

Krystyna Budzińska

Zakład Neurobiologii Oddychania, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Wpływ starzenia się organizmu na biologię mięśni szkieletowych

Biology of skeletal muscle aging

Abstract

This article reviews age-related changes in structural, biochemical, and mechanical properties of skeletal muscles, including the respiratory muscles. An understanding of the mechanisms associated with senescence in skeletal muscles is of great significance for the prevention or slowing of the general loss of motor capacity and respiratory insufficiency accompanying aging and may substantially contribute to improvement of the quality of life.

key words: aging, skeletal muscles, respiratory muscles, diaphragm, redox state

Wstęp

Do cech biologicznego starzenia się organizmu należą zmiany w anatomicznych i czynnościowych właściwościach mięśni szkieletowych, takie jak: zmniejszenie masy i siły skurczu mięśni, zanikające unerwienie mięśni, zmiany kurczliwości włókien mięśniowych oraz liczne zmiany na poziomie komórkowym i enzymatycznym. Podstawowym elementem mięśni szkieletowych jest jednostka motoryczna, która składa się z włókien mięśniowych unerwionych przez rozgałęzienia aksonu tego samego neuronu ruchowego, motoneuronu. Włókna mięśniowe różnią się znacznie pod względem morfologicznym, biochemicznym i czynnościowym. Typy włókien mięśniowych sklasyfikowane na podstawie wskaźników biochemicznych i histochemicznych dzielą się na wolno kurczące się, o metabolizmie oksydacyjnym, bardzo wytrzymałe na zmęczenie (typ I), szybko kurczące się, o metabolizmie oksydacyjno-glikolitycznym, odporne na zmęczenie (typ IIa) i szybko kurczące się, o metabolizmie glikolitycznym, nieodporne na zmęczenie (typ IIb). Proporcje poszczególnych typów włókien w danym mię-

śniu określają jego mechaniczne właściwości. Łączą się z nimi takie cechy, jak: masa i siła mięśnia, napięcie skurczu, szybkość skurczu i możliwości adaptacyjne.

Czynniki nerwowe i mięśniowe starzenia się mięśni szkieletowych

Sarkopenia, czyli zmniejszenie się masy mięśniowej i towarzyszące temu zmniejszenie siły mięśni, jest jednym z objawów starzenia się organizmu [1, 2]. W procesie tym biorą udział czynniki neurogenne i miogenne. Liczne prace wskazują, że najważniejszym czynnikiem prowadzącym do sarkopenii jest stopniowa degeneracja układu nerwowego zaopatrującego mięśnie. Polega ona na zaniku α -motoneuronów, czego konsekwencją jest zanik jednostek motorycznych. Zwykle proces ten ujawnia się po 60. roku życia [3]. Zakres utraty motoneuronów może być bardzo poważny. W wypadku motoneuronów pochodzących z krzyżowo-lędźwiowego odcinka rdzenia kręgowego stwierdzono zanik około 25% motoneuronów w okresie między 20 a 90 rokiem życia. Zanikowi motoneuronów towarzyszy postępująca demielinizacja aksonów, co wiąże się ze zmniejszeniem liczby i średnicy aksonów unerwiających mięsień, przede wszystkim aksonów o dużej średnicy. Jednocześnie pozostałe, nieuszkodzone jednostki motoryczne zwiększają swoją wielkość, zajmując opuszczone miejsce. Utrata osłony mielinowej i zmniejszenie średnicy aksonów prowadzi do zmniejszenia szybkości przewodzenia we wszystkich włóknach

Praca finansowana ze środków statutowych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN.

Adres do korespondencji: dr hab. Krystyna Budzińska
Zakład Neurobiologii Oddychania, Instytut Medycyny
Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN
ul. Pawińskiego 5, 02–106 Warszawa
tel./faks: (022) 668 54 16
e-mail: kbudzinska@cmdik.pan.pl
© 2005 Polskie Towarzystwo Gerontologiczne

motoneuronów [4]. Wzorzec potencjałów jednostek motorycznych w czasie skurczu zmienia się z wiekiem. Częstotliwość potencjałów czynnościowych we włóknach maleje. Spadek częstotliwości wyładowań może wynikać ze zmniejszenia pobudliwości błon aksonów lub obniżenia poziomu pobudzenia aktywności nerwowej [5]. Zmiany morfologiczne jednostek motorycznych prowadzą do zmian mechanicznych i powodują, że w wyniku utraty włókien mięśniowych dochodzi do trwałego uszkodzenia mięśnia. Badania histologiczne wskazują, że z wiekiem zmniejsza się głównie średnica włókien typu II, natomiast włókna typu I są mniej zmienione [4]. Szczególnie największe i najszybsze jednostki motoryczne typu II b są w ten sposób uszkodzane [4]. Dopiero u osób w wieku 80 lat i starszych [6] stwierdza się zmniejszenie masy obu typów włókien.

