



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I SPORTEVE TË TIRANËS
FAKULTETI I VEPRIMTARISË FIZIKE DHE REKREACIONIT
DEPARTAMENTI I LËVIZJES DHE SHËNDETIT

DISERTACION

PËRGJIGJA MOLEKULARE NDAJ NJË NGARKESE MAKSIMALE USHTRIMORE NË SUBJEKTE TË STËRVITURA TË MOSHËS SË TRETË NDAJ GRUPIT TË KONTROLLIT TË SEDENTARËVE

Doc. Altin ERINDI

PROF.DR. LINDITA AGOLLI

TIRANE 2025

PËRMBLEDHJE

Plakja shoqërohet me një humbje progresive të masës dhe forcës muskulore, duke rezultuar në ulje të funksionalitetit. Masa muskulore skeletore zvogëlohet me plakjen, deri me 25-30%, me një rënie të forcës.

Diabeti i tipit 2 (T2D) prek mbi 500 milionë njerëz në botë, ai karakterizohet nga rezistenca ndaj insulinës, inflamacioni kronik dhe atrofia e muskujve skeletorë. Ushtrimet bëjnë frenimin e rënies së masës muskulare por, mekanizmat molekularë që qëndrojnë në themel të këtij ndryshimi mbeten të papërcaktuara plotësisht. Ky studim vlereson efektin e ushtrimeve të rezistencës në subjekte të stervitura të moshës së trete, ndaj grupit të kontrollit të sedentareve, duke analizuar shënuesit kryesorë molekularë (FOXO3, miostatina, NF- κ B, EGR1, FOS, TRIM63) dhe rëndësinë e tyre në diabet. Ushtrimet e rezistencës frenuan miostatinën dhe rritën EGR1/FOS. Subjektet e stervitura shfaqën FOXO3 të lartë (të shoqëruar me rigjenerim të muskujve) dhe inflamacion të reduktuar. Këto pasqyrojnë rrugët e ç'rregulluara në T2D: miostatina nxit rezistencën ndaj insulinës; NF- κ B nxit inflamacionin; FOXO3 rregullon proteolizën dhe autofaginë. Modulimi i këtyre shënuesve i shkaktuar nga ushtrimet përmirëson cilësinë e muskujve, homeostazën e glukozës dhe shëndetin metabolik në diabet. Japen rekomandime për ushtrimet në popullatat diabetike. Studimet duhet të eksplorojnë kohën e ushtrimeve, intensitetin dhe terapitë e kombinuara për menaxhimin e diabetit.

Fjalë kyçe: ushtrime, diabet, miostatinë, FOXO3, stërvitje rezistence, inflamacion, muskul skeletor, rezistencë ndaj insulinës

ABSTRACT

Ageing is associated with a progressive loss of muscle mass and strength, resulting in reduced functionality. Skeletal muscle mass declines with aging, at 60–70 years of age, by 25–30%, resulting in decrease of muscle strength.

Type 2 diabetes (T2D) affects over 500 million people globally, characterized by insulin resistance, chronic inflammation, and skeletal muscle atrophy. Exercise is a cornerstone therapy, yet molecular mechanisms and its benefits remain incompletely defined. Here in this study on acute resistance exercise in older weightlifters and untrained controls, there is a highlighting of key molecular markers (FOXO3, myostatin, NF- κ B, EGR1, FOS, TRIM63) and their relevance to diabetes. Resistance exercise suppressed myostatin and upregulated EGR1/FOS (transcription factors linked to muscle repair and glucose uptake). Masters' weightlifters exhibited elevated FOXO3 (associated with enhanced muscle regeneration) and reduced basal inflammation. These adaptations mirror pathways dysregulated in T2D: myostatin promotes insulin resistance; NF- κ B drives inflammation; FOXO3 regulates proteolysis and autophagy. Exercise-induced modulation of these markers improves muscle quality, glucose homeostasis, and metabolic health in diabetes. Practical recommendations for exercise prescription in diabetic populations are provided, emphasizing resistance training's role in targeting specific molecular defects. Future research should explore exercise timing, intensity, and combination therapies for diabetes management.

Keywords: exercise, diabetes, myostatin, FOXO3, resistance training, inflammation, skeletal muscle, insulin resistance

FALËNDERIME!

Do të doja të falënderoja Prof. Dr. Lindita Agolli, Prof. Norbert Bachl, Prof. Harald Tschan, Prof. Edmond Kapedani, Prof. Dr. Ketj Kapedani, MD, Genti Caco, Prof. Dr. Robert Cina, Prof. Dr. Barbara Wessner, PhD, Martin Ploder, MD.

Do të doja të shprehja falenderimet e mia më të ngrohta dhe më të sinqerta secilit nga ju për kontributin tuaj të pazëvendësueshëm në realizimin e kërkimit tim shkencor.

Udhëheqja juaj akademike, mentorimi i palëkundur dhe ekspertiza e çmuar ishin thelbësore për suksesin e këtij projekti. Këshillat tuaja të sakta, diskutimet stimuluese dhe përkrahja e vazhdueshme më udhëzuan në çdo hap të këtij procesi sfidues dhe më pasuruan njohuritë e mia.

Një falenderim të veçantë dhe të posaçëm dua t'i drejtoj të gjithë individëve që vullnetarisht morën pjesë në këtë studim. Pa kontributin e tyre, kohën dhe besimin e tyre, ky kërkim nuk do të kishte qenë i mundur. Përfshirja e tyre ishte thelbi i këtij punimi.

E vlerësoj thellësisht bashkëpunimin me secilin nga ju dhe mbaj në kujtesë mësimet e marra çdo ditë.

Me respekt të thellë dhe mirënjohje,

Doc. Altin ERINDI

PERMBATJA

PERMBLEDHJE	2
ABSTRACT	3
FALENDERIME.....	4
PERMBATJA E FIGURAVE, TABELAVE DHE GRAFIKEVE.....	7
ABREVIACIONE (SHKURTIME)	8
HYRJE	10
HIPOTEZA JONE.....	12
MATERIALI DHE METODAT.....	13
SUBJEKTET	13
MIRATIMI ETIK	13
MATJET	13
DIZAJNI EKSPERIMENTAL	14
PROCEDURA E BIOPSISË MUSKULARE ME GJILPËRË PERKUTANE....	15
ANALIZAT MOLEKULARE	17
BARRA GLOBALE E DIABETIT DHE SARKOPENISE	19
PATOFIZIOLOGJIA E DIABETIT	20
MUSKULI SKELETOR: VENDI KRYESOR PËR PËRDORIMIN E GLUKOZËS.....	21
DISFUNKSIONI I MUSKULLIT SKELETOR NË DIABET	21
SARKOPENIA.....	22
MEKANIZMAT E SARKOPENISE.....	23
MUSKULI SI BURIM PROTEINASH PËR FUNKSIONIN IMUNITAR	23
HORMON I RRRITJES, AKSI I FAKTORIT TË RRRITJES I NGJASHËM ME INSULINEN	27
NGARKESJA MEKANIKE DHE FAKTORI I RRRITJES I NGJASHËM ME INSULINEN I.....	31
ROLI I MGF-së NË HIPERTROFINË MUSKULORE	32
MIOGJENINA DHE RREGULLIM MIOGJENIK.....	33
MIOSTATINA UL SARKOPENINË	33
SARKOPENIA DHE USHTRIMET E REZISTENCES	34
EFEKTI I USHTRIMEVE FIZIKE NË QELIZAT SATELITE	34
STËRVITJA E REZISTENCËS UL HUMBEN E FORCËS SI PASOJË E MOSHËS	35
STËRVITJA E REZISTENCËS: KUNDËRVEPRIMI NDAJ ATROFISË DHE PËRMIRËSIMI I ELEMENIMIT TË GLUKOZËS.....	38

STATISTIKA.....	42
REZULTATET	42
DISKUTIM.....	52
FORCA E MUSKUJVE: GURTHEMELI I PËRDORIMIT TË GLUKOZËS... 54	
MUNGESA E DALLIMIT NË QËNDRUESHMËRINË MUSKULARE	55
FRENIMI I MIOSTATINËS: NJË MEKANIZËM I FUQISHËM	
ANTI-DIABETIK	55
DEGRADIMI DHE RIMODELIMI I PROTEINAVE	
MUSKULARE	57
SINTEZA DHE IMPLIKIMET PËR USHTRIMET PËR DIABETIN.	58
PËRFUNDIME	64
KUFIZIME DHE DREJTIME TË SË ARDHMES.....	65
PERSPEKTIVA.....	65
BIBLIOGRAFIA.....	66

PERMBATJA E FIGURAVE, TABELAVE DHE GRAFIKEVE

Tabela 1. qPCR për Gjenet e Synuara të analizohen	18
Tabela 2. Të dhënat e pjesëmarrësve në testim	42
Tabela 3: testet t; Grupet 1 e 2: forca relative.....	45
Tabela 4. testet t; Grupi 1 dhe 2: setet 1+2+3	46
Tabela 5. Degradimi i muskujve skeletorë	51
Figura 1: Ndërveprimi i citokinave katabolike,	27
Figura 2. IGF-I u bashkua në muskul si rezultat i ushtrimeve dhe/ose dëmtimit të muskujve dhe hormoneve	30
Grafiku 1. Nuk kishte ndryshim në moshë midis dy grupeve.....	43
Grafiku 2. Analiza e Testit T tregoi se subjektet e patrajnuara ishin më të rënda se ato të trajnuara, por jo domethënës.....	43
Grafiku 3. Ndryshimet në gjatësinë trupore mes subjekteve	44
Grafiku 4. BMI	44
Grafiku 5. Forca relative muskulore	45
Grafiku 6. Numri i përsëritjeve i të dy grupeve	46
Grafiku 7. Ushtrimet fizike shkaktuan një reduktim të ndjeshëm të ARNi-së së miostatinës në të dy grupet	47
Grafiku 8. Ndryshimet midis këmbëve dhe grupeve për ARNi-në e IGF-1Ea.....	47
Grafiku 9. Ndryshimet midis këmbëve ose grupeve për ARNi-në MGF	48
Grafiku 10. Ndryshimet midis këmbëve ose grupeve për Miogjeninën ne ARNi	48
Grafiku 11. Ndryshimi i normalizuar – treguesit biologjikë në këmbën e ushtruar dhe të paushtruar te individët e stërvitur dhe të pastërvitur.....	49
Grafiku 12. Ndryshimet në faktorët e transkriptimit të shkaktuara nga ushtrimet e rezistencës	50
Grafiku 13. Ndryshimet në faktorët e transkriptimit	51

Abreviacione (Shkurtime)

1-RM - Një Përsëritje Maksimale. Sasia maksimale e peshës që një person mund ta ngrejë për një herë me formën e duhur. Përdoret si standard për matjen e forcës maksimale.

ADA (American Diabetes Association)- Shoqata Amerikane e Diabetit.

ADNc -ADN komplementar. Një kopje e ADN-së e sintetizuar nga një molekulë ARN. Përdoret në laborator për të analizuar shprehjen e gjeneve.

AGE -Produkte të Avancuara të Glikacionit. Molekula të dëmshme që formohen kur sheqeri (glukoza) lidhet me proteinat ose yndyrat

AMPK -Kinaza e aktivizuar nga AMP. Një enzimë që vepron si një "sensor energjie" në qeliza.

ARN -Acid Ribonukleik. Një molekulë thelbësore që mban udhëzimet gjenetike nga ADN-ja për të prodhuar proteina.

BMI -Indeksi i Masës Trupore. Një matëse që përdoret për të vlerësuar peshën e një personi në raport me lartësinë. Llogaritet si peshë (kg) / lartësia² (m²).

Ca²⁺ -Jon Kalcium.

DAG - Diacilglicerol. Një lloj yndyre që mund të grumbullohet në qelizat. Nivelet e larta të DAG-së mund të ndërhyjnë në sinjalizimin e insulinës dhe të kontribuojnë në rezistencën ndaj insulinës.

DNA-Acid Deoksiribonukleik. Molekula që mban informacionin gjenetik të një organizmi.

FOXO3-Faktori i transkriptimit FOXO3. Një proteinë që rregullon shprehjen e gjeneve.

GAPDH -Gliceraldehyd 3-fosfat dehidrogjenazë. Një enzim e përfshirë në metabolizmin e glukozës.

GLUT4 -Transportues i Glukozës i Tipit 4. Një proteinë që vepron si një "portë" për të lejuar glukozën të hyjë në qelizat muskulare dhe yndyrore. Aktivizohet nga insulina dhe ushtrimi fizik.

GDM -Diabeti I shtatzënisë dhe zakonisht zhduket pas lindjes.

HSP72 -Proteina e Shokut të Nxehtësisë 72. Një grup proteinash që prodhohen nga qelizat si përgjigje ndaj stresit (si nxehtësia ose ushtrimi).

IDF -Federata Ndërkombëtare e Diabetit.

IGF-1 - Faktori i Rritjes i Ngjashëm me Insulinën 1. Një hormon me strukturë të ngjashme me insulinën.

IL-6 - Interleukina-6. Një molekulë sinjalizuese imunitare

LMIC - Vendet me të Ardhura të Ulëta dhe të Mesme.

MGF -Faktori i Rritjes Mekanik.

MRFs - Faktorët Rregullatorë Miogjenë.

MSTN -Miostatinë. Një proteinë që vepron si frenues i rritjes së muskujve.

NF- κ B -Faktori Bërthamor Kappa. Një faktor që rregullon përgjigjen imune dhe inflamatore.

qPCR - Reaksion në Zinxhir të Polimerazës Kuantitativ. Një teknikë laboratorike shumë e saktë për të matur sasinë e ARN-së specifike në një mostër ind.

RPE -Shkalla e Lodhjes së Perceptuar. Në tekst përdoret shkalla Borg.

ROS - Llojet Reaktive të Oksigjenit. Molekula të paqëndrueshme kimike që përmbajnë oksigjen, të njohura edhe si "radikale të lira".

T1DM - Diabeti Mellitus i Tipit 1. Një sëmundje autoimmune ku trupi sulmon dhe shkatërron qelizat që prodhojnë insulinë.

T2DM - Diabeti Mellitus i Tipit 2. Forma më e zakonshme e diabetit, karakterizuar nga rezistenca ndaj insulinës .

TNF- α -Faktori i Nekrozës Tumorable-alfa. Një citokinë pro-inflamatore e fuqishme. Nivelet e larta kronike shoqërohen me rezistencën ndaj insulinës dhe sëmundjet inflamatore kronike.

TRIM63 -Tripartite Motif Containing 63 (i njohur edhe si MuRF1). Enzimë (ligazë e ubikuitinës) që shënon proteinat muskulore për t'u shkatërruar. Luan një rol qendror në atrofinë (humbjen) e muskujve.

TGF- β -Faktori i Rritjes Transformues-beta. Një proteinë që rregullon rritjen dhe diferencimin e qelizave. Në kontekstin e diabetit dhe plakjes, mund të kontribuojë në fibrozën (formimin e indit cicatricial) në muskuj.

I. HYRJE

Plakja shoqërohet me një humbje progresive të masës dhe forcës muskulore që shpesh rezulton në ulje të kapacitetit funksional. Masa muskulore skeletore zvogëlohet me rritjen e moshës, në mënyrë të tillë që në moshën 60-70 vjeç, masa muskulore skeletore tek njerëzit është zvogëluar me 25-30%, duke rezultuar në një rënie të ndjeshme të forcës muskulore (Tinetti et al.1988).

Forca muskulore zakonisht mbahet në nivelet maksimale deri në dekadën e pestë ose të gjashtë, pas së cilës ndodhin humbje të përshpejtuara (Hurley 1995).

Roli i tij në homeostazën e glukozës ndërmjetësohet nga rrugë të varura nga insulina dhe të pavarura nga insulina. Lidhja e insulinës me receptorin e saj aktivizon sinjalizimin IRS-1/PI3K/Akt, duke shkaktuar zhvendosjen e transportuesve të glukozës GLUT4 në sarkolemë (Saltiel & Kahn, 2001). Gjatë ushtrimeve fizike, tkurrja e muskujve stimulon zhvendosjen e GLUT4 nëpërmjet rrugëve të varura nga AMPK dhe Ca^{2+} /kalmodulina, duke anashkaluar rezistencën ndaj insulinës (Richter & Hargreaves, 2013).

Zvogëlimi i lidhur me moshën i forcës së muskulit kuadriceps është i tillë që mesatarja e moshës 80 vjeç është në ose afër nivelit minimal të forcës së kërkuar për t'u ngritur nga një karrige (Reynolds dhe Garrett 1989). Forca e muskujve të këmbëve gjithashtu duket se lidhet me shpejtësitë maksimale (Conley et al. 1995) dhe të qëndrueshme (Ades et al. 1996) të ecjes në popullatën e moshuar ambulatorë. Rënia e forcës maksimale të muskujve mund të rezultojë nga humbja e masës muskulore, zvogëlimi i vetive kontraktile të brendshme (domethënë, forca specifike) e fibrave të mbetura ose nga një aftësi e reduktuar për të aktivizuar muskulin maksimalisht. Në muskujt proksimalë të gjymtyrëve të njerëzve (domethënë, fleksorët dhe ekstensorët e gjurit/bërrylit), një shkak kryesor i humbjeve të forcës maksimale të lidhura me moshën duket të jetë zona e reduktuar e prerjes tërthore të indit aktiv të muskujve (Conley et al. 1995, Evans 1995).

Dëmi njerëzor i diabetit shtrihet përtej hiperglicemisë, duke u manifestuar në ndërlikime dobësuese mikrovaskulare dhe makrovaskulare.

Kjo ndoshta ndikohet nga ndryshimet në hormone të tilla si testosteroni dhe hormoni i rritjes, të cilët duket se bien më ndjeshëm pas moshës 60 vjeç (Vermeulen 2000, van der Lely et al. 2004). Ulja e përqendrimit qarkullues të këtyre hormoneve do të rezultojë në një ndryshim në ekuilibrin midis sintezës së proteinave muskulore (anabolizmit) dhe zbërthimit të proteinave (katabolizmit). Ulja e forcës është për shkak të atrofisë së fibrave muskulore. (Eigenmann et al 1984, Carrel & Allen 2000, Casanueva 1992)

Glutamina muskulore duket se është e rëndësishme për transportin ndërorganor, si dhe një pararendës për aktivitetin antioksidues. Mbledhja e provave sugjeron që ushtrimet me dozë specifike mund të përmirësojnë funksionin imunitar përmes një raporti të përmirësuar të TNF- α : IL-6, i cili nxit efektet anabolike të IGF-1 dhe insulinës, duke

përmirësuar kështu masën muskulore, gjë që mund të çojë në rritjen e tolerancës ndaj ngarkesës mekanike.

Megjithatë, kjo është në kontrast të dukshëm me studimet e grupeve të vogla të muskujve tek njerëzit (Kallman et al. 1990) dhe gjetjet tek minjtë dhe minjtë e moshuar, në të cilat vlerësimet e sakta të forcës specifike të muskujve të gjymtyrëve zvogëlohen deri në 20% (Brooks dhe Faulkner 1994).

Studime të mëtejshme janë të nevojshme për të zgjidhur këtë fushë disi konfuze. Plakja gjithashtu zvogëlon forcat maksimale që mund të gjenerohen nga muskujt me shpejtësi të lartë tkurjeje dhe shpejtësinë me të cilën muskujt e aktivizuar mund të relaksohen (Overend et al. 1992). Këto ndryshime fiziologjike, të cilat ndoshta lidhen me ndryshimet në përbërjen e izoformës së miozinës, kanë implikime të rëndësishme për kapacitetet maksimale dhe të qëndrueshme të prodhimit të energjisë të muskujve skeletorë.

Rëndësia e të kuptuarit të mekanizmave që qëndrojnë në themel të këtyre vetive të veçanta të muskujve mbështetet nga lidhja e ngushtë midis reduktimeve të fuqisë së prodhuar nga gjymtyrët e poshtme që lidhen me moshën dhe aftësive funksionale, të tilla si shpejtësia maksimale e ecjes dhe aftësia për t'u ngjitur në shkallë (Hurley, 1995). Ky kapacitet i reduktuar për gjenerimin e shpejtë të forcës mund të kufizojë gjithashtu aftësinë për t'iu përgjigjur shpejt humbjes së ekuilibrit dhe për të rritur rrezikun e rrëzimit.

Atrofia muskulore përkeqëson më tej rezistencën ndaj insulinës duke zvogëluar kapacitetin e asgjësimit të glukozës, duke krijuar një lak feed-forward të rënies metabolike (Kahn et al., 2014). Miopatia diabetike përfaqëson kështu si shkak ashtu edhe pasojë të sëmundjes sistemike, duke theksuar qendrën e saj në përparimin e diabetit.

Stërvitja e rezistencës konsiderohet ndërhyrja më efektive për të ulur shqetësimet fiziologjike të lidhura me moshën, veçanërisht sarkopeninë (humja e masës muskulare) dhe dinapeninë (humja e forcës). Përmes një stimuli mekanik, ajo tejkalon "rezistencën anabolike" të karakteristikë të moshuarit, duke aktivizuar shtigjet molekulare si mTORC1 për të stimuluar sintezën e proteinave muskulare dhe për të promovuar hipertrofinë. Në të njëjtën kohë, përmirëson adaptimet neuromuskulare, duke rritur efikasitetin e rekrutimit të njësive motorike dhe koordinimin, të cilat janë kritike për prodhimin e forcës. Këto adaptime rezultojnë në përmirësime të matura në forcën, shpejtësinë e ecjes, balancën dhe performancën në aktivitetet e përditshme jetësore, duke ulur në mënyrë të konsiderueshme rrezikun e rënies dhe fragilitetit. Si rezultat, stërvitja e rregullt e rezistencës është thelbësore për ruajtjen e pavarësisë funksionale, përmirësimin e cilësisë së jetës dhe reduktimin e morbiditetit tek popullata e moshuar (Cruz-Jentoft & Sayer, 2019).

II. HIPOTEZA JONË

Ne hipotetizuar se është e mundur të zbulohen përgjigje të ndryshme qelizore dhe molekulare ndaj një periudhe të vetme ushtrimesh rezistence që ndikojnë në përhapjen dhe kapacitetin rigjenerues të qelizave satelitore.

Ne gjithashtu hipotetizuar se subjektet e moshuara që i nënshtroheshin rregullisht trajnimit profesional me ushtrime rezistence, siç janë ngritësit e peshave elitarë, reagojnë ndryshe ndaj një sekuence të vetme ushtrimesh rezistence sesa grupet e kontrollit që bënin një jetë sedentare të njëjtë me moshën.

Ne donim të sqaronim mekanizmat: të detajonim rrugët molekulare që lidhin diabetin me mosfunksionimin e muskujve skeletorë, duke përfshirë rezistencën ndaj insulinës, dëmtimin mitokondrial, inflamacionin dhe lipotoksicitetin.

Te vleresonim ndikimin funksional: Si atrofia muskulore, dobësia dhe paqëndrueshmëria metabolike që kontribuojnë në intolerancën ndaj ushtrimeve dhe rënien e sistemeve metabolike.

Te identifikojmë boshllëqet në kërkim dhe mundësitë e menaxhimit të personalizuar të diabetit të orientuar drejt muskujve.

Fusha e shqyrtimit përfshin diabetin tip 1 dhe diabetin tip 2, me theks në diabetin tip 2 për shkak të prevalencës së tij dhe efektit të fenotipit të fortë muskolor. Duke u përqendruar në muskujt skeletorë si një objektiv terapeutik, ky shqyrtim synon të informojë mjekët, studiuesit dhe politikëbërësit, duke përmirësuar në fund të fundit rezultatet për individët me diabet.

III. MATERIALI DHE METODAT

3.1 Subjektet

Të moshuar që banojnë në komunitet, 16 subjekte meshkuj (50 vjeç e lart) janë rekrutuar: Tetë të moshuar (61 +/- 9 vjeç) ende aktivë në ngritjen e peshave (WL) dhe 8 të moshuar (61 +/- 8 vjeç) kontrole sedentare (SC) u rekrutuan nga zona e Tiranës (Shqipëri). Ata nuk kishin çrregullime që mund të kishin ndikuar në aftësinë e tyre për të përfunduar ushtrimet e rezistencës dhe testet për studimin. Subjektet nuk ishin obezë (BMI < 30) dhe asnjë nga kontrollet sedentare nuk i ishte nënshtruar stërvitjes së rezistencës për këmbët të paktën brenda 5 viteve të fundit.

Përpara përfshirjes në studim, u krye një ekzaminim i shkurtër fizik me elektrokardiogramë dhe matje të tensionit të gjakut, si dhe anamnezë, me qëllim përjashtimin e çdo sëmundjeje që mund të ndërhynte në teste. Të gjithë subjektet dhanë pëlqimin e tyre me shkrim për të marrë pjesë dhe komiteti etik lokal e miratoi studimin.

Subjektet u rekrutuan nëse plotësonin një nga kriteret e mëposhtme:

- a. Subjektet e stërvitur: Duke qenë një ish-ngritës peshash, ende stërvitem të paktën një herë në javë.
- a. Subjektet e patrajnuara: Që deklarojnë se nuk janë trajnuar fare, për të paktën 5 vjet.

3.2 Miratimi Etik

- Pjesëmarrësit u informuan rreth qëllimeve dhe rreziqeve të mundshme të studimit dhe u mor pëlqimi me shkrim para hyrjes në studim, në përputhje me standardet e përcaktuara nga rishikimi i fundit i Deklaratës së Helsinkit dhe pas miratimit nga komiteti lokal i etikës (Tiranë, Shqipëri).

3.3 Matjet

Antropometria

Të dhënat antropometrike raportohen në Tabelën 1. Matjet u kryen duke përdorur pajisje matëse të kalibruara dhe metoda standarde matjeje. Gjatësia e subjekteve u mat në centimetra (cm) me anë të një matësi gjatësie me saktësi 0,5 cm dhe masa dhe pesha e trupit u vlerësuan në kilogramë (kg) duke përdorur peshoret dixhitale mjekësore, me

pjesëmarrës të veshur lehtë. Indeksi i masës trupore (BMI) u llogarit duke përdorur formulën: $BMI = \text{pesha në kilogramë pjesëtuar me katrorin e gjatësisë në metra (kg/m}^2\text{)}$.

3.4 Dizajni eksperimental:

Protokolli eksperimental përbëhet nga dy pjesë.

- **Testimi paraprak:**

Vlerësimi 1-RM Zgjatje unilaterale e gjurit me 1 përsëritje maksimale (1-RM) e matur duke përdorur një dinamometër (Biodex System 4). Protokolli:

1. Ngrohje: 10 përsëritje me 50% të vlerësimit 1-RM.
2. Ngarkesa rritëse: 3-5 përsëritje në 70%, 80% dhe 90% të 1-RM të vlerësuar.
3. 1-RM e përcaktuar si ngarkesa maksimale e ngritur përmes gamës së plotë të lëvizjes (përkulja e gjurit 0–90°) me formën e duhur.

Pjesa e parë: Pas një seance njohjeje (e cila përfshinte edhe ngrohjen) në një pajisje të mirë shtytjeje për këmbët, është kryer vlerësimi 1-RM. Forca muskulore unilaterale ("më e mirë - këmbë më e fortë") është vlerësuar me një rritje graduale të peshës, dhe testi është vazhduar derisa subjekti të mos ishte në gjendje të ruante formën e duhur dhe të shtrinte plotësisht gjurin me peshën e dhënë nga një kënd 90 gradë i gjurit. Peshë e fundit e ngritur në shtrirje të plotë u konsiderua si 1 RM për secilin subjekt. (Kohëzgjatja e ngrohjes dhe e testit ishte rreth 30-45 minuta/subjekt).

Ndërhyrja në ushtrime:

Ekstension unilateral i gjurit. Pjesëmarrësit kryen 3 sete deri në lodhje me një forcë deri në 70–75% 1-RM në këmbën dominuese.

Standardizimi:

Intervalet e pushimit: 120 sekonda midis seteve.

Tempo: Faza koncentrike 2-sekondëshe, faza ekscentrike 2-sekondëshe.

Inkurajim verbal për të siguruar përpjekje maksimale.

Monitorimi Përsëritjet e përfunduara, ngarkesa e ngritur dhe vlerësimet e përpjekjes së perceptuar (RPE; shkalla Borg 6–20) të regjistruara.

Shpëlodhja pas ushtrimeve Pjesëmarrësit qëndruan në gjumë të shtrirë për 3 orë me hidratim të standardizuar (ujë ad libitum) dhe pa konsum kalorish.

Procedurat e Biopsisë Muskulare

Kohëzgjatja Biopsi perkutane të vastus lateralis në dy momente kohore:

Para-ushtimit Pas zgjimit dhe pas 48 orësh pa ushtrime.

Pas ushtrimeve: 3 orë pas ushtimit (koha maksimale e përgjigjes transkriptuese).

Në pjesën e dytë të eksperimentit, të ndarë nga të paktën një ditë, ka pasur një seancë ushtrimesh rezistence prej 3 setesh në 70-75% të 1 RM të tyre deri në përfundimin e ushtimit nga lodhja e vullnetshme, e cila është kryer pas një ngrohjeje 5-10 minutash. Çdo set është pasuar nga një periudhë pushimi 2-minutëshe. Ushtrimi përfshinte një 15nfective koncentrik dhe një 15nfective ekscentrik, secili prej të cilëve zgjati 2-3 sekonda. (Kohëzgjatja rreth 20-30 minuta për subjektin).

Mostrat e biopsisë me gjilpërë janë marrë nga m. vastus lateralis të të dy këmbëve (këmba joaktive shërbeu si kontroll) duke përdorur teknikën e Bergstrom, 3 orë pas përfundimit të ushtimit, në mjediset e ofruara nga spitali “Nënë Tereza” I Tiranës, dhe një mostër gjaku venoz është marrë nga vena antekubitale në pozicionin shtrirë të subjektit (Kohëzgjatja e të gjithë procesit ishte rreth 5 minuta për subjekt).

Indi muskular u ruajt menjëherë në tretësirë ARN-later (Ambion) dhe u ngri deri në analizë. Pas nxjerrjes së ARN-së nga 10-15 mg ind (Ambion, mirVANA™kiti I izolimit të miRNA-së) dhe sinteza e ADNc-së (Invitrogen, kiti I sintezës së ADNc-së SuperScript® III), u krye RT-PCR sasiore për të matur nivelet e ARNm-së të dy varianteve të bashkimit të IGF-1 (IGF-1Ea dhe MGF), frenuesit të rritjes së miostatines, si dhe faktorit të transkriptimit miogjenines, nivelet e ARNm-së të këtyre gjeneve u normalizuan në nivelet e ARNm-së të GAPDH.

Për ftohjen e mostrave të muskujve dhe të gjakut, si dhe për transportimin, u përdor një frigorifer. Gjatë gjithë kohës mostrat ishte nën -5 gradë Celsius. Mostrat u transportuan në një temperaturë nën -25 gradë Celsius.

3.5 Procedura e Biopsisë Muskulare me Gjilpërë Perkutane

Në këtë procedurë, është marrë një copëz e vogël muskuli më e vogël se madhësia e një erëze (60-100 miligramë) nga muskuli i madh i jashtëm (laterale) i kofshës (vastus lateralis). Vendi i aktual ishte në mes të patelës dhe trokanterit të madh, në kufirin anterior të shiritit iliotibial. Procedura e biopsisë muskulare u krye me një agje të specializuar të dizajnuar për marrjen e një copëze të vogël muskuli (Bergstrom, 1975).

Për të kryer procedurën e biopsisë, u kërkua subjektit të shtrihet në pozicion supin (në shpinë) për mostrim në kofshë, në një tavolinë ekzaminimi. Kur u bë biopsia në vastus lateralis, këmba mbeti e drejtë dhe e relaksuar. Ky pozicion i bën muskujt të lëshohen dhe mundëson relaksim optimal.

