

# Dobno uvjetovane promjene u skeletnoj muskulaturi

---

Maroević, Jan

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:791486>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jan Maroević

DOBNO UVJETOVANE PROMJENE U  
SKELETNOJ MUSKULATURI

Diplomski rad

Rijeka, 2016

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jan Maroević

DOBNO UVJETOVANE PROMJENE U  
SKELETNOJ MUSKULATURI

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

Mentor rada: Prof.dr.sc. Marina Nikolić,dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica, \_\_\_\_\_ literaturnih navoda.

## **Zahvala**

Htio bih se zahvaliti svojoj obitelji, posebice svojim roditeljima koji su mi bili podrška i oslonac tokom svih ovih godina. Također bih se zahvalio svojoj djevojci na podršci te prijateljima na nezaboravnim zajedničkim trenucima koje smo sakupili. Naravno, zahvaljujem se i svojoj mentorici prof.dr.sc. Marini Nikolić,dr. med. na svim savjetima te što mi je izašla u susret i omogućila pisanje ovog rada. Također se zahvaljujem Zavodu za anatomiju na pruženoj prilici i pomoći u pisanju ovog rada.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Skeletna muskulatura .....	1
2. SVRHA RADA .....	6
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	7
3.1. Starenje .....	7
3.2. Sarkopenija .....	8
3.3. Veličina i snaga mišićnog vlakna.....	9
3.4. Starenje miofilamenata .....	11
3.5. Infiltracija adipocitima.....	12
3.6. Mitohondrijska funkcija.....	13
3.7. Liječenje.....	15
3.7.1. Nefarmakološki pristup liječenju .....	15
3.7.2. Farmakološki pristup liječenju .....	17
4. RASPRAVA.....	19
5. ZAKLJUČCI .....	24
6. SAŽETAK.....	25
7. SUMMARY .....	26
8. POPIS SLIKA I IZVORA .....	27
9. LITERATURA .....	28
10. ŽIVOTOPIS .....	31

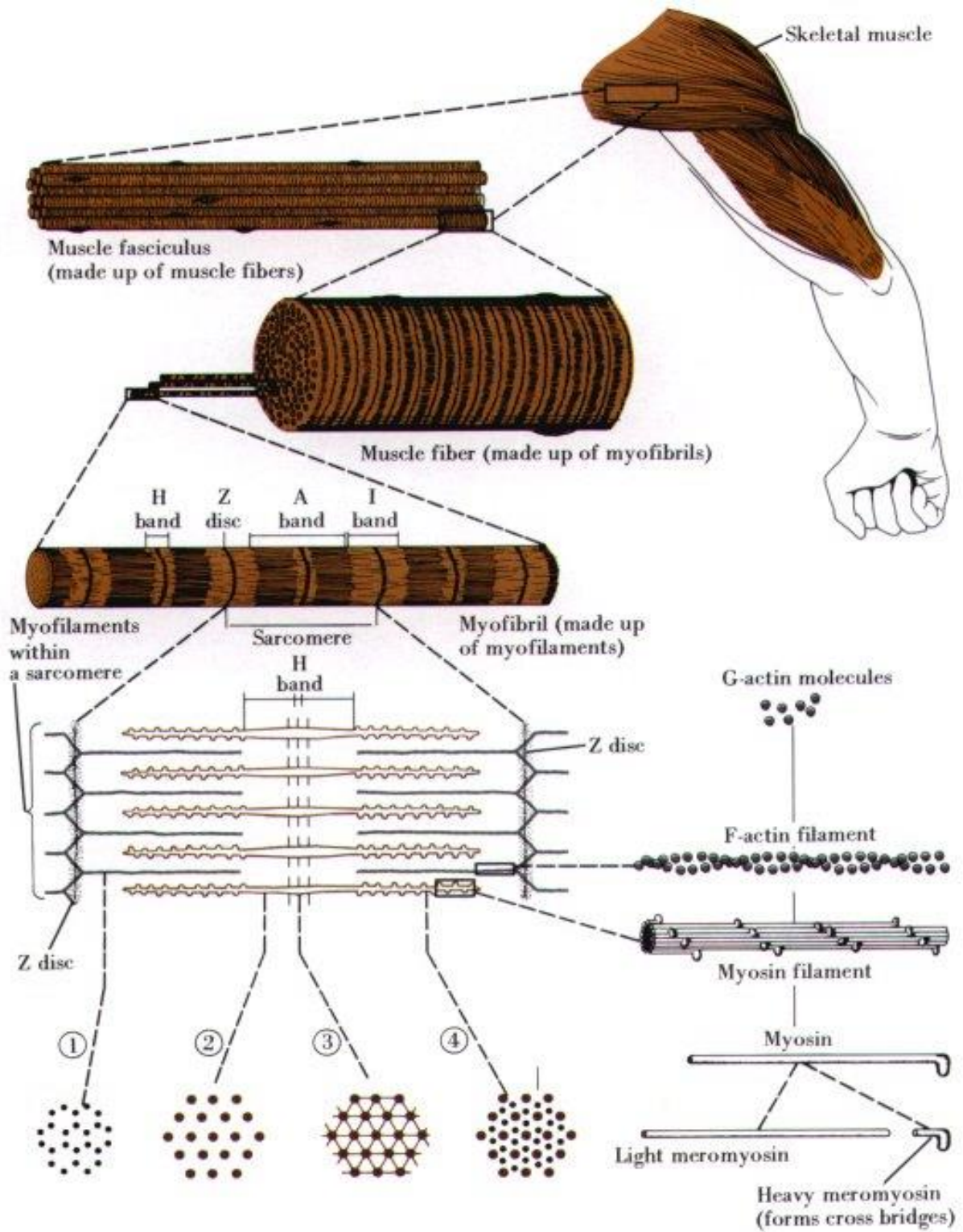
# 1. UVOD

Mišićni sustav je sustav građen od više od 600 mišića koji čine oko 40% tjelesne težine čovjeka te predstavljaju aktivni dio lokomotornog sustava. Mišići čine glavni aktivni pokretni aparat u organizmu. Građeni su od posebne vrste vlakana koja posjeduju izrazitu sposobnost kontrakcije i skraćivanja te zbog tih osobina utječu na oblik i izgled pojedinih dijelova tijela. Funkcionalno tkivo mišića kao organa je mišićno tkivo, a osnovu mišićnog tkiva predstavljaju mišićne stanice koje se embriološki razvijaju iz mezoderma. S obzirom na građu i funkciju razlikujemo tri vrste mišićnog tkiva: poprečnoprugasto mišićno tkivo, srčano mišićno tkivo i glatko mišićno tkivo.

## 1.1. Skeletna muskulatura

Skeletna muskulatura je građena od dugačkih mišićnih vlakana cilindričnog oblika, a samo mišićno vlakno je zapravo stanica s velikim brojem jezgri čiji broj varira ovisno o duljini samog vlakna. Na svakom kraju mišićnog vlakna nalazi se tetiva koja predstavlja spojnicu s kosti. Sva vlakna su međusobno paralelna te na poprečnom presjeku imaju kružan ili poligonalan izgled. Dužina vlakana također varira ovisno o veličini samog mišića, stoga jedno vlakno može doseći dužinu od čak 30 cm kod najduljih mišića. Svako se mišićno vlakno sastoji od četiri glavna dijela:

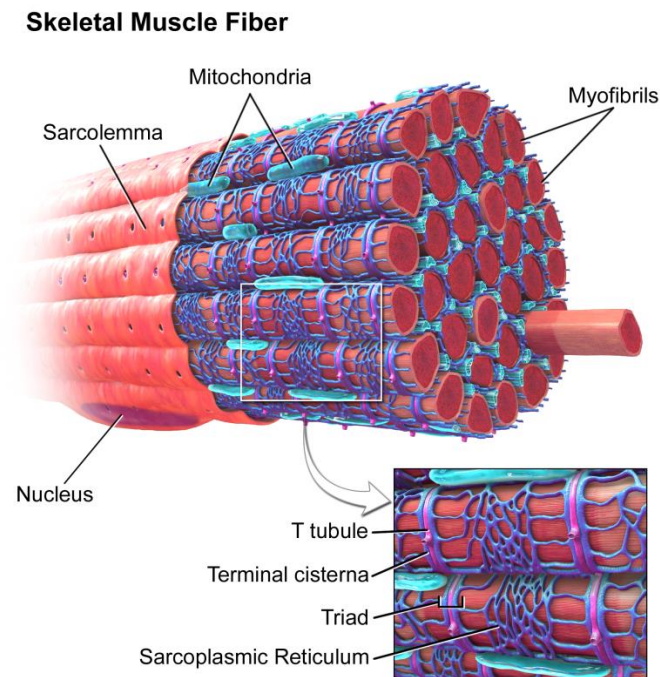
- sarkolema
- mišićna vlakanca
- sarkoplazma
- jezgra



**Slika 1.** Shematski prikaz građe skeletne muskulature te prikaz molekularne građe skeletne muskulature.



Sarkolema je zapravo stanična membrana koja se nalazi s vanjske strane mišićnog vlakna te ga u potpunosti obavija. Sastoji se od dva dijela, vanjskog odnosno bazalne membrane i unutrašnjeg odnosno plazmaleme. Na krajevima mišićnog vlakna dolazi do prelaska vlakana iz sarkoleme u kolagena vlakna tetive.

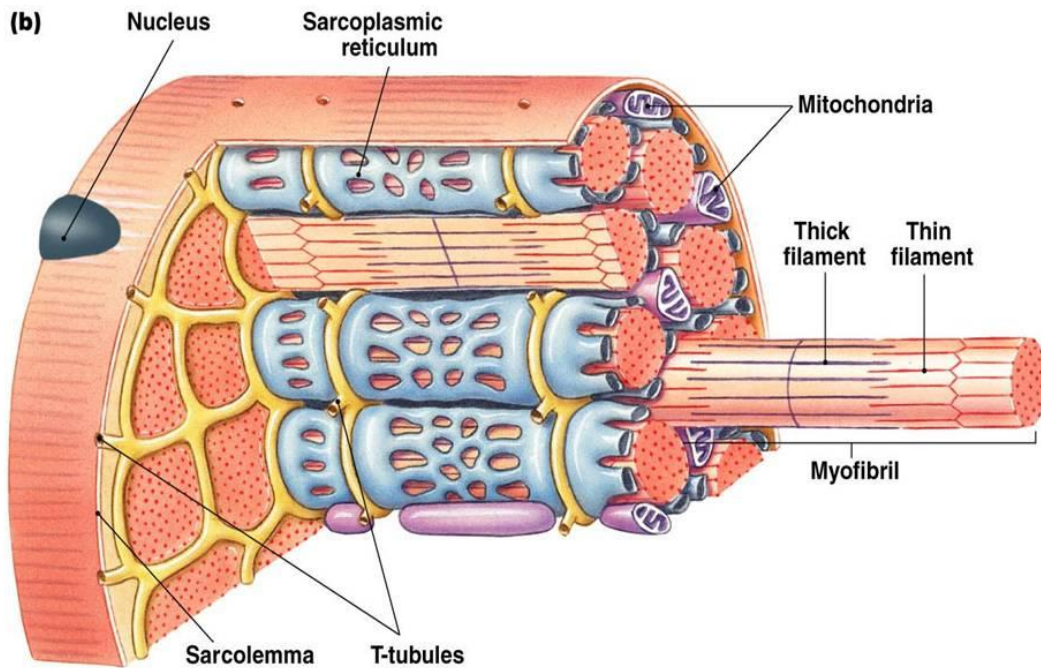


**Slika 2.** Shematski prikaz sarkoleme i mišićnih vlakanca (miofibrila)

Mišićna vlakanca, odnosno miofibrile, predstavljaju glavne kontraktilne dijelove mišićnog vlakna. Mišićno vlakance građeno je od dvije vrste pruga zbog kojih se skeletna muskulatura također naziva i poprečno prugasta muskulatura. Naime, gledajući pod svjetlosnim mikroskopom, dvije vrste pruga odaju dojam poprečne ispruganosti zbog izmjenjivanja svojih tamnih i svijetlih dijelova. Zbog različitog načina lomljenja svjetlosti tamne pruge se još nazivaju A- pruge, a svijetle pruge I- pruge. Mišićna vlakanca građena su

od dvije vrste molekula koje su ujedno odgovorne i za kontraktilnost samog mišića. Razlikujemo miozinske i aktinske niti. Miozinske niti su proteini građeni od velikog broja molekula miozina koji je građen od dva dijela, glave i repa. Aktinskih niti ima gotovo dvostruko više nego miozinskih te su građene od triju različitih bjelančevina, aktina, tropomiozina i troponina. Postoje dva osnovna tipa miofibrila, to su tip 1 i tip 2. Njihova podjela se temelji na fiziološkim značajkama oba tipa. Tip 1 miofibrila su vlakna koja sporo provode impulse, imaju sporije vrijeme kontrakcije te stvaraju manje snage od miofibrila tipa 2. Njihov metabolizam je aerobni te u sebi sadrže velike količine mitohondrija i lipida kako bi zadovoljili potrebnu količinu energije. Tip 2 miofibrila su vlakna koja brže provode impulse te stvaraju veću količinu snage. Njihov metabolizam je anaerobni te sadrže manje količine mitohondrija i lipida, no sadrže veće količine glikogena. U svakom mišiću nalaze se i tip 1 i tip 2 vlakna miofibrila, no u svakom mišiću razlikuje se količina vlakana ovisno o samoj funkciji mišića.<sup>1</sup>

Sarkoplazma predstavlja zapravo citoplazmu samog mišićnog vlakna. U sarkoplazmi se odvijaju svi procesi koji se odvijaju inače u citoplazmi, a tu uključujemo izmjenu tvari te razne enzimske reakcije pomoću kojih nastaje energija potrebna za nastanak mišićne kontrakcije. Unutar sarkoplazme nalazi se sarkoplazmatski retikulum koji predstavlja endoplazmatski retikulum mišićnog vlakna. On je pomoću T tubula, odnosno sustava cjevčica, povezan sa staničnom membranom. Sarkoplazmatski retikulum je zapravo niz membrana i cjevčica koje međusobno anastomoziraju i tvore kompleksne spojeve unutar same sarkoplazme. Funkcija mu je raznolika, no kao glavna uloga mu se navodi koncentriranje iona kalcija koji se otpušta tijekom prolaska akcijskog potencijala, čime nastaje proces mišićne kontrakcije. U sarkoplazmi se nalaze i mitohondriji kojima je glavna uloga uspostava i održavanje energije stanice uz pomoć glikogena, masti te raznih iona koji se koncentriraju u mitohondrijima.