Zmiany morfologiczne aksonów występujące w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego mogą być również przyczyną spadku aktywności mięśnia i jego atrofii. W wyniku starzenia następuje przebudowa złącza nerwowo-mięśniowego [7]. Zakończenia aksonów kurczą się tak, że do wielu receptorów nie dochodzą zakończenia aksonalne. Zmniejsza się pole zakończeń aksonów i wzorzec rozgałęzień końcowych, następuje fragmentacja złącza, poszerzają się fałdy złącza nerwowo-mięśniowego. Maleje liczba pęcherzyków synaptycznych. Postsynaptyczne receptory dla acetylocholin, normalnie tworzące skupiska, ulegają rozproszeniu, powiększa się obszar postsynaptyczny.

Wraz z procesem odnerwienia mięśni postępuje proces ponownego unerwienia (reinerwacji) włókien mięśniowych przez wypustki aksonalne pochodzące z innych, nieuszkodzonych jednostek motorycznych. Jest to często obserwowane zjawisko w starzejących się mięśniach. Powtarzające się odnerwienie i reinerwacja sprawia, że maleje unerwienie ruchowe, co powoduje osłabienie mięśni. W wyniku reinerwacji mogą pojawiać się stany „błędnego” unerwienia, polegające na unerwianiu przez mniejsze motoneurony włókien mięśniowych o dużej szybkości przewodzenia. Powoduje to wcześniejszą rekrutację, czyli wcześniejsze pobudzenie większej liczby jednostek ruchowych, co zmienia porządek rekrutacji włókien mięśniowych. W efekcie, z wiekiem maleje korelacja między wielkością jednostki motorycznej a progiem rekrutacji włókien, który jest miarą wielkości motoneuronu [5]. Zwykle podczas skurczu mięśnia częstotliwość wyładowań poszczególnych jednostek motorycznych jest zsynchronizowana. Z wiekiem ten związek słabnie, co można tłumaczyć zmniejszeniem liczby wspólnych wejść nerwowych do puli jednostek motorycznych w wyniku atrofii i reinerwacji jednostek motorycznych czy też

tworzenia nowych synaps. Gdy reinerwacja włókien mięśniowych nie nadąga za odnerwieniem, włókna mięśniowe zanikają i zastępuje je tkanka tłuszczowa i włóknista, zmniejszając tym samym stopniowo tkankę mięśniową [3]. Następuje spadek masy mięśniowej i atrofia mięśni.

Zmniejszanie masy mięśni szkieletowych rozpoczynające się około 30. roku życia jest nieznaczne do wieku 50 lat [8], potem ten proces nasila się. Masa mięśni maleje bardziej u mężczyzn, którzy przeciętnie mają większą masę mięśniową niż kobiety [8]. Z masą mięśniową koreluje siła mięśni, która również maleje z wiekiem. Przyczyną zmniejszenia siły skurczu mięśnia jest utrata jednostek motorycznych [4]. Tempo utraty siły mięśni jest podobne u obu płci [1], jednak u mężczyzn siła mięśni pozostaje większa niż u kobiet. Wynikający ze starzenia się zakres zmian siły mięśni pomiędzy poszczególnymi mięśniami górnych i dolnych kończyn nie jest jednakowy. W wieku powyżej 60–70 lat siła mięśni kończyn maleje o 20–40% [1]. Towarzyszy temu zmniejszenie szybkości skurczu wywołanego [4]. U obu płci utrata masy mięśniowej jest większa w dolnej części ciała.

Wskaźnikiem czynności mięśni jest jakość mięśni, czyli siła mięśnia przeliczona na jednostkę masy mięśnia lub pole jego przekroju [1]. Jakość mięśni zależy, między innymi, od napędu nerwowego kierowanego do mięśni, czy od zwiększenia ilości tkanki łącznej. Między kobietami a mężczyznami istnieją różnice dotyczące jakości mięśni, które mogą również wynikać ze zmienionych właściwości kurczliwych włókien mięśniowych. Włókna mięśniowe tego samego typu są silniejsze u młodych niż u starszych mężczyzn. Z kolei włókna typu I i IIa są silniejsze u starszych mężczyzn niż u starszych kobiet [1], przypuszczalnie w związku ze zmianami hormonalnymi, jakie zachodzą wraz ze starzeniem się organizmu. Obniżenie stężenia hormonów płciowych u mężczyzn i kobiet w wyniku starzenia się koreluje ze spadkiem masy, siły i funkcji mięśni. Wydaje się jednak, że hormony płciowe mają istotny udział w utrzymaniu masy i siły mięśni u mężczyzn, a nie odgrywają takiej roli u kobiet. Spadek stężenia androgenów i testosteronu prowadzi do utraty masy i siły mięśni, natomiast ich podawanie odwraca ten efekt. Brak fizycznej aktywności jest ważnym czynnikiem w rozwoju sarkopenii. Aktywność fizyczna przyczynia się do wzrostu masy mięśniowej, a ćwiczenia wytrzymałościowe mogą nawet cofnąć sarkopenię [9]. Towarzyszący sarkopenii spadek sprawności fizycznej może prowadzić do bardzo poważnych następstw, z niemożnością poruszania się włącznie. W porównaniu z mężczyznami kobiety cierpiące na

sarkopenię charakteryzują się mniejszym upośledzeniem ruchowym, mają jednak większe predyspozycje do sarkopenii [8].

