

Relação entre o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e atividade física

Relation between insulin-like growth factors and physical activity

Mariana de Rezende Gomes
Julio Tirapegui

Laboratório de Nutrição - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

Apoio: FAPESP e CNPq

RESUMO

Os IGFs (insulin-like growth factors 1 e 2) ou somatomedinas (A e C) são peptídeos de estrutura e função semelhante à insulina. Esses peptídeos atuam na captação de glicose e aminoácidos para as células, sendo que uma maior secreção de IGF-1 estimula a síntese proteica e/ou diminui a degradação de proteínas em estado catabólico. Além disso agem como mediadores do hormônio de crescimento (GH) promovendo o crescimento corporal através da diferenciação celular de condroblastos, fibroblastos e mioblastos. A atividade física parece influenciar nos níveis plasmáticos e musculares de IGF-1 de acordo com a idade, a dieta, o tipo e a intensidade do exercício praticado. As proteínas transportadoras dos IGFs (IGFBPs 1, 2, 3, 4, 5 e 6) assumem função reguladora sobre esses peptídeos além de os transportarem pela corrente sanguínea e também são influenciadas pela atividade física.

Palavras-Chave: IGF-1, Atividade física, Crescimento, "Turnover" protéico, Hipertrofia muscular, Dieta.

ABSTRACT

IGFs or somatomedins are peptides similar to insulin in structure and function. These peptides act on glucose and aminoacids capture to cells once a larger IGF-1 secretion stimulates proteic synthesis and/or reduces protein breakdown in catabolic state. Besides that they act as Growth Hormone mediators promoting body development through cell differentiation of fibroblasts, myoblasts and condroblasts. The physical activity seems to interfere in IGF-1's plasmatic and muscular levels according to the age, diet, type and intensity of exercise. IGF-1's binding proteins (IGFBPs) regulates these peptides besides carrying them along the circulatory system and they are also influenced by physical activity.

Key Words: IGF-1, Physical activity, Proteic turnover, Muscular hypertrophy, Diet.

INTRODUÇÃO

Os IGFs ou somatomedinas são hormônios homólogos à insulina, denominados assim "insulin-like growth factor". Apresentam-se em duas estruturas distintas, IGF-1 ou somatomedina C e IGF-2 ou somatomedina A, ambos possuem peso molecular de aproximadamente 7.5 Da. Além da homologia estrutural com a insulina possuem ações também semelhantes, sendo considerados hormônios anabólicos por aumentarem a captação de glicose e aminoácidos pelas fibras musculares. Contudo, as funções dos IGFs não restringem-se somente ao metabolismo de carboidratos e proteínas. Identificados primeiramente pela ação de sulfatação das cartilagens epifisárias, atuam como mediadores do hormônio de crescimento (GH) promovendo a mitose de condroblastos, fibroblastos e mioblastos, o que acarreta portanto, o crescimento ósseo e muscular do organismo (**FIGURA 1**). Representam um papel importante na diferenciação celular durante os períodos pré e pós-natal, visto que a ação do IGF-2 é mais evidente na fase pré-natal e no recém nascido enquanto a do IGF-1 na fase adulta (PIMENTEL E., 1994; PHILLIPS et al., 1990; TIRAPEGUI J.O. et al., 1993).

A secreção de IGFs em vários tecidos pode ser endócrina, autócrina ou parácrina e estimuladas ou inibidas por vários fatores. Na secreção endócrina os IGFs são liberados pelo fígado, seu maior local de síntese, estimulado