**Slika 3.** Shematski prikaz sarkoplazmatskog retikuluma, T tubula, mitohondrija, sarkoleme, miofibrila te jezgre.

Jezgre skeletne muskulature su ovalne te su karakteristično postavljene u smjeru najdulje osi vlakna i smještene su periferno, što je ujedno i jedna od glavnih karakteristika skeletne muskulature prilikom njenog prikazivanja svjetlosnim mikroskopom.<sup>2</sup>

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je usmjeriti pozornost na sakorpeniju kao bolest koja prvenstveno zahvaća stariju populaciju. Naime, smatram kako sarkopenija nije dovoljno istražena te sam pregledom literature uvidio kako ne postoji dovoljan broj radova koji se konkretno dotiču sarkopenije. Također, radovi koji obrađuju sarkopeniju ostavljaju mnogo slobodnog prostora za daljnja istraživanja jer veliki dio patofiziološkog mehanizma, a i načina liječenja i prevencije, nije istražen. Svrha ovog rada je također skretanje pažnje na stariju populaciju jer postoji sve veći broj osoba starije životne dobi te se uz njih veže niz komorbiditeta i zbog toga te osobe predstavljaju veliki javnozdravstveni problem. Daljnjim istraživanjima na ovom području, odnosno području starenja ne samo skeletne muskulature već starenju općenito, smatram kako se može postići značajno smanjenje komorbiditeta koje starije osobe nose sa sobom. Starenje skeletne muskulature je stanje koje nosi sa sobom brojne životne poteškoće, a konačni cilj ovog rada je pokazati kako to ne mora biti tako. Naime, uz daljnja istraživanja i razvoj tehnologije sigurno se može ući u srž sarkopenije kao bolesti, te se adekvatnije pristupiti razvoju programa prevencije i terapije. Konačno, kao zadnji, ali možda najbitniji, cilj ovog rada htio bih navesti uspostavljanje kvalitetnog odnosa sa starijim osobama. Velik broj liječnika, ali i ostale populacije, značajno zanemaruje starije osobe i njihove probleme te smatram kako bi posebice doktori trebali imati dovoljno volje i želje za rješavanje problema koji opterećuju starije ljude. Također smatram kako bi se trebalo dodatno aktivirati u području istraživanja, ne samo sarkopenije kao izolirane bolesti starije populacije, nego i ostalih bolesti koje se prvenstveno javljaju u starijoj životnoj dobi.

## 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

### 3.1. Starenje

Starenje se prvenstveno povezuje s promjenama u strukturi tijela. Struktura tijela se mijenja na način da dolazi do povećanja količine masnog tkiva, a smanjenja količine mišićnog tkiva i koštanog tkiva. Te promjene, zajedno s promjenama u središnjem živčanom sustavu u vidu slabljenja kognitivne funkcije, slabljenja sluha i vida, poremećaja spavanja i depresije, vode prema povećanju rizika nemogućnosti vođenja samostalnog života i nesposobnosti za obavljanje svakodnevnih funkcija.

Starenje postaje sve važnija tema znanstvenih istraživanja zbog toga što se u zadnjih nekoliko desetljeća značajno povećao životni vijek ljudi, te sukladno tome i broj starijih žena i muškaraca. Očekuje se da će se do 2050. godine udvostručiti broj ljudi starijih od 60 godina te će se povećati s 11% na 22%. Broj starijih od 60 godina iznositi će 2 milijarde dok će broj osoba starijih od 80 godina iznositi oko 400 milijuna. Ovo povećanje broja osoba starije životne dobi pripisuje se produljenju životnog vijeka. Taj broj svakako zabrinjava zbog toga što je starija populacija znatno više povezana s razvojem kroničnih bolesti i komplikacija, ali se isto tako suočava s različitim poteškoćama. Primjerice slabije čuju i vide, smanjuje im se kognitivna funkcija, otežano se kreću zbog poteškoća s muskuloskeletnim sustavom i zbog sarkopenije postaju društveno neaktivni... Smanjena mišićna snaga u starijih je glavni razlog povećane prevalencije razvoja raznih nemogućnosti. Zbog visoke životne dobi i smanjene fizičke aktivnosti smanjuje im se mogućnost sigurnog hoda a povećava mogućnost padova i ozljeda. Zbog svega navedenog očekuje se da će se broj starijih osoba kojima je potrebna njega i skrb učetverostručiti do 2050. godine.<sup>3,4</sup>

## 3.2. Sarkopenija

Sarkopenija dolazi od grčke riječi "*sarx*" što znači tkivo i od riječi "*penia*" što znači gubitak. Prvi puta sarkopeniju spominje Irwin Rosenberg kako bi opisao dobno uvjetovane promjene u vidu gubitka mišićne mase. Od tada sarkopenija se definira kao sindrom progresivnog i generaliziranog gubitka mase i snage skeletnih mišića, što je uvjetovano dobnim promjenama, te dovodi do povećanog rizika od nastanka fizičkih nesposobnosti, loše kvalitete života i smrti. Sarkopenija kao bolest spada u gerijatrijske sindrome. Gerijatrijski sindromi obuhvaćaju skup simptoma koji se javljaju u starijoj dobi te kao takvi predstavljaju izrazit teret za društvo. Gerijatrijski sindromi predstavljaju niz stanja koja su u međusobnoj interakciji te u kombinaciji sa starijom životnom dobi i dovode do pojave simptoma na različitim organskim sustavima. Uz sarkopeniju neki od gerijatrijskih sindroma su demencija, inkontinencija, delirij i drugi.

Kriteriji za dijagnozu se temelje na postojanju glavnog kriterija, a to je niska mišićna masa, te postojanju još jednog kriterija koji uključuju nisku mišićnu snagu ili niske fizičke mogućnosti. Pri dijagnozi je bitno korištenje više kriterija jer je korištenje samo jednog kriterija nedostatno za postavljanje dijagnoze sarkopenije te može doći do postavljanja krive dijagnoze i, posljedično, nepravilnog liječenja.<sup>5</sup>

Prevalencija sarkopenije u starijoj populaciji varira između 4% i 27% ovisno o spolu ispitanika i državi u kojoj žive. U konačnim rezultatima dokazano je da muškarci gube više mišićne mase u odnosu na žene, posebice u mišićima donjih udova. Bitno je napomenuti da sarkopenija ne mora zahvatiti svaku stariju osobu. Samo objašnjenje zbog čega neke starije osobe ne pate od sarkopenije, a neke pate nije potpuno jasno. No, dokazano je da fizička aktivnost kroz život, u mlađim i starijim godinama ima protektivni učinak.<sup>3</sup>

U svibnju 2015.godine Martinez i sur. su napravili križnu studiju kojom su obuhvatili 110 hospitaliziranih pacijenata starije dobi. Cilj istraživanja bio je dokazati učestalost sarkopenije i povezanih faktora među hospitaliziranim pacijentima starije životne dobi. Kriteriji koji su morali biti zadovoljeni kako bi pacijent sudjelovao u istraživanju su uključivali životnu dob veću od 60 godina, vrijeme hospitalizacije između 1 i 5 dana, pacijenti su morali biti u mogućnosti hodati te imati liječničku dozvolu za hodanje, te je zadnja stavka bila da nisu uzimali vazoaktivne i inotropne lijekove. Kriterij bitan za dijagnozu bio je određen kombinacijom smanjenja mišićne mase i smanjenja mišićne snage. Rezultati su pokazali da je od 110 pacijenata koji su bili uključeni učestalost sarkopenije iznosila 21.8%, od kojih je 10% bilo teškog oblika. Prevladavali su pacijenti koji su imali određen klinički profil, kao što su srčane bolesti, upale pluća te infekcije kože. Rizični faktori povezani uz sarkopeniju bili su dob, klinički profil po prijemu te pušenje. Ovim istraživanjem je dokazano da je učestalost sarkopenije visoka (svaki peti pacijent je obolio) te da se adekvatnim preventivnim mjerama treba boriti protiv nastanka sarkopenije uopće.<sup>6</sup>

### **3.3. Veličina i snaga mišićnog vlakna**

Konačna i normalna veličina mišićnog vlakna dostignuta je između 12 i 15 godine. Potpuno razvijena vlakna tipa 1 i tipa 2 su veća u muškaraca nego u žena. U muškaraca su mišićna vlakna tipa 2 obično veća nego mišićna vlakna tipa 1, dok je kod žena obrnuto.