Procesy ponownego unerwienia mięśnia prowadzą do rozprężenia między właściwościami elektrycznymi a mechanicznymi jednostek motorycznych [6]. U osób w starszym wieku natężenie skurczu jednostek motorycznych jest wyższe niż u młodych, wydłuża się także czas skurczu wskutek hipertrofii pozostałych, nieuszkodzonych jednostek motorycznych [5]. Jednocześnie potencjały czynnościowe jednostek motorycznych są większe u osób w starszym wieku i nie wynika to z synchronizacji aktywności jednostek motorycznych. Natomiast przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby jednostek motorycznych z wiekiem maleje szybkość skurczu, ponieważ procentowy wzrost włókien typu I i spadek włókien typu II powoduje niższą częstotliwość potencjałów czynnościowych mięśnia. Precyzja wykonania skurczu również maleje. Większy ubytek i większa atrofia dotyczą włókien mięśniowych typu II. Wzrost natężenia skurczu wskazuje, że pozostałe jednostki motoryczne mięśnia mają znaczną zdolność do kompensacji powolnej utraty jednostek motorycznych [6].

Mięśnie oddechowe

Mięśnie szkieletowe zapewniają utrzymanie postawy ciała i wykonywanie ruchów. Szczególnym typem mięśni szkieletowych są mięśnie oddechowe, ponieważ charakteryzują się nieprzerwaną, rytmiczną, skoordynowaną pracą niezależną od woli, zapewniającą stałą wentylację płuc odpowiednią do wymagań organizmu. Jednocześnie mięśnie te pełnią funkcje nieoddechowe. Głównym mięśniem wdechowym jest przepona, taką funkcję wykazują także mięśnie międzyżebrowe przymostkowe i międzyżebrowe zewnętrzne oraz mięśnie pochyłe szyi. Mięśnie międzyżebrowe wewnętrzne i mięśnie brzucha są mięśniami wydechowymi. Z kolei mięśnie górnych dróg oddechowych utrzymują drożność gardła. W zależności od typu są aktywne we wdechu lub wydechu. Biorą też udział w innych czynnościach, na przykład w ssaniu.

Specyfika mięśni oddechowych powoduje, że opisane do tej pory związane z wiekiem zmiany w mięśniach są trochę inne niż w pozostałych mięśniach szkieletowych. Mięsień przepony nie jest jednorodny. Czynnościowo, ale też pod innymi względami, może być traktowany jako dwa mięśnie: przepona żebrowa, podnosząca dolne żebra, i łędźwiowa, niewykazująca takiego działania. U ludzi przepona żebrowa i łędźwiowa oraz mięśnie brzucha zawierają około 50% wolnych włókien typu I, a mięśnie międzyżebrowe i pochyłe około 60%. Rozkład włókien typu IIa i IIb

jest taki sam z wyjątkiem mięśni międzyżebrowych wydechowych, które mają znacznie mniej włókien typu IIb niż IIa. W porównaniu z mięśniami kończyn mięśnie wdechowe cechuje mała średnica włókien. W mięśniach wydechowych średnica włókien jest większa [10]. Skład procentowy typów włókien tworzących mięśnie wdechowe jest podobny do mięśni szkieletowych kończyn u niewytrenowanych osób. Rozkład włókien mięśni międzyżebrowych wydechowych, czyli praktyczny brak włókien IIb, przypomina z kolei mięśnie ludzi wytrenowanych wytrzymałościowo. Wskazuje to na fakt, że mięśnie te są intensywnie rekrutowane ze stosunkowo dużą siłą podczas powtarzających się skurczów. W przeponie i mięśniach wdechowych przekrój włókien nie zmienia się z wiekiem [7], a w mięśniach międzyżebrowych wydechowych maleje po 50. roku życia o około 20% zarówno we włóknach szybko, jak i wolno kurczących się. Małe włókna typu I i IIa przepony żebrowej zmieniają się nieznacznie z wiekiem. Natomiast selektywna atrofia dotyczy większych włókien typu IIb. Przypuszcza się, że obserwowane w podeszłym wieku zmniejszenie średnicy włókien wydechowych mięśni międzyżebrowych może raczej wynikać z coraz bardziej zmniejszającej się aktywności fizycznej [10] niż być odzwierciedleniem zmian w funkcjach oddechowych tych mięśni.

Podobnie jak w innych mięśniach szkieletowych, istnieje związek między średnicą aksonu motoneuronu przeponowego a typem włókna mięśniowego przepony. Ma to znaczenie dla porządku rekrutacji jednostek motorycznych przepony [7]. Podczas normalnego oddychania w czasie wdechu pobudzone są jednostki motoryczne typu I i IIa, unerwione przez mniejsze aksony, o mniejszej szybkości przewodzenia, odporne na zmęczenie [11]. Mało odporne na zmęczenie szybkie jednostki motoryczne typu IIb są stymulowane rzadko, tylko w przypadku gdy potrzebna jest większa siła motoryczna przez krótki okres. Brak zmian wielkości włókien I i IIa w przeponie wraz z postępującym starzeniem może się wiązać z nieprzerwaną pracą tego mięśnia w celu nieustającego oddychania [11].