Pasi u identifikua zona e lëkurës mbi muskulin që do të bëhej biopsi, ajo u rruajt dhe u pastrua me Betadine. Pas pastrimit, zona e lëkurës mbi muskull u numërua me anestetikun xylocaine (administruar në 4% të dozës maksimale për një individ me madhësi normale). Kjo u bë duke injektuar një sasi të vogël prej 1.5 mL të anestetikut nën lëkurë dhe në mbulesën e muskulit (fascia).

Pas injektimit të anestetikut, zona e biopsisë së injektuar në lëkurë u pastrua më tej me aplikim të një lëngu antiseptik (Betadine) dhe zona e pastruar u zmadhua duke fshirë antiseptikun disa centimetra rreth vendit të injektimit të anestetikut në mënyrë rrethore. Kur zona e injektuar mbi muskull ishte e saktësuar, u bë një prerje e vogël (aq gjerë sa maja e thonjtë të gishtit të vogël, afërsisht 1 cm ose pak më shumë se një çerek inçi) me majën e mprehtë të një skalpeli #11. Prerja u bë përmes lëkurës dhe pak përmes mbulesës (fascia) së muskulit. Meqenëse zona ishte e mpirë, subjektet nuk ndjenë asnjë dhimbje (nuk ka përfundime ndijore të dhimbjes në mbulesën e muskulit ose në vetë muskulin). Meqenëse përfundimet ndijore në lëkurë ishin të mpira, subjekti ka të ngjarë të ketë ndier vetëm një presion të lehtë kundër lëkurës.

Pas kësaj përgatitjeje, u instruktua subjekti të relaksojë muskulin që do të bëhej biopsi dhe të përpiqej të relaksohej plotësisht.

Agia i biopsisë pastaj futet përmes hapësirës së vogël në lëkurën dhe mbulesën fasciale të muskulit të përgatitur nga prerja. Pas një thithjeje të shkurtër të aplikuar në skajin e sipërm të jashtëm të agulës së biopsisë, një copëz e vogël muskuli u prerë dhe kjo copëz u hoq ndërsa aguli tërhiqej. Kjo zgjati 5-15 sekonda. Gjatë futjes së agulës në muskul dhe prerjes së copëzes të vogël prej tij, subjekti mund të përjetojë një presion të moderuar, por zakonisht pa dhimbje. Subjektët ndiejnë pak ose aspak ndjenjë.

Megjithatë, duhet të mbahet mend se indi i muskujve skeletorë është i ngacmueshëm elektrikisht dhe se kur futet një objekt, ai përgjigjet duke u kontraktuar ose duke u shkurtuar, kështu që mund të ketë krampa.

Pas tërheqjes së ages, u aplikua presion në vendin e prerjes për të parandaluar çdo rrjedhje gjaku të padëshiruar (zakonisht kishte shumë pak gjak). Subjekti informohej vazhdimisht për procedurat specifike gjatë përparimit të biopsisë. Prerja pastaj u mbyll me steristrips të cilat janë fiksuar në mënyrë të përshtatshme për të parandaluar lëshimin dhe më pas mbyllja u mbulua me një plastër të vogël dhe kjo nga ana e saj u mbulua me një bandazh të madh presor. Subjektëve u kërkua të lënin bandazhet në vend për 24 orë. Subjektëve u këshillohet të shmangin çdo aktivitet të shkallëzuar gjatë 48 orëve të para pas biopsisë dhe të mos bëjnë dush ose të mos lagjnë prerjen gjatë kësaj periudhe kohore. Këto sugjerime duhet të minimizojnë dhimbjen dhe gjakimin e padëshiruar. Nëse ndodh dhimbje e lokalizuar pas biopsisë, këshillohet të aplikohet

akull në zonë përmes një qese plastike duke mbajtur bandazhet të paprekura. Marrja e një medikamenti të lehtë pa recetë për dhimbje si Tylenol, me kusht që subjekti të tolerojë këtë medikament, rekomandohet gjithashtu për dhimbje.

Komplikimet që shoqërojnë këtë procedurë janë të rralla. Shqetësimi kryesor do të ishte rrjedhje gjaku e zgjatur në kohë, e cila mund të prodhojë një ngjyrë të kaltër (ekimoz) në zonë. Kjo do të zgjaste periudhën e dhimbjes së muskujve, por trajtohet lehtë me pushim, akull, kompresa dhe ngritje të anësisë. Megjithëse muskuli i zgjedhur për biopsinë (vastus lateralis) nuk ka enë të mëdha gjaku ose nerva në zonat ku do të futet agia e biopsisë, ka raste të rralla të ngjitjes ose prerjes së degëve të vogla nervore, të cilat ndonjëherë mund të shkaktojnë dhimbje dhe mpirje të përkohshme në lëkurë. Këto përgjigje, kur kanë ndodhur, janë shuar brenda disa ditëve ose javëve. Në të gjitha këto procedura, u kujdes që të zbatoheshin masat e veçanta paraprake për të shmangur infeksionin, duke përfshirë "masat e paracaktuara universale" për trajtimin e gjakut dhe materialeve infektive.

Standardizimi:

1. Biopsi të marra nga I njëjti studiues.
2. Këmba kontra-laterale shërben si kontroll për krahasimet bazë.

3.6 Analizat Molekulare

Ekstraktimi i ARN-së dhe Kontrolli i Cilësisë:

Nxjerrja Reagenti TRIzol, i ndjekur nga trajtimi me DNase.

Kuantifikimi NanoDrop (raporti A260/A280 ≥ 1.8).

Integriteti: Agilent Bioanalyzer (RIN ≥ 7.0).

Matrica PCR për Rrugën NF- κ B:

Platforma: RT² Profiler PCR Array (Qiagen, PAHS-025Z) për 84 gjene sinjalizuese NF- κ B (p.sh., NFKB1, RELA, IKBKG, TNF, IL6).

Procedura:

Sinteza e ADNc-së: 1 μ g ARN duke përdorur Kit-in e Fijes së Parë RT².

PCR në kohë reale: SYBR Green në CFX96 Touch (Bio-Rad).

Ciklizim: 95°C (10 minuta), 40 cikle 95°C (15 s) $\rightarrow$ 60°C (1 minutë).

Analiza e të dhënave:

1. Metoda $\Delta\Delta Ct$ e normalizuar në gjenet e mirëmbajtjes (GAPDH, HPRT1, ACTB).
2. Pragu i ndryshimit të palosjes: $|\log_2 FC| \geq 0.58$ (1.5-fish), $p < 0.05$ (korrigjimi Benjamini-Hochberg).

Tabela 1. qPCR për Gjenet e Synuara të analizohen:

Gjeni	Simbol	Funksioni	Renditja (5'→3')
Miostatin	<i>MSTN</i>	Rregullatori negativ i hipertrofisë	F: CAGTGACCTGCTGTACCTGA; R: TGGCTGTGCTCTTTGAAGATG
FOXO3	<i>FOXO3</i>	Faktori i transkriptimit të pro-atrofisë	F: TGCACCAACAGCTCATCAC; R: TGGCTGTGCTCTTGAAGATG
TRIM63	<i>TRIM63</i>	Ligaza e ubikuitinës E3 (MuRF1)	F: TGCAGAGAGCCCTGAAGAT; R: TGGCTGTGCTCTTTGAAGATG

Protokolli:

1. ADNc: Kit për Transkriptim të Kundërt të ADNc me Kapacitet të Lartë (Applied Biosystems).
 2. qPCR: Përzierja Kryesore Power SYBR Green, 40 cikle.
 3. Normalizimi: Mesatarja gjeometrike e GAPDH dhe HPRT1.
 4. Analiza: Metoda $2^{-\Delta\Delta Ct}$.
- **Kontrolli i Cilësisë:**
 - Të gjitha mostrat ekzekutohen në dy kopje.
 - Kurbat e shkrirjes për të konfirmuar specifikën.
 - Kalibratorë ndërplakash.

IV. BARRA GLOBALE E DIABETIT DHE SARKOPENISE

Diabeti mellitus (DM) është shfaqur si një nga krizat më urgjente globale shëndetësore të shekullit të 21-të, duke prekur 537 milionë të rritur në mbarë botën në vitin 2021, me parashikime që tregojnë një rritje në 643 milionë deri në vitin 2030 dhe 783 milionë deri në vitin 2045 (Federata Ndërkombëtare e Diabetit [IDF], 2021). Kjo epidemi ndikon në mënyrë disproporcionale në vendet me të ardhura të ulëta dhe të mesme (LMIC), ku banojnë 80% e rasteve, e nxitur nga urbanizimi i shpejtë, stili i jetesës sedentare dhe tranzicionet ushqyese (Zheng et al., 2018). Barra ekonomike është marramendëse, me shpenzimet direkte të kujdesit shëndetësor që arrijnë në 966 miliardë dollarë në vit - ekuivalente me 11% të shpenzimeve globale të shëndetit - dhe kostot indirekte nga humbja e produktivitetit që përshkallëzohen në 1.3 trilion dollarë (Bommer et al., 2018). Vetëm në Shtetet e Bashkuara, kostot e lidhura me diabetin tejkaluan 327 miliardë dollarë në vitin 2017, duke përfshirë 237 miliardë dollarë në kosto të drejtpërdrejta mjekësore dhe 90 miliardë dollarë në produktivitet të reduktuar (Shoqata Amerikane e Diabetit [ADA], 2018).

Dëmi njerëzor i diabetit shtrihet përtej hiperglicemisë, duke u manifestuar në ndërlikime dobësuese mikrovaskulare dhe makrovaskulare. Retinopatia diabetike prek një të tretën e individëve me diabet, duke kontribuar në 2.6% të rasteve globale të verbërisë (Yau et al., 2012). Neuropatia diabetike, e karakterizuar nga humbja e ndjeshmërisë dhe dhimbja, prek deri në 50% të pacientëve, duke rritur rrezikun e ulcerave të këmbëve dhe amputimeve jo-traumatike (Callaghan et al., 2012). Sëmundja kardiovaskulare (SKV) mbetet shkaku kryesor i vdekshmërisë, me diabetin që rrit rrezikun e infarktit të miokardit, goditjes në tru dhe dështimit të zemrës me 2 deri në 4 herë krahasuar me popullatat jo-diabetike (Rawshani et al., 2017). Këto ndërlikime jo vetëm që zvogëlojnë cilësinë e jetës, por edhe amplifikojnë pabarazitë në kujdesin shëndetësor, pasi popullatat e marginalizuara përballen me pengesa në kujdesin parandalues dhe menaxhimin e sëmundjeve (Beckles & Chou, 2016).

Peizazhi etiologjik i diabetit është i ndarë në dy pjesë. Diabeti i tipit 1 (T1DM), që përbën 5-10% të rasteve, rezulton nga shkatërrimi autoimun i qelizave β dhe zakonisht manifestohet në fëmijëri (Atkinson et al., 2014). Diabeti i tipit 2 (T2DM), që përfaqëson 90-95% të rasteve, nxitet nga rezistenca ndaj insulinës dhe mosfunksionimi i qelizave β pankreatike, të lidhura fort me obezitetin, inaktivitetin fizik dhe predispozicionin gjenetik (ADA, 2022). Alarmues është fakti që T2DM tani prek popullatat më të reja, me diagnoza në rritje tek adoleshentët për shkak të obezitetit në fëmijëri (Dabelea et al., 2014). Diabeti gestacional mellitus (GDM), që prek 14% të shtatzënive në nivel global, e përkeqëson më tej barrën duke rritur rreziqet e nënës dhe fetusit dhe duke i predispozuar pasardhësit ndaj sëmundjeve metabolike në të ardhmen (Plows et al., 2018).

Ngarkesa globale në rritje e Diabetit Mellitus të Tipit 2 (T2DM) dhe sarkopenisë përfaqëson një sfidë shëndetësore publike të ndërlikuar, ku këto dy patologji shfaqen në një marrëdhënie reciproke dhe sinergjistike. T2DM përshpejton zhvillimin dhe përparimin e sarkopenisë përmes mekanizmave të tilla si rezistenca ndaj insulinës, e

cila dëmton sintezën e proteinave muskulare, dhe glikemia e lartë kronike, e cila promovon dëmtimin oksidativ dhe inflamacionin që çon në degradimin e indeve muskulare (Kim et al., 2021).

Në të kundërt, humbja e masës dhe funksionit muskular, të karakteristika të sarkopenisë, ul aftësinë e trupit për të zhvendosur glukozën, duke përkeqësuar më tej rezistencën ndaj insulinës dhe kontrollin e glukozës tek pacientët diabetikë. Kjo lidhje bidireksionale krijon një cikël vicioz që rrit ndjeshëm rrezikun e fragilitetit, aftësisë së kufizuar funksionale, sëmundjeve kardiovaskulare dhe mortalitetit, duke nënvizuar nevojën për strategji terapeutike të integruara që synojnë njëkohësisht shëndetin metabolik dhe ruajtjen e masës muskulare.

Ndërhyrjet aktuale përqendrohen në kontrollin e glicemisë, modifikimin e stilit të jetës dhe farmakoterapinë, megjithatë objektivat globale për menaxhimin e diabetit mbeten të paplotësuara në shumicën e rajoneve (IDF, 2021). Barra në rritje kërkon një ndryshim paradigme drejt mjekësisë precize, duke adresuar jo vetëm hipergliceminë, por edhe ndërlikimet e saj specifike për indet, veçanërisht mosfunksionimin e muskujve skeletorë - një kontribues kritik, por i nënvlerësuar, në rënien metabolike.

4.1 PATOFIZIOLOGJIA E DIABETIT

Patofiziologjia e diabetit përqendrohet në homeostazën e çrregulluar të glukozës, megjithëse diabeti tip 1 dhe diabeti tip 2 ndryshojnë në mënyrë mekanike. Në diabetin tip 1, shkatërrimi autoimun i qelizave β pankreatike nga limfocitet T dhe makrofagët çon në mungesë absolute të insulinës (Knip & Siljander, 2016). Ndjeshmëria gjenetike (p.sh., haplotipet HLA-DR3/DR4) dhe shkaktarët mjedisorë (p.sh., infeksionet enterovirale) e fillojnë këtë proces, duke rezultuar në varësi gjatë gjithë jetës nga insulina ekzogjene (Pociot & Lernmark, 2016). Pa insulinë, prodhimi i pakontrolluar i glukozës në mëlçi dhe përthithja e dëmtuar e glukozës periferike përshpejtojnë hipergliceminë, ketoacidozën dhe katabolizmin (DeFronzo, 2004).

Patogjeneza e T2DM përfshin një defekt të dyfishtë: rezistencën ndaj insulinës në indet periferike dhe dështimin progresiv të qelizave β (Samuel & Shulman, 2012). Rezistenca ndaj insulinës lind nga depozitimi ektopik i lipideve në muskuj dhe mëlçi, inflamacioni kronik, mosfunksionimi mitokondrial dhe stresi i retikulumit endoplazmatik (ER) (Hotamisligil, 2017). Hipoksia e indit dhjamor në obezitet shkakton infiltrimin e makrofagëve, duke çliruar citokina pro-inflamatore (p.sh., TNF- α , IL-6) që prishin sinjalizimin e insulinës nëpërmjet rrugëve JNK dhe IKK β /NF- κ B (Osborn & Olefsky, 2012). Njëkohësisht, qelizat β kompensojnë duke hipersekretuar insulinën, por glukotoksiciteti, lipotoksiciteti dhe depozitimi i amiloidit në fund të fundit shkaktojnë apoptozë (Butler et al., 2003). Ky përparim nga rezistenca ndaj insulinës në diabet të hapur zgjat vite, duke ofruar një dritare për ndërhyrje parandaluese (Tabák et al., 2012). Si T1DM ashtu edhe T2DM ndajnë pasoja të përbashkëta në rrjedhën e poshtme: stres oksidativ i shkaktuar nga hiperglicemia, akumulim i produktit përfundimtar të glikacionit të avancuar (AGE) dhe aktivizim i rrugës së polioleve (Brownlee, 2001).

Këto procese dëmtojnë endotelin vaskular, nervat dhe organet, duke qenë në themel të ndërlikimeve diabetike (Forbes & Cooper, 2013). Muskuli skeletor, si vendi kryesor i asgjësimit të glukozës pas ngrënies, preket thellësisht, duke krijuar një cikël vicioz të përkeqësimit metabolik. Të kuptuarit e këtyre mekanizmave është thelbësor për zhvillimin e terapive të synuara për të ruajtur funksionin e muskujve dhe për të zbutur përparimin sistematik të sëmundjes.

4.2 MUSKULI SKELETOR: VENDI KRYESOR PËR PËRDORIMIN E GLUKOZËS

Muskuli skeletor përbën 40-50% të masës trupore dhe është përgjegjës për 70-80% të thithjes së glukozës të stimuluar nga insulina, duke e bërë atë qendror për shëndetin metabolik (DeFronzo & Tripathy, 2009). Roli i tij në homeostazën e glukozës ndërmjetësohet nga rrugë të varura nga insulina dhe të pavarura nga insulina. Lidhja e insulinës me receptorin e saj aktivizon sinjalizimin IRS-1/PI3K/Akt, duke shkaktuar zhvendosjen e transportuesve të glukozës GLUT4 në sarkolemë (Saltiel & Kahn, 2001). Gjatë ushtrimeve fizike, tkurrja e muskujve stimulon zhvendosjen e GLUT4 nëpërmjet rrugëve të varura nga AMPK dhe Ca^{2+} /kalmodulina, duke anashkaluar rezistencën ndaj insulinës (Richter & Hargreaves, 2013).

Përbërja e fibrave muskulore ndikon në funksionin metabolik. Fibrat e tipit I (oksiduese me tkurje të ngadaltë) shfaqin dendësi të lartë mitokondriale, furnizim kapilar dhe ndjeshmëri ndaj insulinës, ndërsa fibrat e tipit II (glikolitike me tkurje të shpejtë) janë më të prirura ndaj akumulimit të lipideve dhe rezistencës ndaj insulinës (He et al., 2001). Diabeti shkakton një zhvendosje drejt dominimit të tipit II, duke përkeqësuar paqëndrueshmërinë metabolike (Abou Mrad et al., 2014). Përveç kësaj, lipidet intramiocellulare (IMCL) - të ruajtura si trigliceride në pikat e lipideve - shërbejnë si substrate energjie, por bëhen lipotoksike kur hidrolizohen në diacilglicerole (DAG) dhe ceramide, duke penguar sinjalizimin e insulinës (Coen & Goodpaster, 2012).

Përtej asgjësimit të glukozës, muskuli skeletor vepron si një organ endokrin, duke sekretuar miokina (p.sh., IL-6, irisinë, mionektinë) që rregullojnë oreksin, inflamacionin dhe oksidimin e yndyrës (Pedersen & Febbraio, 2012). Në diabet, çrregullimi i miokinës kontribuon në rezistencën sistematike ndaj insulinës dhe inflamacionin e shkallës së ulët (Seldin & Wong, 2012). Plasticiteti metabolik i muskulit - aftësia e tij për të kaluar midis oksidimit të glukozës dhe acideve yndyrore - është i dëmtuar në diabet, duke çuar në depozitim ektopik të lipideve dhe stres mitokondrial (Kelley et al., 2002). Këto defekte nënvizojnë rolin kryesor të muskulit skeletor në patofiziologjinë e diabetit dhe potencialin e tij si një objektiv terapeutik.

4.3 DISFUNKSIONI I MUSKULLIT SKELETOR NË DIABET

Diabeti shkakton një spektër të anomalive të muskujve skeletorë, të quajtura kolektivisht "miopati diabetike", të karakterizuara nga atrofia, dobësia dhe mungesa e

fleksibilitetit metabolik (Wang & Pessin, 2013). Histologjikisht, muskujt diabetikë shfaqin sipërfaqe të reduktuar të prerjes tërthore të fibrave, veçanërisht në fibrat e tipit I, dhe fibrozë të rritur për shkak të aktivizimit të TGF- β (Krause et al., 2011). Këto ndryshime korrelojnë me uljen e forcës, intolerancën ndaj ushtrimeve dhe sarkopeninë e përshpejtuar - humbjen e muskujve të lidhur me moshën - e cila ndodh para kohe në diabet (Park et al., 2009).

Faktorët molekularë që shkaktojnë miopati përfshijnë:

Rezistenca ndaj Insulinës: Aktivizimi i dëmtuar i Akt zvogëlon translokacionin e GLUT4 dhe sintezën e glikogjenit, ndërkohë që nxit proteolizën nëpërmjet faktorëve të transkriptimit FoxO (Wang et al., 2006).

Mosfeksionimi mitokondrial: Biogjeneza e reduktuar (ulja e rregullimit të PGC-1 α), defektet e fosforilimit oksidativ dhe mbiprodhimi i ROS zvogëlojnë sintezën e ATP-së dhe rrisin peroksidimin e lipideve (Petersen et al., 2003).

Inflamacioni: TNF- α dhe IL-6 aktivizojnë NF- κ B, duke induktuar ligazat e ubiquitinës (p.sh., MuRF1, atrogin-1) që degradojnë proteinat kontraktile (Reid & Li, 2001).

Lipotoksiciteti: Akumulimi i ceramideve pengon Akt, ndërsa DAG-të aktivizojnë PKC θ , duke ndërprerë sinjalizimin e insulinës (Summers, 2006).

Funksionalisht, këto defekte manifestohen si kapacitet i reduktuar i ushtrimeve, rikuperim i vonuar dhe aktivitete të dëmtuara të përditshme (Regensteiner et al., 2015). Atrofia muskulore përkeqëson më tej rezistencën ndaj insulinës duke zvogëluar kapacitetin e asgjësimit të glukozës, duke krijuar një lak feed-forward të rënies metabolike (Kahn et al., 2014). Miopatia diabetike përfaqëson kështu si shkak ashtu edhe pasojë të sëmundjes sistemike, duke theksuar qendrën e saj në përparimin e diabetit.

V. SARKOPENIA

Sarkopenia është humbja e thellë e masës dhe forcës së muskujve skeletorë (Brooks dhe Faulkner, 1994) e shoqëruar me plakjen normale të gjitarët. Kjo atrofi më parë i është atribuar faktorëve të brendshëm, si dhe atyre të jashtëm, duke përfshirë një rënie në numrin e fibrave muskulore, një ndryshim në llojin e fibrave, atrofi të fibrave ekzistuese (Alnaqeeb dhe Goldspink, 1987), humbje të inervimit motorik (Carry et al., 1993) dhe rigjenerim të dëmtuar të muskujve (Grounds, 1998) që përfshin qelizat satelitore të muskujve (Schultz dhe Jaryszak, 1985; Schultz dhe McCormick, 1994).

Studimet post-mortem të prerjeve tërthore të të gjithë muskujve (vastus lateralis) kanë zbuluar se sarkopenia vjen si nga humbja e miofibrave ashtu edhe nga një rënie në madhësinë e fibrave të tipit II (Lexell & Downham, 1992).

Tek njerëzit, humbja e miofibrave dhe atrofia e miofibrave që lidhet me moshën në përgjithësi përfshijnë fibrat e tipit IIA dhe IIB, me një ndikim më të madh të vërejtur në fibrat IIB (Moulias et al 1999, Welle et al 2002).

Humbja e muskujve skeletorë me plakjen duket të jetë një gjetje universale tek gjitarët (Moulias et al. 1999). McKiernan et al. (McKiernan et al. 2004) raportuan së fundmi se, tek minjtë, si muskujt e shpejtë ashtu edhe ata të ngadaltë përjetojnë sarkopeni. Ashtu si në studimet e njerëzve të moshuar, shumë studime në kafshë kanë raportuar se, në muskujt antigravitacionalë të studiuar zakonisht (vastus lateralis, gastrocnemius, plantaris, soleus), sarkopenia është më e theksuar në muskujt e shpejtë (Brown & Hasser, 1996, Fluckey et al. 1996, McKiernan et al. 2004).

5.1 MEKANIZMAT E SARKOPENISE

Një numër shkaqesh të mundshme mund të kontribuojnë në sarkopeni. Është raportuar se ka një shkallë më të ulët të sintezës së proteinave muskulore me plakjen (Schulte & Yarasheski, 2001). Në veçanti, Welle et al. (Welle et al. 1993, Welle et al. 1995) raportuan se sinteza e proteinave miofibrilare ishte më e ngadaltë tek individët e moshuar dhe se kjo nuk ishte thjesht një funksion i aktivitetit të reduktuar fizik. Fluckey et al. (Fluckey et al. 1996) raportuan se, tek kafshët e moshuara, rritjet e induktuara nga insulina në sintezën e proteinave ishin të një madhësie më të vogël krahasuar me ato të minjve më të rinj.

Fosforilimi i kinazës ribozomale p70 S6 rritet pas rritjes së ngarkesës muskulore, si dhe kur receptorët e insulinës ose të faktorit të rritjes së ngjashme me insulinën (IGF)-I janë të lidhura nga ligandët e tyre (lidhja e receptorëve), dhe kjo mendohet të jetë një hap kyç rregullator që çon në një rritje të kapacitetit përkthimor (Adams et al. 2002, Thomas & Hall, 1997). Morris et al. (Morris et al. 2004) raportuan se fosforilimi i S6K1 i induktuar nga ringarkimi u dobësua te minjtë e vjetër kundrejt atyre të rinj. Kjo rënie e aktivitetit të S6K1 që lidhet me moshën mund të pritet të kufizojë proceset anabolike të muskujve.

Të marra së bashku, këto studime tregojnë se, për një stimul të caktuar, përgjigja anabolike e muskujve të moshuar është e zbehtë.

Kadi et al. (2004) raportuan se numri i qelizave satelitore për miofibrë u gjet të ishte më i ulët tek të moshuarit. Një ulje e numrit të qelizave satelitore mund të tregojë një pakësim të grupit të qelizave satelitore të disponueshme për riparimin ose rigjenerimin e miofibrave të dëmtuara. Studimet e qelizave satelitore njerëzore kanë treguar se plakja shoqërohet me një potencial të reduktuar replikimi dhe/ose aftësi për t'u diferencuar (Welle et al. 2002). Megjithatë, një numër studimesh kanë treguar se kjo nuk është një karakteristikë e natyrshme e qelizave satelitore, por më tepër një pasqyrim i mjedisit në të cilin ato banojnë (Chakravarthy et al. 2000b, Welle et al. 2002).

5.2 MUSKULI SI BURIM PROTEINASH PËR FUNKSIONIN IMUNITAR

Citokinat janë një grup proteinash rregullatore me peshë të ulët molekulare të sekretuara nga qelizat e bardha të gjakut dhe një sërë qelizash të tjera, të cilat në përgjithësi

funksionojnë si molekula lajmëtare ndërqelizore (Pedersen et al 1998). Përhapja e limfociteve T është thelbësore për hapin e parë në një përgjigje imunitare adaptive (Bruunsgaard & Pedersen, 2000). Në thelb ekzistojnë 2 lloje qelizash imune, 'qelizat e kujtesës' dhe 'qelizat e virgjëra'. Me moshën, përqindja e qelizave të kujtesës rritet me një rënie përkatëse të qelizave të virgjëra (Bruunsgaard & Pedersen, 2000).

Si pasojë, tek personat e moshuar është treguar një reduktim i përgjigjeve të qelizave native dhe një zhvendosje që rezulton në përgjigje proliferative të qelizave të kujtesës (Sandmand et al 2002). Për fat të mirë, me përparimin e moshës, një rritje progresive e numrit të qelizave vrasëse natyrore (NK) duket se kompenson një numër dhe funksion të zvogëluar të limfociteve T (Mariani et al 1999). Më e rëndësishmja, këto gjetje sugjerojnë që qelizat nga individët e moshuar nuk vuajnë nga një rënie sasiore në prodhimin e citokinës në bazë të çdo qelize (Sandmand et al 2002). Në të vërtetë, njëqindvjeçarët dhe nëntëvjeçarët që paraqitën numrin më të lartë të qelizave NK dhe që ruajtën më mirë funksionin citolitik kishin gjithashtu të ruajtur integritetin e masës muskulore (Mariani et al 1999). Prandaj, kjo sugjeron që mirëmbajtja e masës së qelizave muskulore mund të ruajë përgjigjen imune ndaj stresorëve mjedisorë.

Meqenëse muskujt përfaqësojnë afërsisht 40% të peshës trupore, mendohej se ishin një rezervuar i rëndësishëm i proteinave (Kotler 2000), të cilat mund të thirren nga sistemi imunitar në përgjigje të dëmtimit (Shipman et al. 2003). Edhe një humbje prej 10% e masës trupore të ligët (LBM) korrespondon me funksion të dëmtuar imunitar (Demling & Desanti, 1997) dhe një humbje prej afërsisht 30% të proteinave të trupit mund të rezultojë në vdekje (Rasmussen & Phillips 2003). Gjatë traumave të rënda, siç janë djegiet, nevoja për aminoacide esenciale nxit humbjen katabolike të proteinave nga muskujt skeletorë, e cila mund të jetë deri në 1% në ditë sëmundjeje (Griffiths et al. 1999). Proteoliza e përshpejtuar e muskujve ishte shkaku kryesor i kësaj humbjeje të masës trupore të ligët karakteristike e shumë sëmundjeve (Mitch & Goldberg, 1996). Disa peptide të gjeneruara nga zbërthimi i proteinave qelizore transportohen në sipërfaqen e qelizës ku u paraqiten limfociteve citotoksike, të cilat shkatërrojnë qelizat që paraqesin peptide të huaja (p.sh. virale) (Mitch & Goldberg, 1996). Kjo mund të shpjegojë pjesërisht pse plakja e suksesshme është shoqëruar me ruajtja e masës muskulore (Mariani et al 1999) pasi kjo do t'i pajiste këta individë të përdornin rezervat e tyre të proteinave për përgjigje inflamatore-imune.

Rritja e aktivitetit të citokinës është shoqëruar me plakjen dhe dobësinë e muskujve (Ferruci et al. 2002), duke rezultuar ndoshta në inaktivitet.

Uljet e HSP72, një proteinë e shokut të nxehtësisë që lidhet posaçërisht me muskujt skeletorë (Skidmore et al. 1995), konsiderohen se nxisin apoptozën (Joaquin & Gollapudi 2001) ndoshta për shkak të mungesës së këtij 'sinjali dytësor rreziku' (Moseley, 2000). Nuk është çudi që apoptoza është lidhur me sarkopeninë (Roubenoff, 2003). HSP-të janë të përfshira në palosjen dhe renditjen e proteinave, në montimin e

komplekseve të proteinave, si dhe në lidhjen e proteinave të denaturuara dhe kryesisht shkaktohen në përgjigje të stresit (Puntschart et al. 1996).

Shërimi i dobësuar nga ndërlikimet akute dhe ripërtëritja e reduktuar e proteinave të dëmtuara dhe toksike janë pasoja të padëshiruara të mundshme të qarkullimit të ulët të proteinave (Biolo et al. 2003). Në të vërtetë, pacientët në gjendje kritike kanë treguar se kanë sintezë të ulët të proteinave në muskujt skeletorë që korrelohet me gjendjen metabolike dhe indekset klinike të ashpërsisë së sëmundjes (Essen et al. 1998). Mund të ndodhë një përshtatje specifike në muskul e shoqëruar me proteolizë të shtuar (Mitch & Goldberg, 1996), ku HSP-të ofrojnë një lidhje midis përgjigjes imune ndaj infeksionit dhe autoimitetit gjatë etheve (Huang et al. 1996).