Smanjenje mišićne mase koje je najizraženije na donjim udovima, praćeno je sa smanjenjem od 30- 40% u broju mišićnih vlakana između drugog i osmog desetljeća života. Kako bi utvrdili gubitak mišićne mase i mehanizme koji stoje iza tog gubitka William J. Evans i sur. su proveli istraživanje o tipu vlakna i samoj građi vlakana. Dokazano je da su mišići udova u starijih muškaraca i žena 25-35% manji te da imaju značajno veću količinu

masnog i vezivnog tkiva nego mišići udova mlađih ljudi. Usporedbom biopsija mišića u mlađih i starijih pojedinaca utvrđeno je da su mišićna vlakna tipa 2 mnogo više zahvaćena starosnim promjenama nego vlakna tipa 1. Konačno je zaključeno da dolazi do postupnog gubitka u veličini i volumenu mišića te da dolazi do povećane količine nakupljanja masnog i vezivnog tkiva u mišićima. Atrofija koja nastaje rezultat je i smanjenja broja, ali i smanjenja veličine mišićnih vlakana, poglavito vlakana tipa 2.<sup>7</sup>

Daljnja istraživanja dokazuju da bi apoptoza mogla igrati bitnu ulogu u procesu gubitka mišićne mase. Dirks i sur. su proveli istraživanje na štakorima starim 6 mjeseci i 24 mjeseca. Dokazana je 50% veća aktivnost apoptoze u starijih štakora nego u mlađih. Nadalje dokazana je značajna povezanost citosolnog citokroma c i aktivnosti kaspaze 3 koji su također apoptotički enzimi. Zaključno, može se reći da apoptoza ne prevladava u procesu gubitka mišićne mase, no svakako igra jednu od uloga u samom procesu starenja i svakako je jedan od mehanizama nastanka sarkopenije.<sup>8</sup>

Bitnu ulogu u gubitku mišićne snage tijekom starenja može imati smanjenje intrinzične sposobnosti stvaranja snage. Russ i sur. su dokazali da postoji gubitak intrinzične sposobnosti stvaranja snage od 34% kod starijih osoba. Uzrok smanjenja intrinzične snage se nalazi u sarkoplazmatskom retikulumu i sposobnosti otpuštanja kalcija. Kod starijih osoba brza faza otpuštanja kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma koja je najodgovornija za nastanak intrinzične snage je bila smanjena te taj podatak govori u prilog mogućem sudjelovanju sarkoplazmatskog retikuluma i kalcija u patofiziologiji nastanka sarkopenije.<sup>9</sup>



### 3.4. Starenje miofilamenata

Smatra se da sve veću ulogu u nastanku sarkopenije imaju dobno uvjetovane promjene u miofilamentima, točnije u smanjenju koncentraciji miozina. D'Antona i sur. su proveli istraživanje u kojem su imali tri skupine ispitanika. Mlade pojedince koji su bili kontrolna skupina, starije pojedince te starije pojedince koji su imobilizirani. Istraživanjem je dokazana snižena koncentracija miozina kod starijih pojedinaca, a posebice kod starijih pojedinaca koji su imobilizirani u odnosu na kontrolnu skupinu mladih pojedinaca. Također je dokazana linearna povezanost između gubitka snage i smanjenja koncentracije miozina. Studijom je dokazano da starenjem i mogućom imobilizacijom dolazi do smanjenja mišićne snage koja se očituje mišićnom slabošću, no da ta slabost nije nužno uzrokovana kvantitativnim mehanizmima, primjerice gubitkom mišićne mase, nego može biti uzrokovana i kvalitativnim mehanizmima, primjerice gubitkom intrinzične sposobnosti mišića da razvije dovoljnu količinu snage ili smanjenjem koncentracije miozina koji potom ponovno utječe na smanjenje mišićne snage. Starenjem također dolazi do smanjenja postotka čvrstih veza koje omogućuju interakciju između aktina i miozina. Očekivano, najlošije rezultate u istraživanju su ostvarili stariji imobilizirani pacijenti jer starija životna dob i imobilizacija imaju sinergističko djelovanje na smanjenje koncentracije miozina u pojedinom mišićnom vlaknu. U podlozi smanjenja koncentracije miozina također može biti genska transkripcija s poremećajem u genu miostatinu i/ili smanjenje u procesu translacije i sinteze proteina što dovodi do smanjene količine miozina po jednom mišićnom vlaknu.<sup>10</sup>

Istraživanja su vršena i na nižim razinama od samog miozina, konkretnije na aktivnosti miozinske ATPaze. Istraživanje je vršeno na štakorima i to ponovno na dvije skupine, mlađim i starijim štakorima. Biopirana vlakna mišića su testirana na količinu snage te na količinu aktivnosti miozinske ATPaze u ovisnosti o koncentraciji kalcijevih iona. Maksimalna stvorena snaga je bila otprilike 20% manja u starijih životinja nego u mlađim, dok

se aktivnost miozinske ATPaze nije razlikovala kod starijih životinja u odnosu na mlađe. Također je u istraživanju izračunata stopa disocijacije miozinskih niti od aktinskih niti te je dobiven rezultat koji pokazuje da je stopa 30% veća kod starijih životinja nego kod mlađih te ukazuje na to da je manja snaga stvorena od strane mišićnih vlakana starijih životinja rezultat većeg protoka miozina iz stanja čvrstog vezivanja s aktinom u stanje slabog vezivanja tijekom kontrakcije mišića.<sup>11</sup>

U starijih ljudi mogu se javiti i drugi problemi koji nisu isključivo vezani za gubitak mišićne mase, a također su vezani za miofilamente. Primjerice povećana vjerojatnost trenutne ukočenosti odnosno smanjene pokretljivosti i elastičnosti mišića. Pojava ukočenosti može se uočiti na razini cijelog mišića, ali isto tako i na razini miofilamenata. Starenje dovodi do promjena i u elastičnosti vlakana i u snazi kontraktilnosti u vlaknima tipa 1 i tipa 2.<sup>12</sup>

### **3.5. Infiltracija adipocitima**

Starenje je povezano s povećanjem količine masnog tkiva u cijelom tijelu. Sukladno tome dolazi do povećanja masnog tkiva unutar mišića, a tako i u okolnim područjima mišića. Zbog povećanog nakupljanja masnog tkiva dolazi do smanjenja ukupne mišićne snage što pogoduje razvoju sarkopenije. Naime, izračunavanjem koeficijenta slabljenja koji je određen kompjuteriziranom tomografijom dolazi se do mjera koje su izravno povezane sa sastavom mišića te njegovom gustoćom. Niže vrijednosti koeficijenta slabljenja govore u prilog povećanoj infiltraciji masnog tkiva u mišić.<sup>13</sup>

Goodpaster i sur. su proveli istraživanje na skupini ljudi koja je uključivala mršave dobrovoljce, pretilo osobe koje nisu bolovale od dijabetesa tipa 2 te pretilo dobrovoljce koji boluju od dijabetesa tipa 2. Istraživanje je pokazalo da mršavi dobrovoljci imaju znatno više vrijednosti koeficijenta slabljenja od pretilih osoba koje ne boluju od dijabetesa tipa 2 i

odpretilih osoba koje boluju od dijabetesa tipa 2. Rezultati govore u prilog povećanoj infiltraciji mišića s masnim tkivom kod pretilih osoba te kod pretilih osoba koje boluju od dijabetesa tipa 2. Također je zaključeno da je slabljenje skeletne muskulature izravno povezano s koeficijentom slabljenja odnosno da niži koeficijent slabljenja govori u prilog povećanoj infiltraciji masnim tkivom i povećanoj slabosti skeletne muskulature.<sup>14</sup>

Jedan od mogućih mehanizama koji bi mogao objasniti način na koji masne stanice utječu na slabljenje skeletne muskulature je povećanje razine tumorskog nekroza faktora alfa (TNF- $\alpha$ ). Naime, dokazano je da respiratorni mišići i skeletni mišići udova postaju slabiji kod sepse, kongestivnog zatajenja srca i mnogih drugih upalnih stanja. U većini upalnih stanja dolazi do povećane ekspresije tumorskog nekroza faktora alfa (TNF- $\alpha$ ) koji je citokin koji stimulira gubitak mišićne mase, te također može inducirati kontraktilnu disfunkciju bez otvorenog kataboličkog puta. Način na koji tumorski nekroza faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) djeluje je da izrazito smanjuje kontraktilnost samog mišića te umanjuje odgovor mišićnih miofilamenata na aktivaciju kalcijem.<sup>15</sup>