Badania na zwierzętach wykazują związane z wiekiem znamienne różnice w obrębie aksonów i presynaptycznych zakończeń nerwu przeponowego oraz postsynaptycznej końcowej płytki ruchowej. We włóknach typu I i IIa płytka ruchowa końcowa u starszych osobników ma większy wymiar i zakończenie nerwowe częściej rozciąga się poza płytkę końcową. We włóknach typu IIb wzrasta liczba rozgałęzień zakończeń nerwowych, co wskazuje na większą ich fragmentację, większe rozrzucenie zakończeń nerwowych do

rejonu synaptycznego. Wrażliwość na zaburzenia przewodzenia pobudzenia przez złącze nerwowo-mięśniowe przepony również dotyczy włókien typu IIb [7]. Wzrost fragmentacji i utrata aktywnych pól synaptycznych zwiększają zaburzenia przekazywania sygnału. Ponieważ z wiekiem maleje siła mięśni i wzrasta praca oddechowa, zachowanie niezmiennego wydolności synaptycznej dla włókien I i IIa, które są najczęściej zaangażowane podczas oddychania, ma zasadnicze znaczenie funkcjonalne. Mimo zmodyfikowanej morfologii złącza nerwowo-mięśniowego [7] w warunkach przeciętnej wentylacji płuc starzejąca się przepona nie wykazuje większych zmian czynnościowych. Nie ma jednak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy z wiekiem następuje spadek siły mięśnia przepony [12, 13]. Wpływ wieku na kurczliwość przepony jest także mało zbadany. Obserwowany spadek maksymalnej szybkości skurczu przepony i zmniejszenie maksymalnego skurczu tężcowego implikują zmniejszenie siły skurczu starzejącej się przepony. Zmiany siły skurczu przepony, jeżeli występują, są zbyt małe, by wpływać na wentylację płuc. Z wiekiem mięsień przepony staje się coraz słabszy, szybciej się męczy i wolniej powraca do zwykłej sprawności [14]. Do szybszego męczenia się przepony może się przyczynić zmniejszenie siły skurczu przepony [13]. Osłabienie przepony może wynikać z redukcji stężenia jonów Ca^{2+} używanych ponownie przez siateczkę sarkoplazmatyczną oraz wzrostu zawartości kolagenu, a zatem zwiększenia sztywności mięśnia, oraz stresu oksydacyjnego. W porównaniu z młodą przeponą możliwości adaptacji przepony przy narastających wymaganiach oddechowych są ograniczone [15].

Górne drogi oddechowe

Zmiany czynności mięśni górnych dróg oddechowych wywołane starzeniem się organizmu należą do czynników występowania zespołu snu z bezdechem. Bezdechy śródsenne pojawiają się częściej w starszym niż w młodszym wieku. W stanie czuwania drożność gardła utrzymywana jest przez fazową i toniczną aktywność mięśni rozszerzających gardło, która maleje podczas snu. Mięśnie górnych dróg oddechowych w porównaniu z przeponą wykazują inny skład włókien i inny profil metaboliczny [16, 17]. W mięśniu mostkowo-gnykowym odsetek wolnych włókien typu I jest mniejszy a szybkich włókien typu IIb większy niż w przeponie i mięśniu bródkowo-gnykowym. Górne drogi oddechowe charakteryzują się więc szybszą kinetyką skurczu i gorszą wytrzymałością niż przepona [17]. Z wiekiem wzrasta liczba szybkich włókien IIb i odpowiednio spada liczba szybkich włókien typu IIa [18],

odwrotnie niż w starzejących się mięśniach kończyn, w których atrofia głównie dotyczy szybko kurczących się włókien. Różnice w proporcjach typów włókien między poszczególnymi mięśniami oddechowymi wiążą się z różnym poziomem męczliwości tych mięśni. Większa liczba szybkich włókien w mięśniach górnych dróg oddechowych niż w przeponie powoduje większą męczliwość tych mięśni. W utrzymaniu drożności górnych dróg oddechowych największe znaczenie ma mięsień bródkowo-językowy, czyli mięsień wysuwający język. W tym mięśniu konwersja włókien typu IIa na IIb zwiększa się z wiekiem. Wzrasta średnia powierzchnia przekroju włókien jako kompensacja atrofii sąsiadujących włókien [16, 17].

Zmiany struktury mięśni górnych dróg oddechowych wpływają na funkcjonowanie tych mięśni [16]. Wraz z wiekiem maleje średnica gardła i rośnie oporność górnych dróg oddechowych. Mięśnie górnych dróg oddechowych biorą udział w oddychaniu, ale jest to ich czynność drugorzędna. Nie wiadomo, jakie są możliwości adaptacyjne mięśni górnych dróg oddechowych przy wzrastających wymaganiach wentylacyjnych w starszym wieku [17].