Në fakt, është treguar se njerëzit e moshuar kanë një incidencë të reduktuar të etheve në përgjigje të lëndimit (Frankenfield et al. 2000). Megjithëse është përshkruar aktiviteti i HSP-së i shkaktuar nga ushtrimet fizike (Puntschart et al. 1996, Skidmore et al. 1995), ishte e pasigurt se çfarë niveli ushtrimesh mund të ofrojë 'sinjalin e rrezikut' të nevojshëm për të përmirësuar funksionin imunitar (Moseley, 2000). Ushtrimet fizike mund të ofrojnë një stimul hormonal për të rregulluar proteolizën e HSP-së. Kohët e fundit, hetimet mbi brejtësit kanë treguar se Faktori 1 i Rritjes së Ngjashme me Insulinën (IGF-1) pengon zbërthimin e proteinave të stresit si lizozomale ashtu edhe të varura nga ubiquitin-proteazomë në muskujt skeletorë.

(Fang et al. 2002) duke sugjeruar kështu një mekanizëm rregullues hormonal. Përqendrimet e rritura të IGF-1 janë demonstruar pranë brezave Z tek të moshuarit pas regjimit të stërvitjes me rezistencë (Urso et al. 2001). Në veçanti, ushtrimet ekscentrike janë shoqëruar me dëmtim të këtyre brezave Z (Fielding et al. 1996). Prandaj, prodhimi i IGF-1 në muskuj mund të jetë përgjegjës për rregullimin e sintezës së proteinave pas proteolizës së shkaktuar nga HSP si rezultat i traumës së shkaktuar nga ushtrimet.

Glutamina muskulore duket se është e rëndësishme për transportin ndërorganor, si dhe një pararendës për aktivitetin antioksidues. Mbledhja e provave sugjeron që ushtrimet me dozë specifike mund të përmirësojnë funksionin imunitar përmes një raporti të përmirësuar të TNF- α : IL-6, i cili nxit efektet anabolike të IGF-1 dhe insulinës, duke përmirësuar kështu masën muskulore, gjë që mund të çojë në rritjen e tolerancës ndaj ngarkesës mekanike.

Të marra së bashku, provat sugjerojnë që ruajtja e masës muskulore dhe/ose përmbysja e sarkopenisë përmes ushtrimeve fizike mund të përmirësojë rezervuarin e proteinave që një person mund të përdorë kur është i ekspozuar ndaj infeksionit, inflamacionit dhe/ose traumës së rëndë.

Muskuli skeletor mund të përfaqësojë një burim të rëndësishëm të antioksidantëve. Ndryshimet e frymëmarrjes në mitokondri të qelizave muskulore janë shoqëruar me plakjen dhe sarkopeninë (Shipman et al. 2003, Ji et al. 1998, Ji, 2002, Reid & Durham,

2002). Është interesante se proteina muskulore glutamina ishte një substrat për glutathionin, i cili vepron si një pastrues endogjen me aftësinë për të luftuar dëmtimin oksidativ nga radikalet e lira të oksigjenit (Griffiths et al. 1999).

Kjo proteolizë e muskujve skeletorë, e parë në përgjigje të dëmtimit të rëndë, është speculuar të jetë për sigurimin e pararendësve për sintezën e glutaminës (Griffiths et al 1999).

Glutamina mendohej gjithashtu të ishte një transportues i rëndësishëm i azotit dhe karbonit ndërorganor, si dhe i rëndësishëm në metabolizmin e glikogjenit dhe për këtë arsye me sa duket mund të ndikojë në oksidimin mitokondrial.

Përgjigjet sipas (Griffiths et al 1999) janë që përveç në gjendjen e urisë, një rritje e glukokortikoidëve dhe një ulje e insulinës rezulton në proteolizë muskulore (Mitch & Goldberg, 1996) me sa duket përmes një mekanizmi ndërorganor. Gjatë acidozës, disa aminoacide nga proteina muskulore shndërrohen në glutaminë, e cila përdoret nga veshkat në sekretimin e acideve dhe metabolizmin e energjisë (Mitch & Goldberg, 1996) (figura 1).

Prandaj, muskujt mund të përfaqësojnë një organ të rëndësishëm antioksidues gjatë një përgjigjeje inflamatore-immune. Prandaj, në prani të sarkopenisë, mund të pritët aftësi e reduktuar për të kundërvepruar dëmtimin nga radikalet oksidative për shkak të rezervave të reduktuara të glutaminës.

Muskuli skeletik, përveç funksionit të tij kryesor të lëvizjes, funksionon si organi më i madh oksidues i trupit dhe një regulator thelbësor i metabolizmit sistematik. Kjo rol vjen nga dendësia e lartë e mitokondrive në indin muskolor, të cilat janë vendi kryesor i fosforilimit oksidativ, procesi përmes të cilit oksigjeni përdoret për të shndërruar substratet energjetike si glukoza dhe acidet yndyrore në ATP.

Si pasojë, muskuli skeletik është vendi kryesor i eliminimit të glukozës nga gjakut, një proces jetik për ruajtjen e homeostazës së glukozës dhe parandalimin e diabetit të tipit 2. Përveç kësaj, ai është konsumuesi kryesor i yndyrës, veçanërisht gjatë aktivitetit të lehtë dhe në gjendje prehjeje, duke luajtur kështu një rol qendror në rregullimin e lipidëve. Prandaj, masa dhe kapaciteti oksidues i muskujve janë përcaktuesit themelorë të shëndetit metabolik të tërë organizmit, duke ndikuar drejtpërdrejt në ndjeshmërinë ndaj insulinës dhe në shpenzimin e energjisë në prehje (Wolfe, 2006).

Si rezultat, strategjitë e stërvitjes që synojnë si rritjen e masës muskulore (p.sh., stërvitja rezistente) ashtu edhe përmirësimin e kapacitetit oksidues (p.sh., stërvitja aerobike) janë thelbësore për parandalimin dhe menaxhimin e sëmundjeve metabolike (Colberg et al., 2016). Prandaj, ruajtja dhe përmirësimi i këtyre dy parametrave muskolorë paraqesin një prioritet absolut për shëndetin metabolik afatgjatë.

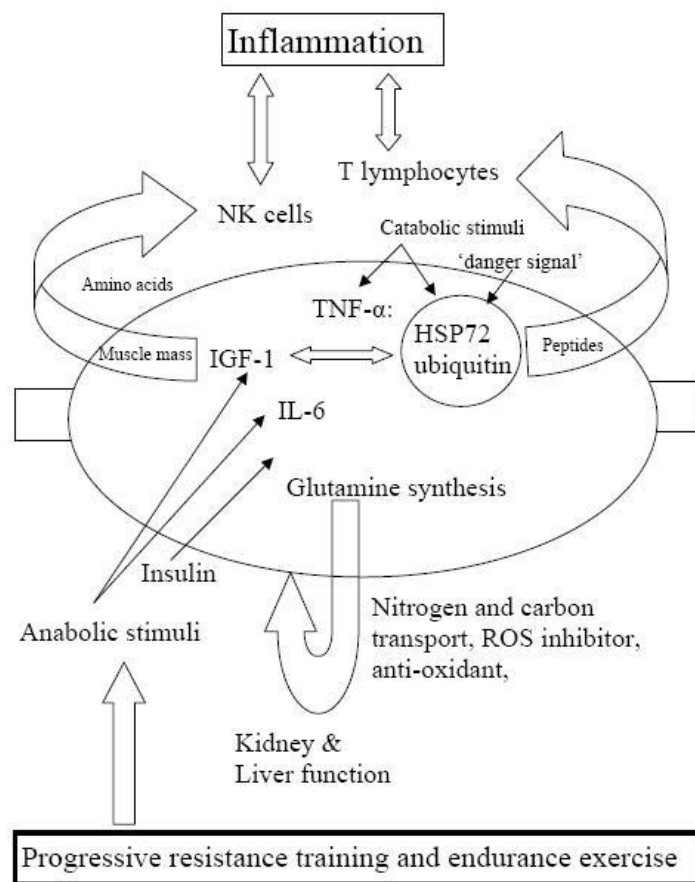


Figura 1: Ndërveprimi i citokinave katabolike, qelizave vrasëse natyrore (NK), faktorit të nekrozës tumorale (TNF), proteinës së shokut të nxehtësisë (HSP), glutaminës gjatë inflamacionit dhe rrugës anabolike të sintezës së proteinave përmes Faktorit të Rritjes së Ngjashëm me Insulinën (IGF-1), Interleukinës (IL-6) dhe insulinës përmes ushtrimeve. (marrë nga: M. Krause: Ushtrimet, masa muskulore, dhimbja dhe imuniteti sistemi: http://www.back-in-business-physiotherapy.com/exercise_sarcopenia_immunology.php)

5.3 HORMON I RITJES, AKSI I FAKTORIT TË RITJES I NGJASHËM ME INSULINEN

Hormoni i rritjes (GH), i njohur gjithashtu si somatotropinë, është një hormon peptidik i përbërë nga 191 aminoacide, i cili luan një rol multifunksional dhe thelbësor në fiziologjinë njerëzore gjatë gjithë jetës. Ai sintetizohet dhe sekretohet nga qelizat e specializuara somatotrope të vendosura në pjesën anteriore të gjëndrës hipofizare. Rregullimi i sekretimit të GH është një proces kompleks dhe i hollësishëm, i kontrolluar kryesisht nga hipotalami përmes dy peptideve antagonistike: Hormoni i Lirimit të Hormonit të Rritjes (GHRH), i cili stimulon sekretimin, dhe Somatostatina, e cila e frenon atë. Përveç këtyre, faktorë të tjerë si sasia e glukozës në gjak, nivelet e acideve yndyrore të lira, gjendja e ushqyerjes, stresi dhe gjithçka që lidhet me ciklin e gjumit (sidomos fazat e thella të gjumit) ndikojnë në mënyrë të ndjeshme në prodhimin e këtij

hormoni (Snyder & Lamas, 2022). Roli më i njohur i GH është pa dyshim efekti i tij i fuqishëm anabolik dhe i rritjes, i cili nuk ushtrohet drejtpërdrejt në shumicën e indeve, por veçanërisht përmes medimit të një faktori tjetër të rëndësishëm të prodhuar në mëlçi, i njohur si Faktori i Rritjes i Ngjashëm me Insulinën 1 (IGF-1). Është IGF-1 agjenti kryesor që vepron mbi pllakat e rritjes së eshtrave të gjata (epiphyseal growth plates), duke stimuluar proliferimin e qelizave kërcore (kondrocitet) dhe zëvendësimin e tyre me ind kockor (osteocite), duke çuar kështu në rritjen lineare të skeletit gjatë fëmijërisë dhe adoleshencës.

Megjithatë, funksionet e hormonit të rritjes shtrihen shumë përtej periudhës së zhvillimit dhe kanë një ndikim të thellë në metabolizmin e të rriturve. Tek personat e rritur, GH vepron si një rregullator kryesor i homeostazës së energjisë, duke ushtruar efekte të kundërta me ato të insulinës. Në indin yndyror, ai nxit lipolizën, pra shpërbërjen e triglicerideve në acide yndyrore të lira dhe glicerol, të cilat pastaj përdoren si burim energjie. Në indin muskular, ai rrit sintezën e proteinave dhe promovon hipertrofinë muskulare, ndërkohë që redukton absorbimin e glukozës, duke e mbajtur atë të disponueshme për indet e tjera.

Në mëlçi, GH nxit glukoneogjenezën, prodhimin e ri të glukozës nga substratet jo-karbohidratike. Ky aksion anti-insulinik i përbashkët ndihmon në ruajtjen e niveleve të glukozës në gjak gjatë periudhave të urisë ose stresit (Giustina, Mazziotti, & Maffezzoni, 2017). Një ekuilibër i saktë i GH është jetik; mungesa e tij gjatë fëmijërisë çon në gjendjen e nanizmit hipofizar, ndërsa teprica e tij para mbylljes së pllakave të rritjes shkakton gigantizëm. Tek të rriturit, një tepricë e GH-së shkakton akromegali, një sëmundje e karakterizuar nga rritja e dukshme e eshtrave të duarve, këmbëve dhe të fytyrës, si dhe rritja e organeve të brendshme (organomegali), e cila shoqërohet me komplikime të rënda metabolike dhe kardiovaskulare.

Për shkak të efekteve të tij anabolike, GH përdoret gjithashtu si terapi për disa kushte mjekësore, si mungesa e GH-së, sindroma Turner dhe insuficienca renale kronike, por përdorimi i tij i paligjshëm si ilaç përmirësues të performancës në sport dhe si trajtim anti-plakje është i përhapur dhe mbart rreziqe të konsiderueshme shëndetësore, duke përfshirë rrezikun e diabetit, sëmundjeve kardiovaskulare dhe potencialisht stimulimin e rritjes së tumorëve ekzistues (Snyder & Lamas, 2022).

Boshti i hormonit të rritjes (GH)/IGF-I konsiderohet si një rregullator i rëndësishëm i masës muskulore. Megjithatë, është e qartë se duhet të ketë kontroll lokal, si dhe sistematik të rritjes së muskujve (Goldspink 2006).

Gjatë një procesi të quajtur "grim alternativ", ekzonet e gjenit IGF-I mund të rregullohen në një numër variantesh të ndryshme. Një nga këto variante të grimëzimit shprehet në përgjigje të aktivitetit fizik i cili tani është quajtur 'faktor mekano-rritjes' (MGF) (Goldspink dhe Harridge 2004). Tjetri është i ngjashëm me llojin sistematik ose të mëlçisë (IGF-IEa) dhe është i rëndësishëm si ofruesi i IGF-I të pjekur të nevojshëm

për rregullimin e sintezës së proteinave. Shprehja e tij rregullohet gjithashtu nga ushtrimet dhe kjo me sa duket shpjegon pse gjatë ushtrimeve intensive një kontribut i rëndësishëm në qarkullimin e IGF-I mund të rrjedhë nga muskujt dhe jo nga mëlçia, megjithëse muskujt aktivë gjithashtu konsumojnë shumë nga IGF-I i prodhuar (Brahm et al., 1997).

MGF ndryshon nga IGF-IEa sistemike pasi ka një futje prej 49 bazash tek njeriu, gjë që rezulton në një zhvendosje të kornizës së leximit dhe për këtë arsye një sekuencë të ndryshme peptidesh karboksi (Figura 2). Peptidi C terminal (domeni E) i MGF-së është treguar se vepron si një faktor i veçantë rritjeje dhe është përgjegjës për aktivizimin e qelizave satelitore të muskujve (staminale) dhe për shkaktimin e përhapjes së tyre (Yang dhe Goldspink, 2002).

Prandaj, duket se këto forma të IGF-I kanë role të ndryshme, por të dyja janë rregullatore të rëndësishme të rritjes së muskujve. Arsyeja e mundshme pse MGF është kaq efektiv në prodhimin e hipertrofisë muskulore në krahasim me IGF-IEa është se ai është përgjegjës për aktivizimin fillestar të qelizave satelitore muskulore (staminale) dhe kjo vepron si një 'fillim i shpejtë' për procesin e hipertrofisë/riparimit (Goldspink dhe Harridge 2004).

Faktori i Rritjes Mekanik (MGF) është një variant i prerjes së gjenit të IGF-1, i prodhuar lokalisht brenda fibërave muskulare si përgjigje direkte ndaj stresit mekanik, siç është ai i shkaktuar nga stërvitja e rezistencës ose dëmtimi i indit.

Roli i tij kryesor është të nisë proceset e riparimit dhe rritjes muskulare (hipertrofia), duke vepruar si një faktor shpëtues në fazat e hershme pas dëmtimit. MGF arrin këtë duke aktivizuar qelizat satelitare muskulare, të cilat janë thelbësore për regjenerimin dhe sintezën e re të proteinave (Goldspink, 2007). Kjo përgjigje e hershme dhe e lokalizuar e MGF-së dallon nga veprimet e IGF-1 sistematik dhe konsiderohet një mekanizëm thelbësor përmes të cilit muskuli përshtatet ngarkesave të reja stërvitore, duke promovuar rritjen e tij afatgjatë.

Faktori i rritjes I i ngjashëm me insulinën (IGF-I) është kritik në ndërmjetësimin e rritjes së muskujve dhe indeve të tjera (Florini et al 1996). Administrimi sistematik i IGF-I rezulton në rritje të përmbajtjes së proteinave muskulore dhe ulje të degradimit të proteinave (Zdanowicz et al 1995). Për më tepër, shprehja e tepërt e IGF-I është lidhur me hipertrofinë e muskujve në linjat transgjenike të minjve (Coleman et al 1995). Me plakjen ka një rënie në prodhimin dhe aktivitetin e boshtit të hormonit të rritjes IGF-I që çon në një rritje të proceseve katabolike (Lamberts et al 1997), dhe në humbjen e masës dhe forcës muskulore që lidhet me moshën.

Alternative Splicing of the Human IGF-I Gene in Human Muscle

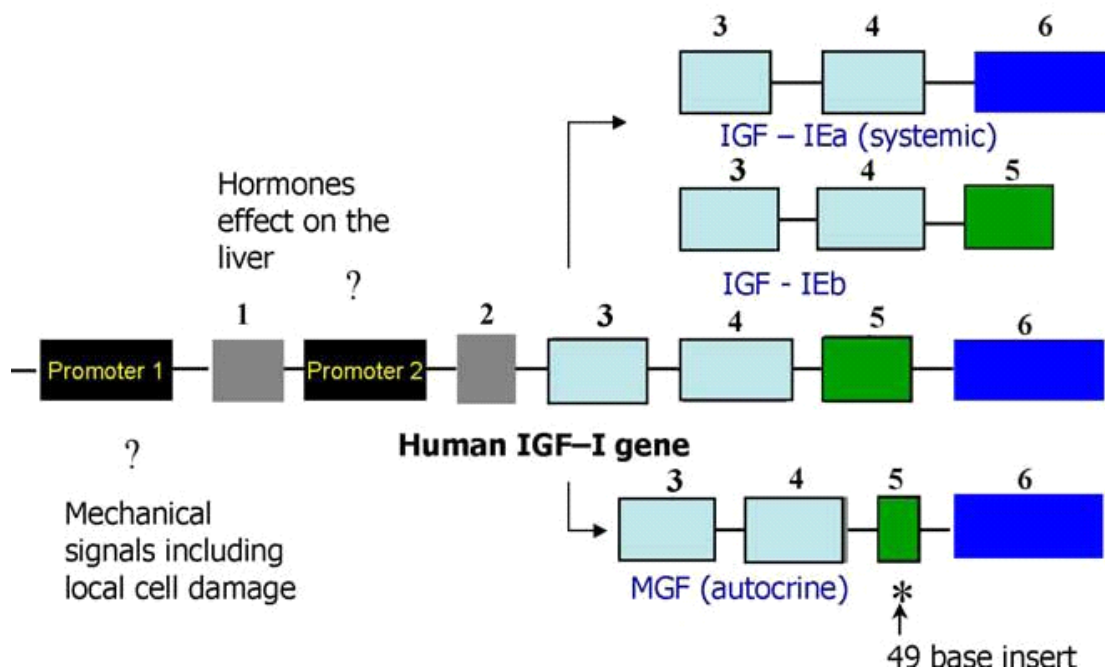


Figura 2. IGF-I u bashkua në muskul si rezultat i ushtrimeve dhe/ose dëmtimit të muskujve dhe hormoneve. Domeni i receptorit IGF-I u përfshi në të gjitha këto variante të bashkimit dhe u kodua nga ekzonet 3 dhe 4. Në muskulin e njeriut, një futje me 49 baza ndryshon zhvendosjen e kornizës së leximit në MGF duke rezultuar në një peptid karboksi të ndryshëm. Hormonet rrisin shprehjen e gjenit IGF-I, veçanërisht variantin e bashkimit IGF-IEa, dhe siç ka treguar puna e fundit, duke kombinuar terapinë e hormonit të rritjes plus stërvitjen e rezistencës, MGF mund të rrisë ndjeshëm në muskujt e moshuar. (Goldspink & Harridge, 2004)

Parandalimi i humbjes së masës muskulore është arritur tek individë të shëndetshëm me anë të administrimit të hormonit të rritjes, dhe kjo është shoqëruar me rritje të niveleve të IGF-I (Papadakis et al 1996).

Pavarësisht se cila popullatë qelizash staminale ishte burimi aktual për mionukleuset e reja, ishte një dogmë e vendosur që të gjitha qelizat diploide normale kanë një jetëgjatësi të kufizuar replikuese (domethënë mund t'i nënshtrohen vetëm një numri të kufizuar ndarjesh qelizore), pas së cilës ato arrijnë një gjendje të quajtur plakje replikuese (Hayflick dhe Moorhead, 1961; Smith et al., 1978). Në mbështetje të këtij fenomeni të kudondodhur, një nga ndryshimet e raportuara tek pacientët me distrofi muskulare Duchenne është se qelizat e tyre satelitore plaken shpejt kur kultivohen (Webster dhe Blau, 1990). Kjo besohet të jetë për shkak të shterimit të potencialit të dyfishimit të qelizave satelitore sepse këto qeliza kanë pësuar tashmë shumë ndarje më të gjera in vivo, në ciklet e tyre të përsëritura të degjenerimit dhe rigjenerimit, gjë që është karakteristike e kësaj sëmundjeje (Webster dhe Blau, 1990).

5.4 NGARKESJA MEKANIKE DHE FAKTORI I RITJES I NGJASHËM ME INSULINEN I

Ngarkesa mekanike, siç është hipertrofia kompensuese nga ablacioni i muskujve (DeVol et al. 1990; Adams & Haddad, 1996), shtrirja (Yang et al. 1997) dhe tkurrja ekscentrike (Yan et al. 1993) nxisin prodhimin e IGF-1 brenda muskujve skeletorë. DeVol et al. (1990) kanë demonstruar një rritje 3-fish të niveleve totale të ARNi-së IGF-1 në muskujt soleus dhe plantaris të miut pas hipertrofisë së shkaktuar nga tenotomia. Bamman et al. (2001) e kanë zgjeruar vëzhgimin në muskujt skeletorë të njeriut, ku 48 orë pas një stërvitjeje të vetme rezistence rreth muskujve, ARNi-ja IGF-1 rritet. Këto raporte sugjerojnë një marrëdhënie midis stimulimit lokal të rritjes së muskujve skeletorë dhe shprehjes së IGF-1. Hipertrofia e muskujve skeletorë rregullohet nga të paktën tre procese kryesore molekulare: (1) aktiviteti i qelizave satelitore; (2) transkriptimi i gjenit; (3) përkthimi i proteinave.

IGF-1 mund të ndikojë në aktivitetin e të gjitha këtyre mekanizmave, duke përfshirë rritjen e përhapjes së qelizave satelitore, shprehjen e ARNi-së së alfa-aktinës skeletore dhe sintezën e proteinave (Florini et al. 1996; Chakravarthy et al. 2000a). Kështu, rritja e shprehjes së IGF-1 luan një rol të rëndësishëm në ndërmjetësimin e hipertrofisë së muskujve të shkaktuar nga ngarkesa mekanike (Adams & Haddad, 1996; Adams & McCue, 1998). Megjithatë mionukleuset janë post-mitotike, muskuli skeletor që hipertrofizohet duhet të mbështetet në një burim alternativ për mionukleus shtesë (Rosenblatt & Parry, 1992). Qelizat satelitore kanë një kapacitet të jashtëzakonshëm përhapës dhe mendohet të jenë qeliza paraardhëse specifike për indet që janë të rëndësishme në hipertrofinë dhe rigjenerimin e muskujve skeletorë (Hawke & Garry, 2001). Nevoja për qeliza satelitore për hipertrofinë e muskujve u demonstrua për herë të parë nga Rosenblatt & Parry (1992) në një eksperiment që parandaloi përhapjen e qelizave satelitore duke e ekspozuar muskulin ndaj rrezatimit gama në nivel të ulët, me një dështim që rezulton në prodhimin e hipertrofisë së plotë në përgjigje të mbingarkesës funksionale. Kështu, përhapja e qelizave satelitore është besohet të jetë e nevojshme për rritjen e plotë të masës muskulore skeletore të shkaktuar nga mbingarkesa. Gjatë procesit të hipertrofisë muskulore të shkaktuar nga ngarkesa, mendohet se qelizat satelitore shumohen, diferencohen dhe më pas bashkohen me miofibrat ekzistuese (Schultz & McCormick, 1994). IGF-1 është treguar se stimulon këto procese miogjene në muskujt skeletorë (Florini et al. 1996; Hawke & Garry, 2001). Për shembull, Adams & Haddad (1996) kanë raportuar një korrelacion pozitiv midis shprehjes së IGF-1 në muskuj dhe rritjes së përmbajtjes së ADN-së bërthamore të muskujve në muskulin e mbingarkuar.

Përveç kësaj, Adams & McCue (1998) kanë zbuluar se infuzioni lokalizuar i IGF-1 në muskujt skeletorë të minjve in vivo rezulton në hipertrofi dhe se raporti i ADN-së ndaj proteinës së muskujve të hipertrofuar është i pandryshuar nga ai i grupeve të kontrollit.

Këto rezultate tregojnë se niveli i lartë i IGF-1 në muskuj i shkaktuar nga ngarkesa mund të kontribuojë në përgjigjen e hipertrofisë, pjesërisht, duke stimuluar përhapjen e qelizave satelitore. Të dhënat e fundit sugjerojnë se një izoformë specifike e IGF-1 shprehet në muskuj gjatë hipertrofisë së mbingarkesës (McKoy et al. 1999). Kjo izoformë, e quajtur 'faktor mekano rritjeje' (domethënë IGF-1 Ec) nga Geoffrey Goldspink, është treguar se është dukshëm e rregulluar në përgjigje të shtrirjes dhe stimulimit elektrik, e shoqëruar nga një rregullim në rritje i formës së mëlçisë të ARNi-së së IGF-1 (domethënë IGF-1 Ea) (McKoy et al. 1999). Nga ana tjetër, i njëjti grup (Owino et al. 2001; Hameed et al. 2003) ka raportuar së fundmi se mbingarkesa mekanike dhe ushtrimet me rezistencë të lartë shkaktojnë shprehjen e ARNi-së së faktorit të rritjes mekano, ndërsa nuk vërehen ndryshime në nivelin e ARNi-së së IGF-1 Ea.

5.5 ROLI I MGF-së NË HIPERTROFINË MUSKULORE

MGF duket se ka një veprim të dyfishtë, pasi, ashtu si izoformat e tjera të IGF-I, ai rrit sintezën e proteinave, si dhe aktivizon qelizat satelitore. Megjithatë, roli i fundit i MGF është ndoshta më i rëndësishëm pasi shumica e IGF-I të pjekur do të rrjedhë nga IGF-IEa gjatë fazës së dytë të riparimit. Megjithatë, është treguar se MGF është një induktor i fuqishëm i hipertrofisë muskulore në eksperimentet në të cilat ADNc e MGF u fut në një vektor plazmid dhe u fut me injeksion intramuskular. Kjo rezultoi në një rritje prej 20% të peshës së muskulit të injektuar brenda 2 javësh, dhe analizat treguan se kjo ishte për shkak të një rritjeje në madhësinë e fibrave muskulore (Goldspink, 2001). Eksperimente të ngjashme nga grupe të tjera janë kryer gjithashtu duke përdorur një konstruksion viral që përmban llojin e mëlçisë të IGF-I, i cili rezultoi në një rritje prej 25% të masës muskulore, por kjo mori mbi 4 muaj për t'u zhvilluar (Musaro et al. 2001). Prandaj, roli i dyfishtë që luan MGF në nxitjen e aktivizimit të qelizave satelitore, si dhe në sintezën e proteinave, sugjeron që është shumë më i fuqishëm se lloji i mëlçisë ose IGF-IEa për të nxitur hipertrofi të shpejtë.

Faktori i Rritjes Mekanik (MGF), një variant i prerjes së gjenit të IGF-1, luan një rol thelbësor si iniciues i hipertrofisë muskulare. Ai prodhohet lokalisht brenda fibrave muskulare si përgjigje e menjëhershme ndaj stresit mekanik, siç është stërvitja e rezistencës ose dëmtimi i indit. Roli i tij kryesor është të aktivizojë qelizat satelitare, të cilat janë qeliza staminale muskulore të qetësuara që janë thelbësore për riparimin dhe rritjen (Goldspink, 2007). Përmes këtij aktivizimi, MGF nis procesin e proliferimit dhe diferencimit të qelizave satelitare, të cilat më pas bashkohen me fibrat ekzistuese dhe kontribuojnë me bërthama të reja, duke u mundësuar kështu fibrës muskulare të sintetizojë më shumë proteina dhe të rritet në përmasa. Ky veprim i hershëm dhe i lokalizuar i MGF-së është i dallueshëm nga veprimi më i vonë dhe i qëndrueshëm i formave të tjera sistematike të IGF-1, duke vepruar si një sinjal i parë kritik që përgatet indin për fazat e mëvonshme të rritjes. Prandaj, MGF konsiderohet një lidhës thelbësor

midis ngarkesës mekanike dhe përgjigjes qelizore që përfundimisht çon në hipertrofinë muskulare.

5.6 MIOGJENINA DHE RREGULLIM MIOGJENIK

Miogjenina është një faktor transkriptimi specifik për muskujt që është anëtar i familjes së faktorëve rregullues miogjenikë.

Niveli i ARNi-së së miogjeninës ishte katërfish më i lartë në muskujt MG të minjve të vjetër (Adams Haddad, 1996). Ky rezultat është në përputhje themelore me atë të Edstrom dhe Ulfhake (2005), të cilët më parë raportuan se nivelet e ARNi-së së miogjeninës janë më të larta në muskulin Sol të minjve të vjetër kundrejt atij të ri (Evans 2005). Është interesante të theksohet se muskujt e subjekteve me dëmtim të palcës kurrizore nuk shfaqin një nivel dukshëm më të lartë të transkripteve të miogjeninës, duke sugjeruar që mungesa e aktivitetit në vetvete nuk duket se shpjegon këtë nivel të lartë të parë në muskujt e vjetër (Bickel et al. 2003).

Është raportuar më parë se, në muskujt e njerëzve dhe të minjve, një nga përgjigjet më të hershme ndaj një periudhe akute të ushtrimeve me rezistencë është një rritje në nivelet e ARNi-së së miogjeninës (Bickel et al. 2005, Haddad & Adams 2002). Gjithashtu u vu re se përgjigja e miogjeninës ndaj ushtrimeve është e paprekur në muskujt e subjekteve me dëmtime të palcës kurrizore (Bickel et al. 2003). Në një studim tjetër, ARNi-ja e miogjeninës u rrit pas ushtrimeve me rezistencë në muskujt e minjve të rinj, por nuk ndryshoi ndjeshëm në muskujt e vjetër (Adams & Haddad, 1996).

5.7 MIOSTATINA UL SARKOPENINË

Miostatina, një anëtar i superfamiljes së faktorit transformues të rritjes-b (TGFb), është një rregullator negativ i rritjes së muskujve (McPherron et al., 1997). Ajo shprehet si në muskujt skeletorë embrionalë ashtu edhe në të rritur, duke sugjeruar që miostatina vepron si një rregullator i miogjenezës prenatale dhe postnatale. Minjtë me miostatinë pa vlerë janë dukshëm më të mëdhenj se homologët e tyre të tipit të egër për shkak të një rritjeje dy deri në trefish të masës muskulore që rezulton si nga hiperplazia ashtu edhe nga hipertrofia e qelizave muskulore (McPherron et al., 1997). Studimet tregojnë se miostatina rregullon përparimin e ciklit qelizor dhe nivelet e faktorit rregullator miogjenik (MRF), duke kontrolluar kështu përhapjen dhe diferencimin e mioblasteve gjatë miogjenezës zhvillimore (Thomas et al., 2000; Langley et al., 2002). Përveç kësaj, miostatina ndikon gjithashtu në rritjen e muskujve pas lindjes. Kohët e fundit, është treguar se miostatina rregullon miogjenezën përmes frenimit të aktivizimit të qelizave satelitore tek minjtë (McCroskery et al., 2003). Për më tepër, nivelet e miostatinës u

rritën me atrofi muskulore për shkak të shkarkimit të minjtë (Carlson et al., 1999), dhe me dobësim të rëndë muskular te pacientët me HIV (Gonzalez-Cadavid et al., 1998).