### **3.6. Mitohondrijska funkcija**

Još jedan potencijalni uzrok sarkopenije se krije u gubitku sastava i funkcije mitohondrija. Naime, nije bilo moguće razlučiti dovodi li do gubitka sastava mitohondrija samo starenje kao dio života ili pak nedostatak fizičke aktivnosti u starijoj životnoj dobi. Stoga je provedeno istraživanje koje je uključivalo veliku skupinu osoba starije životne dobi te kontrolnu skupinu starijih pojedinaca koji su fizički aktivni te onih koji žive sjedilačkim načinom života. Rezultati su pokazali da skupina pojedinaca koja se bavi fizičkom aktivnosti ima veću gustoću sastava mitohondrija koja je izravno povezana s ponovnom pohranom kisika u stanicama, ali isto tako je dokazano da osobe sa smanjenom tjelesnom aktivnošću, uz

neki blagi program treninga, mogu dostići ciljanu vrijednost gustoće sastava mitohondrija. Stoga je zaključeno da samo starenje nije izravan uzrok gubitka funkcije i smanjenja sastava mitohondrija. Osim toga, zaključeno je da blagi aerobni trening, čak i u starijoj životnoj dobi može spriječiti gubitak sastava i funkcije mitohondrija i može pozitivno djelovati na smanjenje komorbiditeta vezanih uz starenje skeletne muskulature. Naposljetku, zaključeno je i da poboljšanje funkcije mitohondrija ovisi isključivo o samom sastavu mitohondrija.<sup>16</sup>

Mitohondrij je organel koji odgovara na brojne intrinzične i ekstrinzične podražaje. Primjerice, neke od intrinzičnih mitohondrijskih funkcija su mitohondrijska respiracija te emisija reaktivnih kisikovih radikala. Intrinzična funkcija mitohondrija može biti promijenjena pod utjecajem starenja skeletne muskulature. Ovdje se ponovno ističe bitna uloga fizičke aktivnosti koja dolazi do izražaja zbog toga što osobe koje su održavale određenu razinu fizičke aktivnosti tokom starosti održavaju normalnu intrinzičnu funkciju mitohondrija, konkretno mitohondrijske respiracije i emisije kisikovih radikala. No, povećanje propusnosti membrane mitohondrija nije moguće zaustaviti čak niti kod osoba koje se bave fizičkom aktivnosti.<sup>17</sup>

Navode se dva moguća mehanizma koja dovode do nastanka intrinzičnih promjena:

- Nakupljanje oštećenog genoma mitohondrija koje dovodi do nepravilne sinteze mitohondrija ili do sinteze mitohondrija s nepravilnom funkcijom,
- Poremećaj u sustavu zamjene i ukljanjanja nepravilnih mitohondrija, što ponovno dovodi do nakupljanja oštećenog mitohondrija i njegove nepravilne funkcije.

Mehanizmi koji su vrlo vjerojatno uključeni u proces starenja i gubitka mišićne snage su povezani s mutacijama u mitohondrijskoj DNA, mitohondrijskom disfunkcijom te aktivacijom apoptoze mitohondrija. Točkaste mutacije i delecije mitohondrijske DNA nakupljaju se tijekom godina te se povezuju sa značajnom disfunkcijom tkiva u kojem se

nalaze. Pretpostavlja se da jednu od ključnih uloga u patogenezi sarkopenije imaju mutacije mitohondrijske DNA koje vode do disfunkcije mitohondrija i, u nekim slučajevima, do apoptoze. Također se navodi bitna uloga nakupljanja mutacija mitohondrijske DNA u vidu povećanja količine proizvodnje slobodnih mitohondrijskih kisikovih radikala i povećanja oksidativnog stresa, što u konačnici dovodi do oštećenja tkiva i starenja.<sup>18</sup>

Uz ove intrinzične promjene, postoje ekstrinzične promjene koje mogu utjecati na aktivnost mitohondrija u starijoj životnoj dobi. Kao jedan od najbitnijih ekstrinzičnih čimbenika navodi se oksidativni stres koji se povećava tokom starenja mišićne mase te negativno utječe na funkciju mitohondrija. Naposljetku, bitno je naglasiti da tijekom starenja mišićne mase dolazi do nakupljanja denerviranih miofibrila koji također uz sam proces atrofije mišića vode slabljenju skeletne mišićne mase.<sup>17</sup>

### **3.7. Liječenje**

Liječenje sarkopenije još uvijek predstavlja veliki izazov. Naime, konačan i definitivni lijek za sarkopeniju ne postoji. Kod liječenja sarkopenije najčešće se koriste dvije kombinacije liječenja odnosno prevencije, nefarmakološki i farmakološki pristup liječenju.

#### ***3.7.1. Nefarmakološki pristup liječenju***

Fizička aktivnost se odnosi na kretanje tijela koje je uzrokovano kontrakcijama skeletnih mišića te dovodi do povećane potrošnje energije. Istraživanjima je dokazano da osobe koje su manje fizički aktivne imaju manju mišićnu masu i snagu te imaju povećan rizik od razvoja sarkopenije.

Kod nefarmakološkog pristupa liječenju razlikujemo dva tipa treninga, to su aerobni trening i otporni tip treninga. Kod aerobnog treninga velike skupine mišića se ritmično kreću kroz određeno dulje vrijeme, dok otporni tip treninga uključuje rad mišića kao odgovor na nekakvu silu ili uteg. Aerobni trening i otporni tip treninga su pokazali znatno pozitivne rezultate kod smanjenja gubitka mišićne mase i snage tijekom starenja.

Već je dugo vremena poznato da aerobni trening (plivanje, trčanje i hodanje) pospješuje rad kardiovaskularnog sustava i mišićnog sustava. Sam aerobni trening neće mišić voditi u hipertrofiju, no utjecat će na druge segmente mišića. Primjerice, mitohondrijski volumen i enzimska aktivnost biti će povećane nakon aerobnog treninga te će također sam aerobni trening utjecati na smanjenje količine masnog tkiva što je vrlo bitno u patogenezi nastanka sakorpenije.<sup>19</sup>

Za razliku od aerobnog treninga, otporni tip treninga više utječe na nakupljanje mišićne mase i snage te na taj način sprječava razvoj sarkopenije. Frontera i sur. su napravili istraživanje na dvanaest dobrovoljaca starije životne dobi (između 60 i 72 godine). Istraživanje se baziralo na programu treninga snage kroz dvanaest tjedana te su se usmjerili na fleksorne i ekstenzorne mišiće koljenog zgloba. Ispitanici su podvrgnuti testiranju prije samog programa treninga, nakon šest tjedana i nakon dvanaest tjedana. Nakon dvanaest tjedana visoko intenzitetnog otpornog treninga zabilježen je porast mišićne snage za više od 100%. Također, kod ispitanika je primijećena znatna mišićna hipertrofija i povećanje u količini proteina u miofibrilima mišića.<sup>20</sup>

Sljedeći tip preventivnog i terapijskog treninga je progresivni otporni tip treninga koji je zapravo najčešće korišteni otporni tip treninga kod starijih ljudi. Progresivni otporni tip treninga se bazira na vježbama u kojima se mišići aktiviraju kao odgovor na neku vanjsku silu koja se periodično povećava tokom treninga. Cilj treninga je povećati mišićnu snagu kod

starijih osoba. Istraživanja su pokazala da provođenje programa progresivnog tipa otpornog treninga dva do tri puta tjedno utječe pozitivno na psihičke funkcije, brzinu hoda, vrijeme potrebno za ustajanje s kreveta, te također ima pozitivan utjecaj na ravnotežu općenito.<sup>21</sup>