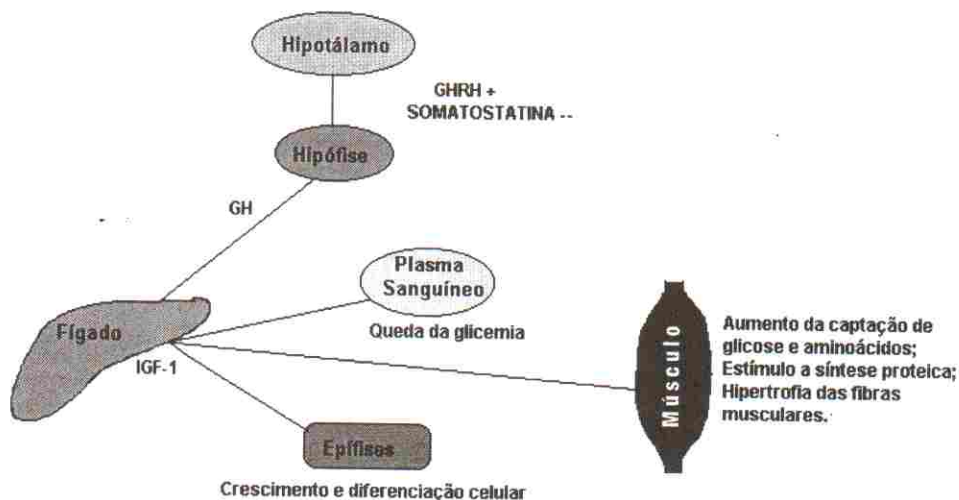
pelo GH, o qual controla a liberação do mesmo por mecanismos de *feedback*. Quando o GH é inibido pela somatostatina no eixo hipófise-hipotálamo a secreção de IGF-1 é por vez inibida indiretamente. Os estimuladores e inibidores locais, no caso das secreções parácrinas e autócrinas não estão claramente descritos ainda, atribui-se esse controle a algumas de suas próprias proteínas transportadoras (PHILLIPS et al., 1990; TIRAPEGUI, J.O. & RIBEIRO, S.M.L., 1995; DERCOLE, A. J. et al., 1991).

Os receptores de IGF-1 estão distribuídos de forma mais abundante nos músculos esqueléticos e em menor quantidade no tecido adiposo. Nos músculos, os efeitos do IGF-1 estão relacionados com seu receptor específico enquanto no tecido adiposo também com os receptores de insulina (LUND, S. et al., 1994).

Os IGFs não circulam isolados na corrente sanguínea, são descritos 6 tipos de proteínas transportadoras as IGFBP-1, 2, 3, 4, 5 e 6 com funções distintas entre si além de transportarem os IGFs no sangue (PIMENTEL E., 1994; TIRAPEGUI, J.O. & RIBEIRO, S.M.L., 1995).

Os IGFs, seus receptores e proteínas transportadoras constituem uma família de moduladores celulares que exercem papéis importantes na regulação do crescimento e desenvolvimento do ser humano (LeROITH, D., 1995).

FIGURA 1 - Relação e principais ações do IGF-1



Pelo fato da concentração de IGF-1 ser maior na idade adulta e ter uma relação direta com a atividade física, (PIMENTEL E., 1994; TIRAPEGUI J.O. & RIBEIRO, S.M.L., 1995) nesta revisão enfocaremos somente este hormônio. Visamos trazer achados de pesquisas recentes sobre IGF-1 e atividade física disponíveis na literatura, contribuindo com informações sobre a relação entre o exercício e a concentração de IGF-1 e suas proteínas transportadoras em nível plasmático e tecidual

PAPEL DO IGF-1 DURANTE A ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física parece influenciar a produção de mRNA para IGF-1 ou a produção de IGF-1 independentemente, nos músculos em exercício (ZANCONATO et al., 1994). HENRIKSEN et al. (1992) comparando os sistemas de transporte de glicose e de aminoácidos entre insulina e IGF-1, demonstram que o exercício aumenta significativamente as ações desses hormônios nos sistemas de transporte de glicose. Já com relação aos aminoácidos, o exercício parece influenciar mais acentuadamente a ação da insulina sobre estes, porém esses dados precisam ser melhor esclarecidos.