Kaheksia, e shkaktuar nga administrimi sistematik i miostatinës, ka treguar gjithashtu se shkakton dobësim muskular të minjtë, duke sugjeruar që miostatina mund të jetë e përfshirë drejtpërdrejt në gjendjet e tipit kahetik të njerëzit (Zimmers et al., 2002). Së bashku, këto studime sugjerojnë që nivelet e rritura të miostatinës çojnë në dobësim muskular. Mekanizmat e mundshëm të dobësimit përmes miostatinës përfshijnë frenimin e aktivizimit dhe përhapjes së qelizave satelitore, dhe frenimin e diferencimit ose bashkimit të mioblastëve.

Studimet që matin nivelet e miostatinës gjatë plakjes (Kawada et al., 2001; Baumann et al., 2003) kanë dhënë rezultate kontradiktore në lidhje me rolin e miostatinës në humbjen e muskujve që lidhet me moshën, ose sarkopeninë.

VI. SARKOPENIA DHE USHTRIMET E REZISTENCES

Një numër studimesh kanë treguar se si gratë ashtu edhe burrat e moshuar, madje edhe ata shumë të moshuar, mund të rrisin masë të ndryshme të madhësisë dhe forcës së muskujve në përgjigje të ushtrimeve me rezistencë (Porter 2001). Lexell et al. (1995) raportuan se rritja e forcës pas ushtrimeve me rezistencë te subjektet 70 deri në 77 vjeç ishte e korreluar me rritjen e sipërfaqes proporcionale të miofibrave të tipit II.

Duke krahasuar reagimin ndaj ushtrimeve me rezistencë te subjektet e reja dhe të moshuara, Welle et al. (1996) zbuluan se rritja relative e madhësisë së muskujve për ekstensorët e gjurit ishte e ngjashme për të dy grupmoshat.

6.1 EFEKTI I USHTRIMEVE FIZIKE NË QELIZAT SATELITE

Përmirësimi i masës trupore të ligët dhe zvogëlimi i yndyrës kanë treguar se rrisin nivelet e IGF-1 gjatë stërvitjes së qëndrueshmërisë (Sun et al. 1998). Kjo ishte në përputhje me Ji (2002) i cili sugjeron se përfitimi kryesor i ushtrimeve jo-shteruese ishte nxitja e një stresi të lehtë oksidativ që stimulon shprehjen e enzimave antioksiduese, si dhe nxitja e IGF-1 (Fang et al. 2002) e vërejtur në stërvitjen e rezistencës (Urso et al. 2001, Fiatarone et al. 1994). Përveç kësaj, stërvitja e rezistencës e shoqëruar me plotësime ushqyese është treguar se rezulton në hipertrofi të konsiderueshme të muskujve (Fiatarone et al. 1994). Parimet biomekanike diktojnë që për të njëjtën forcë, tendosja në një muskul skeletor u zvogëlua në përpjesëtim me sipërfaqen e prerjes tërthore të muskulit skeletor (Hunter et al. 1998). Prandaj, nëse masa kontraktile e muskujve skeletorë mbahet ose rritet, atëherë është e besueshme që mund të përdoret një spektër më i gjerë i 'ushtrimeve të moderuara'. Njerëzit e moshuar me gjendje të

lartë shëndetësore duket se kanë një sistem imunitar më të ruajtur, megjithëse nuk është e mundur të konkludohet nëse kjo ishte e lidhur me stërvitjen apo faktorë të tjerë që lidhen me stilin e jetës (Bruunsgaard & Pedersen, 2000).

Në veçanti, është treguar se 2-4 orët pas ushtrimeve fizike tregojnë inflamacion me shtypje të njëkohshme të funksionit imunitar, veçanërisht pas ushtrimeve me intensitet të lartë dhe ekscentrike të popullatat e reja (Smith 2000, Pedersen et al. 1998). Nëse këto gjetje mund të ekstrapolohen te të moshuarit, atëherë periodizimi i stërvitjes dhe përzgjedhja e kujdesshme e llojit, vëllimit, frekuencës, kohëzgjatjes dhe intensitetit të ushtrimeve do të dukej e rëndësishme për të arritur efektin maksimal anabolik dhe minimal katabolik. Përveç kësaj, nëse perceptimi i përpjekjes është shumë i madh, personi ka më pak gjasa të ushtrohet (Marcell 2003). Kohët e fundit, rritja e masës muskulore prej 1 kg te gratë e moshuara të dobëta dhe 2.2 kg te burrat është demonstruar duke përdorur një regjim 3-mujor stërvitjeje me rezistencë (Yarasheski 2003).

Ushtrimet fizike, veçanërisht stërvitja e rezistencës, janë stimuli kryesor që modulon aktivitetin e qelizave satelitare, të cilat janë qeliza staminale muskulare thelbësore për riparimin dhe rritjen. Stresi mekanik dhe ndryshimet metabolike të shkaktuara nga stërvitja aktivizojnë këto qeliza të qetësura, të vendosura në periferi të fibrave muskulare. Pasi aktivizohen, ata nënshtrohen proliferimit (shumimit) dhe diferencimit, ku një pjesë e qelizave bija bashkohet me fibrat muskulare ekzistuese. Ky proces është fundamental, pasi shton bërthama të reja (mionuclei) në fibrën muskulare, duke rritur kështu kapacitetin gjenetik të fibrës për sintezën e proteinave, e cila është baza e hipertrofisë muskulare afatgjatë (Yin, Price, & Rudnicki, 2013). Përveç kësaj, ky mekanizëm siguron riparimin efikas të dëmtimeve dhe ndihmon në ruajtjen e rezervës së qelizave satelitare, një faktor kyç në luftimin kundër sarkopenisë dhe humbjes së forcës që vjen me moshën.

Një nivel i rritur i aktivitetit fizik, siç është vrapimi ose stërvitja me rezistencë, mund të stimulojë gjithashtu aktivitetin mitotik të qelizave satelitore (McCormick & Thomas, 1992) dhe të rezultojë në numër të rritur të qelizave satelitore (Kadi & Thornell, 2000). Stërvitja me ushtrime me anë të vrapimit progresiv në pistë vrapimi rezulton në aktivizimin e qelizave satelitore, së bashku me ndryshimet morfologjike që tregojnë dëmtimin dhe riparimin e vazhdueshëm të fibrave muskulore (McCormick & Thomas, 1992). Edhe pse prodhimi lokal i IGF-1 në muskujt skeletorë është treguar se rritet pas ushtrimeve (Hellsten et al. 1996), mekanizmi/mekanizmat qelizorë që lidhin konkretisht ushtrimet me rritjen e IGF-1 janë të paqartë.

6.2 STËRVITJA E REZISTENCËS UL HUMBJEN E FORCËS SI PASOJË E MOSHËS

Stërvitja e rezistencës (e quajtur edhe stërvitje force) kërkon që muskulatura e trupit të lëvizë kundër një force kundërshtare, prandaj edhe emri i saj. Njësia bazë e stërvitjes së

forcës është një përsëritje. Përsëritja është një sekuencë lëvizjesh që përfundojnë në pozicionin fillestar. Normalisht përbëhet nga veprimi koncentrik i muskujve, kur muskujt e përfshirë shkurtohen, dhe veprimi ekscentrik i muskujve, kur zgjaten. Seti është zakonisht një numër i paracaktuar përsëritjesh të ushtrimit të zgjedhur që kryhen vazhdimisht pa u ndalur. Numri i përsëritjeve për set zakonisht varion nga 1 deri në 15 (Niewiadomski et al 2005).

Numri maksimal i përsëritjeve për set (RM) është numri maksimal i përsëritjeve, të cilat mund të kryhen pa u ndalur në rezistencën e caktuar. Kështu, 1-RM është rezistenca në të cilën mund të kryhet vetëm një përsëritje. Intensiteti i një ushtrimi mund të shprehet si përqindje e 1-RM. Sa më i vogël të jetë intensiteti, aq më e vogël është përqindja e 1-RM dhe aq më shumë përsëritje mund të kryhen (Niewiadomski et al 2005).

Intensiteti prej 85% 1-RM zakonisht lejon kryerjen e 3 përsëritjeve. Nga ana tjetër, ky intensitet mund të shprehet si 3-RM. Përdorimi i 80% 1-RM mund të lejojë kryerjen e 10 përsëritjeve, kështu që ky intensitet është i barabartë me 10-RM. Intensitetet që lejojnë 1 deri në 6 përsëritje janë më efektive në rritjen e forcës së muskujve (Niewiadomski et al. 2005).

Rritja e forcës muskulore e arritur me një numër të vogël përsëritjesh të kryera kundër rezistencës së fortë nuk mund të arrihet me një numër të madh përsëritjesh të kryera kundër rezistencës së lehtë. Një intensitet prej 50% 1-RM mjafton për të rritur forcën muskulore. Intensitetet që lejojnë më shumë se 25 përsëritje kanë një ndikim të vogël ose aspak në rritjen e forcës muskulore (Atha 1981).

Stërvitja efektive e rezistencës rrit 1-RM, prandaj ruajtja e të njëjtës përqindje individuale të 1-RM zakonisht do të kërkojë rritje të rezistencës së bashku me rritjen e forcës muskulore të shkaktuar nga stërvitja (Niewiadomski et al. 2005).

Stërvitja e rezistencës, por jo stërvitja e qëndrueshmërisë, mund ta përmbysë sarkopeninë. Është demonstruar se rritja e forcës dhe qëndrueshmërisë muskulore mund të arrihet në çdo moshë, duke pasur parasysh një program ushtrimesh rezistence me frekuencë, intensitet dhe kohëzgjatje të mjaftueshme. Një numër autorësh kanë demonstruar një rritje të konsiderueshme të forcës maksimale të ekstensorëve të gjurit pas 10 ose më shumë javësh stërvitje rezistence të shprehur si fitim 1 RM. Frontera et al. (1988) raportuan mbi 100% të fitimit 1 RM (dhe pothuajse 230% fitim të fleksorëve të gjurit 1 RM) pas 12 javësh stërvitje rezistence tek burrat 60-72 vjeç.

Stërvitja rezistente ofron përfitime që shtrihen shumë përtej rritjes së thjeshtë të masës muskulare dhe forcës. Ajo luan një rol kyç në përmirësimin e shëndetit metabolik, duke përfshirë ndjeshmërinë ndaj insulinës dhe reduktimin e faktorëve të rrezikut për sëmundjet kardiovaskulare. Për shembull, një studim i fundit zbuloi se një program 12-javor rezultoi në përmirësime të konsiderueshme të profilit lipidik tek të rriturit me mbipeshë (Peterson & Garcia, 2022). Efektet pozitive nuk kufizohen vetëm në

parametrat fiziologjik; kërkimet kanë lidhur në mënyrë të qëndrueshme stërvitjen e rregullt rezistente me mirëqenien psikologjike, duke përfshirë uljen e simptomave të ankthit dhe depresionit (Williams et al., 2018). Duke njohur këto përfitëra të gjera, organizatat kryesore të shëndetit, si Organizata Botërore e Shëndetit (2020), tani rekomandojnë aktivitete të forcimit të muskujve të paktën dy herë në javë për të gjithë të rriturit, duke e konsideruar atë një përbërës thelbësor të një stili jetese të shëndetshëm.

Gjithashtu, një rritje mbi 100% e ekstensorëve të gjurit 1 RM u raportua nga Fiatarone et al. (1990) në grupin e burrave dhe grave 72-98 vjeç pas 10 javësh stërvitje rezistence. Lexell et al. (1995) vunë re një rritje edhe më të madhe, mbi 150%, pas 11 javësh stërvitje rezistence tek burrat dhe gratë 70-77 vjeç. Harridge et al. (1999) gjetën një rritje prej mbi 130% në një grup subjektësh shumë të moshuar (85-97 vjeç) pas 12 javësh stërvitjeje force.

Studiues të tjerë raportuan rritje më modeste: nga 26 në 50% të ekstensorëve të gjurit 1 RM tek burrat dhe gratë në dekadat e tyre të 7-ta dhe të 8-ta (Charette et al. 1991, McCartney et al. 1996, Hakinnen et al. 1998, Hunter et al. 1999, Tracy et al. 1999, Yarasheski et al. 1999, Hagerman et al. 2000, Lemmer et al. 2000, Brose et al. 2003 Ferri et al. 2003).

Përmirësime edhe më të vogla, nën 20%, janë dokumentuar nga Roelants et al. (2004) dhe Reeves et al. (2004). Reeves et al. Jepni shpjegimin e mëposhtëm për këto rezultate të ndryshme: 1/ moshë mesatare e ndryshme e pjesëmarrësve në studim, 2/ ndryshimi në statusin sedentar para stërvitjes, 3/ efekti i periudhës së familjarizimit (nëse zbatohet) i cili mund të shkaktojë përshtatje nervore duke rezultuar në rritjen e kapacitetit të ngritjes së peshave. Gjithashtu, përveç këtyre shkaqeve të pabarazisë, duhet të merren në konsideratë detajet e protokolleve të stërvitjes.

Stërvitja e rezistencës është ndërhyrja primare dhe më efektive për të frenuar humbjen e forcës që vjen si pasojë e procesit natyral të plakjes. Kjo rënie funksionale nuk shkaktohet vetëm nga sarkopenia (humja e masës muskulare), por edhe nga degradimi i sistemit neuromuskular, duke përfshirë humbjen e njësive motorike dhe uljen e shpejtësisë së firingut nervor.

Stërvitja e rezistencës kundërvepron drejtpërdrejt këtyre mekanizmave përmes dy mjeteve kryesore. Së pari, ajo siguron një stimul mekanik thelbësor që tejkalon rezistencën anabolike të lidhur moshën, duke aktivizuar shtigjet molekulare si mTORC1 dhe duke stimuluar sintezën e proteinave muskulare për të ruajtur ose rritur masën muskulare. Së dyti, ajo përmirëson adaptimet neurologjike, duke rritur efikasitetin e rekrutimit të njësive motorike dhe koordinimin ndërmuskulor, të cilat janë kritike për prodhimin e forcës maksimale (Cruz-Jentoft & Sayer, 2019).

Në këtë mënyrë, duke synuar si indin muskular ashtu edhe sistemin nervor që e kontrollon atë, stërvitja e rregullt e rezistencës është thelbësore për ruajtjen e aftësisë funksionale, pavarësisë dhe cilësisë së jetës tek të moshuarit.

Stërvitja e rezistencës mund të zvogëlojë gjithashtu anomalitë e shoqëruara: në krahasim me stërvitjen e qëndrueshmërisë, efektet e dobishme të stërvitjes së rezistencës janë më të mira në dendësinë e kockave, të ngjashme në metabolizmin e karbohidrateve dhe më të vogla në konsumin maksimal të oksigjenit, presionin e gjakut, profilin e lipideve, hipertensionin, obezitetin (Pollock dhe Evans 1999).

6.3 STËRVITJA E REZISTENCËS: KUNDËRVEPRIMI NDAJ ATROFISË DHE PËRMIRËSIMI I ELEMINIMIT TË GLUKOZËS

Stërvitja rezistente është një strategji efektive për përmirësimin e shëndetit metabolik, kryesisht për shkak të ndikimit të saj të fuqishëm mbi proteinën transportuese të glukozës, GLUT4. Gjatë një sesi stërvitor, kontraktimi muskular aktivizon një shteg sinjalizues të pavarur nga insulina që shkakton translokimin e menjëhershëm të GLUT4 në membranën e qelizës, duke lejuar hyrjen e glukozës për energji (Richter & Hargreaves, 2013).

Përveç këtij efekti akut, përshtatjet kronike ndaj stërvitjes rezistente çojnë në një rritje të përgjithshme të përmbajtjes së GLUT4 në qelizat muskulare. Kjo rritje e "rezervës" të transportuesve është e lidhur drejtpërdrejt me përmirësimin e ndjeshmërisë ndaj insulinës, duke e bërë trupin shumë më efikas në menaxhimin e nivelit të sheqerit në gjak gjatë periudhave të prehjes (Holten et al., 2004). Si rezultat, programet e stërvitjes rezistent rekomandohen gjerësisht si një mjet parandalues dhe terapeutik për çrregullimet metabolike, duke përfshirë prediabetin dhe diabetin e tipit 2 (Colberg et al., 2016).

Ushtrimet me rezistencë (p.sh., ngritja e peshave, shiritat e rezistencës) adresojnë deficitet kryesore në miopatinë diabetike duke nxitur hipertrofinë muskulore dhe rimodelimin metabolik. Përfitimet e tyre përfshijnë:

Rritja e masës muskulore: Tensioni mekanik aktivizon sinjalizimin mTORC1, duke rritur sintezën e proteinave dhe përhapjen e qelizave satelitore. Në diabetin tip 2, stërvitja me rezistencë rrit masën e ligët me 1.5–3.0 kg gjatë 12–16 javëve (Dunstan et al., 2002).

Rritja e GLUT4: Ushtrimet me rezistencë rrisin shprehjen e GLUT4 me 40-60% nëpërmjet rrugëve të insulinës/IGF-1 dhe oksidit nitrik, duke rritur thithjen e glukozës të stimuluar nga insulina (Holten et al., 2004).

Ruajtja e glikogjenit: Muskuli i hipertrofuar zgjeron kapacitetin e ruajtjes së glikogjenit, duke zvogëluar hipergliceminë postprandiale (Ivy et al., 1999).

Meta-analizat konfirmojnë se stërvitja me rezistencë ul HbA1c me 0.3–0.8% dhe përmirëson forcën me 20–30% në diabetin tip 2 (Strasser et al., 2013). Në mënyrë kritike, ajo zbut sarkopeninë, me studime që tregojnë 25% më të ulët rreziku të paaftësisë tek të rriturit diabetikë që angazhohen në ushtrime me rezistencë (Park et al., 2007).

Boshllëqet molekulare: Modulimi i veprimeve të Shënuesve Miogjenikë dhe Proteolitikë

Pavarësisht përfitimeve të përcaktuara, mbeten pyetje kyçe rreth mënyrës se si ushtrimet fizike i përsosin rrugët molekulare në muskujt diabetikë:

Rregullimi miogjenik: Ushtrimet fizike e frenojnë miostatinën (një rregullator negativ i rritjes së muskujve) me 30-50% tek të rriturit e shëndetshëm, por të dhënat në diabet janë kontradiktore. Disa studime raportojnë një ulje të miostatinës në diabetin mellitus tip 2, duke kufizuar potencialisht hipertrofinë (Hittel et al., 2010).

Hypertrofia muskulare, e shkaktuar nga stërvitja rezistente, është një proces i ndërlikuar i drejtuar kryesisht nga mekanizmat e rregullimit miogjenik. Stimuli mekanik i krijuar nga ngarkesat e stërvitjes aktivizon qelizat satelitore, të cilat qëndrojnë në mënyrë latente në bazën e fibrave muskulare (Kadi et al., 2004). Këto qeliza satelitore të aktivizuara shumëzohen dhe ndryshojnë, duke shprehur faktorët rregullatorë miogjenë (MRFs) siç janë MyoD dhe miogenina, të cilët veprojnë si "ndezës" gjenetikë për sintezën e proteinave të reja muskulore. Prosesi modulohet më tej nga faktorët e rritjes, siç është Faktori i Rritjes 1 i Ngjashëm me Insulinën (IGF-1), i cili sinjalizon përmes shtegut mTOR për të promovuar sintezën e proteinave dhe për të arritur rritjen netë të masës muskulare (Spangenburg & Le Roith, 2008).

Në anën tjetër, ky proces i rritjes mbahet në kontroll nga inhibitorë të fuqishëm, siç është miostatina, një proteinë që kufizon rritjen e muskujve për të parandaluar zhvillimin e tepërt (Lee, 2004). Kështu, përshtatjet kronike ndaj stërvitjes rezistente janë rezultat i një koordinimi të saktë midis sinjalizimit mekanik dhe rrugëve molekulare miogjenike.

Ekulibri Proteolitik: Ushtrimet fizike pengojnë rrugët ubiquitinë-proteazomë (p.sh., MuRF1, atrogjin-1) dhe autofagji-lizozomë nëpërmjet fosforilimit FoxO3 të ndërmjetësuar nga Akt. Megjithatë, hiperglicemia mund ta dëmtojë këtë përgjigje, duke vazhduar humbjen e muskujve (Wang et al., 2006).

Ndërlidhje inflamatore: Ushtrimet fizike zvogëlojnë TNF- α dhe IL-6 me 20-40% në obezitet, por ndikimi i tyre në aktivizimin e inflamazomës NLRP3 në muskujt diabetikë është studiuar pak (Starkie et al., 2003).

Zgjidhja e këtyre boshllëqeve në njohuri kërkon studime gjatësore që integrojnë teknologjitë omike (p.sh., transkriptomika, proteomika) për të hartuar përshtatjet molekulare të shkaktuara nga ushtrimet fizike në muskujt diabetikë.

Ndërlidhja inflamatore është një mekanizëm qendror që medion përshtatjet muskulare ndaj stërvitjes, si dhe lidhjen midis aktivitetit fizik dhe shëndetit metabolik. Gjatë një sesioni stërvitor, fibrat muskulare funksionojnë si një organ endokrin, duke sekretuar citokina të njohura si miokina, me interleukinën-6 (IL-6) si shembullin më të shquar (Pedersen & Febbraio, 2008).

Fillimisht, IL-6 vepron si një molekulë pro-inflamatore që ndihmon në mobilizimin e burimeve energjetike, por më pas stimulon prodhimin e citokinave anti-inflamatore si IL-10 dhe IL-1ra, duke moduluar përgjigjen imune. Ky proces i kontrolluar lehtëson depërtimin e qelizave imune, si makrofaget, në indin e dëmtuar, të cilat janë thelbësore për pastrimin e mbeturinave dhe iniciimin e riparimit (Tidball, 2005).

Në të kundërt me perceptimin e saj tradicional si citokinë pro-inflamatore, IL-6 çlirohet në sasi të mëdha nga muskuli kontraktues gjatë një sesioni stërvitor, duke vepruar kryesisht si një regulator metabolik për të mobilizuar burimet e energjisë (Pedersen & Febbraio, 2008). Megjithatë, përshtatjet më të rëndësishme ndodhin me stërvitjen afatgjatë. individët që marrin pjesë në programe të rregullta stërvitjeje rezistente shfaqin nivele më të ulëta të IL-6 në gjendje qetësie, duke treguar një ulje të inflamacionit kronik (Gleeson et al., 2011). Kështu, përmes një procesi adaptiv, stërvitja rezistente e përdor IL-6 si një mjet për të promovuar një ambient anti-inflamator afatgjatë.

Në kontrast të kjo përgjigje e shëndetshme dhe e përkohshme, inflamacioni kronik i ulët, i përshkruar shpesh në sëmundjet metabolike, prish këtë ekuilibër dhe çon në rezistencë ndaj insulinës (Hotamisligil, 2006). Sidoqoftë, stërvitja e rregullt dhe e moderuar demonstron se ul markatorët sistematikë të inflamacionit dhe përmirëson ndjeshmërinë ndaj insulinës, duke vepruar si një mjet parandalues kundër efekteve të dëmshme të inflamacionit kronik (Gleeson et al., 2011).

Pavarësisht rolit kritik të muskujve skeletorë në metabolizmin e glukozës, mosfunksionimi i tyre në diabet mbetet i paeksploruar në praktikën klinike. Shumica e udhëzimeve i japin përparësi kontrollit glicemik dhe reduktimit të rrezikut kardiovaskular, duke anashkaluar patofiziologjinë specifike të muskujve (ADA, 2022). Megjithatë, atrofia dhe dobësia e muskujve parashikojnë vdekshmërinë në mënyrë të pavarur nga faktorët tradicionalë të rrezikut (Cruz-Jentoft et al., 2019). Ushtrimet - terapia e linjës së parë për diabetin - sjellin përfitime kryesisht përmes përshtatjes së muskujve, megjithatë respektimi i udhëzimeve mbetet jo optimal për shkak të intolerancës ndaj ushtrimeve tek pacientët diabetikë (Colberg et al., 2016).

Farmakoterapitë si metformina dhe frenuesit e SGLT2 përmirësojnë gliceminë, por mund të përkeqësojnë humbjen e muskujve (Bianchi et al., 2022).

Anasjelltas, agonistët e GLP-1 dhe frenuesit e miostatinës tregojnë premtime në ruajtjen e masës muskulore, por mekanizmat e tyre nuk janë kuptuar plotësisht (Garber et al., 2022). Ky boshllëk njohurish pengon zhvillimin e ndërhyrjeve të synuara. Për më tepër, popullatat në plakje dhe obeziteti në rritje i fëmijëve amplifikojnë prevalencën e miopatisë diabetike, duke kërkuar kërkime urgjente (Dabelea et al., 2014).

Ky rishikim jep prova mbi marrëdhënien dypalëshe midis diabetit dhe mosfunksionimit të muskujve skeletorë, duke theksuar mekanizmat molekularë, pasojat funksionale dhe mundësitë terapeutike. Duke integruar shkencën bazë me njohuritë klinike, ne synojmë të kapërcejmë hendekun midis patofiziologjisë dhe kujdesit ndaj pacientit, duke mbrojtur strategjitë e përqendruara te muskujt për të luftuar ndërlikimet e diabetit.

Stërvitja e rezistencës përbën një strategji terapeutike thelbësore, duke ofruar përfitime të dyfishta fiziologjike: kundërveprimin ndaj atrofisë muskulare dhe përmirësimin e eliminimit të glukozës. Nga ana muskulare, ngarkesat mekanike të stërvitjes aktivizojnë shtigjet molekularë kryesore si mTORC1, duke stimuluar sintezën e proteinave muskulare (MPS) dhe duke promovuar hipertrofinë. Ky proces anabolik kundërpërgjigjet drejtpërdrejt ç'aktivizimit dhe degradimit të proteinave, duke ruajtur kështu madhësinë dhe funksionin e masës muskulare, veçanërisht te individët që janë të rrezikuara për sarkopeni.

Në të njëjtën kohë, kontraktimet muskulare gjatë stërvitjes së rezistencës nxitin translokimin e transportuesve të glukozës, GLUT4, në membranën qelizore nëpërmjet një mekanizmi të pavarur nga insulina. Kjo lejon një eliminim më të efektshëm të glukozës nga gjaku, duke ulur nivelet e glikemisë dhe duke përmirësuar ndjeshmërinë ndaj insulinës afatgjatë.

Këto dy efekte janë thelbësisht sinergjistike; rritja e masës muskulare ofron një depo më të madhe për glukozën, ndërsa përmirësimi i metabolizmit të glukozës krijon një ambient më të favorshëm për rritjen dhe mirëmbajtjen e indeve muskulare (Stuart, McCullough, & Gilkison, 2018).

Një numër autorësh kanë demonstruar një rritje të konsiderueshme të forcës maksimale të ekstensorëve të gjurit pas 10 ose më shumë javësh stërvitje rezistence, të shprehur si fitim në 1-RM (Rhea, Alvar, & Burkett, 2003; American College of Sports Medicine, 2009).

VII. STATISTIKA

VLERA MESATARE, DEVIACIONI STANDARD, TESTI-T

Arsyetimi i Madhësisë së Mostrës: Bazuar në të dhënat pilot (madhësia e efektit $d = 1.2$ për përgjigjen e miostatinës), $n = 8$ /grup siguroi 85% fuqi ($\alpha = 0.05$, dypalëshe). Krahaset bazë: Testet t të pavarura për moshën, BMI, 1-RM, masën e ligët. Përgjigja ndaj Ushtrimeve: Matje të përsëritura dypalëshe ANOVA (Grupi $\times$ Koha) për të dhënat molekulare. Post Hoc: HSD e Tukey për ndërveprime të rëndësishme. Korrelacionet: r e Pearson midis shënuesve molekularë dhe forcës 1-RM.

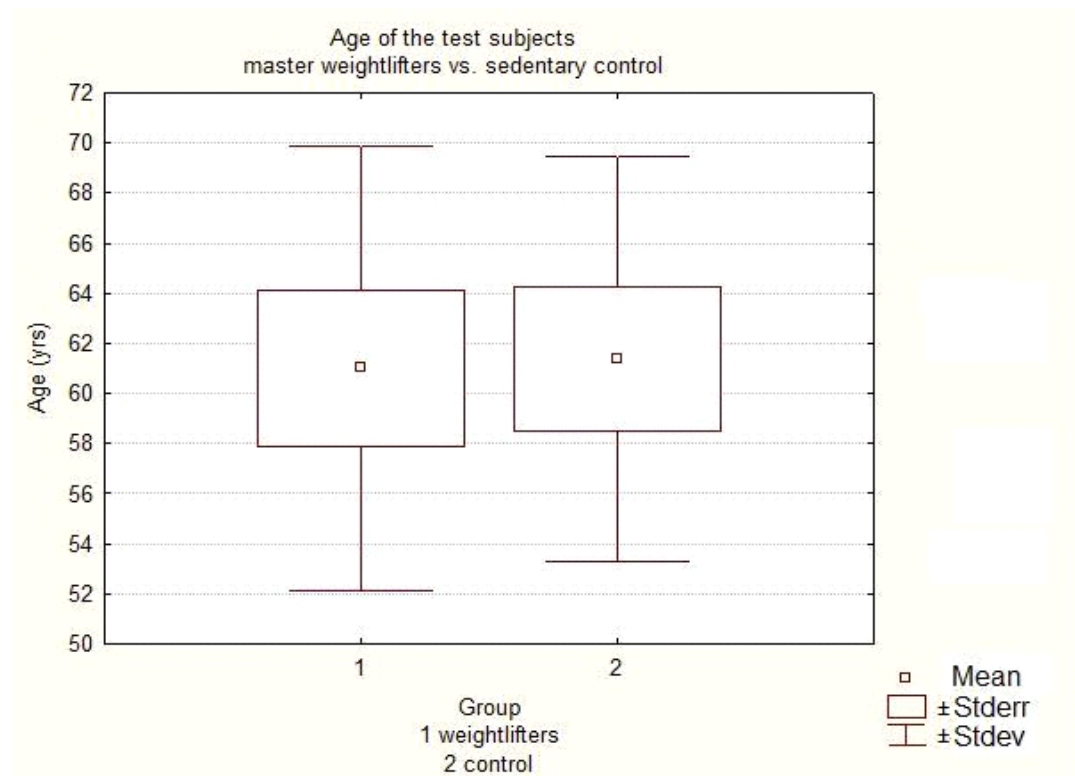
Programi i përdorur: SPSS v28.0; rëndësia: $p < 0.05$. Rezultatet shprehen si mesatare $\pm$ SD dhe $p < 0.05$ u konsiderua statistikisht e rëndësishme. Për të gjithë parametrat, testi t i Studentit u përdor për të vlerësuar ndryshimet statistikore.