Velik broj istraživanja o otpornim tipovima treninga govori u prilog tome da se takav tip treninga mora provoditi u visokom intenzitetu kako bi došlo do vidljivih rezultata što se tiče poboljšanja mišićne snage. No, Vincent i sur. su napravili istraživanje u kojem su obuhvatili 62 muškaraca i žena u godinama od 60 do 83 te su ih izložili šestomjesečnom programu otpornog tipa treninga. Dio ispitanika je određen kao kontrolna skupina, dio ih je odrađivao otporni tip treninga po visokom intenzitetu, a dio po niskom intenzitetu. Rezultati istraživanja su pokazali da se vide značajna i slična poboljšanja u mišićnoj snazi i izdržljivosti kod oba tipa otpornog treninga.<sup>22</sup>

### ***3.7.2. Farmakološki pristup liječenju***

Testosteron je prvi od mogućih farmakoloških supstanci koje se koriste u liječenju sarkopenije. Naime, tijekom sarkopenije dolazi do smanjenja razine spolnih hormona u tijelu stoga se korištenje testosterona kod starijih muškaraca uzelo u obzir kao jedna od mogućnosti održavanja mišićne mase i snage. Testosteron je steroidni hormon koji utječe na razvoj sekundarnih spolnih karakteristika u muškaraca, uključujući i rast mišića. Istraživanjima je dokazano da postoji razlika u aplikaciji fiziološke i suprafiziološke primjene testosterona. Korištenje fiziološke razine testosterona nije povećalo funkcionalnu snagu ispitanika, stoga se u mnogim istraživanjima razmatra primjena suprafiziološke količine testosterona koja bi mogla poboljšati mišićnu snagu ispitanika. No primjena testosterona nosi sa sobom niz komplikacija kao što su agresivno ponašanje, trombotske komplikacije, edemi, ginekomastija i povećan rizik od raka prostate.<sup>23</sup>

Sljedeći u nizu farmakoloških supstanci je hormon rasta. Korištenje hormona rasta u terapiji sarkopenije je logično jer sama serumska razina hormona rasta pada protekom godina, a hormon rasta igra bitnu ulogu u velikom broju fizioloških procesa. Sama primjena hormona rasta pospješuje stanje starijeg pacijenta u vidu povećanja mišićne mase, smanjenja količine masnog tkiva i smanjenje razine demineralizacije kostiju, no ne djeluje na povećanje snage mišića što je možda najbitnija karika u sarkopeniji. Kao i testosteron, hormon rasta ima negativne nuspojave koje se očituju u obliku sindroma karpalnog tunela, perifernih edema, artralgija, intolerancije glukoze i kasnije dijabetesa.<sup>24</sup>

Dehidroepiandrosteron predstavlja dodatak prehrani te je, za razliku od testosterona, hormonalni prekursor koji se pretvara u spolne hormone. Korištenjem dehidroepiandrosterona potencijalno bi se mogle izbjeći nuspojave vezane uz korištenje testosterona s obzirom da dehidroepiandrosteron predstavlja prekursor testosterona. Korištenje dehidroepiandrosterona rezultiralo je povećanjem gustoće kostiju, razine testosterona i estradiola, no nije dovelo do povećanja mišićne mase, snage ili funkcije. Stoga dehidroepiandrosteron ima pozitivno djelovanje na starenje i smanjuje komorbiditete vezane za starost, no nema izravan utjecaj u liječenju sarkopenije.<sup>25</sup>

Najnovije mogućnosti i još relativno neistražena područja uključuju korištenje regulacije miostatina u liječenju sarkopenije. Naime, miostatin je ključni protein u regulaciji mišićnog rasta što bi značilo da, kada je miostatin inhibiran, dolazi do hipertrofije mišića. Korištenje regulacije miostatina ima budućnost u liječenju ne samo sarkopenije već i ostalih mišićnih patologija kao što su mišićne distrofije. Istraživanja su pokazala da je dio gubitka mišićne mase kod starijih osobauzrokovan povećanjem koncentracije miostatina u mišićima. Kod liječenja regulacijom miostatina potrebna su daljnja istraživanja, no to područje obećava u pogledu konkretne terapije sarkopenije i ostalih mišićnih patologija.<sup>26</sup>



## 4. RASPRAVA

Starenje, kao proces kroz koji svi ljudi prolaze, u zadnjih desetak godina postaje sve veći javnozdravstveni problem. Naime, zbog izrazitog napretka medicine te zbog smanjenja nataliteta, u većini svijeta dolazi do povećanja broja starije populacije. Brojke pokazuju da broj starijih osoba kroz godine sve više raste te se može reći kako starija populacije postaje jedna od interesnih skupina sve većem broju liječnika, te se sve više istraživanja provodi u svrhu poboljšanja života starijih osoba. Osobe u starijoj životnoj dobi same po sebi predstavljaju određen javnozdravstveni problem, no razvojem dodatnih poteškoća taj problem se produbljuje, pa postaju sve veći teret za društvo i zajednicu. Daljnjim razvojem medicine potrebno je starijim osobama što više olakšati život, te je ulaganjem u razna istraživanja potrebno razviti nove tehnike liječenja, a i same prevencije razvoja različitih kroničnih bolesti, u slučaju ovog rada, sarkopenije.

Sarkopenija u doslovnom prijevodu riječi s grčkog znači gubitak tkiva te je kao takva opisana mnogo puta kroz povijest. Prava definicija sarkopenije obuhvaća gubitak mišićne mase kao glavnog kriterija za dijagnozu. Uz glavni kriterij mora postojati dodatni kriterij kao što je gubitak mišićne snage kako ne bi došlo do pogrešnog postavljanja dijagnoze sarkopenije. Sarkopenija je svakako bolest starije populacije te kao takva uzrokuje dodatne probleme starijim osobama. Istraživanja su pokazala da od sarkopenije oboli između 11% i 27% starije populacije, a sama prevalencija varira ovisno o području u kojem se ispituje. Također, istraživanjima je dokazano kako neće svaka starija osoba oboljeti od sarkopenije, no uočen je obrazac na temelju kojeg je zaključeno da sarkopenija češće zahvaća muškarce nego žene i da su češće zahvaćeni donji udovi što pacijentima dodatno otežava kretanje i svakodnevni život. Samo liječenje sarkopenije, što ćemo kasnije kroz tekst vidjeti, nije potpuno definirano, no stručnjaci se slažu oko toga da fizička aktivnost u mlađoj, a posebice u starijoj životnoj dobi može služiti kao mjera prevencije u razvoju sarkopenije. Godine 2015.

vršeno je istraživanje na hospitaliziranim pacijentima te je analizom rezultata utvrđeno da je stopa pojavnosti sarkopenije među hospitaliziranim pacijentima bila 21.8%, što je zapravo svaki peti pacijent. No, možda je bitnije za istaknuti činjenica da je najveći broj tih pacijenata imao brojne komorbiditete kao što su srčane ili plućne bolesti, stoga su se ti bolesnici već prije oboljevanja od sarkopenije manje kretali, a stavka koja je najbitnija za prevenciju sarkopenije je tjelesna aktivnost.

Sama patogeneza nastanka sarkopenije i dan danas nije u potpunosti jasna te se i dalje provode istraživanja koja će dati nove rezultate i uvide u patogenezu sarkopenije. Kada govorimo o mogućnostima nastanka sarkopenije zapravo govorimo o poremećaju na svim razinama mišića, krenuvši od veličine i starenja mišićnog vlakna pa sve do mikroskopskih struktura unutar mišića, kao što je mitohondrij. Smanjenje veličine i snage mišićnog vlakna proporcionalno je smanjenju mase mišićnog vlakna. Broj mišićnih vlakana se kroz godine postupno smanjuje te može doseći smanjenje od 30-40% ukupnog broja. Da bi se utvrdio razlog gubitka mišićne mase provedena su brojna istraživanja koja govore u prilog nekoliko stavki: povećano nakupljanje masnog i vezivnog tkiva, ubrzana apoptoza te smanjena mogućnost stvaranja intrinzične snage. Naime, istraživanjima je dokazano da stariji ljudi unutar mišića imaju povećanu količinu masnog i vezivnog tkiva koje se nakuplja na štetu mišićnog tkiva, te na taj način smanjuje mišićnu masu a istovremeno i mišićnu snagu. Istraživanje koje dokazuje da apoptoza ima bitnu ulogu u gubitku mišićne mase je provedeno na štakorima, no svakako se može primijeniti i na ljudima. Istraživanjem je dokazano da stariji štakori imaju mnogo veću aktivnost proapoptotičkih čimbenika koji reguliraju ciklus apoptoze stoga mnogo veći broj mišićnih stanica odlazi preuranjeno u apoptozu te se na taj način smanjuje mišićna masa, a ujedno i snaga. Stvaranje intrinzične snage izravno je povezano s aktivnošću sarkoplazmatskog retikuluma i otpuštanja kalcija iz istoga, a taj proces

je poremećen u starije populacije, što u konačnici dovodi do smanjenja snage određenog mišića i, u krajnjoj fazi, do razvoja atrofije i gubitka mišićne mase.