A concentração de IGF-1 muscular parece aumentar significativamente em exercícios de curta duração estimulando a síntese protéica muscular por elevação da capacidade de ligação e afinidade dos receptores de IGF-1 no músculo (WILLIS et al., 1997). Esse estudo verifica que em músculo gastrocnemius "in vitro" de ratas com 5, 12 e 24 meses de idade, os grupos com 12 e 24 meses submetidos à exercício agudo apresentam elevação do mRNA para receptor de IGF-1, sem aumento das proteínas receptoras de IGF-1, mas com aumento taxa de síntese protéica dada por ação desse hormônio. Isto indica que não há aumento significativo no número de receptores de IGF-1, mas ao mesmo tempo a síntese protéica é estimulada. Ocorre então um aumento de afinidade e capacidade de ligação IGF-1 – receptor justificando o aumento de síntese protéica em músculo de ratas com 12 e 24 meses.

É descrito a evidência da redução da con-

centração plasmática de IGF-1 com o envelhecimento e proposto que isto esteja relacionado à diminuição da atividade física. Por outro lado, é verificado que em exercícios de longa duração as concentrações sanguíneas de IGF-1 decaem independentemente da idade e somente se observa um aumento significativo em curtas sessões de exercícios. Fazendo uma conexão, esse mecanismo é coerente, pois em exercícios prolongados há maior redução de glicose plasmática e se o IGF-1 se elevasse poderia ocorrer uma hipoglicemia severa, em função da ação semelhante à insulina desse hormônio. Logo, numa atividade de curta duração poderia haver aumento da produção de IGF-1, mas em seguida mecanismos de controle seriam acionados para evitar o aumento da captação de glicose em nível prejudicial ao organismo. Dessa forma pode-se assinalar que a liberação de IGF-1 durante a atividade física é dada de forma aguda, ou seja em picos e o mecanismo de controle da glicemia parece estar relacionado com as proteínas transportadoras do próprio IGF-1 (KOISTINEN et al., 1996).

Estes fatos colocam em dúvida a hipótese da redução de IGF-1 por diminuição da prática esportiva, levando-se a crer que essa redução é devida a algum outro fator relacionado ao envelhecimento que não a redução da atividade física.

Alguns estudos têm tentado demonstrar de que forma o exercício contribui para uma alteração nos níveis plasmáticos de IGF-1 e de que forma ele atuaria no metabolismo protéico. POELMAN & COPELAND (1990) verificam que com a idade os níveis plasmáticos de IGF-1 diminuem naturalmente, devendo-se, pelo menos em parte, à redução da atividade física, já PORCH et al. (1997), estudando esse tema em mulheres jovens e idosas, confirmam a forte relação inversamente proporcional IGF-1 e idade, porém quando submetem essas mulheres ao exercício físico, ambas não apresentaram alterações nos níveis plasmáticos de IGF-1.

As características fisiológicas da idade avançada, como perda significativa de massa magra, ganho percentual de gordura corporal e perda de força deve-se a redução natural na produção de alguns hormônios anabólicos, os quais

teoricamente deveriam ser estimulados pelo exercício, mas isto nem sempre é comprovado na prática (POEHLMAN et al., 1990; THOMPSON et al., 1998).

Durante o exercício não só as concentrações plasmáticas de IGF-1 são alteradas, mas as concentrações musculares também, influenciam o "turnover" protéico e a captação de glicose no músculo. As concentrações plasmáticas de IGF-1 não são proporcionais às musculares que podem apresentar maior concentração mesmo frente à queda ou inalteração da concentração sanguínea do mesmo (ELIAKIM et al., 1997).

HOKAMA et al. (1997) medindo o transporte de glicose em músculo isolado de ratos submetidos à esforço físico descrevem um aumento gradual significativo da captação de glicose estimulada por concentrações máxima e submáxima de insulina ao longo de três semanas de experimento. A captação de glicose estimulada por concentrações máxima e submáxima de IGF-1 é significativamente aumentada na 1ª semana não se repetindo nas semanas seguintes. Os níveis protéicos do transportador de glicose, GLUT 4, aumentam gradualmente somente após a segunda semana estando relacionada com o aumento da enzima citrato-sintase do ciclo de Krebs. Esses resultados demonstram que o exercício físico pode promover o transporte de glicose estimulado tanto por insulina como por IGF-1 sem o aumento da expressão do transportador GLUT-4.

