physiology, pathology and regeneration

Aleksandra Ławniczak, Zbigniew Kmieć

Katedra i Zakład Histologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

W pracy przedstawiono zmiany zachodzące w mięśniach szkieletowych podczas starzenia się organizmu ludzkiego. Wraz z postępującym wiekiem dochodzi do fizjologicznego spadku masy mięśni szkieletowych, określanego mianem sarkopenii, a także siły mięśni. Spowodowane jest to m.in. atrofią mięśni z zanikiem komórek mięśniowych, obniżoną zdolnością do regeneracji włókien mięśniowych, dysfunkcją mitochondriów, degeneracją neuronów ruchowych oraz miejscowymi i ogólnoustrojowymi zaburzeniami metabolicznymi i hormonalnymi towarzyszącymi starzeniu. Do tych ostatnich należy obniżenie ekspresji i aktywności niektórych enzymów mitochondrialnych i cytoplazmatycznych, akumulacja triglicerydów i lipofuscyny w obrębie włókien mięśniowych, wzrost aktywności proteolitycznej, insulinooporność oraz spadek stężenia hormonu wzrostu i IGF-1. Wraz z wiekiem maleje też zdolność regeneracyjna włókien mięśniowych spowodowana zmniejszeniem liczby komórek satelitarnych oraz ich aktywności proliferacyjnej. Związany ze starzeniem zmianom struktury i funkcji mięśni szkieletowych można częściowo zapobiegać poprzez odpowiednio dozowany wysiłek fizyczny oraz zmodyfikowaną dietę.

Słowa kluczowe:

mięśnie szkieletowe • starzenie • sarkopenia • zmiany metaboliczne • komórki satelitarne • regeneracja mięśni • dieta restrykcyjna

Summary

This review provides a short presentation of the aging-related changes of human skeletal muscles. The aging process is associated with the loss of skeletal muscle mass (sarcopenia) and strength. This results from fibre atrophy and apoptosis, decreased regeneration capacity, mitochondrial dysfunction, gradual reduction of the number of spinal cord motor neurons, and local and systemic metabolic and hormonal alterations. The latter involve age-related decrease of the expression and activity of some mitochondrial and cytoplasmic enzymes, triacylglycerols and lipofuscin accumulation inside muscle fibres, increased proteolytic activity, insulin resistance and decreased serum growth hormone and IGF-1 concentrations. Aging of the skeletal muscles is also associated with a decreased number of satellite cells and their proliferative activity. The age-related reduction of skeletal muscle mass and function may be partially prevented by dietary restriction and systematic physical exercises.

Key words:

skeletal muscle • aging • sarcopenia • metabolic changes • satellite cells • regeneration • caloric restriction

* Praca została wykonana w ramach badań statutowych ST-12 Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.



| | |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Full-text PDF: | http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1000902 |
| Word count: | 3557 |
| Tables: | 2 |
| Figures: | – |
| References: | 102 |

Adres autora: prof. dr hab. Zbigniew Kmieć, Katedra i Zakład Histologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk; e-mail: zkmiec@gumed.edu.p

WSTĘP

Do podstawowych funkcji mięśni szkieletowych należy ruch i utrzymanie odpowiedniej postawy ciała oraz ruchy niektórych narządów, takich jak gałki oczne lub język. Ponadto mięśnie są bardzo ważną tkanką pod względem metabolizmu energetycznego. Z jednej strony zużywają dostępne w organizmie węglowodany i kwasy tłuszczowe, a z drugiej mogą dostarczać białka i aminokwasy w wyniku proteolizy zachodzącej podczas głodzenia. Ponadto mięśnie odgrywają kluczową rolę w produkcji ciepła w organizmie [39].

Mięśnie szkieletowe są unerwiane przez ośrodkowy układ nerwowy przez neurony ruchowe (motoneurony α). Ich skurcze podlegają świadomej kontroli, czyli są mięśniami zależnymi od woli. Pojedyncze włókna nerwowe unerwiają określoną liczbę włókien mięśniowych, nazywanych jednostką motoryczną (ruchową). W momencie pobudzenia motoneuronu dochodzi do skurczu wszystkich włókien mięśniowych określonego typu w obrębie jednostki ruchowej [86].

Mięśnie szkieletowe różnią się pod kątem morfologicznym, biochemicznym i czynnościowym. W obrębie pojedynczego mięśnia szkieletowego znajdują się różne rodzaje włókien, które klasyfikowane są ze względu na szybkość skurczu, rodzaj metabolizmu oraz wytrzymałość na zmęczenie [75]. Wyróżnia się trzy główne typy włókien:

1. **Typ I** to włókna czerwone, wolno kurczące się, o metabolizmie tlenowym, bardzo wytrzymałe na zmęczenie. Siła skurczu rozwijana przez ten typ włókien jest mała, a narastanie siły powolne.
2. **Typ IIX (IIB)** to włókna białe, szybko kurczące się, o metabolizmie glikolitycznym, nieodporne na zmęczenie. Włókna te cechują się najwyższą siłą skurczu i najszybszym jej narastaniem.
3. **Typ IIA** to włókna pośrednie, szybko kurczące się, o metabolizmie oksydacyjno-glikolitycznym, odporne na zmęczenie. Cechują się średnim natężeniem siły i szybkości skurczu.

W poszczególnych mięśniach szkieletowych rodzaj i skład procentowy włókien mięśniowych określonego typu jest zróżnicowany i zależy przede wszystkim od funkcji pełnionej przez dany mięsień w organizmie. Mimo że włókna mięśni szkieletowych mają charakter komórek terminalnie zróżnicowanych (postmitotycznych), mięśnie wykazują właściwości adaptacyjne pod wpływem zwiększonego obciążenia. Polegają one przede wszystkim na zwiększeniu liczby mitochondriów, zmianie aktywności enzymów oksydacyjnych, nasileniu syntezy białka, powstawaniu nowych włókien mięśniowych z komórek satelitarnych oraz wzroście kapilaryzacji mięśni. Niestety, zmiany te są odwracalne w momencie zaprzestania ćwiczeń.

Obecność we włóknach mięśniowych różnych typów łańcuchów ciężkich miozyny (MHC – myosin heavy chain) bywa coraz częściej stosowane jako kryterium klasyfikacji pojedynczych włókien [7,86]. Izoformy MHC mogą być także markerami uszkodzeń mięśni szkieletowych. Wykrywanie w surowicy krwi odpowiednich izoform łańcuchów miozyny, charakterystycznych dla włókien wolno i szybko kurczących się, może dostarczyć dokładniejszych informacji o stopniu uszkodzenia mięśni szkieletowych niż ultrasonografia lub rezonans magnetyczny [42].

ZMIANY STRUKTURY, UNERWIENIA I SIŁY TOWARZYSZĄCE STARZENIU SIĘ MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Osoby w podeszłym wieku należą, obok sportowców, do grup wysokiego ryzyka wystąpienia uszkodzeń mięśni szkieletowych. U osób starszych zwiększone ryzyko upadku i złamania kończyn powiązane jest często ze zmianami zachodzącymi w mięśniach w trakcie starzenia się organizmu. Wraz z wiekiem dochodzi do stopniowej utraty masy mięśniowej, czyli *sarkopenii*. Termin ten, wprowadzony przed około 20 laty przez Rosenberga [81] wyjściowo określał jedynie zjawisko obniżenia masy mięśni szkieletowych, jednak obecnie obejmuje on także inne procesy towarzyszące temu zjawisku wraz z redukcją siły mięśni [26,56]. Jedną z fizjologicznie występujących odmian sarkopenii jest związane z wiekiem obniżenie masy mięśni, które dotyczy około 25% osób między 50 a 70 rokiem życia i ok. 40% ludzi w wieku 80 lat i powyżej [6,33,57].