Z czynnością aparatu oddechowego wiąże się produkcja głosu w wyniku przepływu powietrza przez krtani i wytwarzania ciśnienia w drogach oddechowych. Ponieważ w miarę starzenia się największe zmiany występują w mięśniu tarczowo-nalewkowym i pierścienno-nalewkowym bocznym krtani, które przywodzą struny głosowe, krtaniowy system przywodzenia strun głosowych staje się mniej wydajny [19]. Niecałkowitemu zamykaniu się głośni towarzyszą zmniejszona amplituda mięśni krtani w badaniu elektromiograficznym (EMG, *electromyography*) oraz zmniejszona częstość potencjałów czynnościowych. Jednocześnie wraz z narastaniem siły głosu, z którą wiąże się wzrost aktywności mięśni krtani, zakres zmian w EMG staje się bardziej niejednorodny niż u młodych osób [19]. Zmiany te powodują, że z wiekiem głos słabnie i jego jakość staje się gorsza.

Metaboliczne zmiany w mięśniach szkieletowych

Wraz ze starzeniem się zmieniają się właściwości metaboliczne charakteryzujące poszczególne mięśnie. Dotyczy to zwłaszcza potencjału glikolitycznego i oksydacyjnego mięśni. Z tymi właściwościami wiążą się cechy mechaniczne mięśni. Mięśnie o podwyższonej aktywności enzymów oksydacyjnych są bardziej odporne na zmęczenie i charakteryzują się większą wytrzymałością niż mięśnie o niskim potencjale oksydacyjnym. Wyniki badań szlaku glikolitycznego w mię-

śniach w funkcji wieku wskazują na zmiany aktywności enzymów glikolitycznych, czyli heksokinazy, dehydrogenazy mleczanowej i kinazy pirogronianowej [20, 21]. Aktywność enzymów oksydacyjnych włókien mięśniowych jest skorelowana z ich zdolnością do tlenowej produkcji ATP. Takim wskaźnikiem względnego potencjału oksydacyjnego w tkankach jest dehydrogenaza sukcyinylowa, której aktywność zmienia się z wiekiem. Podobnie jak w przypadku szlaku glikolitycznego, kierunek i zakres zmian aktywności enzymów oksydacyjnych nie jest jednorodny i zależy od mięśnia oraz jego funkcji. Z wiekiem maleje zdolność oksydacyjna mięśni szkieletowych [16, 20, 21] zwierząt i ludzi. Potencjał oksydacyjny spada o około 50%, częściowo z powodu zmniejszonej gęstości mitochondrialnej i częściowo z powodu obniżonej funkcji mitochondriów. Natomiast wydolność oksydacyjna przepony praktycznie nie zmienia się z wiekiem. Nie jest wykluczone, że utrzymanie potencjału oksydacyjnego przepony może być efektem wzrastającej z wiekiem pracy oddechowej wskutek zmian mechaniki płuc i wzrostu oporów oddechowych. Spadek zdolności oksydacyjnej mięśni lokomocyjnych może się raczej wiązać z obniżeniem aktywności ruchowej wraz ze starzeniem się, ponieważ aktywność fizyczna może odwrócić taki spadek aktywności enzymów. Metaboliczny typ mięśnia określa stosunek dehydrogenazy mleczanowej do dehydrogenazy sukcyinylowej. Stosunek ten zwiększa się wraz z wiekiem [21].

Reaktywne formy tlenu i stres oksydacyjny, a starzenie się mięśni

Do tej pory nie rozstrzygnięto problemu, czy starzenie się organizmu jest wynikiem, czy też przyczyną zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) i stresu oksydacyjnego. Wolnorodnikowa teoria starzenia się [22] zakłada korelację między starzeniem się, metabolizmem tlenowym a produkcją wolnych rodników. Wolne rodniki są atomami lub związkami, które mają przynajmniej jeden niesparowany elektron na zewnętrznej orbicie, co zwiększa ich reaktywność poprzez mechanizmy oksydacyjno-redukcyjne. Reaktywne formy tlenu są produktami ubocznymi podstawowego metabolizmu, powstającymi podczas mitochondrialnego transportu elektronów lub podczas aktywacji enzymów używających tlenu. Około 2% konsumpcji tlenu przez łańcuch transportu tlenu powoduje uwolnienie ROS. W wyniku tych procesów powstaje rodnik ponadtlenkowy, który zapoczątkowuje całą kaskadę reaktywnych form tlenu, takich jak woda utleniona, rodnik hydroksylowy i inne. Aniony ponadtlenkowe są również produkowane en-

zymatycznie przez syntazę tlenu azotu oraz oksydazy, jak na przykład NADPH.