Os dados referentes ao aumento na produção de GH em exercício geralmente são unânimes em demonstrar seu aumento, mas em se tratando de IGF-1, os resultados ainda são muito divergentes na literatura. A secreção de hormônios anabólicos parece estar relacionada com exercícios de curta duração (CAPPON, et al., 1994; Di LUIGI et al., 1997; KRAEMER et al., 1995; KRAEMER et al., 1992).

Níveis diferentes de proteína na dieta alteram os níveis plasmáticos e a atividade biológica do IGF-1. Na situação de atividade física, que por princípio seria semelhante a uma restrição calórica, os níveis elevados de proteína na dieta não aumentam a atividade biológica do IGF-1 e

em condições de sedentarismo a atividade biológica do IGF-1 mantém-se inalterada, embora os níveis de IGF-1 aumentem com maior teor de proteína na dieta (RIBEIRO 1995).

Quando há restrição calórica ou deficiência calórico-protéica observa-se um declínio da concentração de IGF-1 plasmática (CLEMMONS, D. R. & UNDERWOOD, L. E., 1981; SILVA, G. M. L. & TIRAPEGUI, J. O. et al., 1994) mais lenta em humanos comparado à ratos (CLEMMONS, D. R. et al., 1981). A deficiência calórico-protéica parece reduzir os níveis plasmáticos de IGF-1 mais rapidamente em indivíduos com peso ideal em comparação à indivíduos obesos, sendo este hormônio portanto, um indicador de estado nutricional (ISLEY, W. L., et al., 1983). Ambos proteína e energia são necessários para restabelecer a concentração plasmática normal de IGF-1 na realimentação após a restrição dietética, mas o suprimento de energia parece ser o fator fundamental para o aumento da concentração plasmática de IGF-1 (DARDEVET, D. et al., 1991; ISLEY, W. L., et al., 1983).

Quando há ingestão ou infusão de aminoácidos associado à administração de IGF-1 a síntese de proteínas é significativamente aumentada em relação à administração somente de IGF-1. A infusão de IGF-1 isoladamente não aumenta a síntese de proteína muscular e está associada à um declínio da concentração de aminoácidos plasmáticos e de insulina. Os aminoácidos infundidos ou ingeridos portanto, mantêm a concentração plasmática de aminoácidos e insulina impedindo a limitação da ação do IGF-1 dada pela queda dessas concentrações (JACOB, R. et al., 1989 & JACOB, R. et al., 1996).

A insulina é um elemento crítico no controle da expressão do IGF-1 celular, sendo o fator de estímulo para a secreção deste (JOHNSON, T.R. et al., 1989). Em ratos diabéticos alimentados com dieta isocalórica a infusão de insulina promove o retorno da concentração normal de IGF-1, reduzida na ausência desta. Por outro lado, quando a dieta desses ratos é pobre em proteína os níveis de IGF-1 mantêm-se reduzidos (MAITER, D. et al., 1989).

Esses estudos relacionando dieta, exercício e IGF-1 podem explicar porque os níveis plasmáticos de IGF-1 durante o exercício podem estar reduzidos, visto que a secreção de IGF-1 possui uma relação diretamente proporcional à secreção de insulina, o "pool" de aminoácidos plasmáticos e o suprimento de energia e todos esses durante o exercício encontram-se reduzidos (TIRAPEGUI J.O. & RIBEIRO, S.M.L., 1995).

Alguns autores relatam que o tipo de exercício influencia a secreção hormonal, como por exemplo, os exercícios de resistência aumentam as concentrações plasmáticas de IGF-1 em jovens (ROELEN, et al. 1997) e não modificam a mesma em indivíduos mais velhos, treinados por 6 meses (VITIELLO et al., 1997), mesmo submetidos a intensidades maiores de exercício.

Por outro lado, ELIAKIM et al. (1997) observam em um estudo com adolescentes que o treinamento de resistência não eleva as concentrações plasmáticas de IGF-1. Esses mesmos autores em outro estudo (ELIAKIM et al., 1996), medem em ratos a concentração de IGF-1 no músculo exercitado e comparam com a concentração plasmática. A concentração de IGF-1 muscular mostra-se significativamente elevada não expressa por um aumento de mRNA, enquanto a plasmática não se altera. Estes autores concluem que o exercício físico tem influência na produção de IGF-1 local, não refletida na corrente sanguínea.