Występujące z wiekiem obniżenie masy mięśniowej jest związane m.in. ze zmniejszaniem się liczby komórek mięśniowych w wyniku apoptozy [55]. Dirks i Leeuwenburgh jako pierwsi zaobserwowali, że u 24-miesięcznych szczurów wzrasta poziom fragmentacji DNA (marker apoptozy) w komórkach mięśnia brzuchatego łydki w porównaniu do szczurów 6-miesięcznych [30]. U ludzi otrzymano podobne wyniki [71,98]. Za pomocą metody TUNEL zaobserwowano istotny wzrost fragmentacji DNA w mięśniu brzuchatym łydki osób po 70 roku życia w porównaniu do grupy kontrolnej o średnim wieku 21 lat [98].

Zjawisko nasilonej apoptozy komórek mięśniowych obserwowane w mięśniach starych ludzi i zwierząt może być skutkiem uszkodzeń mitochondrialnego DNA (mtDNA), które prowadząc do zaburzeń w wytwarzaniu ATP [64] aktywują apoptozę na drodze zależnej [31] albo niezależnej od kaspaz [32,65].

Istotną przyczyną redukcji masy mięśni w starzeniu jest także zmniejszenie objętości (atrofia) pojedynczych włókien mięśniowych [28,33]. W badaniach longitudinalnych przeprowadzonych przez okres 12 lat (wyjściowy wiek mężczyzn

Tabela 1. Zmiany strukturalne w niektórych mięśniach szkieletowych człowieka w trakcie starzenia

| Badany mięsień | Efekt starzenia | Metoda badania | Wiek badanych ludzi | Źródło |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|--------|
| Mięsień obszerny boczny (<i>M. vastus lateralis</i>) | zmniejszenie wielkości włókien typu II, a w niewielkim stopniu typu I | biopsja – przekrój poprzeczny mięśnia (CSA) | 18–84 | [54] |
| Mięsień obszerny boczny (<i>M. vastus lateralis</i>) | zmniejszenie wielkości włókien typu I o 25% oraz typu II o 57% | biopsja (CSA) | 25–88 | [3] |
| Mięsień obszerny boczny (<i>M. vastus lateralis</i>) | obniżenie udziału włókien typu I (z ok. 60 do 40%), a wzrost typu II (z ok. 40 do 60%) | biopsja (CSA) | 65–77 (obserwacja przez 12 lat) | [34] |
| Mięsień brzuchaty łydki (<i>M. gastrocnemius</i>) | wzrost udziału włókien typu I i obniżenie udziału włókien typu II | biopsja (CSA) | 24–64 | [19] |
| Mięsień dwugłowy ramienia (<i>M. biceps brachii</i>) | brak zmian w udziale włókien typu I i II | biopsja (CSA) rezonans magnetyczny | 21–82 | [52] |

CSA – cross-sectional area, oceniano pole przekroju poprzecznego włókna mięśniowego.

wynosił 65 lat), wykazano za pomocą tomografii komputerowej, że spadek powierzchni przekroju poprzecznego mięśnia czworogłowego uda oraz mięśni zginaczy kolana i łokcia, może wynosić 1–1,4% rocznie [34]. Oprócz tomografii komputerowej, do oceny masy mięśniowej u ludzi stosuje się także rezonans magnetyczny, promieniowanie rentgenowskie, bioimpedancję elektryczną oraz biopsje [26].

Z wiekiem stopniowo zmniejsza się także siła mięśni, która po 50 roku życia spada z każdym rokiem o ok. 1,5%, natomiast w wieku 60 lat i powyżej nawet o 3% rocznie [79]. Proces ten jest wynikiem utraty jednostek motorycznych i redukcji masy mięśniowej [33,34,46]. Zmniejszanie się siły mięśni górnych i dolnych kończyn nie jest jednakowe. U mężczyzn i kobiet powyżej 60–70 roku życia siła mięśni kończyn maleje o 20–40%, w większym stopniu w obrębie kończyn dolnych [34,69]. Badania siły mięśni przeprowadza się za pomocą elektromiografii i dynamometrii izokinetycznej [54], głównie przy badaniu zginaczy i prostowników kolana, a także stosując dynamometr ręczny w celu mierzenia siły uścisku dłoni [26].

Wybrane dane, dotyczące zmian w strukturze niektórych mięśni szkieletowych człowieka w trakcie starzenia przedstawiono w tabeli 1. Występujące różnice wynikają z zastosowania przez badaczy odmiennej metodyki badań oraz analizowania różnego rodzaju mięśni. Uważa się, że z wiekiem dochodzi do utraty obu głównych typów włókien mięśniowych, czyli I i II, przy czym do około 70 roku życia notuje się większy ubytek włókien typu II. Potwierdzają to także badania molekularne, w których wykazano zmniejszenie ekspresji izoform miozyny MHC-IIa i MHC-IIx u osób między 64 a 87 r.ż. w porównaniu do osób w wieku 20–30 lat [5,89]. Po 80 roku życia zmniejsza się również udział włókien typu I. Prowadzi to do powstania nowych proporcji udziału obu typów włókien w poszczególnych mięśniach, co obserwuje się u ludzi w okresie później starości, tj. po 85 roku życia [3,69].

Związane ze starzeniem zmiany w unerwieniu włókien mięśniowych

Ważnym czynnikiem neurogenym prowadzącym do towarzyszącej starzeniu sarkopenii u ludzi (oraz myszy i szczura)

jest stopniowy zanik neuronów ruchowych zaopatrujących mięśnie. U ludzi proces ten ujawnia się po 60 roku życia, a jego konsekwencją jest utrata kolejnych jednostek motorycznych. W okresie między 20 a 90 rokiem życia zanika około 25% alfa-motoneuronów w rogach przednich rdzenia kręgowego odcinka krzyżowo-lędźwiowego [33]. Oprócz zanikania motoneuronów obserwuje się także stopniową demielinizację aksonów, zmniejsza się liczba zakończeń nerwowych, pęcherzyków synaptycznych, a także spada liczba receptorów acetylocholinowych w obrębie płytki motorycznej [29,46]. W trakcie starzenia dochodzi także do morfologicznych i funkcjonalnych zmian w obszarze połączenia nerwowo-mięśniowego (płytki motorycznej), co może prowadzić do zmian funkcji i atrofi włókien mięśniowych [29].

Oderwione włókna mięśniowe są ponownie unerwiane przez wypustki aksonów biegnących z nieuszkodzonych jednostek motorycznych. Proces ten, określane mianem reinerwacji, ulega zaburzeniu w mięśniach starzejących się ludzi i zwierząt. U szczura oderwane włókna mięśniowe typu II ulegają reinerwacji przez wypustki włókien nerwowych zaopatrujących włókna typu I [80]. Efektem tego jest często przemiana fenotypowa szybko kurczącego się włókna typu II w wolno kurczące się włókno typu I [75]. Wykazano, że odtwarzanie płytek motorycznych po uszkodzeniu obwodowego włókna nerwowego ulega zaburzeniu w mięśniach starych zwierząt w wyniku zmienionych interakcji między końcowymi wypustkami alfa-motoneuronu, komórkami gleju obwodowego (komórki Schwanna) i samym włóknem mięśniowym [49].