7.1 REZULTATET

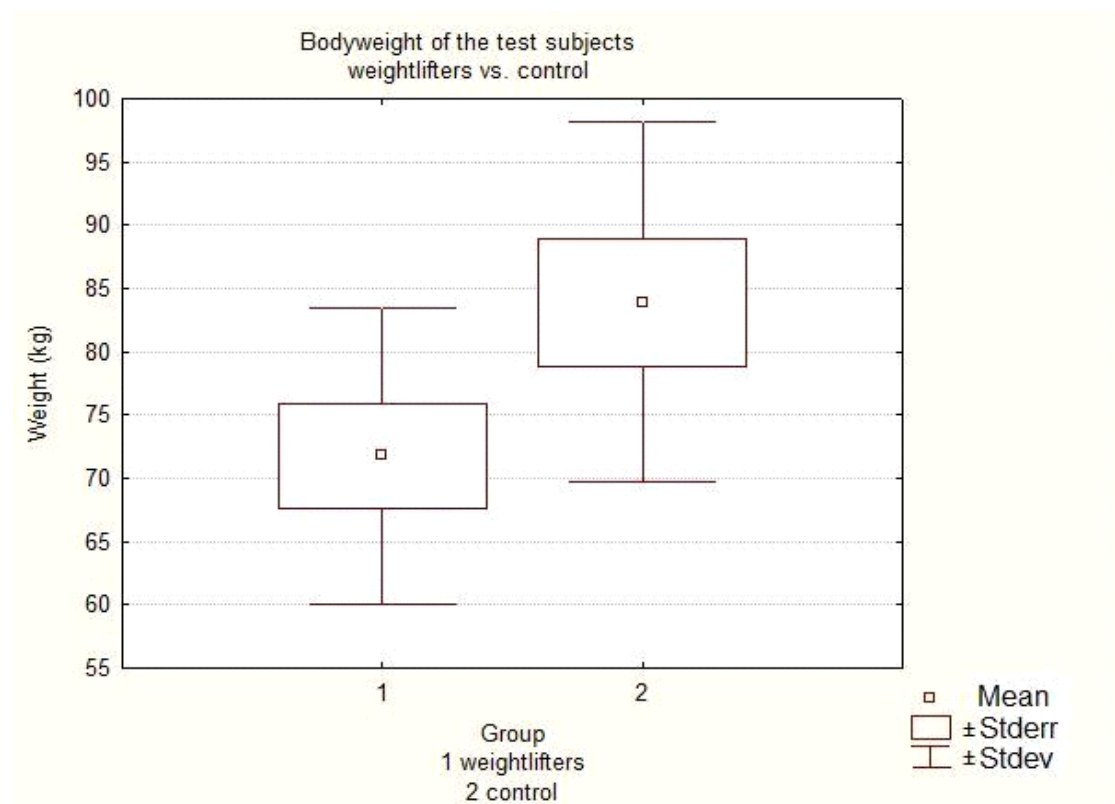
Tabela 2. Të dhënat e pjesëmarrësve në testim

Karakteristikë	Ngritës peshash (n=8)	SD	Sedentarë (n=8)	SD	T-test	Vlera P
Mosha (vite)	61.0	8.9	61.4	8.1	-0.0883	0.93
Lartësia (cm)	170.6	6.8	174.6	7.4	-1.8558	0.28
Pesha (kg)	71.8	11.7	83.9	14.2	-1.0850	0.09
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	24.6	3.1	27.5	4.3	0.13802	0.13

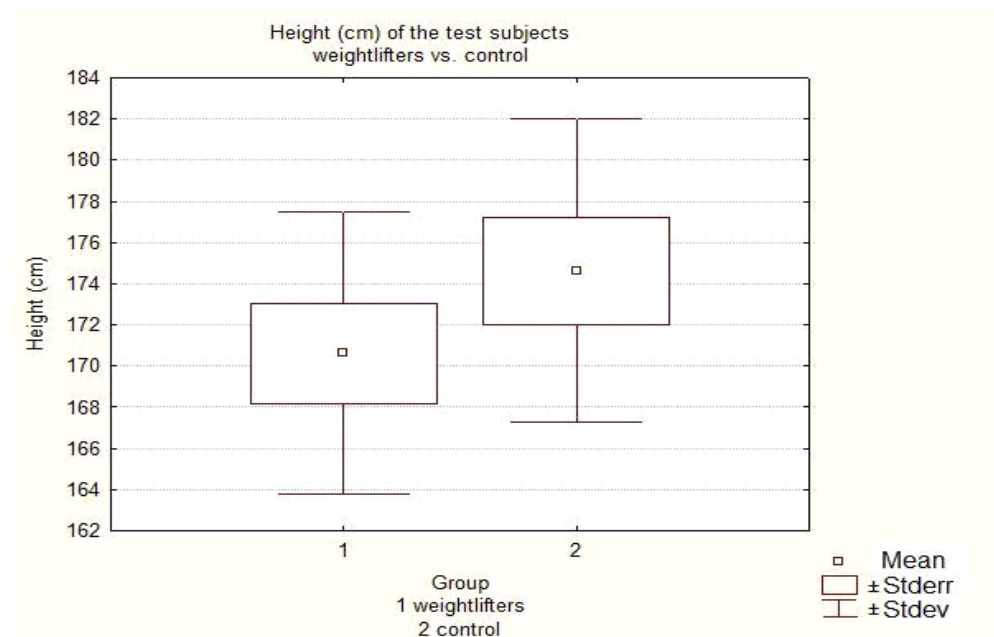
Grafiku 1. Nuk kishte ndryshim në moshë midis dy grupeve



Grafiku 2. Analiza e Testit T tregoi se subjektet e patrajnuara ishin më të rënda se ato të trajnuara, por jo domethënës.



Grafiku 3. Analiza e Testit T tregoi se gjatësia (cm) e subjektit të patrajnuar ishte më e lartë se ajo e trajnuar, por jo sinjifikante.



Grafiku 4. Edhe pse BMI i patrajnuar (27.51 ± 4.30) është përcaktuar si mbipeshë në literaturën e fundit (> 25), ai nuk ishte ndryshe në mënyrë domethënëse nga ai i subjekteve të trajnuara (24.57 ± 3.07)

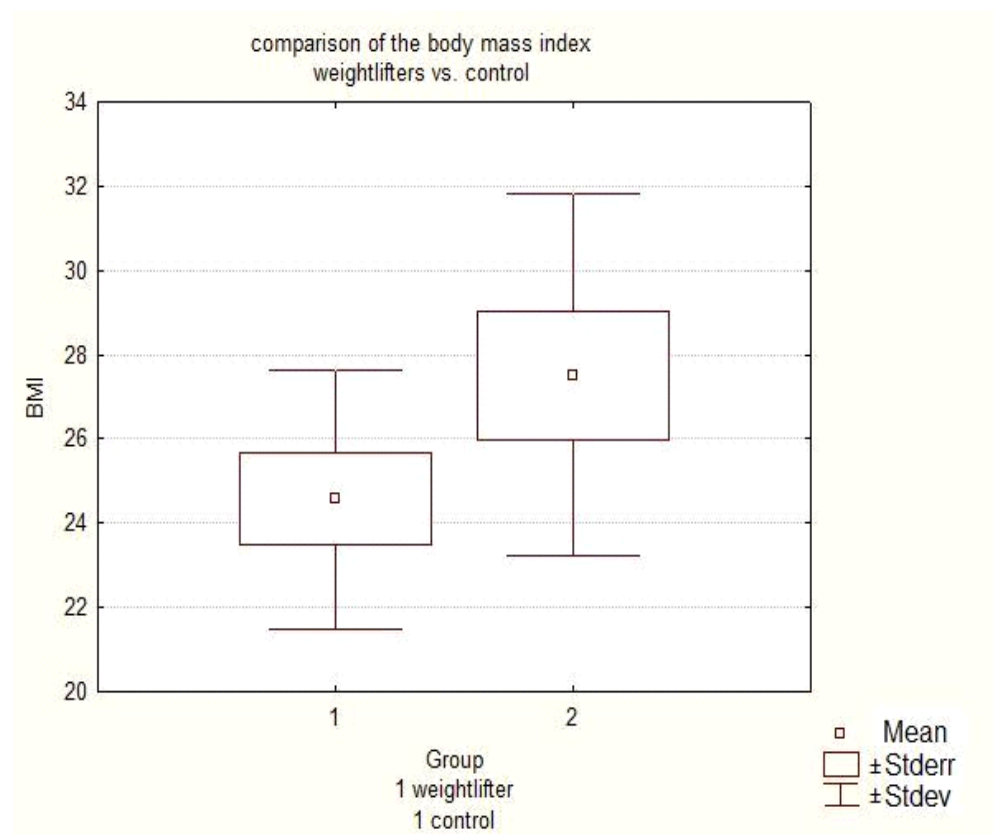


Tabela 3: testet t; Forca relative lidhje me peshën e trupit
Peshëngritësit e Grupit 1
Grupi i Kontrollit 2

Variabli	Grupi 1	Grupi 2	testi t	vlera p	Nr subjekteve	Nr. subjekteve	Stdev 1	Stdev 2
					G. 1	G. 2		
1RMrel	0,258	0,208	2,264	0,0399	8	8	0,0429	0,045

Grafiku 5. Në testin tonë, forca relative muskulore (e rregulluar sipas masës trupore) në grupin e ngritjes së peshave ishte dukshëm më e lartë ($p < 0.05$) sesa në grupin e pa stërvitur (0.25 ± 0.04 kundrejt 0.20 ± 0.04). Këto fakte treguan se forca relative muskulore, e cila përfaqëson cilësinë e muskujve, lidhet me statusin e stërvitjes.

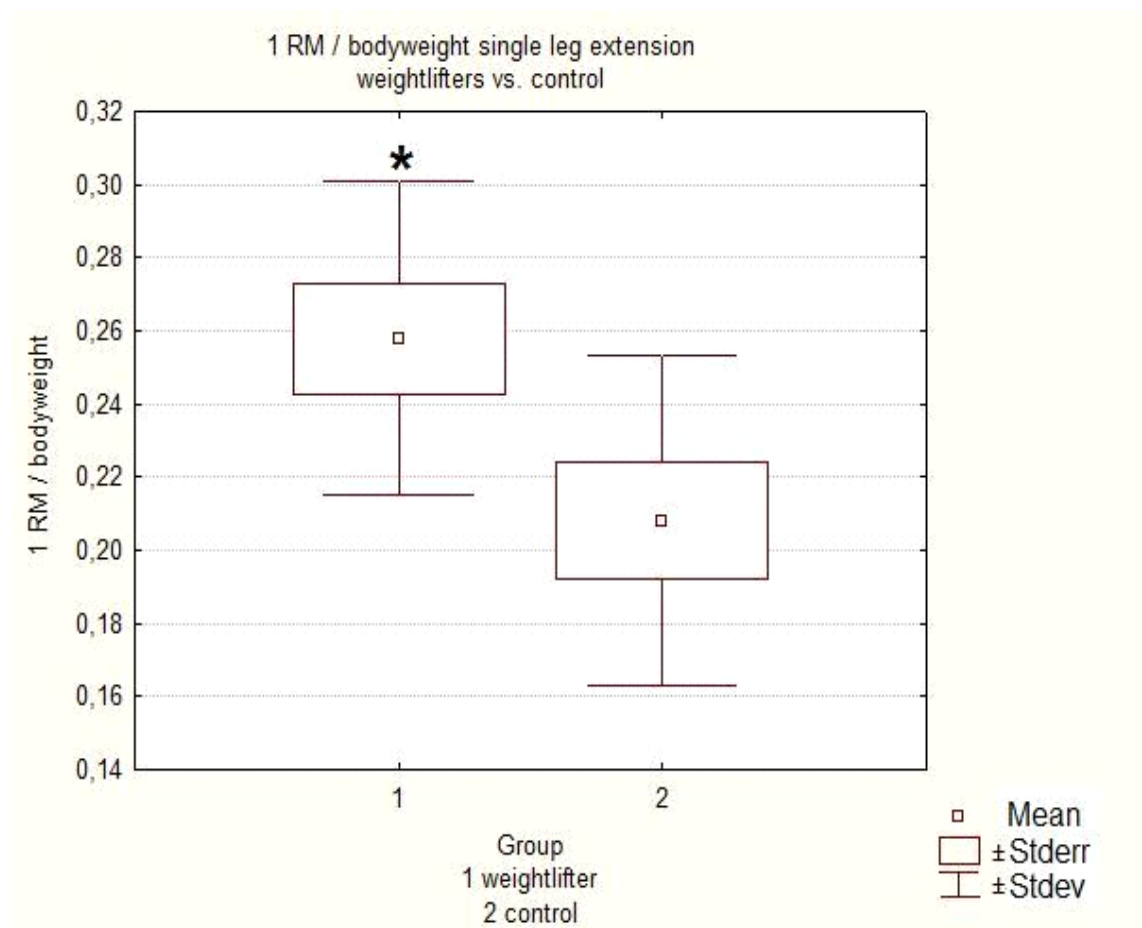


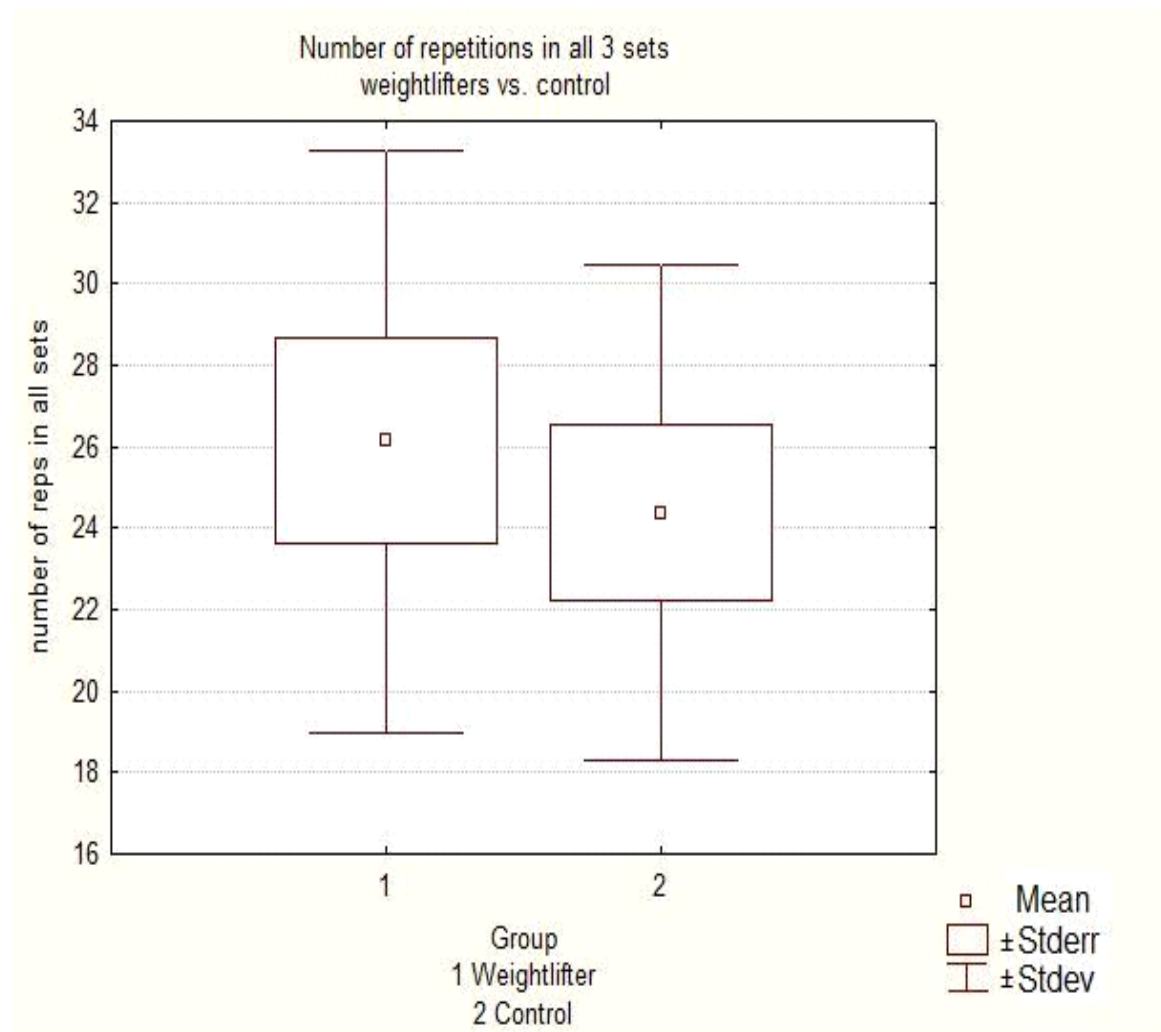
Tabela 4. testet t; setet 1+2+3 (të gjitha përsëritjet)

Peshëngritësit e Grupit 1

Grupi i Kontrollit 2

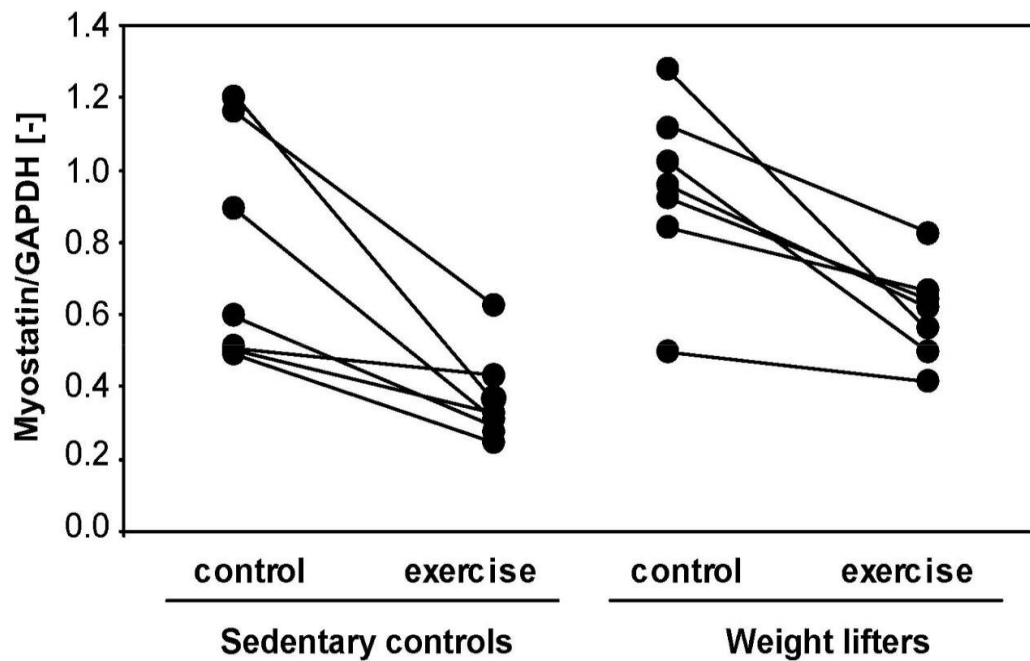
Variabli	Grup 1	Grup 2	testi t	vlera p	Nr i subjekt G. 1	Nr i subjekt G. 2	Stdev 1	Stdev 2
Përfaqëson të gjitha	26,12	24,38	0,53	0,606225	8	8	7,14	6,09

Grafiku 6. Tregon se numri i përsëritjeve midis dy grupeve nuk është i ndryshëm [26.12 ± 7.14 (T) kundrejt 24.37 ± 6.09 (UT)]

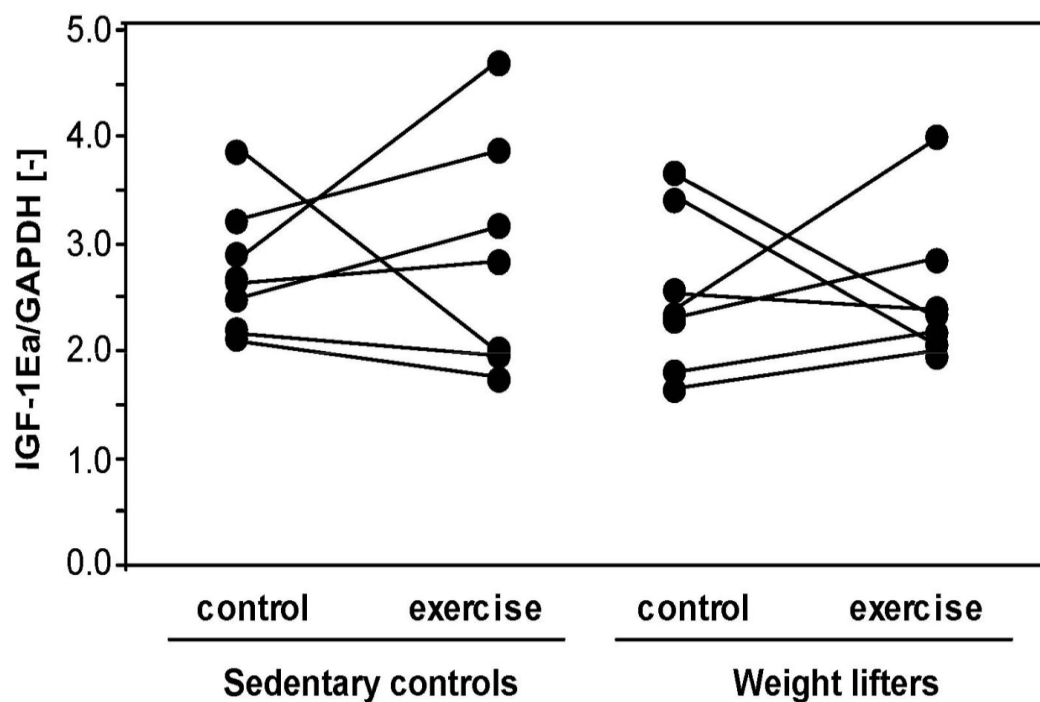


Grafiku 7. Ushtrimet fizike shkaktuan një reduktim të ndjeshëm të ARNi-së së miostatinës në të dy grupet (- 52% në SC, - 36% në WL, $p < 0.001$).

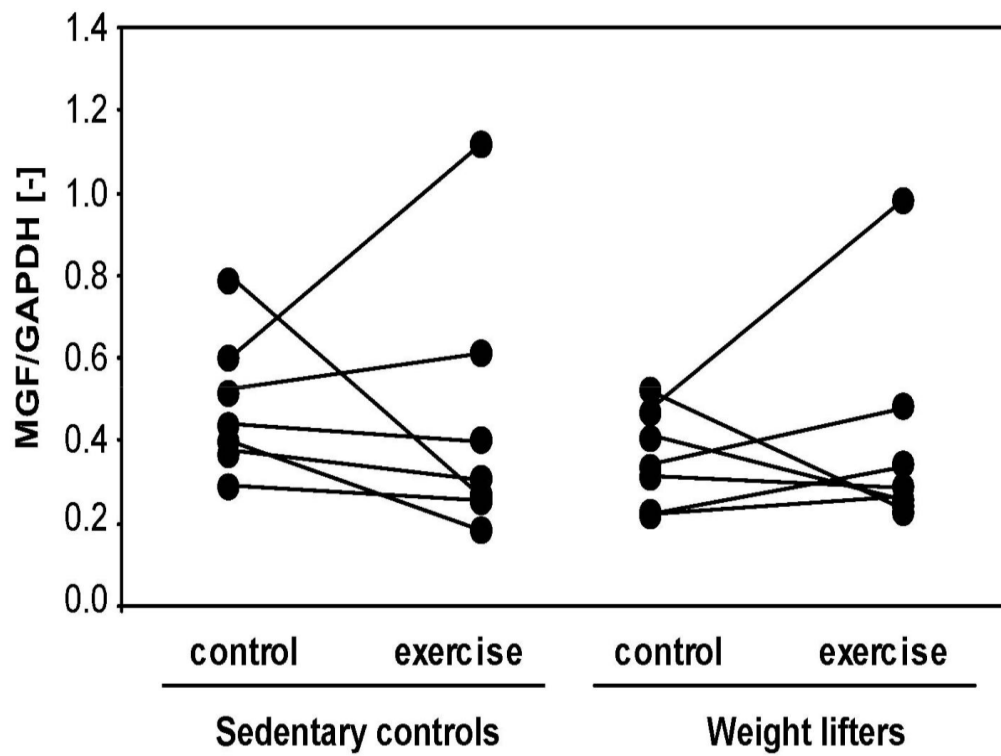
Edhe pse nuk u gjetën ndryshime në këmbët e kontrollit midis grupeve, nivelet e mRNA-së së miostatinës në këmbët e ushtruara ishin dukshëm më të ulëta në SC (- 39%, $p < 0.01$).



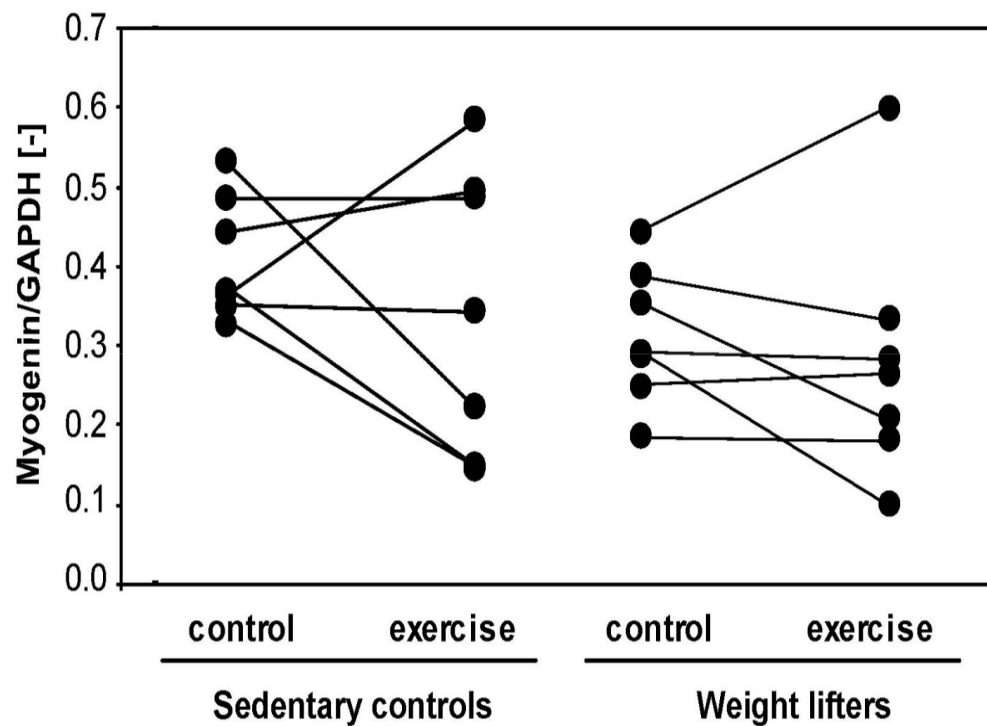
Grafiku 8. Nuk u zbuluan ndryshime midis këmbëve ose grupeve për ARNi-në e IGF-1Ea.



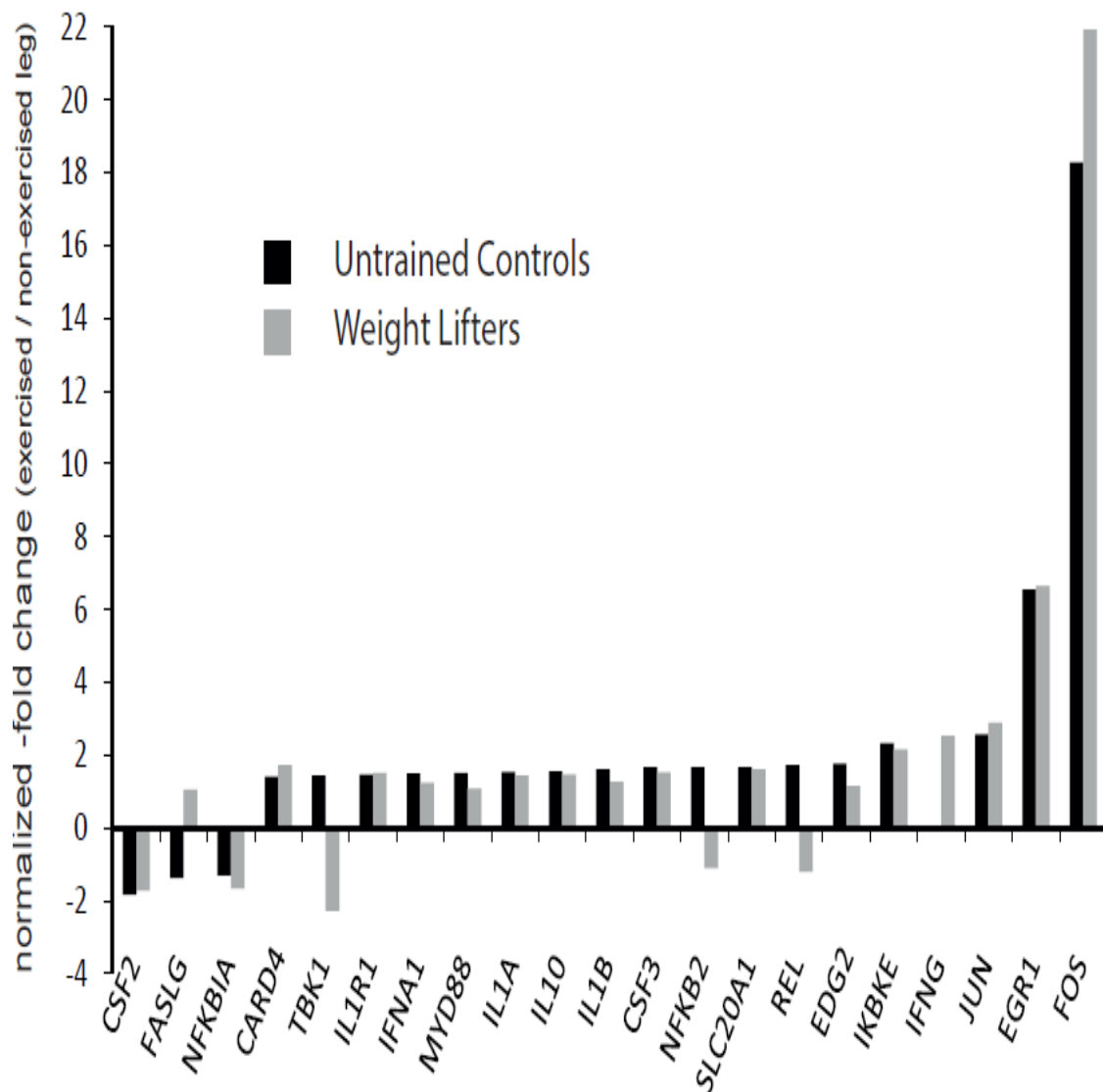
Grafiku 9. Nuk u zbuluan ndryshime midis këmbëve ose grupeve për ARNi-në MGF.