Os exercícios de resistência moderada mostram aumento da concentração plasmática de GH, não acompanhada por IGF-1 (KRAEMER et al., 1992) e quando se aumenta a intensidade do exercício, esses resultados não se alteram (KRAEMER et al., 1995; NICKLAS et al., 1995).

Um outro estudo medindo IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3 e insulina em maratonistas após o término da corrida, confirmam que os níveis plasmáticos de IGF-1 não se alteram, mas estes autores verificam um aumento de IGFBP-1 não induzido por insulina, pois esta mantém seus valores basais. O papel fisiológico deste aumento seria o de inibir a ação hipoglicêmica do IGF-1 e/ou regular a disponibilidade de glicose para a célula muscular. Existe a hipóte-

se de que o exercício prolongado levaria a um aumento da IGFBP-1 circulante que diminuiria consequentemente as ações sistêmicas do IGF-1, levando-o especificamente ao músculo e facilitando a captação de glicose (KOISTINEN et al., 1996).

Trabalhos com músculo cardíaco também levam à hipótese semelhante (HENRIKSEN et al., 1992).

HOPKINS et al. (1994) avaliando a administração de polímero de glicose (malto-dextrina) contra um grupo controle ingerindo placebo durante atividade física, demonstra que no grupo que ingeriu malto-dextrina há manutenção dos níveis de IGF-1, e o aumento até 5 vezes do IGFBP-1. O IGFBP-1 poderia estar prevenindo a ação hipoglicêmica do IGF-1 (prevenindo a ação semelhante à insulina) já que o IGF-1 estimula o transporte de glicose para o músculo esquelético como é observado por KOISTINEN et al. (1996). De acordo com esses dados, o exercício diminui os níveis de insulina, e controla a ação semelhante à insulina do IGF-1. Assim, o transporte de glicose para o músculo pode ser mais influenciado pelo IGF-1 do que pela insulina.

SCHWARZ et al. (1996) descrevem que após 10 minutos de exercício de baixa intensidade os valores de IGF-1 e IGFBP-3 aumentam pouco, mas significativamente em relação aos valores basais e após 10 minutos de exercício de alta intensidade ocorre o mesmo efeito acompanhado de um aumento de IGF-2.

CAPPON et al. (1994) haviam notado esse mesmo efeito em seus estudos, com sessões de exercício intenso e de curta duração. O trabalho consistia na divisão de dois grupos, um com dieta líquida rica em gordura e glicose e outro com dieta hipocalórica. O nível plasmático de GH foi diminuído no primeiro grupo e o de IGF-1 aumentou igualmente em ambos, relatando que o pico de IGF-1 se dava aos 10 minutos de atividade como o GH, e mantinha-se por 20 minutos após o término da atividade. Os autores concluíram que apesar do pico desses dois hormônios se darem ao mesmo tempo, a concentração de IGF-1 não era dependente do GH, porque os

valores plasmáticos desse último decaíam após o treino, enquanto os de IGF-1 mantinham-se levemente aumentados.

HORNUM et al. (1997) observam o efeito sobre as concentrações de IGF-1, IGF-2 e IGFBP-3 também em 10 minutos de exercício, porém de alta intensidade, em mulheres em diferentes fases do ciclo menstrual, folicular e periovular. Na fase folicular a concentração plasmática de estradiol é menor em relação à fase periovular do ciclo menstrual. Esses autores verificam um aumento da concentração de GH em resposta ao exercício nas fases folicular e periovular e após o exercício é mais expressiva na fase periovular. Já os resultados dos IGFs e IGFBP-3 são diferentes, IGF-1 aumenta significativamente após o exercício nas duas fases, o IGF-2 não sofre alteração e o IGFBP-3 aumenta 30 minutos após o exercício. Isto indica que a secreção de GH pode ser influenciada pelo ciclo menstrual em função das variações de estradiol circulante, enquanto o aumento de IGF-1 em resposta ao exercício parece ser independente da secreção de GH e não é afetado pelo ciclo menstrual.