Reaktywne formy tlenu znajdują się praktycznie we wszystkich tkankach, a przede wszystkim w mózgu, mięśniach szkieletowych i sercu w związku z wysoką konsumpcją tlenu przez te tkanki. Wolne rodniki mogą powstawać w różny sposób, lecz ich głównym źródłem są mitochondria, które zużywają około 90% tlenu czerpanego przez komórki. Mitochondria są też głównym celem uszkodzeń oksydacyjnych wywoływanych przez ROS. Ogólnie wraz z wiekiem funkcjonowanie mitochondriów ulega pewnej degeneracji, rośnie też poziom reaktywnych form tlenu. W prawidłowych warunkach ROS są usuwane z organizmu przez złożony, enzymatyczny i nieenzymatyczny system antyoksydacyjny. Zaburzenia równowagi między prooksydantami, jakimi są ROS a antyoksydantami prowadzą do stresu oksydacyjnego, który może zniszczyć składniki komórkowe, takie jak DNA, białka, tłuszcze. W odpowiedzi na stres oksydacyjny dochodzi do zmiany szybkości wzrostu komórki i pobudzenia mechanizmów obronnych, czyli produkcji antyoksydantów.

W mięśniach, w warunkach fizjologicznych stale powstają reaktywne formy tlenu. W stanie spoczynku, produkcja ROS jest niska i gwałtownie zwiększa się podczas skurczu mięśnia. Reaktywne formy tlenu modulują kurczliwość mięśni [23]. Wzrost ROS w mięśniach szkieletowych podczas skurczu wiąże się ze wzrostem metabolizmu w mitochondriach i leukocytach, wzrostem aktywności oksydazy NADPH w błonie i syntazy tlenu azotu. Wpływ ROS na kurczliwość mięśni jest dwojaki i zależy od stężenia ROS. W niskich stężeniach ROS wywierają pozytywne działanie, zwiększając natężenie siły skurczu. W wysokich stężeniach odwrotnie działają hamująco na siłę skurczu. Przypuszczalnie wpływają na mechanizm kontrolujący przepływ jonów Ca^{2+} do i z siateczki sarkoplazmatycznej. Istnieje wiele danych wskazujących, że procesowi starzenia się mięśni szkieletowych towarzyszy podwyższone stężenie ROS w mitochondriach. Jednocześnie w starszych mięśniach szkieletowych funkcjonowanie antyoksydacyjnego mechanizmu obronnego, jaki tworzą enzymy katalaza, transferaza glutationu i dysmutaza nadtlenkowa jest niewystarczające, co przyczynia się do powstawania stresu oksydacyjnego [2, 24]. Z wiekiem rośnie stres oksydacyjny w mięśniach szkieletowych. Dowodem na to jest fakt, że w mięśniach wzrasta stężenie produktów peroksydacji lipidów, takich jak lipofuscyna i dialdehyd malonowy [25]. Jednocześnie starsze tkanki są bardziej podatne na stres oksydacyjny [26].

Wyniki wielu badań sugerują, że reaktywne formy tlenu i azotu [2], a także stres oksydacyjny mogą mieć istotne znaczenie w zapoczątkowaniu zmniejszenia masy i siły mięśni podczas starzenia się organizmu, w związku ze zmienionym funkcjonowaniem mitochondrialnego łańcucha oddechowego. Malejąca z wiekiem wydolność mięśni częściowo wynika z niewystarczającego uwalniania jonów Ca^{2+} w wyniku wzrostu uszkodzeń kanałów wapniowych przez ROS [2]. Praca oddechowa powoduje produkcję ROS, które z kolei mogą wywoływać stres oksydacyjny poprzez reakcje utleniania i redukcji w błonach lipidowych, białkach, czy kwasach nukleinowych. W wypadku przepony ROS zmieniają jej kurczliwość w zupełnie inny sposób u młodych i u starych zwierząt [14], ponieważ u starych zwierząt nie występuje zdolność do pobudzenia skurczu przepony w wyniku podwyższenia stężenia oksydantów przez oksydazę ksantynową. Stężenie enzymów antyoksydacyjnych w przeponie nie zmienia się z wiekiem [27], choć wzrasta u bardzo starych zwierząt. Tworzenie wolnych rodników może być przyczyną zmęczenia przepony związanego ze starzeniem się organizmu.

Reaktywne formy tlenu biorą również udział w mechanizmie uszkodzeń mięśni w wyniku skurczu mięśnia. Neuronalna i śródbłonkowa izoforma syntazy tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthase*) występują w mitochondriach i cytozolu mięśni szkieletowych. Szczególnie wysokie stężenie neuronalnej NOS stwierdza się w sarkolemie włókien typu II. Aktywność katalityczna NOS w mięśniach maleje z wiekiem [25]. Ponieważ tlenek azotu hamuje peroksydację lipidów przez zmianę rodników peroksydacyjnych, obniżona aktywność NOS, a więc również niższe stężenie tlenu azotu powodują większą podatność mięśni na uszkodzenie, zwłaszcza mięśni zawierających włókna typu IIb [25].