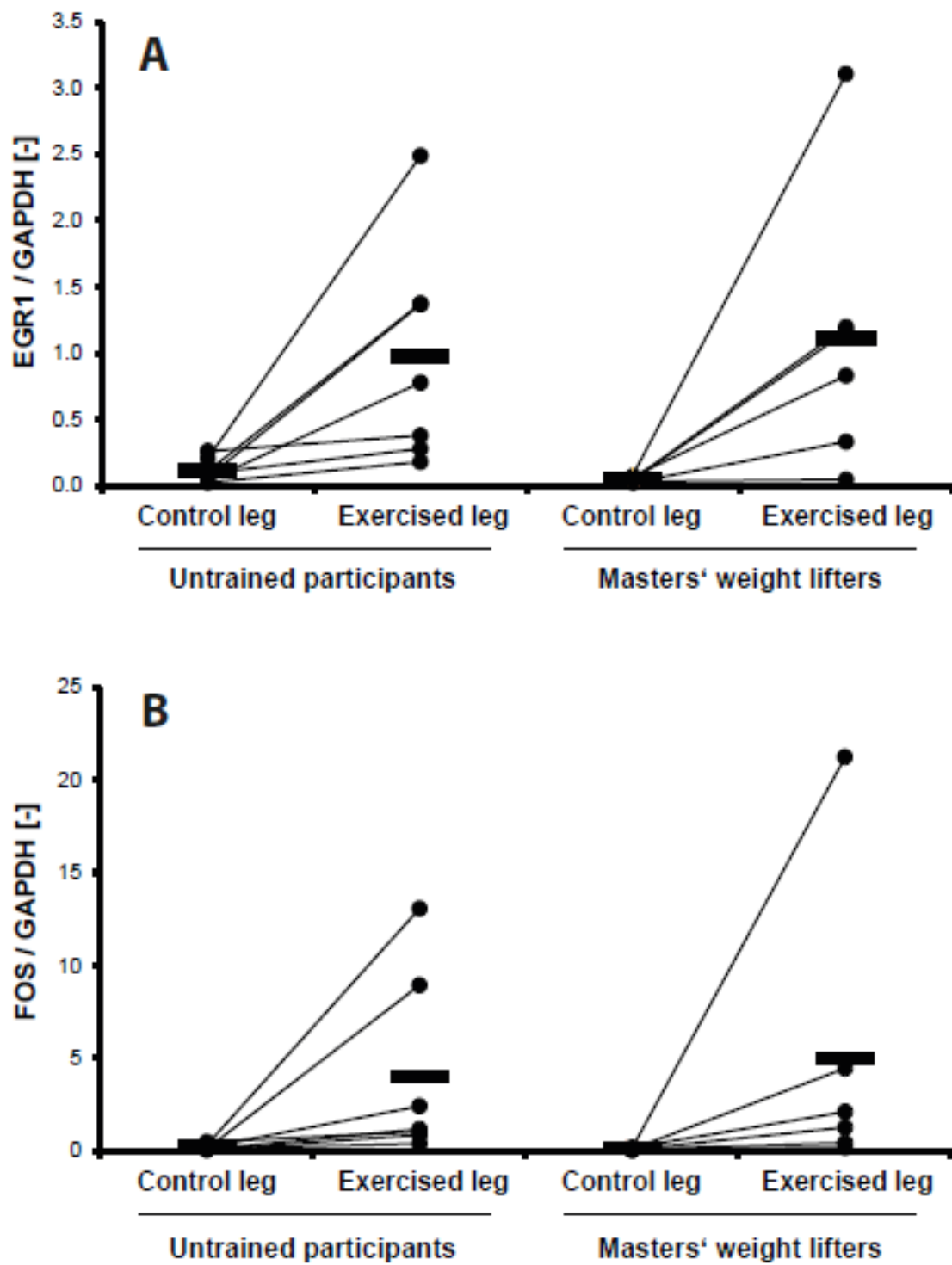
Grafiku 10. Nuk u zbuluan ndryshime midis këmbëve ose grupeve për Miogjeninën ne ARNi



Grafiku 11. Ndryshimi i normalizuar – treguesit biologjikë në këmbën e ushtruar dhe të paushtruar te individët e stërvitur dhe të pastërvitur



Grafiku 12. Ndryshimet në faktorët e transkriptimit të shkaktuara nga ushtrimet e rezistencës



Grafiku 13. Ndryshimet në faktorët e transkriptimit

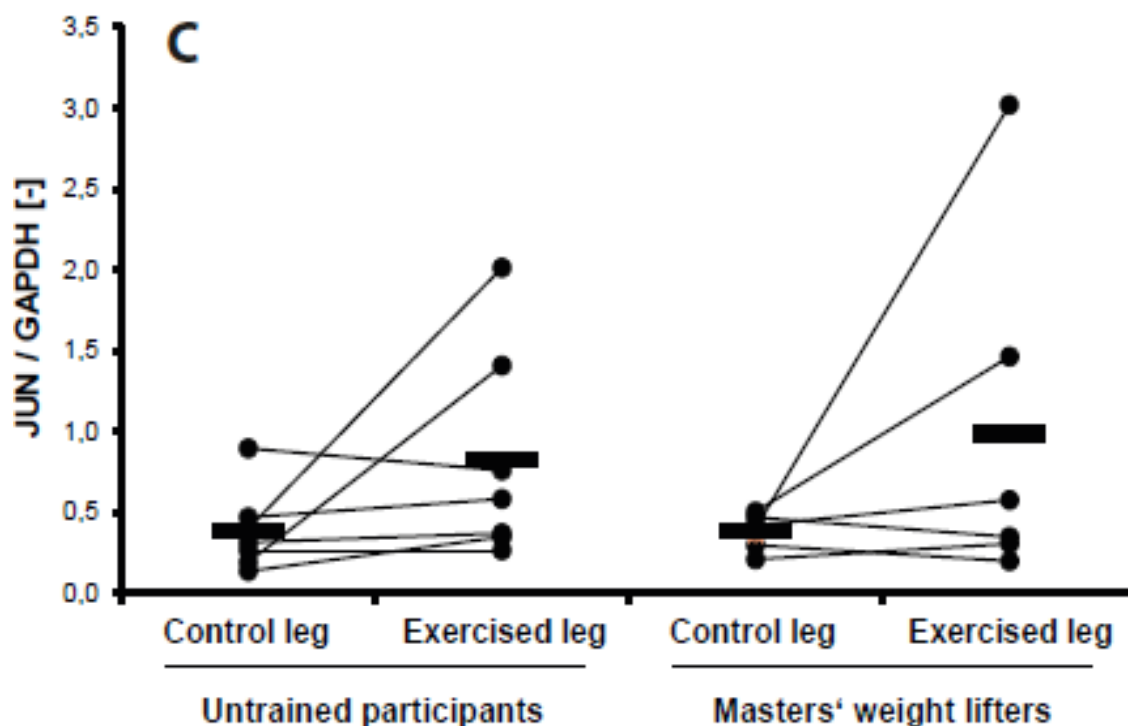


Tabela 5. Degradimi i muskujve skeletorë

	Pjesëmarrës patrajnuar		Peshëngritësit Masters		vlerat p		
	Kontroll	Ushtrime	Kontroll	Ushtrime	Grup	Ushtrim me	Grup Ushtrim x
FOXO3	0.65 ± 0.13	0.75 ± 0.27	1.14 ± 0.52	0.91 ± 0.29	0.042	0.681	0.133
TRIM63	0.69 ± 0.35	2.25 ± 1.20	0.73 ± 0.30	1.57 ± 0.71	0.386	<0.001	0.153
CPN1	0.77 ± 0.31	0.78 ± 0.23	0.86 ± 0.22	0.73 ± 0.30	0.920	0.751	0.492
CPN2	0.73 ± 0.33	0.80 ± 0.21	0.95 ± 0.32	0.74 ± 0.28	0.662	0.853	0.283

Të dhënat përfaqësojnë mesataret ± devijimet standarde; Shkurtime: FOXO3, forkhead box O3, TRIM63, tripartite motif me permbajtje 63 (ligaza e proteinave ubikuitinë E3, Murf-1); CPN1, Calpainë 1; CPN2, Calpainë 2. Dallimet statistikore siç llogariten me ANOVA dypalëshe me matje të përsëritura.

VIII. DISKUTIM

Ky studim ofron njohuri kritike mbi përshtatjet fiziologjike dhe molekulare ndaj ushtrimeve me rezistencë te peshëngritësit mjeshtër (të trajnuar, T) kundrejt individëve sedentarë të moshës së njëjtë (të pa trajnuar, UT), me implikime të rëndësishme për të kuptuar ndërhyrjet në ushtrime në menaxhimin e diabetit të tipit 2 (T2D). Diskutimi i mëposhtëm thellohet më shumë në të dhëna, duke theksuar mekanizmat relevantë për metabolizmin e glukozës, ndjeshmërinë ndaj insulinës dhe shëndetin e muskujve në kontekstin e diabetit.

Një nga efektet më të habitshme të plakjes së muskujve është humbja e shoqëruar e masës muskulore që rezulton në humbjen e forcës dhe qëndrueshmërisë. Për më tepër, muskujt në plakje kanë një reduktim të dukshëm në aftësitë e tyre rigjeneruese pas dëmtimit të muskujve. Ka qenë e vështirë të përcaktohet një shkak parësor dhe të formulohet një teori unitare që shpjegon bazën molekulare pas fenotipit të muskujve në plakje.

Efektet e mirëpërcaktuara të plakjes në muskuj janë atrofia e muskulit dhe e fibrave të tij individuale, një zhvendosje drejt fibrave të tipit oksidativ dhe dëmtimi i aktivizimit të qelizave satelitore dhe rigjenerimit të mëvonshëm të muskujve (Siriett et al. 2006).

Shumë studime mbi njerëzit kanë gjetur një rënie dramatike në muskujt e përzier dhe konkretisht në sintezën specifike të proteinës MHC me moshën. Ashtu si në studimet e mëparshme, arsyeja për studimin e tanishëm ishte mbledhja e të dhënave pas një periudhe akute ushtrimesh rezistence për të kapur ngjarjet qelizore dhe molekulare të shoqëruara me fillimin e një përgjigjeje hipertrofie.

Numri i qelizave satelitore dhe/ose aktivizimi i tyre besohet se ndikohen negativisht nga plakja progresive, duke çuar në një reduktim të aftësive të rigjenerimit (Carlson dhe Faulkner, 1989; Bockhold et al., 1998; Conboy dhe Rando, 2002).

Aktualisht, besohet se qelizat satelitore janë kryesisht përgjegjëse për rritjen dhe mirëmbajtjen e muskujve gjatë gjithë jetës (Hawke dhe Garry 2001). Më parë është sugjeruar që numri i qelizave satelitore ulet gjatë plakjes (Gibson dhe Schultz, 1983; Shefer et al., 2006), ndërsa të tjerë nuk raportojnë asnjë ndryshim (Nnodim, 2000; Conboy et al., 2003).

Për më tepër, përgjigja akute e IL-6 në një sesion stërvitor është e dobësuar te personat e stërvitur në krahasim me ata të pastërvitur, duke sugjeruar një përmirësim të efikasitetit të përgjigjes së stresit dhe një kërkesë më të ulët për sinjalizimin inflamator (Fischer et al., 2004).

Mendohet gjithashtu se plakja ndikon negativisht në sjelljen e qelizave satelitore. Këto qeliza janë shumë të përfshira në procesin rigjenerues pas dëmtimit të muskujve. Plakja ka një efekt të rëndësishëm në kapacitetin rigjenerues të muskujve, pasi potenciali përhapës i qelizave satelitore në muskujt skeletorë të brejtësve të moshuar është i

zvogëluar në krahasim me të rriturit e rinj (Schultz dhe Lipton, 1982). Për më tepër, disa raporte sugjerojnë gjithashtu se kapaciteti i dobët rigjenerues i muskujve skeletorë është gjithashtu për shkak të një rënieje në numrin e qelizave satelitore (Snow, 1977).

Deficitet funksionale të shoqëruara me procesin e plakjes ka të ngjarë të rrjedhin nga burime të ndryshme në varësi të llojit të qelizës dhe indit në fjalë. Sigurisht, humbja e funksionit që varet nga mosha në qelizat post-mitotike ishte thelbësisht e ndryshme në natyrë nga problemet e plakjes që shoqërohen me popullatat qelizore që replikohen. Plakja duket se ka pak efekt në numrin e qelizave satelitore pasi nuk u vu re ndonjë ndryshim i rëndësishëm në numrin e qelizave satelitore.

Nevoja për të gjetur mekanizmat që funksionojnë në sfondin e kapacitetit rigjenerues të muskujve skeletorë është me rëndësi të madhe për të kuptuar mënyrën se si stërvitja kronike e rezistencës ndikon në hipertrofinë e masës muskulore. Kjo është arsyeja pse në këtë studim u krahasuan dy grupe të moshuarish. Ata u ndanë në bazë të historisë së tyre të kaluar në ngritjen e peshave dhe faktit që ishin ende aktivë në stërvitjen e rregullt të ushtrimeve të rezistencës në jetën e tyre të përditshme, dhe grupi tjetër i subjekteve sedentare të kontrollit të njëjtë me moshën. Të dy grupet nuk kishin çrregullime që mund të kishin ndikuar në aftësinë e tyre për të përfunduar ushtrimet e rezistencës dhe testimin për studimin.

Mosha: Mungesa e ndryshimeve të rëndësishme në moshë (T: 61.0 ± 8.9 vjeç; UT: 61.4 ± 8.1 vjeç, $p = .93$) është metodologjikisht thelbësore. Mosha është një faktor kryesor rreziku si për sarkopeninë (humbje muskulore që lidhet me moshën) ashtu edhe për diabetin tip 2. Duke përputhur grupet, studimi izoloi efektet e statusit të stërvitjes dhe ushtrimeve akute në rezultatet që lidhen me miopatinë diabetike (mosfunksionim muskular në diabet) dhe shëndetin metabolik, duke minimizuar ngatërrimin nga rëniet që lidhen me moshën.

Trendet e Përbërjes së Trupit: Ndonëse nuk janë statistikisht të rëndësishme, tendencat drejt peshës më të lartë (83.9 ± 14.2 kg kundrejt 71.8 ± 11.7 kg, $p = .09$) dhe BMI-së (27.5 ± 4.3 kg/m² kundrejt 24.6 ± 3.1 kg/m², $p = .13$) në grupin UT janë klinikisht të rëndësishme. BMI mesatare e grupit UT bie plotësisht në kategorinë "mbipeshë" (≥ 25 kg/m²), një faktor rreziku i mirëpërcaktuar për rezistencën ndaj insulinës dhe diabetin tip 2 (Organizata Botërore e Shëndetësisë, 2000). Mungesa e rëndësisë statistikore ka të ngjarë t'i atribuohet madhësisë së vogël të mostrës ($n=8$ /grup), duke rezultuar në fuqi të ulët statistikore (gabim i Tipit II). Ky trend nënvizon disavantazhin metabolik bazë që shpesh është i pranishëm tek të moshuarit sedentarë, duke rritur ndjeshmërinë e tyre ndaj diabetit tip 2. BMI më e ulët e peshëngritësve, ndonëse jo dukshëm e ndryshme, përputhet me përfitimet e njohura të stërvitjes së rezistencës për menaxhimin e peshës dhe përmirësimin e përbërjes së trupit në popullatat e moshuara dhe diabetike (Dunstan et al., 2002).

Trendet globale në përbërjen e trupit tregojnë një paradoks shqetësues: një rritje simultane të masës dhjamore dhe një rënie të masës muskulare në popullatat e caktuara.

Nga një anë, përhapja e stileve të jetesës sedentare dhe e dietave me kalori të lartë ka çuar në nivele epidemike të obezitetit, duke rritur masën dhjamore të trupit në të gjitha grupmoshat. Nga ana tjetër, veçanërisht tek popullatat që plaken, ka një rritje të shqetësueshme të sarkopenisë, humbjes progresive të funksionit dhe masës muskulare. Këto dy patologji shpesh bashkëegzistojnë në një gjendje të njohur si obezitet sarkopenik, i cili paraqet një rrezik shumë më të lartë metabolik dhe funksional sesa secila gjendje veç e veç. Kjo gjendje e dyfishtë përkeqëson rezistencën ndaj insulinës, rrit rrezikun e sëmundjeve kardiovaskulare dhe çon në fragilitet dhe humbje të pavarësisë tek të moshuarit (Batsis & Villareal, 2018). Si rezultat, këto trende përbëjnë një sfidë të madhe për shëndetin publik, duke nënvizuar nevojën urgjente për strategji interventive që synojnë njëkohësisht reduktimin e yndyrës dhe ruajtjen e masës muskulare.

8.1 FORCA E MUSKUJVE: GURTHEMELI I PËRDORIMIT TË GLUKOZËS

Rëndësia e Forcës Relative (1RMrel): Gjetja e një force relative muskulore dukshëm më të lartë (1RM në raport me peshën e trupit) të peshëngritësit (0.258 ± 0.043) krahasuar me grupin e patrajnuar (0.208 ± 0.045 , $p = .0399$) është padyshim rezultati më i rëndësishëm klinikisht në lidhje me diabetin. Muskuli skeletor është vendi kryesor për asgjësimin e glukozës së stimuluar nga insulina (DeFronzo et al., 1981). Forca relative është një metrikë superiore ndaj forcës absolute në këtë kontekst sepse pasqyron kapacitetin funksional për njësi të masës trupore. Forca relative më e lartë tregon cilësi më të madhe të muskujve (forcë për sipërfaqe tërthore) dhe efikasitet, të dyja të lidhura fort me ndjeshmërinë e shtuar ndaj insulinës (Ivy, 2004). Te individët me ose në rrezik për T2D, të cilët shpesh shfaqin cilësi dhe forcë të reduktuar të muskujve në raport me masën e trupit (shpesh e quajtur "obezitet sarkopenik"), ky zbulim tregon se stërvitja afatgjatë e rezistencës përmirëson drejtpërdrejt një përcaktues kyç fiziologjik të shëndetit metabolik. Kjo cilësi e përmirësuar e muskujve lejon një thithje dhe përdorim më efikas të glukozës gjatë dhe pas stërvitjes, duke formuar një mbrojtje kritike kundër hiperglicemisë.

GLUT4 (Glucose Transporter Type 4) është një proteinë transportuese që gjendet kryesisht në qelizat muskulare dhe indin yndyror. Roli i saj kryesor është të lëvizë glukozën (sheqerin) nga gjaku në brendësi të qelizës, ku mund të përdoret për energji ose të ruhet si glikogjen. Në kushte normale, veprimtaria e GLUT4 stimulohet nga insulina.

Ushtrimi fizik, duke përfshirë atë rezistent (p.sh. ngritje pesësh), është një stimulues shumë i fuqishëm i transportit të glukozës, dhe ai e bën këtë nëpërmjet dy mekanizmave kryesorë:

Efekti Akut (Mekanizmi i Pavarur nga Insulina): Gjatë dhe menjëherë pas një sesioni stërvitjeje, kontraktimi muskular vetë aktivizon shtegje sinjalizuese (si p.sh. AMPK) që bëjnë që vesikulat e GLUT4, të cilat janë të ruajtura brenda qelizës, të zhvendosen në membranën e sipërme të qelizës. Kjo lejon që glukozë të hyjë në qelizën muskulore me shpejtësi të madhe, pa pasur nevojë për insulinë. Ky është një mekanizëm jetësor për furnizimin me energji gjatë stërvitjes.

Efekti Kronik (Rritja e Shprehjes së GLUT4): Stërvitja rezistente e rregullt (p.sh. 2-3 herë në javë për disa javë) çon në përshtatje kronike. Muskujt, si përgjigje ndaj stresit të përsëritur, rrisin sasinë totale të proteinave GLUT4 që prodhojnë. Me më shumë transportues GLUT4 të disponueshëm, muskulli bëhet shumë më i ndjeshëm ndaj insulinës. Kjo do të thotë që edhe sasia më e vogël e insulinës është e mjaftueshme për të hequr glukozën nga gjaku, gjë që përmirëson kontrollin glikemik dhe ul rrezikun e diabetit të tipit 2.

8.2 MUNGESA E DALLIMIT NË QËNDRUESHMËRINË MUSKULARE (TË GJITHA PËRSËRITJET)

Mungesa e një ndryshimi të rëndësishëm në totalin e përsëritjeve të kryera gjatë seteve 1+2+3 (T: 26.12 ± 7.14 ; UT: 24.38 ± 6.09 , $p = .606$) sugjeron që, ndërsa stërvitja afatgjatë përmirëson ndjeshëm prodhimin maksimal të forcës në krahasim me madhësinë, ajo mund të mos japë një avantazh të madh në qëndrueshmërinë lokale muskulore për këtë protokoll specifik tek të rriturit e moshuar. Ky disociim thekson se përfitimi kryesor metabolik i stërvitjes së rezistencës për kontrollin e glukozës ka të ngjarë të rrjedhë nga përmirësimet në forcën maksimale dhe cilësinë e muskujve, në vend të kapacitetit të qëndrueshmërisë në vetvete, megjithëse vetë stërvitja e qëndrueshmërisë ka përfitime të dallueshme metabolike.

Përveç sasisë, cilësia funksionale e muskujve, e shprehur si kapacitet oksidues, është po aq kritike. Mungesa e kapacitetit oksidues, e shpesh e lidhur me disfunkcionin mitokondrial, është një karakteristikë themelore e rezistencës ndaj insulinës, pasi muskujt bëhen më pak efikasë në përdorimin e yndyrës si lëndë djegëse (Kelley & Mandarino, 2000)

8.3 FRENIMI I MIOSTATINËS: NJË MEKANIZËM I FUQISHËM ANTI-DIABETIK

Reduktimi i Fortë: Reduktimi i ndjeshëm i shprehjes së ARNi-së së miostatinës pas ushtrimeve akute të rezistencës në të dy grupet (SC: -52%, WL: -36%, $p < .001$) është një gjetje thelbësore. Miostatina (GDF-8) është një anëtar i superfamiljes TGF- β që vepron si një rregullator i fuqishëm negativ i masës muskulore skeletore. Çështja kryesore është se miostatina nxit drejtpërdrejt rezistencën ndaj insulinës përmes disa

mekanizmave: duke penguar rrugën e sinjalizimit të substratit 1 të receptorit të insulinës (IRS-1)/fosfatidilinozitol 3-kinazës (PI3K)/Akt (një kaskadë kyçe e sinjalizimit të insulinës), duke ulur shprehjen e transportuesit të glukozës tip 4 (GLUT4) dhe duke nxitur adipogjenezën (Allen et al., 2011; Chen et al., 2019). Nivele të larta të miostatinës vërehen në obezitet dhe diabetin tip 2 dhe korrelojnë me rezistencën ndaj insulinës (Hittel et al., 2009).

Rëndësia Klinike: Shtypja e miostatinës e shkaktuar nga ushtrimet fizike përfaqëson një adaptim të shpejtë dhe të fuqishëm molekular që kundërvepron me këto efekte të dëmshme. Shtypja e ndjeshme ndodhi edhe në grupin e patrajnuar, duke sugjeruar që ushtrimet akute të rezistencës mund të përmirësojnë me shpejtësi mjedisin molekular duke favorizuar ndjeshmërinë ndaj insulinës, pavarësisht nga historia e stërvitjes. Kjo ofron një bazë mekanike për përmirësimet akute në ndjeshmërinë ndaj insulinës të vërejtura për orë deri në ditë pas një periudhe të vetme ushtrimesh rezistence si tek individët e shëndetshëm ashtu edhe tek ata diabetikë (Dela & Kjaer, 2006). Shtypja më e madhe brenda grupit e vërejtur në Kontrollin Ulës (SC: -39% në këmbën e ushtruar kundrejt këmbës së kontrollit, $p < .01$) krahasuar me Ngritësit e Peshave (WL) sugjeron që muskujt e stërvitur mund të kenë një përgjigje akute të dobësuar, ndoshta për shkak të niveleve bazë kronikisht më të ulëta të miostatinës ose adaptimeve të ndryshme rregullatore. Megjithatë, shtypja e ndjeshme në të dy grupet nënvizon uljen e miostatinës si një adaptim universal dhe shumë të rëndësishëm të shkaktuar nga ushtrimet fizike për të luftuar rezistencën ndaj insulinës.

Mungesa e Përgjigjes së Faktorit të Rritjes Anabolike (IGF-1Ea, MGF):

Mungesa e ndryshimeve të rëndësishme në shprehjen e ARNi-së së Faktorit të Rritjes së Ngjashme me Insulinën 1 Ea (IGF-1Ea) dhe Faktorit të Rritjes Mekano (MGF) (Grafikët 8 dhe 9) në përgjigje të periudhës akute të ushtrimeve fizike është e rëndësishme. IGF-1Ea dhe MGF janë variante të bashkimit të gjenit IGF-1, thelbësore për riparimin e muskujve, hipertrofinë dhe aktivizimin e qelizave satelitore. Mungesa e tyre e rritjes së konsiderueshme sugjeron disa mundësi:

Ecuria Kohore: Pika kohore e zgjedhur pas ushtrimit mund të mos ketë arritur shprehjen maksimale të këtyre faktorëve, gjë që shpesh ndodh më vonë (p.sh., 3-24 orë pas ushtrimit) sesa koha e marrjes së mostrave në këtë studim.

Specifikimi i Protokollit: Protokollin specifik i ushtrimeve (intensiteti, vëllimi, grupet e muskujve të përfshirë) mund të mos ketë qenë i mjaftueshëm për të stimuluar fuqishëm sistemin IGF-1 në këtë grupmoshë më të vjetër.

Prioritizimi i Përshtatjes Metabolike: Të dhënat sugjerojnë që përgjigja akute molekulare i dha përparësi shtypjes së një rregullatori negativ kyç të metabolizmit (miostatinës) mbi rritjen e menjëhershme të rrugëve anabolike. Ky disociim thekson se përshtatjet e favorshme metabolike (si ndjeshmëria e përmirësuar ndaj insulinës nëpërmjet shtypjes së miostatinës) mund të ndodhin në mënyrë të pavarur ose të paraprijnë sinjalizimin e rëndësishëm anabolik në përgjigje të ushtrimeve akute të rezistencës. Kjo është veçanërisht e rëndësishme për menaxhimin e diabetit, ku përmirësimet e shpejta në metabolizmin e glukozës janë një qëllim kryesor, edhe nëse hipertrofia maksimale nuk është rezultati i menjëhershëm.

Stabiliteti i Miogjeninës: Mungesa e ndryshimit në mRNA-në e miogjeninës (Grafiku 10), një faktor transkriptimi thelbësor për diferencimin e mioblasteve dhe rigjenerimin e muskujve, mbështet më tej idenë se protokoli i ushtrimeve akute shkaktoi kryesisht përgjigje rregullatore metabolike (ulje e miostatinës) dhe rrugë degradimi (ritje e Murf-1, shih më poshtë) në vend të aktivizimit të fuqishëm të programeve të diferencimit ose rigjenerimit brenda afatit kohor të matur.

8.4 DEGRADIMI DHE RIMODELIMI I PROTEINAVE MUSKULARE (TRIM63/MURF-1)

Rritje e ndjeshme: Rritja shumë e ndjeshme në shprehjen e ARNi-së TRIM63 (MuRF-1) në të dy grupet pas ushtrimeve (UT: 0.69 ± 0.35 në 2.25 ± 1.20 , $p < .001$; WL: 0.73 ± 0.30 në 1.57 ± 0.71 , $p < .001$) tregon aktivizimin e sistemit ubikuitinë-proteazomë (UPS), rruga kryesore për zbërthimin e rregulluar të proteinave muskulore. MuRF-1 është një ligazë ubikuitinë E3 që synon proteina specifike kontraktile për degradim.

Interpretimi në Kontekstin e Diabetit: Ndërsa rritja kronike e MuRF-1 shoqërohet me dobësimin e muskujve në kushte si kaheksia e diabetit tip 2, rritjet akute pas ushtrimeve janë një komponent normal dhe thelbësor i rimodelimit të muskujve. Ushtrimet shkaktojnë mikro-dëmtime; UPS, nëpërmjet MuRF-1, lehtëson heqjen e proteinave të dëmtuara ose jofunksionale, duke hapur rrugën për riparimin dhe sintezën e mëvonshme (Goodman, 2014). Ky qarkullim është thelbësor për ruajtjen e cilësisë dhe funksionit të muskujve. Në diabet, ku sinteza e proteinave të muskujve mund të dëmtohet dhe degradimi bazal potencialisht të rritet, të kuptuarit se si ushtrimet stimulojnë në mënyrë akute këtë degradim të kontrolluar është jetik. Rritja e konsiderueshme në të dy grupet tregon se ushtrimet me rezistencë aktivizojnë në mënyrë efektive këtë rrugë rimodelimi pavarësisht nga statusi i stërvitjes. Mungesa e një ndërveprimi të rëndësishëm Grup x Ushtrim ($p = .153$) sugjeron që madhësia e përgjigjes akute të MuRF-1 ishte e ngjashme në muskujt e stërvitur dhe të pa stërvitur. Ky degradim i kontrolluar, i ndjekur nga (idealisht) sinteza adekuate gjatë rikuperimit, është thelbësor për përshtatjet e shkaktuara nga ushtrimet në masën dhe cilësinë e muskujve, të cilat janë thelbësore për luftimin e miopatisë diabetike dhe përmirësimin e kapacitetit metabolik.

Stabiliteti i Rrugëve të Tjera të Degradimit (FOXO3, Calpains): Mungesa e ndryshimeve të rëndësishme në mRNA-në e FOXO3 (një faktor transkriptimi që rregullon gjenet e atrofisë, duke përfshirë MuRF-1 dhe Atrogin-1) ose mRNA-në e Calpain 1/2 (proteazat e varura nga kalciumi të përfshira në çmontimin fillestar të miofibrilave) sugjeron që protokoli i ushtrimeve akute stimuloi kryesisht UPS-në (nëpërmjet MuRF-1) në vend të këtyre rregullatorëve të rrjedhës së sipërme ose sistemit të kalpainës brenda afatit kohor të matur. Aktiviteti i FOXO3 shpesh rregullohet në mënyrë post-përkthyes (fosforilimi, lokalizimi) në vend që të jetë transkriptues në përgjigjet akute. Stabiliteti i mRNA-së së kalpainës tregon se aktivizimi i tyre, nëse ka

ndodhur, ka të ngjarë të ketë qenë i shpejtë dhe kalimtar, duke mos kërkuar ndryshime të qëndrueshme transkriptuese.

8.5 SINTEZA DHE IMPLIKIMET PËR USHTRIMET PËR DIABETIN.

Ky studim ofron një rrëfim bindës për rolin e ushtrimeve të rezistencës në menaxhimin e diabetit, veçanërisht për të rriturit e moshuar:

Stërvitja kronike përmirëson cilësinë e muskujve: Forca relative dukshëm më e lartë të peshëngritësit e nivelit të lartë ofron prova të drejtpërdrejta se stërvitja afatgjatë e rezistencës ruan ose përmirëson cilësinë e muskujve - një përcaktues kryesor i ndjeshmërisë ndaj insulinës - edhe në moshë më të madhe. Kjo përforcon stërvitjen e rezistencës si një gur themeli jo-farmakologjik për përmirësimin e kontrollit glicemik në diabetin tip 2 (Colberg et al., 2016).

Ushtrimet akute shkaktojnë përshtatje të shpejta molekulare anti-diabetike: Shtypja e fuqishme e ARNi-së së miostatinës pas një seance të vetme ushtrimesh me rezistencë është një gjetje kritike. Kjo ofron një mekanizëm molekular të besueshëm për përmirësimet akute të dokumentuara mirë në ndjeshmërinë ndaj insulinës pas ushtrimeve. Fakti që kjo ndodh si tek individët e trajnuar ashtu edhe tek ata të patrajnuar nxjerr në pah përfitimet e menjëhershme metabolike të arritshme edhe pas fillimit të një programi ushtrimesh, i cili është thelbësor për motivimin e individëve sedentarë me prediabet ose diabet tip 2.

Ushtrimet fizike aktivizojnë rimodelimin thelbësor: Rritja e ndjeshme e MuRF-1 tregon aktivizimin e qarkullimit të proteinave muskulore. Ndërsa degradimi rritet, ky është një hap i domosdoshëm për rimodelimin. Në diabet, optimizimi i ekuilibrit midis degradimit të shkaktuar nga ushtrimet fizike dhe sintezës pasuese (përmes ushqyerjes së duhur, veçanërisht marrjes së proteinave dhe rikuperimit) është çelësi për ndërtimin dhe ruajtjen e masës funksionale muskulore, burimit kryesor të glukozës në trup.