Wpływ zmian hormonalnych na proces sarkopenii

Istotnym czynnikiem sprzyjającym sarkopenii są towarzyszące starzeniu zmiany hormonalne. Wykazano, że obniżające się z wiekiem u mężczyzn stężenie testosteronu w surowicy krwi koreluje ze spadkiem masy, siły i funkcji mięśni [4,62]. Z kolei podawanie androgenów może częściowo odwrócić to zjawisko [4]. Obniżenie stężenia estrogenów we krwi kobiet w okresie około- i postmenopauzalnym wywiera silny ujemny wpływ na funkcje mięśni,



jednak u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą suplementacja estrogenów zwiększa siłę mięśni, prawdopodobnie poprzez aktywację wewnątrzkomórkowych oddziaływań miozyny i aktyny [41].

Ważnymi hormonami wpływającymi na mięśnie szkieletowe są hormon wzrostu (GH) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) [73], hormony o silnym działaniu anabolicznym [38]. Stężenie hormonu wzrostu we krwi u ludzi po 30 roku życia sukcesywnie spada prawie o 1% rocznie, co towarzyszy redukcji masy i siły mięśni szkieletowych u osób starszych [62,73]. Zauważono także, że obniżenie stężenia GH powiązane jest ze wzrostem ekspresji miostatyny, która hamuje proliferację komórek satelitarnych, prekursorów włókien mięśni szkieletowych, co może stanowić jeden z czynników prowadzących do sarkopenii [62,84].

IGF-1 jest hormonem polipeptydowym o budowie zbliżonej do insuliny. Głównym miejscem wytwarzania IGF-1 jest wątroba (hepatocyty są stymulowane przez GH) oraz mięśnie szkieletowe, w których synteza i sekrecja IGF-1 stymulowana jest przez aktywność fizyczną [73]. Wykazano, że u starych szczurów IGF-1 zwiększał proliferację, różnicowanie i fuzję miogennych komórek prekursorowych oraz syntezę białka [15]. Jednak podejmowane w ciągu ostatnich kilkunastu lat próby terapii osób w podeszłym wieku preparatami GH oraz IGF-1, pojedynczo lub w połączeniu z podawaniem testosteronu u mężczyzn, nie zapobiegały sarkopenii, powiązane natomiast były z poważnymi efektami ubocznymi [12].

ZMIANY METABOLICZNE W STARZEJĄCYCH SIĘ MIĘŚNIACH SZKIELETOWYCH

Zmiany w wytwarzaniu ATP i aktywności enzymów mitochondrialnych

W trakcie starzenia maleje potencjał oksydacyjny mięśni szkieletowych [24], częściowo wskutek zmniejszenia liczby mitochondriów oraz częściowo z powodu dysfunkcji tych organelli [16,64,70]. Główną przyczyną tych zmian są uszkodzenia mitochondrialnego DNA (mtDNA) i nagromadzenie się jego mutacji, co prowadzi do zakłóceń w funkcjonowaniu łańcucha oddechowego i zaburzeń w wytwarzaniu ATP [11,44]. Mutacje mtDNA powstają przede wszystkim w wyniku stresu oksydacyjnego [40,82], wywołanego głównie przez reaktywne formy tlenu (RFT) powstające w trakcie transportu elektronów przez łańcuch oddechowy i stanowiące uboczne produkty metabolizmu tlenowego. RFT powstają prawie we wszystkich tkankach i narządach, a szczególnie intensywne ich wytwarzanie zachodzi w mózgu, mięśniach szkieletowych i sercu, co sprawia, że te narządy są najbardziej narażone na negatywne działanie wolnych rodników.

Wraz z wiekiem w mięśniach szkieletowych wzrasta poziom RFT, a funkcjonowanie obronnych mechanizmów antyoksydacyjnych jest prawdopodobnie niewystarczające. Zaobserwowano, że towarzyszące starzeniu uszkodzenie mitochondriów występuje głównie w mięśniach charakteryzujących się większym udziałem włókien typu II [23,35].

W trakcie starzenia we włóknach mięśniowych, np. w mięśni brzochnym łydki, dochodzi do zmian aktywności

takich enzymów mitochondrialnych, jak dehydrogenaza bursztynianowa, dehydrogenaza izocytrynianowa, syntaza cytrynianowa i dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-CoA [13,45]. Natomiast nie zaobserwowano zmian aktywności syntazy cytrynianowej w mięśniach obszernym bocznym starszych osób [45], co wskazuje, że związana ze starzeniem zmniejszona wydajność mitochondriów i aktywność poszczególnych enzymów mogą być zależne od rodzaju mięśnia.

Zmiany w aktywności niektórych enzymów cytoplazmatycznych

Wraz z wiekiem zmieniają się właściwości metaboliczne poszczególnych włókien mięśniowych oraz aktywność niektórych enzymów pozamitochondrialnych (np. heksokinazy lub dehydrogenazy mleczanowej w ludzkim mięśni prostym brzucha [72]). Zmiany te nie dotyczą jednak wszystkich enzymów glikolitycznych, gdyż nie zaobserwowano różnic w aktywności fosfofruktokinazy i dehydrogenazy mleczanowej w mięśni brzochnym łydki między ludźmi młodymi a starymi [19].

Zjawisko insulinooporności i lipotoksyczności mięśni szkieletowych towarzyszące starzeniu

Zjawisko insulinooporności, czyli stopniowej redukcji odpowiedzi tkanek i narządów na działanie insuliny, prowadzi do zmniejszenia transportu dokomórkowego glukozy i jej wykorzystania w mięśniach szkieletowych oraz tkance tłuszczowej. Uważa się, że jednym z czynników wpływających na rozwój insulinooporności u osób starszych jest zmniejszona liczba transporterów GLUT4 w szybkich włóknach mięśniowych, za pośrednictwem których insulina stymuluje wychwyty glukozy z krwi do komórek [37,101].

Wydaje się, że inny ważny czynnik w powstawaniu insulinooporności u osób starszych stanowić może wewnątrzmięśniowa akumulacja triglicerydów (TG) i produktów ich metabolizmu [1,50,51]. Główną rolę w tym procesie przypisuje się białkowym transporterom kwasów tłuszczowych, FAT/CD36. Wzrost ich liczby w błonie zwiększa dokomórkowy napływ długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, LCFA [7,59]. W chwili gdy wystąpi zaburzenie równowagi między nadmiernym dokomórkowym transportem LCFA, a zdolnością mitochondriów do ich utleniania, dochodzi do akumulacji lipidów wewnątrz miocytów [59]. W konsekwencji lipidy występujące w nadmiarze ulegają estryfikacji do diacylogliceroli i ceramidów, które mogą zmniejszać wrażliwość włókien mięśniowych na działanie insuliny poprzez zmiany w wewnątrzkomórkowych szlakach transdukcji sygnału [59,74,85].

Zmiany w metabolizmie białek mięśni

Jedną z możliwych przyczyn zmniejszenia masy mięśniowej w trakcie starzenia jest zaburzenie równowagi między procesami syntezy i proteolizy białek mięśni. We wczesnych pracach zaobserwowano, że u osób starszych synteza białek mięśniowych (miofibrili, białek mitochondriów) jest znacznie niższa niż u osób młodych [90]. W późniejszych badaniach nie stwierdzono jednak istotnych różnic w podstawowym metabolizmie białek mięśni między osobami młodymi i starszymi [95]. Rozbieżności te częściowo mogą

wynikać z różnic w stanie zdrowia, aktywności fizycznej, czy nawyków żywieniowych osób z obu grup wiekowych [53]. Kolejnym problemem są trudności w dokonywaniu pomiarów i wykrywaniu małych, ale fizjologicznie istotnych różnic między grupami. Brak możliwości dokładnego ilościowego określenia zakresu wewnątrzmięśniowej proteolizy, utrudnia jednoznaczne stwierdzenie, czy zmiany w wewnątrzkomórkowym obrocie białek mogą stanowić jedną z przyczyn utraty masy mięśniowej w trakcie starzenia [95].