Pozytywne i negatywne efekty aktywności fizycznej

Powszechnie wiadomo, że aktywność fizyczna pozytywnie wpływa na sprawność fizyczną niezależnie od wieku i utrzymuje lub zwiększa masę ciała. Ćwiczenia fizyczne pobudzają komórkowy mechanizm antyoksydacyjny oraz podwyższają sprawność oksydacyjną w mięśniach lokomocyjnych u ludzi i zwierząt. Dotyczy to również mięśni oddechowych. Podczas wysiłku wzrasta wentylacja minutowa w związku ze zwiększeniem wydatku energetycznego, wzrastają również: konsumpcja tlenu przez mięśnie, przepływ krwi przez przeponę oraz zużycie glikogenu. W badaniach na zwierzętach [15] wykazano, że trening wytrzymałościowy poprawia wydolność oksydacyjną przepony żebrowej i mięśni międzyżebrowych,

a nie zmienia wydolności przepony lędźwiowej u młodych zwierząt. Zwiększa też o 15% aktywność antyoksydacyjną peroksydazy glutationowej w przeponie żebrowej. Ponieważ produkcja wolnych rodników wzrasta podczas wysiłku, wydaje się, że bodźcem do wzrostu aktywności antyoksydacyjnej w przeponie żebrowej jest właśnie wzrost produkcji ROS [15]. Wynikiem wzrostu sprawności oksydacyjnej mięśni oddechowych jest redukcja zależności mięśni od zapasów glikogenu z powodu zwiększonej zdolności do metabolizowania tłuszczu.

Na podstawie literatury można stwierdzić, że aktywność fizyczna poprawia wydolność oksydacyjną mięśni w starszym wieku. Wysiłek fizyczny powoduje stymulację wszystkich typów włókien mięśniowych przepony [28] i wzrost potencjału oksydacyjnego we włóknach przepony typu I i IIa, przy braku zmian we włóknach IIb [27, 28]. Brak zmian pojemności oksydacyjnej przepony w wyniku treningu u starszych osobników, stwierdzany w niektórych badaniach, przypisuje się wzrostowi oporów w drogach oddechowych, spadkowi podatności płuc, co powoduje wzrost kosztu metabolicznego oddychania z wiekiem [27]. Występujący jednocześnie wzrost wyjściowego stężenia enzymów oksydacyjnych i antyoksydacyjnych jest najprawdopodobniej mechanizmem adaptacyjnym mięśni do zwiększonej pracy oddechowej [27] i nie pozwala na dalszy jego wzrost podczas wysiłku fizycznego.

Obok niewątpliwie pozytywnych efektów wysiłku fizycznego wiąże się on z ryzykiem wzrostu produkcji ROS i oksydacyjnego uszkodzenia mięśni z powodu zwiększenia metabolizmu tlenowego. Przedłużony wysiłek fizyczny starszych osobników, w porównaniu z młodymi, bardziej zwiększa produkcję oksydantów w mięśniach niż krótkotrwały wysiłek o tej samej intensywności [29]. Większy wysiłek może powodować również odczyn zapalny i zwiększać stres oksydacyjny. Jak wskazują wyniki badań, mimo dopasowania aktywności enzymów antyoksydacyjnych i zawartości zredukowanego glutationu, stare mięśnie są bardziej podatne na stres oksydacyjny wywołany wysiłkiem [29], na co wskazuje peroksydacja tłuszczów, oksydacja białek i uszkodzenie DNA. W związku z tym istotną jest kwestia dobrania specjalnego rodzaju treningu fizycznego dla osób w starszym wieku, który zapewni równowagę między produkcją ROS a utrzymaniem masy mięśniowej [30] i sprawności fizycznej. Ponieważ starzeniu się towarzyszy wzrost produkcji reaktywnych form tlenu i stresu oksydacyjnego, osoby w starszym wieku wymagają większego uzupełnienia substancji antyoksydacyjnych, w tym witamin, aby zwiększyć poziom zabezpieczenia przed peroksydacją tłuszczów wywołaną wysiłkiem [26].

Podsumowanie

Podczas starzenia się organizmu następują wieloczynnikowe zmiany w morfologicznych, metabolicznych i czynnościowych właściwościach mięśni szkieletowych, które mogą prowadzić do utraty masy ciała i możliwości poruszania się. Zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw zmian w mięśniach szkie-

letowych i wynikających ze zmniejszonej ruchliwości oraz właściwy wysiłek fizyczny mogą istotnie opóźnić lub zmniejszyć efekty starzenia się mięśni szkieletowych. Wgląd w regulację czynności mięśni ma też istotne znaczenie dla postępowania leczniczo-rehabilitacyjnego w chorobach układu oddechowego, które zawsze angażują pracę mięśni oddechowych.