Statusi i Stërvitjes Modifikon Disa Përgjigje: Të dhënat sugjerojnë që muskujt e stërvitur mund të shfaqin një përgjigje akute të dobësuar të miostatinës krahasuar me muskujt e pa stërvitur (ndryshim brenda grupit), duke reflektuar potencialisht përshtatje kronike. Megjithatë, shtypja e konsiderueshme në të dy grupet konfirmon përfitimin universal. Mungesa e përgjigjes akute të faktorit të rritjes anabolike në këtë protokoll sugjeron që për maksimizimin e përfitimeve metabolike (si shtypja e miostatinës), fokusi duhet të jetë në pjesëmarrjen e vazhdueshme në ushtrime dhe jo të mbështetet vetëm në rritje akute anabolike.

Përkthim Klinik: Këto gjetje mbështesin sa vijon për përshkrimin e ushtrimeve për diabetin:

Jepini përparësi stërvitjes së rezistencës: Theksoni stërvitjen progresive të rezistencës për të ndërtuar dhe ruajtur cilësinë/forcën e muskujve.

Fokusi në qëndrueshmëri: Ushtrimet e rregullta janë çelësi për të ruajtur adaptimet kronike (forcë më e lartë, potencialisht miostatinë më e ulët bazë) dhe për të nxitur në

mënyrë të përsëritur përgjigjet akute të dobishme (shtypja e miostatinës, aktivizimi i rimodelimit).

Filloni nga pak, vazhdoni ngadalë: Reagimet e rëndësishme akute të individëve të trajnuar tregojnë se edhe seancat fillestare ofrojnë përfitime metabolike, duke mbështetur përparimin gradual për të rritur aderimin dhe për të minimizuar rrezikun e lëndimit.

Kombinimi i modaliteteve: Ndërsa ky studim u përqendrua në ushtrimet e rezistencës, kombinimi i tyre me ushtrimet aerobike ka të ngjarë të ofrojë përfitime sinergjike për shëndetin kardiovaskular, ndjeshmërinë ndaj insulinës dhe menaxhimin e përgjithshëm të diabetit (Sigal et al., 2006).

Nuk kishte ndryshim midis dy grupeve, për moshën mesatare (WL: 61,0 vjeç $\pm$ 8,9; SC: 61,4 vjeç $\pm$ 8,1), dhe gjithashtu nuk kishte një ndryshim statistikisht të rëndësishëm ($p < 0.01$) brenda grupeve për lartësinë e tyre (WL: 170,6 cm $\pm$ 6,8; SC: 174,6 cm $\pm$ 7,4).

Edhe pse subjektet e moshuara që bënin një jetë sedentare ishin me peshë më të madhe se ish-ngritësit e peshave të të njëjtës moshë (PSH: 71,81 kg $\pm$ 11,7; SC: 83,9 kg $\pm$ 14,2), ndryshimi nuk ishte statistikisht i rëndësishëm ($p > 0.05$).

Indeksi i Masës Trupore (BMI) ishte i lartë në grupin e kontrollit sedentar; megjithatë, subjektet nuk ishin obezë (BMI < 30); dhe kishte një ndryshim midis grupeve (Pesa Trupore: 24,6 kg/m² $\pm$ 3,1; SC: 27,5 kg/m² $\pm$ 4,3), dhe nuk kishte ndonjë ndryshim domethënës midis grupeve të studimit ($p > 0,05$).

Kjo do të thotë që të dy grupet nuk ndryshonin në moshë, BMI, gjatësi dhe peshë. Siç pritej, 1-RM relative ishte dukshëm më e lartë (+24%, $p < 0.05$) në WL sesa në SC. Pra, ka një ndryshim në shprehjen e forcës nga muskujt midis grupeve. Gjithashtu, nuk kishte dallime midis grupeve në numrin e përsëritjeve që ata mund të mbështesnin.

Fakti që 1-RM relative ishte dukshëm më e lartë te ngritësit e peshave sesa te kontrollët sedentare i predisponon subjektet sedentare ndaj një rreziku më të madh dhe më të hershëm të humbjes së pavarësisë sesa bashkëmoshatarët e tyre ish-ngritës peshash gjatë plakjes, dhe mund të paraqesë një faktor të rëndësishëm për dëmtim të lëvizshmërisë në të ardhmen.

Edhe pse rolet e disa rregullatorëve pozitivë janë studiuar gjerësisht (Mezzogiorno et al., 1993; Allen et al., 1995; Marsh et al., 1997b; Barton-Davis et al., 1998; Yablonka-Reuveni et al., 1999), roli i rregullatorëve negativë gjatë dobësimit muskular që lidhet me moshën nuk dihet mirë. Në studimin aktual ne eksploruam përfshirjen e miostatinës, një rregullator negativ i njohur i rritjes muskulore, gjatë procesit të plakjes, dhe ndryshimet e rregullatorëve pozitivë si IGF-IEa, MGF dhe miogjenina.

Muskuli skeletor i njeriut në qetësi shpreh të paktën dy izoforma të IGF-I, tipin sistematik të mëlçisë, IGF-IEa dhe një variant të bashkimit, MGF. ARNi e MGF zbulohet në nivele më të ulëta se ato të IGF-IEa.

Studimet e mëparshme mbi muskujt e kafshëve kanë treguar se pas mbingarkesës ka një rritje në shprehjen e ARNi-së IGF-I në muskuj (DeVol et al. 1990; Czerwinski et al. 1994; Adams & Haddad, 1996, Yang et al. 1997; Adams & McCue, 1998). Kohët e fundit, Bamman et al. (2001) raportuan një rritje prej 62% në përqendrimin e ARNi-së

IGF-I në muskujt e njeriut 48 orë pas një periudhe të vetme ushtrimi të tipit rezistencë ekscentrike. Efekti anabolik i tipit të mëlçisë IGF-IEa është i njohur prej kohësh, pasi kjo është forma që tani është në dispozicion si IGF-I rekombinant. Është ADNc-ja e kësaj izoforme që është përdorur për transferimin e gjeneve në muskuj ose për të gjeneruar minj transgjenikë (Barton-Davies et al. 1998; Musaro et al. 2001).

Megjithatë, ka prova që tregojnë se MGF ka një rol të ndryshëm (Yang & Goldspink, 2002) dhe është shumë i fuqishëm (Goldspink, 2001). Tek subjektet e reja, shprehja e MGF u rrit ndjeshëm pas një periudhe të vetme ushtrimesh me peshë të lartë, ndërsa nuk pati rritje të konsiderueshme tek subjektet më të vjetra. Duket se MGF dhe IGF-IEa sillen në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri, duke mbështetur më tej sugjerimin se MGF është një faktor rritjeje lokal i përkohshëm dhe i ndjeshëm ndaj aktivitetit (Yang et al. 1996; Owino et al. 2001). Kuptohet që transkriptet e IGF-I që fillojnë në eksonin 2 janë të zakonshme në mëlçi dhe janë shumë të varura nga hormoni i rritjes. Besohet se hormonet fillojnë transkriptimin nëpërmjet promotorit 2. Megjithatë, është e mundur që të dy promotorët të mos jenë reciprokisht ekskluzivë dhe prodhimi i më shumë transkripteve primare nga hormone të caktuara mund të çojë në edhe më shumë MGF.

Ndjeshmëria e MGF-së ndaj sinjaleve mekanike është theksuar në studimet mbi kafshët, ku shtrirja pasive (Yang et al. 1996) dhe në një masë më të madhe, shtrirja e kombinuar me stimulim (McKoy et al. 1999), rrit shprehjen e ARNi-së së MGF-së në muskuj. MGF ndryshon nga izoforma IGF-IEa nga përfshirja e 49 bp-ve të para të ekzonit 5 në domenin E dhe është e mundur që elementë të ndryshëm rregullatorë të kontrollojnë shprehjen e tij. Në një studim që hetoi nivelet e peptideve IGF-I në muskujt e njeriut pas 10 javësh stërvitjeje force tek burra dhe gra të moshuar (të moshës 72-98 vjeç), u tregua se kishte një rritje prej ~500% në nivelet e IGF-I brenda fibrave muskulore të këtyre subjekteve pas periudhës së stërvitjes, siç përcaktohet duke përdorur imunohistokiminë (Singh et al. 1999). Kjo tregon se nivelet e peptideve në muskujt e moshuar mund të përshtaten në planin afatgjatë me stërvitjen me ushtrime. Në të vërtetë, rezultatet e studimeve të stërvitjes gjatësore të forcës kanë konfirmuar se muskujt edhe të personave shumë të moshuar janë në gjendje të shfaqin një përgjigje hipertrofie ndaj ushtrimeve me rezistencë (Fiatarone et al. 1990, 1994; Singh et al. 1999; Harridge et al. 1999). Megjithatë, në studimin e Singh et al. (1999), efektet e stërvitjes me ushtrime në nivelet e peptidit IGF-I tek individët e rinj nuk u hetuan për të përcaktuar nëse kishte një ndryshim të lidhur me moshën në përgjigjen e muskujve IGF-I ndaj ushtrimeve.

MGF ndan të njëjtin peptid sinjalizues (eksonet 3 dhe 4) si IGF-I (Fig. 2) dhe, për këtë arsye, pritet të rrisë sintezën e proteinave. Mendohet gjithashtu se MGF është i përfshirë në aktivizimin e qelizave satelitore, me domenin E të proteinës që mendohet të jetë përgjegjës për këtë veprim.

Qelizat satelitore janë qeliza staminale mononukleare të vogla muskulore të vendosura midis sarkolemës dhe fletës bazale të fibrave muskulore. Kohët e fundit, lidhja midis

numrit të qelizave satelitore dhe madhësisë së miofibrës është demonstruar si në fibrat muskulore njerëzore të patrajnuara ashtu edhe në ato të hipertrofuara (Kadi & Thornell, 2000). Këto qeliza, kur aktivizohen, besohet se shumohen dhe diferencohen në mioblaste të cilat më pas bashkohen me fibrat ekzistuese, duke siguruar kështu bërthama të reja për të ruajtur raportet e ADN-së me proteinat e fibrave që i nënshtrohen hipertrofisë. Lidhja midis IGF-I, qelizave satelitore dhe hipertrofisë është treguar në studime ku infuzioni i lokalizuar i IGF-I në muskulin e përparmë tibialis të minjve të rritur rezultoi në një rritje të përmbajtjes totale të proteinave muskulore dhe ADN-së (Adams & McCue, 1998). Gjithashtu, IGF-I ishte në gjendje të shkaktonte vetëm hipertrofi të pjesshme nëse kapaciteti përhapës i qelizave satelitore ishte shkatërruar nga rrezatimi (Phelan & Gonyae, 1997). Rezultatet e studimeve të fundit të kulturës qelizore (Yang & Goldspink, 2002) mbi qelizat C2/C12 të trajtuara me peptide MGF ose IGF-IEa tregojnë se MGF ka një veprim të ndryshëm nga IGF-IEa. Duket se MGF fillon përhapjen e qelizave satelitore, ndërsa IGF-IEa nxit diferencimin në miotuba. Puna e një grupi tjetër (Haddad & Adams, 2002) ka treguar se kur muskujt e minjve ushtrohen, MGF shprehet përpara IGF-IEa, gjë që sugjeron fuqimisht se ata janë faktorë të ndryshëm të rritjes.

Muskujt e kafshëve të moshuara kanë treguar se rikuperohen më pak mirë nga dëmtimet e shkaktuara nga tkurrjet, në krahasim me kafshët e reja (Brooks & Faulkner, 1990). Kjo është në përputhje me një raport të kohëve të fundit në të cilin muskujt e minjve të moshuar të mbingarkuar nga ablacioni sinergjik i tendinit të muskujve treguan një përgjigje të dobësuar të MGF (Owino et al. 2001).

Në dallim nga studimet e mëparshme tek njerëzit dhe kafshët e paraqitura më sipër, por ashtu si në studimet e tjera të Hameed (2003, 2007), rezultatet e këtij studimi tregojnë se nuk kishte efekt në nivelet e ARNi-së MGF dhe ARNi-së IGF-IEa midis dy grupeve si rezultat i përgjigjes ndaj një sekuence të vetme ushtrimesh rezistence, dhe nuk kishte efekt pozitiv për shkak të stërvitjes kronike të rezistencës.

Në dallim nga studimet në kafshë, ky studim ka treguar se ka ndryshime të konsiderueshme midis individëve në përgjigjen ndaj ushtrimeve fizike. Për shembull, një nga subjektet e moshuara tregoi një rritje veçanërisht dramatike të ARNi-së MGF me ushtrime fizike dhe të niveleve të ARNi-së IGF-IEa.

Kohët e fundit, Conboy et al. (2005), duke përdorur një model parabioze, kanë sugjeruar që faktorët sistematikë kontribuojnë në procesin e plakjes. Në të vërtetë, rezultatet e paraqitura këtu mbështesin qartë se, përveç faktorëve pozitivë që veprojnë, rregullatorët negativë të miogjenezës luajnë gjithashtu një rol në plakjen e muskujve skeletorë.

Lloji i ushtrimit të ndërmarrë në studimin aktual, nëse kryhet rregullisht, nxit rritjen e muskujve. Mbetet për t'u përcaktuar nëse përgjigja e MGF ndaj mbingarkesës është selektive ndaj komponentit ekscentrik apo zgjatues të ushtrimit, i cili shoqërohet me dëmtim të muskujve.

Miostatina shprehet në qelizat satelitore dhe mungesa e miostatinës tek minjtë e rinj çon në një numër më të madh të qelizave satelitore për njësi gjatësie të fibrave, si dhe në një rritje të prirjes së tyre për t'u aktivizuar gjatë studimeve in vitro (McCroskery et al., 2003).

Më parë është treguar te minjtë e rinj se miostatina është e përfshirë në ruajtjen e qetësisë së qelizave satelitore (McCroskery et al., 2003) dhe se mungesa e miostatinës rezulton në rritjen e aktivizimit të qelizave satelitore. Miostatina vepron duke penguar përparimin e ciklit qelizor nga faza G0 në fazën S. Në mungesë të saj, përparimi i ciklit qelizor mund të vazhdojë duke rezultuar në një rritje të aktivizimit dhe përhapjes së qelizave satelitore siç është vërejtur te minjtë pa miostatinë (Siriatt et al. 2006). Ky numër dhe aktivizim i rritur i qelizave do të siguronte një mekanizëm për rekrutim më të madh të mioblasteve dhe formimin dhe zgjerimin pasues të fibrave që çon në hipertrofinë e fibrave të vërejtur te minjtë e rinj pa miostatinë. Është treguar se mungesa e zgjatur e miostatinës ruan numrin dhe aktivizimin e rritur të qelizave satelitore edhe në muskujt e moshuar (Siriatt et al. 2006).

Numri dhe aktivizimi i rritur i qelizave do të siguronte një burim thelbësor gjatë plakjes, kur një presion i konsiderueshëm mbi mirëmbajtjen e fibrave do të ishte i pranishëm në përgjigje të procesit të plakjes. Prandaj, Siriatt et al (2006) propozojnë që mungesa e miostatinës që nga periudha para lindjes deri në pleqëri, çon në rritjen e vetëripërtëritjes së qelizave satelitore dhe zëvendësimin efikas të fibrave muskulore të humbura, duke çuar në rritjen e muskujve dhe uljen e humbjes së muskujve. Megjithatë, në këtë kohë, nuk dihet nëse një mungesë e zgjatur e miostatinës siguron gjithashtu rezistencë të shtuar ndaj humbjes së masës muskulore.

Në mënyrë specifike, raporte të shumta sugjerojnë një zhvendosje nga fibrat e tipit glikolitik në fibra oksidative me rritjen e moshës (Grimby et al., 1982; Alnaqeeb dhe Goldspink, 1987; Larsson et al., 1993). Miostatina gjithashtu ndikon në përbërjen e tipit të fibrave, pasi një rritje e fibrave të tipit II, ndoshta në kurriz të tipit I, mund të vërehet në muskujt pa miostatinë (Holmes dhe Ashmore, 1972; Girgenrath et al., 2005). Kjo në vetvete do të çonte në hipertrofi të muskujve për shkak të madhësisë më të madhe të fibrave të tipit II.

Në përputhje me gjetjet e mëparshme të Alnaqeeb dhe Goldspink (1987) dhe Larsson et al. (1993), numri i fibrave të tipit IIA në këtë studim aktual u rrit me moshën brenda muskujve të tipit të egër. Vlerësimi i numrit total të fibrave tregoi se ato mbetën konstante midis muskujve 6 dhe 24 muajsh. Studime të ngjashme janë disi kontradiktore nëse ndodh humbja e fibrave gjatë plakjes tek brejtësit (Hooper, 1981; Alnaqeeb dhe Goldspink, 1987; Brown, 1987; Timson dhe Dudenhoefter, 1990) dhe është sugjeruar që ndodhja e ndarjes së fibrave e ndërlikon analizën e numrit të fibrave (Alnaqeeb dhe Goldspink, 1987).

Roli i luajtur nga miostatina në përcaktimin e llojeve të fibrave është ende i paqartë, megjithëse Girgenrath et al. (2005) sugjerojnë se miostatina mund të ndikojë në llojin

e fibrave gjatë miogjenezës prenatale dhe diferencimit terminal postnatal, duke luajtur kështu një rol në përcaktimin e llojit të fibrave të rritura. Një mekanizëm që propozojnë Girgenrath et al. (2005) është se mungesa e miostatinës pengon përhapjen ose diferencimin e mioblasteve primare duke çuar në një rënie të numrit të fibrave të ngadalta, ose anasjelltas, rrit përhapjen ose diferencimin e mioblasteve sekondare, duke rezultuar në një numër më të lartë të fibrave të shpejta. Pavarësisht nga mekanizmi, rritja e fibrave të tipit IIB do të bënte që muskuli të mbetej kryesisht glikolitik gjatë plakjes.

Në përgjithësi, gjetjet sugjeruan se mungesa e miostatinës rezultoi në një rigjenerim më efikas, madje edhe tek minjtë e moshuar. Fibrat e sapolindura u formuan më shpejt, hipertrofia e muskujve dhe fibrave dhe përbërja e tipit të fibrave u ruajtën, dhe formimi i indeve të mbresë u zvogëlua shumë (Siriett et al 2006).

Është interesante se minjtë e moshuar me miostatinë-null ishin praktikisht në gjendje të përsërisnin rigjenerimin e shtuar të vërejtur tek minjtë e rinj të rritur me miostatinë-null (Siriett et al. 2006). Kjo është në përputhje me një studim të kohëve të fundit nga Wagner et al. (2005), të cilët kanë treguar se rigjenerimi pas dëmtimit në muskujt e moshuar me miostatinë-null ishte më i fuqishëm se kontrollet e tipit të egër. Ashtu si me parandalimin e atrofisë së fibrave gjatë procesit të plakjes, rigjenerimi pasues i muskujve pas dëmtimit nga noteksina do të varej shumë nga disponueshmëria dhe aktivizimi i qelizave satelitore.

Pa dyshim, një numër i shtuar i qelizave satelitore dhe një prirje e shtuar për aktivizim, siç është vërejtur te minjtë pa miostatinë, do të ishte e dobishme gjatë këtij procesi rigjenerues (Siriett et al., 2006).

Në studimin aktual kishte një ndryshim statistikisht të rëndësishëm midis dy grupeve, duke treguar se kishte një efekt të shkaktuar nga ushtrimet kronike të rezistencës. Seanca e vetme e ushtrimeve shkaktoi një humbje të ARNi-së së miostatinës, midis këmbës së kontrollit dhe asaj të stërvitur, në të dy grupet (-52% në këmbën SC, -36% në këmbën WL, $p < 0.001$). Kjo tregon se një seancë e vetme ushtrimesh me rezistencë është në gjendje të ndikojë në nivelet e miostatinës në të dy grupet.

Megjithëse nivelet e miostatinës ishin të ngjashme në këmbët e kontrollit të të dy grupeve, ulja e shkaktuar nga ushtrimet ishte më e theksuar në kontrollet sedentare sesa në ish-ngritësit e peshave (-39%, $p < 0.01$). Ne hipotetizojmë se kjo ishte për shkak të faktit se subjektet sedentare ishin më të ndjeshme ndaj seancës së vetme të stërvitjes me rezistencë.

Ky studim tregoi qartë se një seancë e vetme ushtrimesh ishte në gjendje të ndikonte në nivelet e mRNA-së së miostatinës si tek individët e moshuar të stërvitur ashtu edhe tek ata të pastërvitur, pa ndikuar në shënuesit e tjerë miogjenikë, IGF-1Ea, MGF dhe miogjeninën, as midis këmbëve, as midis grupeve. Pra, ndoshta efekti i stërvitjes së

rezistencës nuk bazohet në çlirimin e rregullatorëve pozitivë të rritjes së muskujve, por në uljen e çlirimit të rregullatorëve negativë që ndalojnë rritjen e muskujve.

IX. PËRFUNDIME

Kjo analizë e detajuar zbulon se peshëngritësit e nivelit të lartë kanë forcë relative muskulore dukshëm më të lartë, një faktor kyç për shëndetin metabolik, krahasuar me bashkëmoshatarët sedentarë. Siç pritej, 1-RM relative ishte dukshëm më e lartë tek ish-peshëngritësit që ishin ende aktivë në stërvitjen me rezistencë sesa tek grupet kontrolluese sedentare, duke treguar se stërvitja kronike e rezistencës është në gjendje të ruajë forcën deri në një moshë më të madhe.

Megjithatë, ky studim tregoi qartë se një seancë e vetme ushtrimesh ishte në gjendje të ndikonte në nivelet e mRNA-së të miostatinës tek individët e moshuar të stërvitur, si dhe tek ata të pastërvitur, pa ndikuar në shënuesit e tjerë miogjenikë si IGF-1Ea, MGF dhe miogjenina. Meqenëse ulja e miostatinës ishte më e theksuar tek grupet kontrolluese sedentare sesa tek ish-peshëngritësit, ne hipotetizojmë se veçanërisht të moshuarit e pastërvitur do të përfitonin nga një stërvitje me rezistencë për të ruajtur aftësinë për të kryer detyrat e jetës së përditshme.

Çështja thelbësore është se ushtrimet akute të rezistencës shtypën fuqishëm shprehjen e mRNA-së së miostatinës si tek të rriturit e moshuar të trajnuar ashtu edhe tek ata të patrajnuar, duke nxjerrë në pah një mekanizëm themelor molekular përmes të cilit ushtrimet e rezistencës përmirësojnë me shpejtësi mjedisin metabolik, duke kundërvepruar rezistencën ndaj insulinës - një defekt thelbësor në diabetin tip 2.

Njëkohësisht, ushtrimet aktivizuan rruget e degradimit të proteinave muskulore (MuRF-1), tregues i proceseve thelbësore të rimodelimit. Ndërsa nuk u vunë re ndryshime të rëndësishme akute në faktorët e rritjes anabolike, të dhënat tregojnë se përshtatjet e favorshme metabolike mund të ndodhin në mënyrë të pavarur.

Këto gjetje ofrojnë mbështetje të fortë mekanike për përfshirjen e stërvitjes së rezistencës, si kronike ashtu edhe akute, në strategjitë e menaxhimit të diabetit për të përmirësuar cilësinë e muskujve, për të përmirësuar ndjeshmërinë ndaj insulinës dhe për të luftuar miopatinë diabetike. Hulumtimet e ardhshme duhet të kapërcejnë hendekun midis këtyre njohurive molekulare dhe rezultateve të drejtpërdrejta metabolike në popullatat diabetike për të rafinuar recetat e ushtrimeve për kontroll optimal të glicemisë.

X. KUFIZIME DHE DREJTIME TË SË ARDHMES

Madhësia e mostrës: Madhësia e vogël e mostrës (n=8/grup) është një kufizim i madh, duke rritur rrezikun e gabimeve të Tipit II (dështimi për të zbuluar ndryshimet e vërteta, p.sh., pesha/BMI) dhe duke kufizuar përgjithësueshmërinë e gjetjeve, veçanërisht analizat e nëngrupeve.

Kursi i Kohës: Përgjigjet molekulare u vlerësuan në një pikë të vetme kohore të paspecifikuar pas ushtrimit. Një analizë e detajuar kohore është e nevojshme për të kapur dinamikën e plotë të shtypjes së miostatinës, shprehjes së faktorit të rritjes dhe ndryshimeve të shënuesve të degradimit.

Proteina kundrejt ARNi-së: Matja e niveleve të ARNi-së jep informacion mbi rregullimin transkriptues, por nuk garanton ndryshime përkatëse në nivelet ose aktivitetin e proteinave. Studimet e ardhshme duhet të përfshijnë analizën e proteinave (p.sh., Western blot, ELISA) dhe analizat funksionale.

Protokolli i Ushtrimeve: Protokolli specifik i ushtrimeve akute të rezistencës i përdorur mund të mos përfaqësojë spektrin e plotë të stimuljeve të mundshëm. Krahasimi i intensiteteve, vëllimeve ose llojeve të ndryshme (p.sh., theksi ekscentrik kundrejt atij koncentrik) mund të japë profile të ndryshme molekulare relevante për diabetin.

Popullsia: Pjesëmarrësit nuk ishin diabetikë. Hulumtimi që krahason drejtpërdrejt këto përgjigje molekulare dhe fiziologjike tek individët me diabet tip 2 kundrejt kontroleve të përafërta me moshën është thelbësor për të kuptuar ndryshimet specifike të sëmundjes në përshtatjen me ushtrimet dhe për të optimizuar recetat.

10.1 PERSPEKTIVA

Megjithatë, meqenëse ky studim ofron të dhëna vetëm nga një pikë e vetme kohore pas ushtrimit, ekziston mundësia që ne të mos e kemi kuptuar një pamje të plotë të rregullimit të hipertrofisë. Sidomos, IGF-IEa dhe miogjenina mund të ndikohen në një pikë kohore më të vonë se 2 orë pas matjes. Prandaj, nevojitet një studim i mëtejshëm për të adresuar efektet e mundshme kohore.

Efektet specifike të indeve: A e përmirëson drejtpërdrejt ndjeshmërinë hepatike ndaj insulinës reduktimi i miostatinës së shkaktuar nga ushtrimet fizike në muskuj?

Dallimet gjinore: Shtypja e miostatinës është e zbehtë tek gratë në postmenopauzë; a i kufizon kjo përfitimet e ushtrimeve?

Dobia e Biomarkuesit: A mund të udhëzojë miostatina serike përshkrimin e ushtrimeve? (Të dhënat aktuale mbështesin korrelacionin me miostatinën muskulore; $r = 0.78$).

Përshtatjet Afatgjata: A e riprogramon ushtrimi kronik përgjithmonë shprehjen e miostatinës nëpërmjet mekanizmave epigjenetikë?

XI. BIBLIOGRAFIA

Abou Mrad, J., Yakubov, R., & Gabbay, R. A. (2014). Skeletal muscle insulin resistance: The interplay of local lipid excess and mitochondrial dysfunction. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 12(4), 199–206. <https://doi.org/10.1089/met.2013.0121>

Adams GR, Caiozzo VJ, Haddad F, and Baldwin KM, (2002). Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation. *Am J Physiol Cell Physiol* 283: C1182–C1195.

Adams GR & Haddad F (1996). The relationships among IGF-1, DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. *Journal of Applied Physiology* 81, 2509– 2516.

Adams GR & McCue SA (1998). Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats. *Journal of Applied Physiology* 84, 1716–1722.

Ades, P. A., Ballor, D. L., Ashikaga, T., Utton, J. L. & Nair, K. S. (1996). Weight training improves walking endurance in healthy elderly persons. *Ann. Intern. Med.* 124: 568–572. Atha J (1981). Strengthening muscles. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 9, 1-73.

American Diabetes Association. (2018). Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*, 41(5), 917–928. <https://doi.org/10.2337/dci18-0007>

American Diabetes Association. (2022). Standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl 1), S1–S264. <https://doi.org/10.2337/dc22-S001>

Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet*, 383(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)

Alnaqeeb MA, Goldspink G. (1987). Changes in fibre type, number and diameter in developing and ageing skeletal muscle. *J Anat* 153:31–45.

Allen, R. E. & Boxhorn, L. K. (1989) *J. Cell Physiol.* 138, 311–314.

Allen RE, Sheehan SM, Taylor RG, Kendall TL, Rice GM. (1995). Hepatocyte growth factor activates quiescent skeletal muscle satellite cells in vitro. *J Cell Physiol* 165(2):307–312. Apovian CM. (2000). Nutrition and Ageing. *Curr Opin Endocrinology & Diabetes.*;7:231-235.

Brooks SV, Faulkner JA. (1994). Skeletal muscle weakness in old age: Underlying mechanisms. *Med Sci Sports Exerc* 26(4):432–439.

Brooks SV & Faulkner JA (1990). Contraction-induced injury: recovery of skeletal muscles in young and old mice. *Am J Physiol* 258, C436–442.

Bockhold KJ, Rosenblatt JD, Partridge TA. (1998). Ageing normal and dystrophic mouse muscle: Analysis of myogenicity in cultures of living single fibers. *Muscle Nerve* 21(2):173– 183.

Bickel CS, Slade JM, Haddad F, Adams GR, and Dudley GA. (2003). Acute molecular responses of skeletal muscle to resistance exercise in able-bodied and spinal cord-injured subjects. *J Appl Physiol* 94: 2255–2262.

Bickel CS, Slade J, Mahoney E, Haddad F, Dudley GA, and Adams GR. (2005). Time course of molecular responses of human skeletal muscle to acute bouts of resistance exercise. *J Appl Physiol* 98: 482–488.

Brown M and Hasser EM, (1996). Differential effects of reduced muscle use (hindlimb unweighting) on skeletal muscle with ageing. *Ageing Clin Exp Res* 8: 99–105.

Bamman MM, Shipp JR, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, McLafferty CL Jr & Urban RJ (2001) Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *American Journal of Physiology* 280, E383–E390.

Baumann AP, Ibebunjo C, Grasser WA, Paralkar VM. (2003). Myostatin expression in age and denervation-induced skeletal muscle atrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 3 (1) : 8–16.

Batsis, J. A., & Villareal, D. T. (2018). Sarcopenic obesity in older adults: A review of the epidemiology, pathophysiology, and clinical consequences. *JAMA*, 320(16), 1610–1618. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14428>

Barton-Davis ER, Shoturma DI, Musaro A, Rosenthal N & Sweeney HL (1998) Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the ageing-related loss of skeletal muscle function. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95, 15603–15607.

Bergström J (1962). Muscle electrolytes in man. *Scan J Clin Lab Invest* 14 (suppl. 68), 1–110.

Bergstrom J. (1975) Percutaneous needle biopsy of skeletal muscle in physiological and clinical research. *Scand J Clin Lab Invest* 35(7):609-16.

Brown M. (1987). Change in fibre size, not number, in ageing skeletal muscle. *Age Ageing* 16(4):244–248.

Biolo G, Antonione R, Barazzoni R, Zanetti M, Guarnieri G. (2003). Mechanisms of altered protein turnover in chronic diseases: a review of human kinetic studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*;6:55-63.

Beckles, G. L., & Chou, C. F. (2016). Disparities in the prevalence of diabetes and avoidable hospitalizations. *Current Diabetes Reports*, 16(9), 84. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0780-0>

Bianchi, C., Daniele, G., Dardano, A., & Miccoli, R. (2022). SGLT2 inhibitors and muscle metabolism: A double-edged sword? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 38(4), e3501. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3501>

Bommer, C., Heesemann, E., Sagalova, V., et al. (2018). The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: A cost-of-illness study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(11), 870–877. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30296-2)

Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820. <https://doi.org/10.1038/414813a>

Butler, A. E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2003). β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(1), 102–110. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>

Bruunsgaard H, Pedersen BK, (2000). Effects of exercise on the immune system in the elderly population. *Immunol Cell Biol.*;78:523-531.

Brose A, Parise G, Tarnopolsky MA (2003). Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 58, 11-9.