Jedną z metod pośredniego badania metabolizmu białek w mięśniach szkieletowych jest pomiar aktywności wewnątrzkomórkowych układów proteolitycznych. W mięśniach szkieletowych istnieją cztery systemy degradacji białka: z udziałem lizosomów, kaspaz, kalpain oraz układu ubikwityna-proteasomy (UPS – ubiquitin-proteasome system) [20]. System UPS stanowi główną ścieżkę rozpadu białek kurczliwych mięśni szkieletowych [99], a zaobserwowanie wzrostu ekspresji 26S proteasomu oraz niektórych komponentów systemu UPS w mięśniach szczurów starych w porównaniu do młodych [2] wskazuje na możliwą rolę układu ubikwitynowo-proteasomalnego w zwiększeniu proteolizy mięśni szkieletowych i rozwoju sarkopenii w starzejących się organizmach.

ROLA KOMÓREK SATELITARNYCH W REGENERACJI MIĘŚNI SZKIELETOWYCH W TRAKCIE STARZENIA

Towarzysząca starzeniu atrofia mięśni szkieletowych wydaje się częściowo spowodowana zmianami równowagi między procesami apoptozy i regeneracji włókien mięśniowych. Powstawanie nowych komórek mięśniowych stanowi fizjologiczną odpowiedź tkanki mięśniowej na stale pojawiające się uszkodzenia włókien mięśniowych wywołane różnymi mikrourazami. Komórkami odpowiedzialnymi za zjawisko regeneracji włókien mięśniowych są tzw. komórki satelitarne (SC – satellite cells), położone pomiędzy sarkolemą a błoną podstawną włókna mięśniowego. Ponadto w szpiku kostnym istnieją miogenne komórki macierzyste, które docierają drogą krwi do uszkodzonych mięśni i mogą w nich różnicować się w komórki mięśniowe [68]. W przypadku uszkodzenia mięśnia lub odnerwienia włókien mięśniowych komórki satelitarne proliferują i łączą się z już istniejącymi lub nowo powstałymi włóknami mięśniowymi.

W procesie regeneracji włókien mięśniowych wyróżnia się trzy etapy obejmujące: 1) proces zapalny z udziałem makrofagów, 2) aktywację i podział komórek satelitarnych oraz 3) formowanie i rozwój nowych włókien mięśniowych [18]. W pierwszym etapie, w miejscu uszkodzenia włókna mięśniowego początkowo zaczynają gromadzić się leukocyty, neutrofile, a następnie makrofagi, które pełnią najważniejszą rolę w początkowym stadium regeneracji [18]. Wyróżnia się dwie subpopulacje makrofagów M1 (prozapalne) oraz M2 (przeciwzapalne) [61]. W grupie M1 komórki wykazują ekspresję białka CD68, wydzielają cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-1 β) oraz są odpowiedzialne za usuwanie uszkodzonych fragmentów włókna w procesie fagocytozy. Makrofagi typu M2 wykazują ekspresję białka CD163 oraz wydzielają cytokiny przeciwzapalne, m.in. interleukinę 10 (IL-10), która hamuje dalszy rozwój procesu zapalnego [61]. Dodatkowo, komórki M2 stymulują

aktywację, proliferację i podział komórek satelitarnych, co zapoczątkowuje kolejny etap regeneracji włókna mięśniowego [92].

W drugim dniu po uszkodzeniu komórki satelitarne zaczynają się mnożyć, a następnie ulegają podziałom i różnicowaniu. Faza proliferacji regulowana jest przez sygnalizację Notch, natomiast procesy podziału i różnicowania mioblastów kontrolowane są przez szlak Wnt [9]. Wykazano, że nasilenie sygnalizacji ścieżką Notch wspierało regenerację starzejących się mięśni szkieletowych myszy, natomiast zablokowanie szlaku sygnałowego Notch prowadziło do zahamowania proliferacji i samoodnowy komórek satelitarnych [21].

W wyniku proliferacji aktywowanych komórek satelitarnych powstają miogenne komórki prekursorowe, które wytwarzają liczne białka regulatorowe z rodziny MRF (myogenic regulatory factors), takie jak MyoD, Myf5, miogenina oraz MRF-4 [18]. Białka te odgrywają zasadniczą rolę w różnicowaniu się komórek mięśniowych przez regulowanie ekspresji genów mięśniowoswoistych, m.in. genów łańcuchów ciężkich miozyny [14]. Główną rolę w tych procesach odgrywa białko MyoD [25].

Komórki satelitarne syntetyzują liczne czynniki transkrypcyjne, m.in. Pax7, który odgrywa zasadniczą rolę w determinowaniu liczby zaktywowanych komórek. W momencie, gdy komórki miogenne osiągną odpowiednią liczebność zmniejsza się ekspresja białka Pax7, a wzrasta białka MyoD, co powoduje różnicowanie komórek miogennych w mioblasty. Następnie dochodzi do wydłużania mioblastów oraz ich fuzji w wielojądrowe miotuby [18]. Ostatnim etapem regeneracji mięśni jest dojrzewanie i powstawanie włókien mięśniowych, odnowa tkanki łącznej, angiogeneza oraz odtworzenie połączeń nerwowo-mięśniowych [14].

W procesie regeneracji mięśnia aktywnie uczestniczą: 1) fibroblasty, pełniące funkcje podporowe oraz syntetyzujące kolagen, 2) adipocyty, zastępujące włókna mięśniowe w trakcie starzenia lub choroby oraz 3) progenitorowe komórki fibroblastów i adipocytów [68]. Zaburzenia w funkcjonowaniu tych komórek mogą prowadzić do nieprawidłowej regeneracji włókien mięśniowych oraz zwłóknienia mięśnia.

Dotychczasowe badania nad regeneracją starzejących się mięśni szkieletowych przyniosły niejednoznaczne wyniki. Szczególnie dotyczy to zachodzących z wiekiem zmian liczby komórek satelitarnych. W trakcie starzenia myszy dochodzi do redukcji liczby SC [8,88], jednak w mięśniach płaszczkowatym (*musculus soleus*) łydki młodych i starych szczurów zaobserwowano podobną zawartość komórek satelitarnych [10]. Rozbieżności te mogą wynikać z różnic międzygatunkowych zwierząt poddanych badaniom, ich wieku, doboru mięśnia, czy technik użytych do liczenia komórek prekursorowych.

Ze względu na wielkość i umiejscowienie komórek satelitarnych, najczęstszym narzędziem służącym do ich obserwacji jest mikroskop elektronowy [10]. Inną metodą mikroskopową, która umożliwia policzenie większej liczby komórek satelitarnych stanowi analiza immunohistochemiczna. Za pomocą swoistych przeciwciał można znakować



niektóre elementy strukturalne sarkolemy (np. dystrofine) lub błony podstawnej (laminine), co umożliwia uwidocznienie znajdujących się pomiędzy nimi jąder komórek satelitarnych [10]. Ponadto, w świeżo wyizolowanych włóknach mięśniowych stosuje się także znakowanie niektórych białek markerowych, takich jak Pax7 czy MyoD, dzięki czemu można łatwiej odróżnić komórki satelitarne od włókien mięśniowych, zwykle z zastosowaniem techniki immunofluorescencji [8,87,88]. Zawartość komórek satelitarnych w polu widzenia obliczana jest za pomocą proporcji [liczba SC/liczba SC + całkowita liczba jąder włókna mięśniowego widoczna w przekroju] i podawana w procentach [83].