Streszczenie

W artykule omówiono zmiany morfologiczne, biochemiczne i mechaniczne właściwości mięśni szkieletowych, z uwzględnieniem mięśni oddechowych, które towarzyszą starzeniu się organizmu. Zrozumienie mechanizmów starzenia się mięśni szkieletowych ma duże znaczenie dla profilaktyki i rehabilitacji ogólnego upośledzenia ruchowego, a także niewydolności oddechowej oraz poprawy jakości życia.

słowa kluczowe: starzenie się, mięśnie szkieletowe, mięśnie oddechowe, przepona, bilans oksydacyjno-redukcyjny

PIŚMIENNICTWO

- Doherty T.J.: *Invited review: Aging and sarcopenia*. J. Appl. Physiol. 2003; 95: 1717–1727.
- Fulle S., Protasi F., Di Tano G. i wsp. *The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing*. Exp. Gerontol. 2004; 39: 17–24.
- Lexell J.: *Evidence for nervous system degeneration with advancing age*. Nutr 1997; 127 (supl. 5): 1011S–1013S.
- Doherty T.J., Vandervoort A.A., Brown W.F.: *Effects of ageing on the motor unit: a brief review*. Can. J. Appl. Physiol. 1993; 18: 331–358.
- Erim Z., Beg M.F., Burke D.T., de Luca C.J.: *Effects of aging on motor-unit control properties*. J. Neurophysiol. 1999; 82: 2081–2091.
- Lexell J., Taylor C.C., Sjöström M.: *What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men*. J. Neurol. Sci. 1988; 84: 275–294.
- Prakash Y.S., Sieck G.C.: *Age-related remodeling of neuromuscular junctions on type-identified diaphragm fibers*. Muscle Nerve 1998; 21: 887–895.
- Janssen I., Heymsfield S.B., Wang Z.M., Ross R.: *Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr*. J. Appl. Physiol. 2000; 89: 81–88.
- Evans W.J.: *Effects of exercise on senescent muscle*. Clin. Orthop. 2002; supl. 403: 211–220.
- Mizuno M.: *Human respiratory muscles: fibre morphology and capillary supply*. Eur. Respir. J. 1991; 4: 587–601.
- Sieck G.C., Fournier M.: *Diaphragm motor unit recruitment during ventilatory and nonventilatory behaviors*. J. Appl. Physiol. 1989; 66: 2539–2545.
- Polkey M.I., Harris M.L., Hughes P.D. i wsp.: *The contractile properties of the elderly human diaphragm*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 1560–1564.
- Tolep K., Higgins N., Muza S., Criner G., Kelsen S.G.: *Comparison of diaphragm strength between healthy adult elderly and young men*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 677–682.
- Lawler J.M., Cline C.C., Hu Z., Coast J.R.: *Effect of oxidant challenge on contractile function of the aging rat diaphragm*. Am. J. Physiol. 1997; 272: E201–207.
- Powers S.K., Lawler J., Criswell D., Lieu F.K., Martin D.: *Aging and respiratory muscle metabolic plasticity: effects of endurance training*. J. Appl. Physiol. 1992; 72: 1068–1073.
- Oliven., Carmi N., Coleman R., Odeh M., Silbermann M.: *Age-related changes in upper airway muscles morphological and oxidative properties*. Exp. Gerontol. 2001; 36: 1673–1686.
- van Lunteren E., Vafaie H., Salomone R.J.: *Comparative effects of aging on pharyngeal and diaphragm muscles*. Respir. Physiol. 1995; 99: 113–125.
- Zhang Y.L., Kelsen S.G.: *Effects of aging on diaphragm contractile function in golden hamsters*. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 1396–1401.
- Baker K.K., Ramig L.O., Sapir S., Luschei E.S., Smith M.E.: *Control of vocal loudness in young and old adults*. J. Speech Lang. Hear. Res. 2001; 44: 297–305.
- Pastoris O., Boschi F., Verri M. i wsp. *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.
- Powers S.K., Lawler J., Criswell D., Dodd S., Silverman H.: *Age-related changes in enzyme activity in the rat diaphragm*. Respir. Physiol. 1991; 83: 1–9.
- Harman D.: *Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry*. J. Gerontol. 1956; 11: 298–300.
- Reid M.B.: *Invited Review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't*. J. Appl. Physiol. 2001; 90: 724–731.
- Fukagawa N.K.: *Aging: is oxidative stress a marker or is it causal?* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1999; 222: 293–298.
- Richmonds C.R., Boonyapisit K., Kusner L.L., Kaminski H.J.: *Nitric oxide synthase in aging rat skeletal muscle*. Mech. Ageing Dev. 1999; 109: 177–189.
- Meydani M., Evans W.J., Handelman G. i wsp. *Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults*. Am. J. Physiol. 1993; 264: R992–998.
- Powers S.K., Criswell D., Lieu F.K., Dodd S., Silverman H.: *Exercise-induced cellular alterations in the diaphragm*. Am. J. Physiol. 1992; 263: R1093–1098.
- Gosselin L.E., Betlach M., Vailas A.C., Thomas D.P.: *Training-induced alterations in young and senescent rat diaphragm muscle*. J. Appl. Physiol. 1992; 72: 1506–1511.
- Bejma J., Ji L.L.: *Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle*. J. Appl. Physiol. 1999; 87: 465–470.
- Ji L.L.: *Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress?* Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001; 928: 236–247.