Brahm, H., Piehl-Aulin, K., Saltin, B., Ljunghall, S., (1997). Net fluxes over working thigh of hormones, growth factors and biomarkers of bone metabolism during short lasting dynamic exercise. *Calcif. Tissue Int.* 60, 175–180.

Charette SL, McEvoy L, Pyka G, Snow-Harter C, Guido D, Wiswell RA, Marcus R (1991). Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. *J Appl Physiol* 70, 1912-6.

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., Horton, E. S., Castorino, K., & Tate, D. F. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>

Carlson BM, Faulkner JA. (1989). Muscle transplantation between young and old rats: Age of host determines recovery. *Am J Physiol* 256(6 Pt 1):C1262– C1266.

Czerwinski SM, Martin JM & Bechtel PJ (1994). Modulation of IGF mRNA abundance during stretch-induced skeletal muscle hypertrophy and regression. *J Appl Physiol* 76, 2026–2030.

Conboy IM, Rando TA. (2002). The regulation of Notch signaling controls satellite cell activation and cell fate determination in postnatal myogenesis. *Dev Cell* 3(3):397–409.

Conboy IM, Conboy MJ, Smythe GM, Rando TA. (2003). Notch-mediated restoration of regenerative potential to aged muscle. *Science* 302(5650): 1575–1577.

Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA. (2005). Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 433(7027):760–764.

Conley, K. E., Cress, M. E., Jubrias, S. A., Esselman, P. C. & Odderson, I. R. (1995). From muscle properties to human performance, using magnetic resonance. *J. Gerontol.* 50A: 35–40.

Carry MR, Horan SE, Reed SM, Farrell RV. (1993). Structure, innervation, and age-associated changes of mouse forearm muscles. *Anat Rec* 237(3):345–357.

Chakravarthy MV, Abraha TW, Schwartz RJ, Fiorotto ML & Booth FW (2000a) Insulin-like growth factor-I extends in vitro replicative life span of skeletal muscle satellite cells by enhancing G1/S cell cycle progression via the activation of phosphatidylinositol 3k-kinase/Akt signaling pathway. *Journal of Biological Chemistry* 275, 35942–35952.

Chakravarthy MV, Davis BS & Booth FW (2000b) IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 89, 1365–1379.

Coleman, M. E., DeMayo, F., Yin., K. C., Lee, H. M., Geske, R., Montgomery, C. & Schwartz, R. J. (1995). *J. Biol. Chem.* 270, 12109–12116.

Casanueva FF. (1992) Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol Metab Clin North Am*;21:483–517.

Carrel AL, Allen DB. (2000). Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine*;12:163–172.

Callaghan, B. C., Cheng, H. T., Stables, C. L., Smith, A. L., & Feldman, E. L. (2012). Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology*, 11(6), 521–534. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70065-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70065-0)

Coen, P. M., & Goodpaster, B. H. (2012). The role of intramyocellular lipids in human health. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(8), 391–398. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.009>

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., et al. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>

Cruz-Jentoft, A. J., Sayer, A. A., & Sieber, C. C. (2019). Sarcopenia. *The Lancet*, 393(10191), 2636–2646. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)

Dunstan, D. W., Daly, R. M., Owen, N., et al. (2002). High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(10), 1729–1736. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1729>

Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Saydah, S., et al. (2014). Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*, 311(17), 1778–1786. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3201>

DeFronzo, R. A. (2004). Pathogenesis of type 2 diabetes: Metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews*, 12(3), 177–269. <https://doi.org/10.2337/diabetes.12.3.177>

DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(Suppl 2), S157–S163. <https://doi.org/10.2337/dc09-S302>

DeVol DL, Rotwein P, Sadow JL, Novakofski J & Bechtel PJ (1990) Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. *American Journal of Physiology* 259, E89–E95.

Demling RH, DeSanti L. (1997). Oxandrolone, an anabolic steroid, significantly increases the rate of weight gain in the recovery phase after major burns. *J Trauma Injury Infection & Critical Care*;43:47-51.

Essen P, McNurlan MA, Gamrin L et al. (1998). Tissue protein synthesis rates in critically ill patients. *Crit Care Med*; 26:92-100.

Edstrom E and Ulfhake B. (2005). Sarcopenia is not due to lack of regenerative drive in senescent skeletal muscle. *Aging Cell* 4: 65–77.

Evans, W. J. (1995) Effects of exercise on body composition and functional capacity of the elderly. *J. Gerontol.* 50A: 147–150.

Eigenmann JE, Patterson DF, Froesch ER. (1984). Body size parallels insulin-like growth factor I levels but not growth hormone secretory capacity. *Acta Endocrinol (Copenh)*;106:448– 453.

Florini JR, Ewton DZ & Coolican SA (1996) Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocrine Reviews* 17, 481–517.

Fluckey JD, Vary TC, Jefferson LS, Evans WJ, and Farrell PA, (1996). Insulin stimulation of protein synthesis in rat skeletal muscle following resistance exercise is maintained with advanced age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51: 323–330.

Frankenfield DM, Cooney RN, Smith JS, Rowe W. (2000). Age-related differences in the metabolic response to injury. *J Trauma Injury Infection & Critical Care*;48:49.

Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA & Evans WJ (1994). Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 330, 1769–1775.

Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ (1988). Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J. Appl. Physiol.* 64, 1038-44.

Ferri A, Scaglioni G, Pousson M, Capodaglio P, Van Hoecke J, Narici MV (2003). Strength and power changes of the human plantar flexors and knee extensors in response to resistance training in old age. *Acta Physiol. Scand.* 177, 69-78.

Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S et al. (2002). Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high Interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc.*; 50: 1947-1954.

Fang C-H, Li B-G, Wray CJ, Hasselgren P-O. (2002). Insulin-Like Growth Factor-I inhibits Lysosomal and Proteasome-Dependent proteolysis in skeletal muscle after burn injury. *J Burn Care Rehabil.*;23:318-325.

Fielding RA, Manfredi T, Parzick A, Fiatarone M, Evans W, Cannon JG. (1996). Eccentric exercise-induced muscle injury in humans. *Med Sci Sports Exercise*;28:188.

Fischer, C. P., Hiscock, N. J., Penkowa, M., Basu, S., Vessby, B., Kallner, A., Sjöberg, L. B., & Pedersen, B. K. (2004). Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 558(Pt 2), 633–645. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.068055>

Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137–188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2011>

Garber, A. J., Handelsman, Y., Grunberger, G., et al. (2022). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinology and American College of Endocrinology on the management of type 2 diabetes. *Endocrine Practice*, 28(4), 325–350. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.01.005>

Grounds MD. (1998). Age-associated changes in the response of skeletal muscle cells to exercise and regeneration. *Ann NY Acad Sci* 854:78–91.

Gibson MC, Schultz E. (1983). Age-related differences in absolute numbers of skeletal muscle satellite cells. *Muscle Nerve* 6(8):574–580.

Girgenrath S, Song K, Whittemore LA. (2005). Loss of myostatin expression alters fiber-type distribution and expression of myosin heavy chain isoforms in slow and fast-type skeletal muscle. *Muscle Nerve* 31(1):34–40.

Grimby G, Danneskiold-Samsøe B, Hvid K, Saltin B. (1982). Morphology and enzymatic capacity in arm and leg muscles in 78–81 year old men and women. *Acta Physiol Scand* 115(1):125–134.

Goldspink G, Harridge SDR (2004). Growth factors and muscle ageing. *J. Ger* 39, 1433–1438.

Goldspink G (2001). Method of treating muscular disorders. Patent no.: US 6, 221, 842, B1.

Goldspink G (2006). Impairment of IGF-I gene splicing and MGF expression associated with muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol.*;38(3):481-9.

Goldspink, G. (2007). Research on mechano growth factor: its potential for optimising physical training and for treating muscle wasting diseases. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 47(2), 215–221.

Giustina, A., Mazziotti, G., & Maffezzoni, F. (2017). Growth hormone, insulin-like growth factors, and the heart. *Endocrine Reviews*, 38(4), 336–366. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1106>

Griffiths RD, Hinds CJ, Little RA (1999). Manipulating the metabolic response to injury. *Br Med Bull Intensive Care Medicine*;55:181-195.

Gonzalez-Cadavid NF, Taylor WE, Yarasheski K, Sinha-Hikim I, Ma K, Ezzat S, Shen R, Lalani R, Asa S, Mamita M, Nair G, Arver S, Bhasin S. (1998). Organization of the human myostatin gene and expression in healthy men and HIV-infected men with muscle wasting. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(25):14938– 14943.

Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 607–615. <https://doi.org/10.1038/nri3041>

Hameed M, Orrell RW, Cobbold M, Goldspink G & Harridge SD (2003). Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *Journal of Physiology (London)* 547, 247–254.

Hameed M., Toft A. D., Pedersen B. K., Harridge S. D. R., Goldspink G. (2007). Effects of eccentric cycling exercise on IGF-I splice variant expression in the muscles of young and elderly people *Scand J Med Sci Sports* Accepted for publication.

Hawke TJ & Garry DJ (2001) Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *Journal of Applied Physiology* 91, 534–551.

Hellsten Y, Hansson HA, Johnson L, Frandsen U & Sjodin B (1996) Increased expression of xanthine oxidase and insulinlike growth factor I (IGF-I) immunoreactivity in skeletal muscle after strenuous exercise in humans. *Acta Physiologica Scandinavica* 157, 191–197.

Hurley, B. F. (1995) Age, gender, and muscular strength. *J. Gerontol.* 50A: 41–44

Hunter SK, Thompson MW, Ruell PA, Harmer AR, Thom JM, Gwinn TH, Adams RD (1999). Human skeletal sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake and muscle function with ageing and strength training. *J. Appl. Physiol.* 86, 1858-65.

Haddad F & Adams GR (2002). Selected contribution: acute cellular and molecular responses to resistance exercise. *J Appl Physiol* 93, 394–403.

Holmes JH, Ashmore CR. (1972). A histochemical study of development of muscle fiber type and size in normal and “double muscled” cattle. *Growth* 36(4): 351–372.

Hooper AC. (1981). Length, diameter and number of ageing skeletal muscle fibers. *Gerontology* 27(3):121–126.

Hayflick, L., Moorhead, P.S., (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 25, 585–621.

Hakkinen K, Kallinen M, Izquierdo M, Jokelainen K, Lassila H, Malkia E, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M (1998). Changes in agonist-antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle -aged and older people. *J. Appl. Physiol.* 84, 1341-9.

Hagerman FC, Walsh SJ, Staron RS, Hikida RS, Gilders RM, Murray TF, Toma K, Ragg KE (2000). Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. I. Strength, cardiovascular, and metabolic responses. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 55, B336-46.

Harridge SD, Kryger A, Stensgaard A (1999). Knee extensor strength, activation, and size in very elderly people following strength training. *Muscle Nerve.* 22, 831-9.

Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>

Huang YH, Haegerstrand A, Frostegard J. (1996). Effects of in vitro hyperthermia on proliferative responses and lymphocyte activity. *Clin Exp Immunol.*;103:61-66.

Hawke TJ, Garry DJ. (2001). Myogenic satellite cells: Physiology to molecular biology. *J Appl Physiol* 91(2):534–551.

Hittel, D. S., Berggren, J. R., Shearer, J., Boyle, K., & Houmard, J. A. (2010). Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women. *Diabetes*, 52(9), 2389–2394. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.9.2389>

He, J., Watkins, S., & Kelley, D. E. (2001). Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes*, 50(4), 817–823. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.817>

Holten, M. K., Zacho, M., Gaster, M., Juel, C., Wojtaszewski, J. F., & Dela, F. (2004). Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(2), 306–311. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.306>

Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>

Huang, I., Lim, M. A., & Pranata, R. (2020). Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>

Holten, M. K., Zacho, M., Gaster, M., Juel, C., Wojtaszewski, J. F., & Dela, F. (2004). Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(2), 294–305. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.294>

Ivy, J. L., Zderic, T. W., & Fogt, D. L. (1999). Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 27(1), 1–35. <https://doi.org/10.1249/00003677-199927010-00001>

International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). <https://diabetesatlas.org>

Joaquin AM, Gollapudi SP. (2001) Functional Decline in Ageing and Disease: A Role for Apoptosis. *J Am Geriatr Soc.*;49:1234-1240.

Ji LL, Leeuwenburgh C, Leichtweis S, et al. (1998). Oxidative Stress and Ageing: Role of Exercise and Its Influences on Antioxidant Systems. *Ann N Y Acad Sci.*;854:102117.

Ji LL. (2002). Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann N Y Acad Sci.*;959:82-92.

Kadi, F., Charifi, N., Denis, C., & Lexell, J. (2004). Satellite cells and myonuclei in young and elderly men and women. *Muscle & Nerve*, 30(1), 120–127. <https://doi.org/10.1002/mus.20016>

Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *Lancet*, 383(9922), 1068–1083. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)

Lee, S. J. (2004). Regulation of muscle mass by myostatin. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 20, 61–86. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.20.012103.135436>

Kelley, D. E., & Mandarino, L. J. (2000). Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 278(5), E865–E877. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.5.E865>

Kelley, D. E., He, J., Menshikova, E. V., & Ritov, V. B. (2002). Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(10), 2944–2950. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.2944>

Kallman, D., Plato, C. & Tobin, J. (1990) The role of muscle loss in the age- related decline of grip strength: cross-sectional and longitudinal perspectives. *J. Gerontol. (Med. Sci.)* 45: M82– M88.

Knip, M., & Siljander, H. (2016). The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes pathogenesis. *The Lancet*, 388(10059), 2316–2317. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32101-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32101-7)

Krause, M. P., Riddell, M. C., Gordon, C. S., et al. (2011). Diabetic myopathy differs between Ins2Akita+/- and db/db mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 110(4), 1028–1036. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01028.2010>

Kadi F, Charifi N, Denis C, and Lexell J. (2004). Satellite cells and myonuclei in young and elderly women and men. *Muscle Nerve* 29: 120–127.

Kadi F & Thornell LE (2000) Concomitant increases in myonuclear and satellite cell content in female trapezius muscle following strength training. *Histochemistry and Cell Biology* 113, 99– 103.

Kotler DP. (2000). Cachexia. *Ann Intern Med*;133:622-634.

Kim, G., Lee, S. E., Kim, S. N., Kim, J. H., Kim, Y. J., Kim, H. J., & Kim, M. K. (2021). Interaction between sarcopenia and diabetes mellitus. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(12), 874–885. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00233-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00233-3)

Kawada S, Tachi C, Ishii N. (2001). Content and localization of myostatin in mouse skeletal muscles during ageing, mechanical unloading and reloading. *J Muscle Res Cell Motil* 22(8):627–633.

Larsson L, Biral D, Campione M, Schiaffino S. (1993). An age-related type IIB to IIX myosin heavy chain switching in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 147(2):227–234.

Lexell J and Downham D, (1992). What is the effect of ageing on type 2 muscle fibers? *J Neurol Sci* 107: 250–251.

Lexell J, Downham DY, Larsson Y, Bruhn E, and Morsing B, (1995). Heavy resistance training in older Scandinavian men and women: short- and long-term effects on arm and leg muscles. *Scand J Med Sci Sports* 5: 329–341.

Langley B, Thomas M, Bishop A, Sharma M, Gilmour S, Kambadur R. (2002). Myostatin inhibits myoblast differentiation by down regulating MyoD expression. *J Biol Chem* 277:49831–49840.

Lamberts, S. W. J., van den Beld, A. W. & van der Lely, A.-J. (1997). *Science* 278, 419–424. Lemmer JT, Hurlbut DE, Martel GF, Tracy BL, Ivey FM, Metter EJ, Fozard JL, Fleg JL, Hurley BF (2000). Age and gender responses to strength training and detraining. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 1505-12.

Marcell TJ. (2003). Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol Med Sci.*; 58:911-916.

McKiernan SH, Bua E, McGorray J, and Aiken J, (2004). Early-onset calorie restriction conserves fiber number in ageing rat skeletal muscle. *FASEB J* 18: 580–581.

Morris RT, Spangenburg EE, and Booth FW, (2004). Responsiveness of cell signaling pathways during the failed 15-day regrowth of aged skeletal muscle. *J Appl Physiol* 96: 398– 404.

Moulias R, Meaume S, and Raynaud-Simon A, (1999). Sarcopenia, hypermetabolism, and ageing. *Z Gerontol Geriatr* 32: 425–432.

Musaro A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, Dobrowolny G, Molinaro M, Barton ER, Sweeney HL & Rosenthal N (2001). Localized IGF-I transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet* 27, 195–200.

McCormick KM & Thomas DP (1992) Exercise-induced satellite cell activation in senescent soleus muscle. *Journal of Applied Physiology* 72, 888–893.

McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R. (2003). Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *J Cell Biol* 162(6):1135–1147.

McKoy G, Ashley W, Mander J, Yang SY, Williams N, Russell B & Goldspink G. (1999). Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *J Physiol* 516, 583–592.

McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 387(6628):83–90.

Mezzogiorno A, Coletta M, Zani BM, Cossu G, Molinaro M. (1993). Paracrine stimulation of senescent satellite cell proliferation by factors released by muscle or myotubes from young mice. *Mech Ageing Dev* 70(1–2):35–44.

Marsh DR, Criswell DS, Hamilton MT, Booth FW. (1997b). Association of insulin like growth factor mRNA expressions with muscle regeneration in young, adult, and old rats. *Am J Physiol* 273(1 Pt 2):R353–R358.

Mitch WE, Goldberg AL (1996). Mechanisms of disease: mechanisms of muscle wasting - the role of the Ubiquitin-Proteasome pathway. *N Engl J Med*; 335:1897-1905.

Mariani. S, Ravaglia G, Forti P et al. (1999) Vitamin D, thyroid hormones and muscle mass influence natural killer (NK) innate immunity in healthy nonagenarians and centenarians. *Clin Exp Immunol.*; 116: 19-27.

McCartney N, Hicks AL, Martin J, Webber CE (1996). A longitudinal trial of weight training in the elderly: continued improvements in year 2. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 51, B425-33.

Moseley P. (2000). Exercise, stress, and the immune conversation. *Exercise Sport Sci Rev.* ; 28 : 128-132.

Nnodim JO. (2000). Satellite cell numbers in senile rat levator ani muscle. *Mech Ageing Dev* 112(2):99–111.

Niewiadomski W. Cardinale M. Gasiiorowska A. Cybulski G. Karuss B. Strasz A. (2005). Could Vibration Training Be an Alternative to Resistance Training in Reversing Sarcopenia? *J. Human Kinetics* v.14, 3-20.

Owino V, Yang SY & Goldspink G (2001) Age-related loss of skeletal muscle function and the inability to express the autocrine form of insulin-like growth factor-1 (MGF) in response to mechanical overload. *FEBS Letters* 505, 259–263.

Overend, T. J., Cunningham, D. A., Kramer, J. F., Lefcoe, M. S. & Paterson, D. H. (1992) Knee extensor and knee flexor strength: cross-sectional area ratios in young and elderly men. *J. Gerontol.* 47: M204–M210.

Organizata Botërore e Shëndetit. (2020). Udhëzuesit globalë të OBS-së për aktivitetin fizik dhe sedentarizmin. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>

Osborn, O., & Olefsky, J. M. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature Medicine*, 18(3), 363–374. <https://doi.org/10.1038/nm.2627>

Park, S. W., Goodpaster, B. H., Strotmeyer, E. S., et al. (2009). Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(11), 2043–2048. <https://doi.org/10.2337/dc09-0274>

Peterson, A., & Garcia, L. (2022). The effects of a 12-week resistance training program on lipid profiles in overweight adults. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 36(5), 1345–1352. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000004231>

Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19*(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>

Pociot, F., & Lernmark, Å. (2016). Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387(10035), 2331–2339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30582-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30582-9)

Petersen, K. F., Befroy, D., Dufour, S., et al. (2003). Mitochondrial dysfunction in the elderly: Possible role in insulin resistance. *Science*, 300(5622), 1140–1142. <https://doi.org/10.1126/science.1082889>

Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*, 88(4), 1379–1406. <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>

Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457–465. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>

Pedersen BK, Rohde T, Ostrowski K. (1998) Recovery of the immune system after exercise. *Acta Physiol Scand.*;162:325-332.

Phelan JN & Gonyea WJ (1997). Effect of radiation on satellite cell activity and protein expression in overloaded mammalian skeletal muscle. *Anat Rec* 247, 179–188.

Papadakis, M. A., Grady, D., Black, D., Tierney, M. J., Gooding, G. A. W., Schambelan, M. & Grunfeld, C, (1996). *Ann. Intern. Med.* 124, 708–716.

Park, S. W., Goodpaster, B. H., Strotmeyer, E. S., et al. (2007). Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes*, 56(6), 1813–1818. <https://doi.org/10.2337/db06-1083>

Park, S. W., Goodpaster, B. H., Lee, J. S., et al. (2007). Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30(6), 1503–1508. <https://doi.org/10.2337/dc06-2349>

Pollock ML, Evans WJ (1999). Resistance training for health and disease: introduction. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, 10 -11.

Porter MM (2001). The effects of strength training on sarcopenia. *Can J Appl Physiol* 26: 123– 141.

Puntschart A, Vogt M, Widmer HR, Hoppeler H, Billeter R. (1996). Hsp70 expression in human skeletal muscle after exercise. *Acta Physiol Scand.*;157:411-417.

Reynolds, B. & Garrett, C. (1989) Effects of exercise on elderly ambulatory functions. *Gerontologist* 29: 258A.

Rosenblatt JD & Parry DJ (1992) Gamma irradiation prevents compensatory hypertrophy of overloaded mouse extensor digitorum longus muscle. *Journal of Applied Physiology* 73, 2538– 2543.

Reid MB, Durham WJ. (2002). Generation of Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Contracting Skeletal Muscle: Potential Impact on Ageing. *Ann N Y Acad Sci.* ;959:108-116. Reeves ND, Narici MV, Maganaris CN (2004). In vivo human muscle structure and function: adaptations to resistance training in old age. *Exp. Physiol.* 89, 675-89.

Roelants M, Delecluse C, Verschueren SM (2004). Whole -body-vibration training increases knee-extension strength and speed of movement in older women. *J. Am Geriatr Soc* 52, 901-8. Rasmussen BB, Phillips SM. (2003). Contractile and Nutritional Regulation of Human Muscle Growth. *Exercise Sport Sci Rev.*;31:127-131.

Roubenoff R. (2003). Catabolism of ageing: was it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*;6:295-299.

Rawshani, A., Rawshani, A., Franzén, S., et al. (2017). Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 376*(15), 1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>

Reid, M. B., & Li, Y. P. (2001). Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: A cellular perspective. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 128*(2), 71–79. [https://doi.org/10.1016/S1569-9048\(01\)00275-3](https://doi.org/10.1016/S1569-9048(01)00275-3)

Regensteiner, J. G., Bauer, T. A., Reusch, J. E., et al. (2015). Abnormal oxygen uptake responses to exercise in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38*(3), e34–e35. <https://doi.org/10.2337/dc14-2248>

Rhea, M. R., Alvar, B. A., & Burkett, L. N. (2003). A meta-analysis to determine the dose-response relationship for resistance training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(2), 345–345. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000053727.63505.D4>

Richter, E. A., & Hargreaves, M. (2013). Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiological Reviews*, 93*(3), 993–1017. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2012>

Richter, E. A., & Hargreaves, M. (2013). Exercise physiology: The foundation of translational research. *The Journal of Physiology*, 591(19), 4633–4635. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.261925>

Sandmand M, Bruunsgaard H, Kemp K, Andersen-Ranberg K, Pedersen AN, Skinhoj P. (2002) Was ageing associated with a shift in the balance between Type 1 and Type 2 cytokines in humans? *Clin Exp Immunol.*;127:107-114.

Shipman J, Guy J, Abumrad NN. (2003). Repair of metabolic processes. *Crit Care Med* Healing Responses in Critical Illness; 31:S512-S517.

Stuart, C. A., McCullough, A. J., & Gilkison, C. R. (2018). The role of resistance exercise in the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/4768429>

Sun G, Gagnon J, Chagnon YC, Périus L et al. (1998). Association and linkage studies between the IGF-1 gene and body composition: the heritage family study. *Med Sci Sports Exercise.*; 30:7.

Skidmore R, Gutierrez JA, Guerriero V, Kregel KC. (1995). HSP70 induction during exercise and heat stress in rats: role of internal temperature. *Am J Physiol.*;268:R92-R97.

Schultz E, Jaryszak DL. (1985). Effects of skeletal muscle regeneration on the proliferation potential of satellite cells. *Mech Ageing Dev* 30(1):63–72.

Schultz E, McCormick KM. (1994). Skeletal muscle satellite cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 123:213–257.

Schultz E, Lipton BH. (1982). Skeletal muscle satellite cells: Changes in proliferation potential as a function of age. *Mech Ageing Dev* 20(4):377–383.

Smith, J.R., Pereira-Smith, O.M., Schneider, E., (1978). Colony size distributions as a measure of in vivo and in vitro ageing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75, 1353–1356.

Smith LL. (2000). Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exercise.*;32:317.

Starkie, R. L., Arkinstall, M. J., Koukoulas, I., et al. (2003). Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *Journal of Physiology*, 546* (Pt 2), 585–591. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.033835>

Strasser, B., Siebert, U., & Schobersberger, W. (2013). Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Medicine*, 43*(3), 217–229. <https://doi.org/10.1007/s40279-012-0016-1>

Spangenburg, E. E., & Le Roith, D. (2008). The role of insulin-like growth factor-I in skeletal muscle growth and hypertrophy. *Journal of Nutrition Health & Aging*, 12(8), 511–515.

Shefer G, Van de Mark DP, Richardson JB, Yablonka-Reuveni Z. (2006). Satellitcell pool size does matter: Defining the myogenic potency of ageing skeletal muscle. *Dev Biol* 294:50– 66.

Snow MH. (1977). The effects of ageing on satellite cells in skeletal muscles of mice and rats. *Cell Tissue Res* 185(3):399–408.

Siriatt V, Platt P, Salerno M S, Ling N, Kambadur R, Sharma M. (2006) Prolonged Absence of Myostatin Reduces Sarcopenia *J OF CELL PHYS* 209: 866–873

Singh MA, Ding W, Manfredi TJ, Solares GS, O'Neill EF, Clements KM, Ryan ND, Kehayias JJ, Fielding RA & Evans WJ (1999). Insulin like growth factor-I in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders. *Am J Physiol* 277, E135–143.

Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414*(6865), 799–806. <https://doi.org/10.1038/414799a>

Snyder, P. J., & Lamas, L. A. (Eds.). (2022). *Williams textbook of endocrinology* (14th ed.). Elsevier.

Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2012). Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell*, 148*(5), 852–871. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017>

Seldin, M. M., & Wong, G. W. (2012). Regulation of tissue crosstalk by skeletal muscle-derived myonectin and other myokines. *Adipocyte*, 1*(4), 200–202. <https://doi.org/10.4161/adip.21318>

Summers, S. A. (2006). Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Progress in Lipid Research*, 45*(1), 42–72. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2005.11.002>

Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet*, 379*(9833), 2279–2290. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9)

Timson BF, Dudenhoefter GA. (1990). Skeletal muscle fibre number in the rat from youth to adulthood. *J Anat* 173:33–36.

Tinetti, M.E., Speechley, M., Ginter, S.F., (1988). Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med.* 319,1701–1707.

Tidball, J. G. (2005). Inflammatory processes in muscle injury and repair. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 288(2), R345–R353. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00471.2004>

Thomas G and Hall MN, (1997). TOR signaling and control of cell growth. *Curr Opin Cell Biol* 9: 782–787.

Thomas M, Langley B, Berry C, Sharma M, Kirk S, Bass J, Kambadur R. (2000). Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *J Biol Chem* 275(51):40235–40243

Tracy BL, Ivey FM, Hurlbut D, Martel GF, Lemmer JT, Siegel EL, Metter EJ, Fozard JL, Fleg JL, Hurley BF (1999). Muscle quality. II. Effects Of strength training in 65- to 75- yr-old men and women. *J. Appl. Physiol.* 86, 195-201.

Zdanowicz, M. M., Moyse, J., Wingertzahn, M. A., O'Conner, M., Teichberg, S. & Slonim, A. E. (1995). *Endocrinology* 136, 4880– 4886.

Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF, Tomkinson KN, McPherron AC, Wolfman NM, Lee SJ. (2002). Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science* 296(5572):1486–1488.

Yablonka-Reuveni Z, Seger R, Rivera AJ. (1999). Fibroblast growth factor promotes recruitment of skeletal muscle satellite cells in young and old rats. *J Histochem Cytochem* 47(1):23–42.

Yang S, Alnaqeeb M, Simpson H & Goldspink G (1996). Cloning and characterization of an IGF-I isoform expressed in skeletal muscle subjected to stretch. *J Muscle Res Cell Motil* 17, 487–495.

Yang SY & Goldspink G (2002). Different roles of the IGF-I Ec peptide (MGF) and mature IGF-I in myoblast proliferation and differentiation. *FEBS Lett* 522, 156–160.

Yang H, Alnaqeeb M, Simpson H & Goldspink G (1997) Changes in muscle fibre type, muscle mass and IGF-I gene expression in rabbit skeletal muscle subjected to stretch. *Journal of Anatomy* 190, 613–622.

Yau, J. W., Rogers, S. L., Kawasaki, R., et al. (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35*(3), 556–564. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>

Yarasheski KE, Pak-Loduca J, Hasten DL, Obert KA, Brown MB, Sinacore DR (1999). Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men ≥ 76 yr old. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 277, E118-25.

Yarasheski KE. (2003) Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *J Gerontol Med Sci.*;58:918-922.

Yin, H., Price, F., & Rudnicki, M. A. (2013). Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiological Reviews*, 93(1), 23–67. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2011>

Yan Z, Biggs RB & Booth FW (1993) Insulin-like growth factor immunoreactivity increases in muscle after acute eccentric contractions. *Journal of Applied Physiology* 74, 410–414.

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14*(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

Urso, M.L., T.M.F. Manfredi, and M.A. Fiatarone, (2001). Skeletal muscle IGF-I receptor localization and quantitation following resistance training in the frail elderly. *Med Sci Sports Exercise.*;33:S187

Welle S, (2002). Cellular and molecular basis of age-related sarcopenia. *Can J Appl Physiol* 27: 19–41.

Welle S, Thornton C, Jozefowicz R, and Statt M, (1993). Myofibrillar protein synthesis in young and old men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 264: E693–E698.

Welle S, Thornton C, and Statt M, (1995). Myofibrillar protein synthesis in young and old human subjects after three months of resistance training. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 268: E422–E427.

Welle S, Totterman S, and Thornton C (1996). Effect of age on muscle hypertrophy induced by resistance training. *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51: 270–275.

Webster, C., Blau, H.M., (1990). Accelerated age-related decline in replicative life span of Duchenne muscular dystrophy myoblasts: implications for cell and gene therapy. *Somat. Cell Mol. Genet.* 16, 557–565.

Wagner KR, Liu X, Chang X, Allen RE. (2005). Muscle regeneration in the prolonged absence of myostatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(7):2519–2524. Vermeulen A. (2000). Andropause. *Maturitas*; 34(1):5-15.

Wang, Y., & Pessin, J. E. (2013). Mechanisms for fiber-type specificity of skeletal muscle atrophy. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 16*(3), 243–250. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835f5e8d>

Wang, X., Hu, Z., Hu, J., Du, J., & Mitch, W. E. (2006). Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology*, 147*(9), 4160–4168. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0251>

Wolfe, R. R. (2006). The underappreciated role of muscle in health and disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(3), 475–482. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.3.475>

Williams, B., Davis, R., & Miller, K. (2018). Resistance training and its impact on anxiety and depression: A meta-analysis of clinical trials. *Sports Medicine*, 48(4), 867–880. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0863-6>

Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. (2004). Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of gh relin. *Endocr Rev.*;25:426-57