W kontekście roli komórek satelitarnych w procesach odnowy włókien mięśnia szkieletowego istotny jest ich potencjał proliferacyjny. Większość badaczy zaobserwowała, że wraz z wiekiem maleje zdolność SC do podziałów [15,36]. Prawdopodobną przyczyną zmniejszenia aktywności i zdolności proliferacyjnej komórek satelitarnych są zmiany w mikrośrodowisku starzejących się mięśni szkieletowych [22]. Zaproponowano, że niedobór odpowiednich czynników pobudzających SC zaburza proces regeneracji mięśni na etapie aktywacji, proliferacji lub odnawiania rezerw komórek satelitarnych [15,88]. Natomiast zdolność do różnicowania się komórek satelitarnych w włókna mięśniowe nie ulega zmianie w trakcie starzenia się szczura [88].

Jednym z czynników pobudzających komórki prekursorowe do namnażania jest IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu). Wykazano, że miejscowe podawanie czynnika IGF-1 w atroficzny mięsień brzuchaty łydki 30-miesięcznych szczurów znacząco przyspieszyło regenerację mięśnia [15]. Często w odpowiedzi na uszkodzenie w mięśniach szkieletowych wydzielana jest także specyficzna izoforma IGF-1, IGF-IEb, określana też jako MGF (mechanogrowth factor). Zaobserwowano, że u ludzi starszych poddanych intensywnemu wysiłkowi wzrosła ekspresja czynnika MGF, co korelowało ze wzrostem liczby komórek satelitarnych oraz hipertrofią włókien mięśniowych [94].

Podobnie jak w przypadku gryzoni, obserwacje dotyczące zmian liczby komórek satelitarnych w starzejących się ludzkich mięśniach szkieletowych są niejednoznaczne. Część badaczy nie zaobserwowała istotnych różnic w liczbie SC w mięśniu obszernym bocznym uda między osobami młodymi i starszymi [83]. Wyniki te nie znalazły jednak potwierdzenia w późniejszych publikacjach. W pracach Kadi i wsp. [47] oraz Renault i wsp. [77] zauważono, że u osób starszych maleje liczba komórek satelitarnych w mięśniu piszczelowym przednim i dwugłowym ramienia w porównaniu do osób młodych. Wspomniane rozbieżności częściowo mogą wynikać z różnic w aktywności fizycznej, wieku osób badanych, rodzaju badanego mięśnia, czy zastosowanej techniki obserwacji komórek satelitarnych.

WPLYW AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ I DIETY RESTRYKCYJNEJ NA STRUKTURĘ I FUNKCJE MIĘŚNI SZKIELETOWYCH W TRAKCIE STARZENIA

Obserwowane u starszych osób zaburzenia w strukturze i funkcji włókien mięśniowych, zmiany w metabolizmie energetycznym, obniżona zdolność oksydacyjna mitochondriów oraz nadmierna akumulacja tkanki tłuszczowej są wynikiem zarówno fizjologicznego starzenia się,

jak i rezultatem niewłaściwego odżywiania się i mało aktywnego trybu życia [96]. Podstawowe znaczenie dla stanu zdrowia osób w podeszłym wieku przypisuje się obecnie właściwemu poziomowi aktywności fizycznej. W ostatnim dziesięcioleciu w kilkunastu dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych badaniach wykazano, że możliwe jest znaczne polepszenie funkcji mięśni szkieletowych i wydolności ruchowej u starszych, a nawet bardzo starych osób [96]. Wykazano, że u ludzi w podeszłym wieku odpowiednio dobrany wysiłek fizyczny zwiększa masę i siłę mięśni szkieletowych, nasila utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniach oraz moduluje aktywność wielu enzymów, a także pobudza rozwój sieci naczyń krwionośnych [60,91]. Dodatkowo wykazano, że aktywność fizyczna zwiększa wrażliwość mięśni na działanie insuliny oraz wzmacnia w nich utlenianie triglicerydów, powodując zmniejszenie zawartości wewnątrzmięśniowej tkanki tłuszczowej [91]. W ostatnich latach potwierdzono także wpływ treningu wytrzymałościowego oraz siłowego na wzrost puli komórek satelitarnych w mięśniach szkieletowych starych ludzi [48] i szczurów [87].

Drugim, oprócz zwiększenia wysiłku fizycznego, czynnikiem wpływającym na zmniejszenie lub opóźnienie efektów starzenia w odniesieniu do funkcji mięśni szkieletowych wydaje się ilość oraz jakość spożywanego pokarmu.

Dieta restrykcyjna, definiowana jako ograniczenie wielkości spożycia pokarmów do 50–70% wartości w populacji kontrolnej bez wywoływania objawów niedożywienia, stała się najczęściej stosowaną metodą manipulacji pokarmowej, wpływającą na opóźnianie efektów starzenia, a także wydłużającą życie takich organizmów, jak drożdże, muszki owocowe, nicienie, myszy, szczury czy małpy naczelne. Biologiczne efekty diety restrykcyjnej w mięśniach szkieletowych obejmują mniejszą utratę włókien mięśniowych [76], zapobieganie wewnątrzmięśniowej akumulacji triglicerydów [67] oraz zwiększenie wrażliwości tkanki na działanie insuliny [102]. Restrykcja kaloryczna powoduje wzrost ekspresji i aktywności mięśniowej palmitoilotransferazy karnitynowej I [51], a także zwiększenie tempa lipolizy i wzrost zawartości glikogenu w mięśniach [93]. Poza tym zauważono, że dieta restrykcyjna zmniejsza negatywny wpływ stresu oksydacyjnego na komórki mięśniowe. Pobudza ona ekspresję genów antyoksydantów, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa 1 i 2, czy peroksydaza glutationu na poziomie mRNA u 12-miesięcznych szczurów [93]. Dodatkowo hamuje akumulację żelaza w komórkach mięśniowych, zmniejszając tym samym częstość oksydacyjnych uszkodzeń DNA przez reaktywne formy tlenu [100]. Niektóre efekty diety restrykcyjnej na właściwości mięśni szkieletowych w trakcie starzenia przedstawiono w tabeli 2.