U novijim istraživanjima sve se više pažnje posvećuje starenju miofilamenata. Naime, kako cijeli organizam stari, tako stare i miofilamenti. Istraživanja koja govore u prilog tome mjere izravnu povezanost smanjenog lučenja miozina i stvaranja mišićne snage, što u konačnici dovodi do gubitka mišićne mase. Zbog samog smanjenja količine miozina posljedično dolazi i do smanjenja sposobnosti razvoja intrinzične snage, što opet dovodi do smanjenja snage mišića i gubitka mišićne mase. Starenjem miofilamenata može doći i do poremećaja u genu miostatinu, što ponovno dovodi do poremećaja funkcije mišića. Daljnja istraživanja na razini miofilamenata mogu se provoditi na razinama nižim od miozina, primjerice na razini funkcije miozinske ATPaze. No, za razliku od ostalih istraživanja, u ovom istraživanju nije pronađena povezanost starenja i aktivnosti miozinske ATPaze. Naprotiv, dokazano je da je aktivnost miozinske ATPaze jednaka u mlađih i starijih ispitanika, a snaga mišića koja je paralelno ispitivana je ponovno bila smanjena u starijih ispitanika.

Kao što je prethodno navedeno, u procesu starenja dolazi do povećanog nakupljanja masnog tkiva u svim dijelovima tijela, pa tako i u mišićnom sustavu. Kod procesa infiltracije tkiva adipocitima govori se pojmu koeficijenta slabljenja. Naime, što je koeficijent slabljenja niži to je infiltracija adipocitima veća. Teza koja je postavljena je dokazana istraživanjem u kojem su sudjelovali mršavi ljudi te pretili ljudi koji nisu bolovali od dijabetesa tipa 2 i oni koji jesu. Mršavi dobrovoljci su imali daleko najviše vrijednosti koeficijenta slabljenja dok su najslabije rezultate postigli pretili pacijenti s dijabetesom tipa 2. Također je dokazana uzročno posljedična veza između koeficijenta slabljenja i mišićne snage. Ukoliko je koeficijent slabljenja manji, infiltracija adipocitima je veća, a sama mišićna snaga je također manja što je jedan od preduvjeta za razvoj sarkopenije.

Smanjenje mitohondrijske funkcije je također jedan od potencijalnih uzroka sarkopenije. Istraživanjem je dokazano da starije osobe koje se ne bave fizičkom aktivnošću imaju smanjenu gustoću sastava mitohondrija koja je izravno povezana s ponovnom pohranom kisika u stanice. Kvalitetna funkcija mitohondrija je izravno povezana s održanjem tjelesne mase i očuvanja snage mišića, stoga se svim pacijentima preporuča blagi oblik tjelesne aktivnosti da bi se funkcija mitohondrija održala na način sačuvanja gustoće sastava samog mitohondrija. Gubitak funkcije mitohondrija izravno je povezan s brojnim drugim poremećajima funkcije mitohondrija budući da je mitohondrij organel koji odgovara na brojne podražaje, te regulira veliki broj funkcija. Gubitkom osnovne funkcije mitohondrija gubi se mogućnost regulacije različitih drugih sustava što, u konačnici, dovodi do pogoršanja simptoma starenja, ne samo na razini mišićnog sustava već i ostalih sustava u organizmu.

Kao što je ranije navedeno lijek za sarkopeniju ne postoji. Postoje brojni preventivni postupci te različite mogućnosti u vidu poboljšanja i smanjenja simptoma sarkopenije. Osnova svih tretmana sarkopenije temelji se prvenstveno na nefarmakološkom pristupu, a tek kasnije na farmakološkom pristupu. Nefarmakološki pristup se temelji na dva osnovna tipa treninga kojima se poboljšava funkcija svih dijelova mišićnog sustava, a time i mišićna snaga. To su aerobni i otporni tip treninga. Aerobni tip treninga će se ponajviše usmjeriti na poboljšanje funkcije mitohondrija u vidu povećanja gustoće sastava mitohondrija, te će se usmjeriti na poboljšanje enzimske aktivnosti unutar samog mišića. Kao što je već poznato, aerobni trening ima brojne prednosti i u drugim sustavima u našem tijelu, primjerice u kardiovaskularnom i respiratornom sustavu, što također može utjecati na usporenje procesa starenja. Otporni tip treninga je usmjeren na povećanje mišićne mase i snage, odnosno na hipertrofiju mišića, što također utječe na smanjenje posljedica sarkopenije. Istraživanjem je dokazano da, ukoliko se podvrgnu ciklusu otpornih treninga, pacijenti mogu povećati svoju mišićnu snagu i masu do razine koja je bila jednaka ili veća prije nego su oboljeli od

sarkopenije. Otporni tip treninga ne mora se isključivo voditi po programu visokog intenziteta kako se u početku mislilo. Naime, istraživanjem je dokazano da ispitanici podvrgnuti otpornom tipu treninga niskog intenziteta postižu jednako dobre rezultate u smislu poboljšanja mišićne mase i snage, a ujedno i količine proteina u miofibrilima mišića.

Kod farmakološkog pristupa liječenju koriste se testosteron, hormon rasta, dehidroepiandrosteron te liječenje regulacijom miostatina. U farmakološkom pristupu liječenju pokušava se imitirati fiziološki razvoj mišićne mase, a time i snage. Primjerice, spolni hormon testosteron je ključan za razvoj sekundarnih spolnih karakteristika u muškaraca, pa tako i za razvoj mišićne mase, stoga je njegova primjena u poboljšanju funkcije mišića sasvim logična. Jedine dileme kod primjene testosterona se nalaze kod doze koju je potrebno koristiti. Hormon rasta je, kako mu samo ime kaže, hormon koji pospješuje rast svih tjelesnih sustava i stanica pa stoga tako djeluje i na mišićni sustav, povećava njegovu masu, no ne djeluje na povećanje mišićne snage. Hormon rasta također može imati vrlo protektivan učinak u smislu drugih komorbiditeta starenja, primjerica pojačane demineralizacije kostiju. Primjena dehidroepiandrosterona je također sasvim logična s obzirom da on predstavlja prekursor spolnih hormona u tijelu, no nije dokazano da on djeluje na povećanje mišićne mase i snage, već djeluje na druge komorbiditete vezane za starost. Potrebna su daljnja istraživanja i modifikacije samog prekursora da bi se u budućnosti možda postigli rezultati vezani uz mišićni sustav. Konačno, krajnji oblik liječenja, za koji je svakako potrebno još istraživanja, je regulacija miostatina koji predstavlja glavni protein u regulaciji rasta mišićnog tkiva. Ukoliko se ciljano i s preciznošću uspije inhibirati miostatin doći će do mišićne hipertrofije što je pozitivno u situaciji u kojoj pacijent boluje od sarkopenije, ali također i u ostalim patološkim stanjima vezanim uz mišićni sustav.