A administração de GH, IGF-1 e GH + IGF-1 associada à dieta hipocalórica e exercício aeróbico intercalado com de força em mulheres pós-menopausa com obesidade moderada promove perda de peso e aumento de força muscular significativas sem alterar a taxa de metabolismo basal. Na administração de GH e GH + IGF-1 a perda de gordura é mais acentuada. Dessa forma mulheres pós-menopausa moderadamente obesas poderiam perder peso e gordura corporal sem comprometer a massa magra, o metabolismo basal ou ganho de força muscular. A administração de GH juntamente com IGF-1 poderia estimular uma maior oxidação de gordura em comparação à administração de cada um desses hormônios separadamente THOMPSON et al. (1998).

Os níveis plasmáticos de IGF-1 aumentados pode acarretar uma maior oxidação da gordura, verificados pelo aumento da circulação de ácidos graxos livres. Ocorrendo paralelamente uma menor oxidação de proteínas (HUSSAIN et al., 1993).

Pode existir uma associação entre obesidade e nível plasmático de IGF-1. As concentrações plasmáticas de IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-2 e IGFBP-3 aparecem aumentadas e de IGF-2 normais no estado de obesidade. Quando ocorre redução de peso as concentrações de IGF-1 e suas proteínas transportadoras diminuem com exceção da IGFBP-2 e o IGF-2 aumenta. (WABITSCH et al. 1996).

A redução de peso pode ser em parte responsável pela diminuição da velocidade de crescimento vista em crianças obesas submetidas à dietas hipocalóricas para perda de peso e níveis baixos de IGFBP-2 e altos de IGFBP-1 estão associados a um fator de risco aterogênico desfavorável. (WABITSCH et al. 1996).

Neste âmbito estudos poderiam ser feitos submetendo pessoas obesas à atividade física para observar como se comportam os níveis dos IGFs e IGFbps, fazendo também uma associação com os fatores de riscos aterogênicos.

Apesar de alguns trabalhos não relatarem alterações significativas dos níveis plasmáticos de IGF-1, em variadas intensidades de atividade física (VITIELLO et al., 1997; ELIAKIM et al., 1996; ELIAKIN et al., 1997; KRAEMER et al., 1992; KRAEMER et al., 1995; NICKLAS et al., 1995), alguns autores observam elevações pequenas, porém significativas quando esses exercícios, de intensidade moderada ou pesada, são de curta duração ou com um pico máximo de concentração de IGF-1 aos 10 minutos (SCHWARZ et al., 1996; CAPPON et al., 1994; Di LUIGI et al., 1997; KRAEMER et al., 1995; KRAEMER et al., 1992; HORNUM et al. 1997). Isto demonstra que a secreção de IGF-1 não é dependente da intensidade do exercício e ocorre no início da atividade de forma aguda.

Existem dois pontos que devem ser levados em consideração quando se estuda o comportamento do IGF-1 durante o exercício, uma é em relação a sua concentração plasmática e outra a muscular. Ambas se comportam de maneiras diferentes e estudos são divergentes em seus resultados. A maioria dos estudos enfocam as concentrações plasmáticas (CAPON et al., 1994; Di LUIGI et al., 1997; ELIAKIN et al., 1996;

KRAEMER et al., 1995; POEHLMAN, et al., 1990, PORCH et al., 1997; ROELEN et al., 1997; SCHWARZ et al., 1996; THOMPSON et al., 1998) e deixamos de saber o que acontece realmente em nível muscular, e esta talvez seja a parte mais importante para se elucidar a forma com que o IGF-1 interage no metabolismo durante a atividade física.

EFEITO ANABÓLICO DO IGF-1 EM MÚSCULO ESQUELÉTICO

A presença do IGF-1 nas células musculares provoca um efeito anabólico já assinalado por aumentar a captação de aminoácidos e estimular a síntese protéica (ADAMS & MCCUE, 1998 e ADAMS & HADDAD, 1996).