Należy jednak zaznaczyć, iż wyniki badań doświadczalnych nad wpływem restrykcji kalorycznej na przebieg procesów starzenia mają charakter modelowy, ponieważ istotne ograniczenia dziennego dowozu kalorii było źle tolerowane przez starsze osoby o prawidłowym wskaźniku masy ciała [97]. Obecnie trwają badania CALERIE, w których grupę 220 zdrowych ochotników w wieku 21–50 lat cechujących się prawidłową masą ciała poddano diecie ograniczonej do 75% znormalizowanego spożycia kalorycznego na zaplanowany wstępnie okres 2 lat [78]. Wyniki tych badań powinny znacznie poszerzyć naszą wiedzę o efektach

Tabela 2. Wpływ diety restrykcyjnej na właściwości mięśni szkieletowych w trakcie starzenia szczura

| Cecha badana | Efekty diety restrykcyjnej |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Struktura | <ul style="list-style-type: none"> • mniejsza utrata włókien mięśniowych typu II [66] |
| Apoptoza | <ul style="list-style-type: none"> • mniejsza fragmentacja internukleosomalnego DNA [76] • obniżenie zawartości w mięśniach proapoptotycznego TNF-α oraz utrzymanie poziomu antyapoptotycznej interleukiny 15 i jej receptora [63] • mniejsza aktywność niektórych czynników aktywujących apoptozę, m.in. kaspazy 3 [17, 31] |
| Metabolizm energetyczny | <ul style="list-style-type: none"> • wzrost akumulacji glikogenu w mięśniach i brak zmian w aktywności syntazy glikogenu [67] |
| Insulinooporność | <ul style="list-style-type: none"> • wzrost liczby transporterów glukozy GLUT-4 w komórkach mięśniowych [27] • zachowanie wrażliwość mięśnia (i wątroby) na działanie insuliny poprzez wzrost ekspresji receptora insuliny oraz receptora IGF-1 [102] |
| Mitochondria | <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszona akumulacja żelaza w komórkach mięśniowych, co pośrednio obniża powstawanie reaktywnych form tlenu i zmniejsza ryzyko oksydacyjnych uszkodzeń DNA [100] • pobudzenie biogenezy mitochondriów, zahamowanie obniżenia ekspresji i aktywności PGC-1α [58] |

diety restrykcyjnej na stan zdrowia ludzi w średnim i starszym wieku.

W podsumowaniu można stwierdzić, że redukcja masy i funkcji mięśni szkieletowych towarzyszące

procesowi starzenia spowodowane jest przez wiele czynników. Poznanie biologicznych mechanizmów sarkopenii ma duże znaczenie dla wprowadzenia programów skierowanych na zapobieganie i aktywne przeciwdziałanie obniżeniu sprawności ruchowej osób w starszym wieku.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A.: Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2010; 2010: 476279
- [2] Altun M., Besche H.C., Overkleeft H.S., Piccirillo R., Edelman M.J., Kessler B.M., Goldberg A.L., Ulfhake B.: Muscle wasting in aged, sarcopenic rats is associated with enhanced activity of the ubiquitin proteasome pathway. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 39597–39608
- [3] Andersen J.L.: Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 2003; 13: 40–47
- [4] Araujo A.B., Wittert G.A.: Endocrinology of the aging male. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 25: 303–319
- [5] Balagopal P., Schimke J.C., Ades P., Adey D., Nair K.S.: Age effect on transcript levels and synthesis rate of muscle MHC and response to resistance exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001; 280: E203–E208
- [6] Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D., Romero L., Heymsfield S.B., Ross R.R., Garry P.J., Lindeman R.D.: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am. J. Epidemiol.*, 1998; 147: 755–763
- [7] Bonen A., Parolin M.L., Steinberg G.R., Calles-Escandon J., Tandon N.N., Glatz J.F., Luiken J.J., Heigenhauser G.J., Dyck D.J.: Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. *FASEB J.*, 2004; 18: 1144–1146
- [8] Brack A.S., Bildsoe H., Hughes S.M.: Evidence that satellite cell decrement contributes to preferential decline in nuclear number from large fibres during murine age-related muscle atrophy. *J. Cell Sci.*, 2005; 118: 4813–4821
- [9] Brack A.S., Conboy I.M., Conboy M.J., Shen J., Rando T.A.: A temporal switch from notch to Wnt signaling in muscle stem cells is necessary for normal adult myogenesis. *Cell Stem Cell*, 2008; 2: 50–59
- [10] Brooks N.E., Schuenke M.D., Hikida R.S.: No change in skeletal muscle satellite cells in young and aging rat soleus muscle. *J. Physiol. Sci.*, 2009; 59: 465–471
- [11] Bua E., Johnson J., Herbst A., DeLong B., McKenzie D., Salamat S., Aiken J.M.: Mitochondrial DNA-deletion mutations accumulate intracellularly to detrimental levels in aged human skeletal muscle fibers. *Am. J. Hum. Genet.*, 2006; 79: 469–480
- [12] Burton L.A., Sumukadas D.: Optimal management of sarcopenia. *Clin. Interv. Aging*, 2010; 5: 217–228
- [13] Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z.: The biochemistry of aging muscle. *Exp. Gerontol.*, 2002; 37: 477–489
- [14] Carosio S., Berardinelli M.G., Aucello M., Musarò A.: Impact of ageing on muscle cell regeneration. *Ageing Res. Rev.*, 2011; 10: 35–42
- [15] Chakravarthy M.V., Davis B.S., Booth F.W.: IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.*, 2000; 89: 1365–1379
- [16] Chanséaume E., Morio B.: Potential mechanisms of muscle mitochondrial dysfunction in aging and obesity and cellular consequences. *Int. J. Mol. Sci.*, 2009; 10: 306–324
- [17] Chopek J.W., Gardiner P.F.: Life-long caloric restriction: Effect on age-related changes in motoneuron numbers, sizes and apoptotic markers. *Mech. Ageing Dev.*, 2010; 131: 650–659
- [18] Ciciliot S., Schiaffino S.: Regeneration of mammalian skeletal muscle. Basic mechanisms and clinical implications. *Curr. Pharm. Des.*, 2010; 16: 906–914
- [19] Coggan A.R., Spina R.J., King D.S., Rogers M.A., Brown M., Nemeth P.M., Holloszy J.O.: Histochemical and enzymatic comparison of the gastrocnemius muscle of young and elderly men and women. *J. Gerontol.*, 1992; 47: B71–B76
- [20] Combaret L., Dardevet D., Béchet D., Taillandier D., Mosoni L., Attaix D.: Skeletal muscle proteolysis in aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2009; 12: 37–41
- [21] Conboy I.M., Conboy M.J., Smythe G.M., Rando T.A.: Notch-mediated restoration of regenerative potential to aged muscle. *Science*, 2003; 302: 1575–1577
- [22] Conboy I.M., Conboy M.J., Wagers A.J., Girma E.R., Weissman I.L., Rando T.A.: Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*, 2005; 433: 760–764
- [23] Conley K.E., Amara C.E., Jubrias S.A., Marcinek D.J.: Mitochondrial function, fibre types and ageing: new insights from human muscle *in vivo*. *Exp. Physiol.*, 2007; 92: 333–339
- [24] Conley K.E., Jubrias S.A., Esselman P.C.: Oxidative capacity and ageing in human muscle. *J. Physiol.*, 2000; 526: 203–210
- [25] Cornelison D.D., Olwin B.B., Rudnicki M.A., Wold B.J.: MyoD(–/–) satellite cells in single-fiber culture are differentiation defective and MRF4 deficient. *Dev. Biol.*, 2000; 224: 122–137
- [26] Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F.C., Michel J.P., Rolland Y., Schneider S.M., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M., European Working Group on Sarcopenia in Older People: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 2010; 39: 412–423