## 5. ZAKLJUČCI

- Sve veći broj populacije je starije životne dobi, a ta populacija predstavlja jedan od većih javnozdravstvenih problema.
- Sarkopenija je bolest starije životne dobi te se definira kao sindrom progresivnog i generaliziranog gubitka mase i snage skeletnih mišića što je uvjetovano dobnim promjenama, te dovodi do povećanog rizika od nastanka fizičkih nesposobnosti, loše kvalitete života i smrti.
- Patogeneza sarkopenije nije poznata, no odvija se na razini mišićnog vlakna u vidu njegovog starenja, na razini mitohondrija, na staničnoj razini te zbog nakupljanja masnog i vezivnog tkiva.
- Definitivan lijek za sarkopeniju ne postoji, no postoje preventivni programi i programi smanjenja simptoma.
- Svakako su potrebna daljnja istraživanja da bi se potvrdila patogeneza sarkopenije i zahvaljujući tome pronašao definitivan lijek koji bi, svakako, umanjio komorbiditete starije populacije.

## 6. SAŽETAK

U današnjem svijetu sve je veći broj starije populacije koja uz svoje komorbiditete predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Kao jedna od vodećih bolesti starije populacije navodi se sarkopenija, koja je bolest u kojoj dolazi do gubitka mišićne mase, a posljedično i gubitka mišićne snage. Sama patogeneza sarkopenije nije poznata sa sigurnošću, no može se povezati sa smanjenjem broja mišićnih vlakana, s povećanom infiltracijom tkiva masnim i vezivnim tkivom, sa starenjem miofibrila, što može rezultirati smanjenjem funkcije pojedinih segmenata unutar miofibrila, sa smanjenjem funkcije mitohondrija, što rezultira neadekvatnim provođenjem procesa odgovornih za pravilnu aktivnost stanica mišićnog sustava. Definitivan lijek za izlječenje sarkopenije ne postoji, no pažnja liječnika i znanstvenika je usmjerena na farmakološko i nefarmakološko liječenje i prevenciju. Nefarmakološki pristup se temelji na dva tipa treninga, aerobnom i otpornom tipu treninga koji na svoj način poboljšavaju mišićnu masu i mišićnu snagu te usporavaju napredovanje sarkopenije. Farmakološko liječenje se temelji na korištenju pripravaka koji su inače u organizmu ključni za nastanak mišićnog tkiva kao što su testosteron, hormon rasta i prekursor spolnih hormona dehidroepiandrosteron. Kao najnovija metoda liječenja navodi se regulacija miostatina.

Ključne riječi: starenje, sarkopenija, skeletna muskulatura.

## **7. SUMMARY**

In today's world there is a large number of old people which with their problems represent a major public health issue. Sarcopenia is one of the leading issues of older population in the world. Sarcopenia is a state in which there is a loss of muscle mass and after that the loss of muscle strength. Pathogenesis of sarcopenia isn't clearly defined, but it can be linked with the loss of muscle fibers, with aging of myofibrils which can lead to loss of function of certain segments of the muscle, with reduction of the function of mitochondria which can result in incorrect signals that are responsible for correct function of the muscle cell. Definite cure for sarcopenia does not exist, but the attention of scientists and doctors is focused on pharmacological and non-pharmacological treatment. Non-pharmacological treatment is based on two types of training, aerobic training and resistance type of training. Both are focused on gaining muscle mass and muscle strength and by that they slow down the progress of sarcopenia. Pharmacological treatment is based on usage of preparations that are crucial in our body for making the muscle tissue such as testosterone, growth hormone, dehydroepiandrosterone which is a precursor of sex hormones. As the newest method of treatment is used regulation of myostatin.



## 8. POPIS SLIKA I IZVORA

Sve slike su zadnji put pristupljene: 23.5.2016.

**Slika 1.** Shematski prikaz građe skeletne muskulature te prikaz molekularne građe skeletne muskulature; Izvor: <http://e-skola.biol.pmf.unizg.hr/odgovori/odgovor332.htm>

**Slika 2.** Shematski prikaz sarkoleme i mišićnih vlakanca (miofibrila); Izvor: <https://en.wikipedia.org/wiki/Sarcolemma>

**Slika 3.** Shematski prikaz sarkoplazmatskom retikuluma, T tubula, mitohondrija, sarkoleme, miofibrila te jezgre; Izvor: <https://www.premedhq.com/sarcoplasmic-reticulum>

## 9. LITERATURA

1. Seidman R, Schraga E. Skeletal Muscle- Structure and Histology. Medscape, 2015.
2. Bobinac D, Dujmović M. Osnove anatomije. Glosa, d.o.o. Rijeka, 2007, str.67-85.
3. Miljkovic N, Lim J, Miljkovic I, Frontera W. Aging of Skeletal Muscle Fibers. *Ann Rehabil Med* 2015 Apr; 39(2): 155-162.
4. Evans WJ. What is Sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995 Nov; 50 Spec No: 5-8.
5. Cruz- Jentoft A i sur. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. April 2010.
6. Martinez B i sur. Frequency of sarcopenia and associated factors among hospitalized elderly patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 108.
7. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50 Spec No:11–16.
8. Dirks A, Leeuwenburgh C. Apoptosis in skeletal muscle with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R519–R527.
9. Russ DW, Grandy JS, Toma K, Ward CW. Ageing, but not yet senescent, rats exhibit reduced muscle quality and sarcoplasmic reticulum function. *Acta Physiol (Oxf)* 2011;201:391–403.
10. D'Antona G, Pellegrino MA, Adami R, Rossi R, Carlizzi CN, Canepari M, et al. The effect of ageing and immobilization on structure and function of human skeletal muscle fibres. *J Physiol* 2003;552(Pt 2):499–511.
11. Lowe DA, Thomas DD, Thompson LV. Force generation, but not myosin ATPase activity, declines with age in rat muscle fibers. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283:C187–C192.

12. Ochala J, Frontera WR, Dorer DJ, Van Hoecke J, Krivickas LS. Single skeletal muscle fiber elastic and contractile characteristics in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:375–381.
13. Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, Kelley DE, Scherzinger A, Harris TB, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: the Health ABC Study. *J Appl Physiol* (1985) 2001;90:2157–2165.
14. Goodpaster BH, Kelley DE, Thaete FL, He J, Ross R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol* (1985) 2000;89:104–110.
15. Reid MB, Lannergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor- $\alpha$ : involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:479–484.
16. Broskey NT, Greggio C, Boss A, Boutant M, Dwyer A, Schlueter L, et al. Skeletal muscle mitochondria in the elderly: effects of physical fitness and exercise training. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1852–1861.
17. Hepple RT. Mitochondrial involvement and impact in aging skeletal muscle. *Front Aging Neurosci* 2014;6:211.
18. 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.
19. Louise A Burton, Deepa Sumukadas. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging* 2010;5:217-228
20. Frontera WR, Meredith CN, Oreilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ. Strength conditioning in older men – skeletal-muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 1988;64:1038–1044.

21. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002759.
22. Vincent KR, Braith RW, Feldman RA, et al. Resistance exercise and physical performance in adults aged 60 to 83. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1100–1107.
23. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839-2853.
24. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2282-2292.
25. Dayal M, Sammel MD, Zhao J, Hummel AC, Vandebourne K, Barnhart KT. Supplementation with DHEA: Effect on muscle size, strength, quality of life, and lipids. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:391-400.
26. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:9306-9311.

## 10. ŽIVOTOPIS

Jan Maroević rođen je 16. veljače 1992. godine u Zagrebu u Hrvatskoj. Osnovnoškolsko obrazovanje stekao je u *Osnovnoj školi Malešnica* u Zagrebu. Po završetku osnovnog obrazovanja upisuje se u *Gimnaziju Tituša Brezovačkog* također u Zagrebu, koju završava 2010. godine. Iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Demonstrator je na Zavodu za anatomiju redovito od akademske godine 2012/2013. Član je organizacijskog odbora Kongresa hitne medicine koji se prvi puta održao u Rijeci 2016.godine.