Um aumento ou redução da concentração plasmática de aminoácidos pode influenciar o "turnover" proteico dessas células e alterar a resposta à insulina e ao IGF-1. Ambos hormônios contribuem para o aumento do "pool" de aminoácidos, a insulina inibindo a degradação protéica e o IGF-1 estimulando a síntese como mencionado. Em estado de hiperaminoacidemia, na qual as concentrações de aminoácidos são drasticamente elevadas por injeção de solução balanceada de aminoácidos em artérias braquiais pode se observar a influência do IGF-1, insulina e da hiperaminoacidemia isolada no "turnover" proteico muscular. Em 10 indivíduos (FRYBURG et al., 1995) injetam em um dos braços insulina e no outro a solução de aminoácidos isolada com fenilalanina marcada enquanto em outros 12 indivíduos a insulina foi substituída pelo IGF-1. A presença de insulina assim como IGF-1 promove uma maior captação de glicose e liberação de lactato, o IGF-1 é responsável pelo balanço positivo de fenilalanina estimulando a síntese protéica enquanto a insulina reduz a proteólise. A solução de aminoácidos somente reverte a liberação de fenilalanina pelo músculo para uma maior captação. Os autores desse estudo concluem que em hiperaminoacidemia o próprio aumento da concentração plasmática de aminoácidos é capaz de gerar um desvio para via anabólica potencializado pelo IGF-1 estimulando a síntese protéica e ainda a insulina con-

tribui para uma redução da proteólise (FRYBURG et al., 1995).

Tratamentos a base de administração de GH e IGF-1 combinados com exercício, em ratos hipofisectomizados, promovem um aumento do tamanho da fibra muscular predominante no exercício (GROSSMAN et al., 1997) e aumento do número das mesmas em área muscular seccionada, regenerando-a (ALLEN et al., 1997). Concluí-se a partir destes resultados que o tratamento hormonal e o exercício são dependentes um do outro para promoverem um aumento no número ou no tamanho de fibras musculares em determinadas condições fisiológicas (GROSSMAN et al., 1997; ALLEN et al., 1997).

Existe uma forte correlação entre IGF-1 e hipertrofia muscular não somente baseada na sua função de estímulo à síntese protéica mas também na proliferação de células satélites presentes na musculatura esquelética. Concentrações elevadas de IGF-1 estimulam o processo de hipertrofia e esta resposta parece ser devida à mobilização das células satélites que vão promover um aumento de DNA muscular responsável pelo aumento do conteúdo de proteína muscular e crescimento celular (ADAMS & MCCUE, 1998 ; ADAMS & HADDAD, 1996).

Por outro lado, CZERWINSKI et al. (1993) descrevem que durante a hipertrofia as concentrações musculares de mRNA para IGF-1 e IGF-2 aumentam sem alterar o conteúdo de DNA e quando se reduz a atividade muscular por denervação, os níveis de mRNA para IGF-1 não são afetados e os de IGF-2 aumentam gradualmente com a denervação prolongada. Isto demonstra que apesar da atividade muscular resultar numa alteração na expressão de mRNA para IGF-1 a redução dessa atividade não influencia essa expressão e os níveis de IGF-2 se elevam tanto com a atividade quanto com a denervação prolongada, sugerindo assim, que a atividade muscular pode não ser o único fator a afetar a expressão das IGFs (CZERWINSKI et al. 1993).

A expressão do mRNA para IGF-1 aumenta com a indução da hipertrofia muscular em ratos. Embora já tenha sido estabelecido que ani-

mais em jejum prolongado perdem massa muscular protéica, tem sido observado que a hipertrofia muscular compensatória ocorre mesmo em ratos sob jejum sofrendo de perda de peso corporal. A atividade física é capaz de promover um aumento da expressão de mRNA para IGF-1 ocasionando a hipertrofia da fibra muscular mesmo quando a disponibilidade de aminoácidos está reduzida em função do jejum prolongado (CZERWINSKI et al., 1994).