- [27] Dean D.J., Brozinick J.T.Jr, Cushman S.W., Cartee G.D.: Calorie restriction increases cell surface GLUT-4 in insulin-stimulated skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 1998; 275: E957–E964
- [28] Deschenes M.R.: Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Med.*, 2004; 34: 809–824
- [29] Deschenes M.R., Roby M.A., Eason M.K., Harris M.B.: Remodeling of the neuromuscular junction precedes sarcopenia related alterations in myofibers. *Exp. Gerontol.*, 2010; 45: 389–393
- [30] Dirks A., Leeuwenburgh C.: Apoptosis in skeletal muscle with aging. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2002; 282: R519–R527
- [31] Dirks A.J., Leeuwenburgh C.: Aging and lifelong calorie restriction result in adaptations of skeletal muscle apoptosis repressor, apoptosis-inducing factor, X-linked inhibitor of apoptosis, caspase-3, and caspase-12. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004; 36: 27–39
- [32] Dupont-Versteegden E.E.: Apoptosis in muscle atrophy: relevance to sarcopenia. *Exp. Gerontol.*, 2005; 40: 473–481
- [33] Faulkner J.A., Larkin L.M., Claffin D.R., Brooks S.V.: Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2007; 34: 1091–1096
- [34] Frontera W.R., Hughes V.A., Fielding R.A., Fiatarone M.A., Evans W.J., Roubenoff R.: Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J. Appl. Physiol.*, 2000; 88: 1321–1326
- [35] Fulle S., Protasi F., Di Tano G., Pietrangelo T., Beltrami A., Boncompagni S., Vecchiet L., Fanò G.: The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. *Exp. Gerontol.*, 2004; 39: 17–24
- [36] Gallegly J.C., Turesky N.A., Strotman B.A., Gurley C.M., Peterson C.A., Dupont-Versteegden E.E.: Satellite cell regulation of muscle mass is altered at old age. *J. Appl. Physiol.*, 2004; 97: 1082–1090
- [37] Gaster M., Poulsen P., Handberg A., Schroder H.D., Beck-Nielsen H.: Direct evidence of fiber type-dependent GLUT-4 expression in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000; 278: E910–E916
- [38] Giustina A., Mazziotti G., Canalis E.: Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr. Rev.*, 2008; 29: 535–559
- [39] Goldspink D.F.: Ageing and activity: their effects on the functional reserve capacities of the heart and vascular smooth and skeletal muscles. *Ergonomics*, 2005; 48: 1334–1351
- [40] Gredilla R.: DNA damage and base excision repair in mitochondria and their role in aging. *J. Aging Res.*, 2010; 2011: 257093
- [41] Greising S.M., Baltgalvis K.A., Lowe D.A., Warren G.L.: Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2009; 64: 1071–1081
- [42] Guerrero M., Guiu-Comadevall M., Cadefau J.A., Parra J., Balius R., Estruch A., Rodas G., Bedini J.L., Cussó R.: Fast and slow myosins as markers of muscle injury. *Br. J. Sports Med.*, 2008; 42: 581–584
- [43] Hepple R.T., Baker D.J., Kaczor J.J., Krause D.J.: Long-term caloric restriction abrogates the age-related decline in skeletal muscle aerobic function. *FASEB J.*, 2005; 19: 1320–1322
- [44] Hiona A., Leeuwenburgh C.: The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp. Gerontol.*, 2008; 43: 24–33
- [45] Houmard J.A., Weidner M.L., Gavignan K.E., Tyndall G.L., Hickey M.S., Alshami A.: Fiber type and citrate synthase activity in the human gastrocnemius and vastuslateralis with aging. *J. Appl. Physiol.*, 1998; 85: 1337–1341
- [46] Jang Y.C., Van Remmen H.: Age-associated alterations of the neuromuscular junction. *Exp. Gerontol.*, 2011; 46: 193–198
- [47] Kadi F., Charifi N., Denis C., Lexell J.: Satellite cells and myonuclei in young and elderly women and men. *Muscle Nerve*, 2004; 29: 120–127
- [48] Kadi F., Ponsot E.: The biology of satellite cells and telomeres in human skeletal muscle: effects of aging and physical activity. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 2010; 20: 39–48
- [49] Kawabuchi M., Tan H., Wang S.: Age affects reciprocal cellular interactions in neuromuscular synapses following peripheral nerve injury. *Ageing Res. Rev.*, 2011; 10: 43–53
- [50] Kelley D.E., Goodpaster B., Wing R.R., Simoneau J.A.: Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am. J. Physiol.*, 1999; 277: E1130–E1141
- [51] Kim J.Y., Kim D.H., Choi J., Park J.K., Jeong K.S., Leeuwenburgh C., Yu B.P., Chung H.Y.: Changes in lipid distribution during aging and its modulation by calorie restriction. *Age (Dordr)*, 2009; 31: 127–142
- [52] Klein C.S., Marsh G.D., Petrella R.J., Rice C.L.: Muscle fiber number in the biceps brachii muscle of young and old men. *Muscle Nerve*, 2003; 28: 62–68
- [53] Koopman R., van Loon L.J.: Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J. Appl. Physiol.*, 2009; 106: 2040–2048
- [54] Korhonen M.T., Cristea A., Alén M., Häkkinen K., Sipilä S., Mero A., Viitasalo J.T., Larsson L., Suominen H.: Aging, muscle fiber type, and contractile function in sprint-trained athletes. *J. Appl. Physiol.*, 2006; 101: 906–917
- [55] Kovacheva E.L., Hikim A.P., Shen R., Sinha I., Sinha-Hikim I.: Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology*, 2010; 151: 628–638
- [56] Lang T., Streeper T., Cawthon P., Baldwin K., Taaffe D.R., Harris T.B.: Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos. Int.*, 2010; 21: 543–559
- [57] Lexell J., Taylor C.C., Sjöström M.: What is the cause of ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastuslateralis muscle from 15- to human 83-year-old men. *J. Neurol. Sci.*, 1988; 84: 275–294
- [58] López-Lluch G., Hunt N., Jones B., Zhu M., Jamieson H., Hilmer S., Cascajo M.V., Allard J., Ingram D.K., Navas P., de Cabo R.: Calorie restriction induces mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 1768–1773
- [59] Łukaszuk B., Chabowski A.: Rola mitochondrialnych transporterów kwasów tłuszczowych w patogenezie insulinooporności komórek mięśniowych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 31–37
- [60] Macaluso A., De Vito G.: Muscle strength, power and adaptations to resistance training in older people. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2004; 91: 450–472
- [61] Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M.: The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.*, 2004; 25: 677–686
- [62] Marcell T.J., Harman S.M., Urban R.J., Metz D.D., Rodgers B.D., Blackman M.R.: Comparison of GH, IGF-I, and testosterone with mRNA of receptors and myostatin in skeletal muscle in older men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001; 281: E1159–E1164
- [63] Marzetti E., Carter C.S., Wohlgemuth S.E., Lees H.A., Giovannini S., Anderson B., Quinn L.S., Leeuwenburgh C.: Changes in IL-15 expression and death-receptor apoptotic signaling in rat gastrocnemius muscle with aging and life-long calorie restriction. *Mech. Ageing Dev.*, 2009; 130: 272–280
- [64] Marzetti E., Hwang J.C., Lees H.A., Wohlgemuth S.E., Dupont-Versteegden E.E., Carter C.S., Bernabei R., Leeuwenburgh C.: Mitochondrial death effectors: relevance to sarcopenia and disuse muscle atrophy. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1800: 235–244
- [65] Marzetti E., Wohlgemuth S.E., Lees H.A., Chung H.Y., Giovannini S., Leeuwenburgh C.: Age-related activation of mitochondrial caspase-independent apoptotic signaling in rat gastrocnemius muscle. *Mech. Ageing Dev.*, 2008; 129: 542–549
- [66] McKiernan S.H., Bua E., McGorray J., Aiken J.: Early-onset calorie restriction conserves fiber number in aging rat skeletal muscle. *FASEB J.*, 2004; 18: 580–581
- [67] Montori-Grau M., Minor R., Lerin C., Allard J., Garcia-Martinez C., de Cabo R., Gómez-Foix A.M.: Effects of aging and calorie restriction on rat skeletal muscle glycogen synthase and glycogen phosphorylase. *Exp. Gerontol.*, 2009; 44: 426–433
- [68] Moyer A.L., Wagner K.R.: Regeneration versus fibrosis in skeletal muscle. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2011; 23: 568–573
- [69] Narici M.V., Maffulli N.: Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br. Med. Bull.*, 2010; 95: 139–159
- [70] Parise G., De Lísio M.: Mitochondrial theory of aging in human age-related sarcopenia. *Interdiscip. Top. Gerontol.*, 2010; 37: 142–156
- [71] Park S.Y., Kim H.Y., Lee J.H., Yoon K.H., Chang M.S., Park S.K.: The age-dependent induction of apoptosis-inducing factor (AIF) in the human semitendinosus skeletal muscle. *Cell Mol. Biol. Lett.*, 2010; 15: 1–12
- [72] Pastoris O., Boschi F., Verri M., Baiardi P., Felzani G., Vecchiet J., Dossena M., Catapano M.: The effects of aging on enzyme activities and metabolite concentrations in skeletal muscle from sedentary male and female subjects. *Exp. Gerontol.*, 2000; 35: 95–104
- [73] Perrini S., Laviola L., Carreira M.C., Cignarelli A., Natalicchio A., Giorgino F.: The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J. Endocrinol.*, 2010; 205: 201–210

- [74] Petersen K.F., Befroy D., Dufour S., Dziura J., Ariyan C., Rothman D.L., DiPietro L., Cline G.W., Shulman G.I.: Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*, 2003; 300: 1140–1142
- [75] Pette D., Staron R.S.: Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microsc. Res. Tech.*, 2000; 50: 500–509
- [76] Phillips T., Leeuwenburgh C.: Muscle fiber specific apoptosis and TNF- α signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *FASEB J.*, 2005; 19: 668–670
- [77] Renault V., Thornell L.E., Eriksson P.O., Butler-Browne G., Mouly V.: Regenerative potential of human skeletal muscle during aging. *Aging Cell*, 2002; 1: 132–139
- [78] Rickman A.D., Williamson D.A., Martin C.K., Gilhooly C.H., Stein R.I., Bales C.W., Roberts S., Das S.K.: The CALERIE Study: design and methods of an innovative 25% caloric restriction intervention. *Contemp. Clin. Trials*, 2011; 32: 874–881
- [79] Rolland Y., Czerwinski S., Abellan Van Kan G., Morley J.E., Cesari M., Onder G., Woo J., Baumgartner R., Pillard F., Boirie Y., Chumlea W.M., Vellas B.: Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J. Nutr. Health Aging*, 2008; 12: 433–450
- [80] Roos M.R., Rice C.L., Vandervoort A.A.: Age-related changes in motor unit function. *Muscle Nerve*, 1997; 20: 679–690
- [81] Rosenberg I.H.: Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J. Nutr.*, 1997; 127(Suppl.5): 990S–991S
- [82] Rossi P., Marzani B., Giardina S., Negro M., Marzatico F.: Human skeletal muscle aging and the oxidative system: cellular events. *Curr. Aging Sci.*, 2008; 1: 182–191
- [83] Roth S.M., Martel G.F., Ivey F.M., Lemmer J.T., Metter E.J., Hurley B.F., Rogers M.A.: Skeletal muscle satellite cell populations in healthy young and older men and women. *Anat. Rec.*, 2000; 260: 351–358
- [84] Ryall J.G., Schertzer J.D., Lynch G.S.: Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*, 2008; 9: 213–228
- [85] Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I.: Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*, 2010; 375: 2267–2277
- [86] Scott W., Stevens J., Binder-Macleod S.A.: Human skeletal muscle fiber type classifications. *Phys. Ther.*, 2001; 81: 1810–1816
- [87] Shefer G., Rauner G., Yablonka-Reuveni Z., Benayahu D.: Reduced satellite cell numbers and myogenic capacity in aging can be alleviated by endurance exercise. *PLoS One*, 2010; 5: e13307
- [88] Shefer G., Van de Mark D.P., Richardson J.B., Yablonka-Reuveni Z.: Satellite-cell pool size does matter: defining the myogenic potency of aging skeletal muscle. *Dev. Biol.*, 2006; 294: 50–66
- [89] Short K.R., Vittone J.L., Bigelow M.L., Proctor D.N., Coenen-Schimke J.M., Rys P., Nair K.S.: Changes in myosin heavy chain mRNA and protein expression in human skeletal muscle with age and endurance exercise training. *J. Appl. Physiol.*, 2005; 99: 95–102
- [90] Short K.R., Vittone J.L., Bigelow M.L., Proctor D.N., Nair K.S.: Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004; 286: E92–E101
- [91] Solomon T.P., Sistrun S.N., Krishnan R.K., Del Aguila L.F., Marchetti C.M., O'Carroll S.M., O'Leary V.B., Kirwan J.P.: Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults. *J. Appl. Physiol.*, 2008; 104: 1313–1319
- [92] Sonnet C., Lafuste P., Arnold L., Brigitte M., Poron F., Authier F.J., Chrétien F., Gherardi R.K., Chazaud B.: Human macrophages rescue myoblasts and myotubes from apoptosis through a set of adhesion molecular systems. *J. Cell Sci.*, 2006; 119: 2497–2507
- [93] Sreekumar R., Unnikrishnan J., Fu A., Nygren J., Short K.R., Schimke J., Barazzoni R., Nair K.S.: Effects of caloric restriction on mitochondrial function and gene transcripts in rat muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002; 283: E38–E43
- [94] Velloso C.P., Harridge S.D.: Insulin-like growth factor-I E peptides: implications for aging skeletal muscle. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 2010; 20: 20–27
- [95] Volpi E., Sheffield-Moore M., Rasmussen B.B., Wolfe R.R.: Basal muscle amino acid kinetics and protein synthesis in healthy young and older men. *JAMA*, 2001; 286: 1206–1212
- [96] Waters D.L., Baumgartner R.N., Garry P.J., Vellas B.: Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. *Clin. Interv. Aging*, 2010; 5: 259–270
- [97] Weyer C., Walford R.L., Harper I.T., Milner M., MacCallum T., Tataranni P.A., Ravussin E.: Energy metabolism after 2 y of energy restriction: the biosphere 2 experiment. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 72: 946–953
- [98] Whitman S.A., Wacker M.J., Richmond S.R., Godard M.P.: Contributions of the ubiquitin-proteasome pathway and apoptosis to human skeletal muscle wasting with age. *Pflugers Arch.*, 2005; 450: 437–446
- [99] Wohlgemuth S.E., Seo A.Y., Marzetti E., Lees H.A., Leeuwenburgh C.: Skeletal muscle autophagy and apoptosis during aging: effects of calorie restriction and life-long exercise. *Exp. Gerontol.*, 2010; 45: 138–148
- [100] Xu J., Knutson M.D., Carter C.S., Leeuwenburgh C.: Iron accumulation with age, oxidative stress and functional decline. *PLoS One*, 2008; 3: e2865
- [101] Zhang L., Keung W., Samokhvalov V., Wang W., Lopaschuk G.D.: Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1801: 1–22
- [102] Zhu M., de Cabo R., Anson R.M., Ingram D.K., Lane M.A.: Caloric restriction modulates insulin receptor signaling in liver and skeletal muscle of rat. *Nutrition*, 2005; 21: 378–388

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