Assim como o GH, o IGF-1 possui efeitos anabólicos significativos na musculatura esquelética, porém o efeito colateral mais comum da superdosagem de GH, o edema, não foi descrito para o IGF-1. Durante algum tempo achava-se que o edema era o responsável pelo aumento do tamanho celular, porém estudos como o de MOLON-NOBLOT et al. (1998), em cachorros, vem demonstrando que o aumento da massa muscular provocada pela administração de GH não é devida ao edema e sim à hipertrofia da fibra muscular.

Estudando a ação anabólica do IGF-1 por estimulação da síntese protéica, trabalhos recentes (FANG et al., 1997; FANG et al., 1998) tem sugerido o tratamento com este hormônio para reverter estados graves de catabolismo protéico como em casos de queimaduras. Acredita-se que após uma queimadura o IGF-1 diminuiria a resposta catabólica por estimulação da síntese e inibição da degradação protéica diretamente no tecido muscular (FANG et al., 1997).

O efeito anabólico do IGF-1 nesses casos não é dado por um aumento no tamanho celular, podendo ser então por hiperplasia. Apenas um estudo demonstrou que ocorre aumento do volume celular em presença de IGF-1, mas se tratavam de hepatócitos e a regulação do metabolismo protéico pode ser diferente no tecido muscular em comparação aos demais tecidos do organismo (FANG et al., 1998).

Estes conceitos podem ser utilizados para inúmeras aplicações dentro do meio esportivo, visto o potente efeito do IGF-1 sobre o aumento de massa muscular. Seu uso poderia estar sendo extrapolado para indivíduos saudáveis que pretendem ganhar massa muscular de for-

ma rápida e eficiente por apenas questão de estética. Neste ponto trata-se da questão dos anabolizantes, seria o IGF-1 um anabolizante tal como o GH e os derivados da testosterona para formação de massa muscular? Estudos poderiam ser feitos abordando esse ponto antes que o IGF-1 comece a circular indevidamente entre atletas e praticantes de atividade física, se é que isto já não acontece.

Os perigos desse uso inapropriado são mais imediatos que os do uso GH, lembrando que por sua ação semelhante à insulina, uma dosagem elevada de IGF-1 seguida de atividade física poderia causar uma hipoglicemia súbita trazendo transtornos graves para o indivíduo durante o exercício. Não se sabe ao certo quais os outros efeitos colaterais provocados por uma superdosagem de IGF-1, sendo necessário mais estudos sobre este tema.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

A participação do IGF-1 no metabolismo protéico é evidente, assim como a influência da atividade física nas suas concentrações plasmáticas e musculares. Mais estudos ainda precisam ser feitos para que se tenha um esclarecimento detalhado do seu papel durante o exercício.

Tratando-se de IGF-1 não podemos deixar de lado as suas proteínas transportadoras, muitos dos efeitos do IGF-1 são mediados, inibidos e direcionados pelas IGFBPs fazendo com estas representem um papel fundamental na regulação desse hormônio e indiretamente do "turnover" protéico. Seja por hiperplasia ou hipertrofia o IGF-1 provoca um ganho de massa muscular diretamente.

A disponibilidade de aminoácidos estimula a síntese protéica e a ação do IGF-1, mas por outro lado o próprio processo de hipertrofia é capaz de produzir o um aumento da expressão de mRNA para IGF-1.

A relação insulina - IGF-1 - aminoácidos é relevante para a compreensão do "turnover" protéico. Estes três elementos agem de forma

sinérgica, onde a insulina diminui a degradação protéica e estimula a secreção de IGF-1; o IGF-1 por sua vez, aumenta a captação de aminoácidos estimulando a síntese; e o conteúdo de aminoácidos presente nas dietas, soluções ou infusões garantem a “matéria-prima” para a síntese protéica, sendo considerado também fator de estímulo à esta.

As taxas plasmáticas de IGF-1 não são pro-

porcionais às musculares, geralmente são inversas durante a atividade física diminuindo a concentração plasmática e aumentando a muscular.

O estudo do IGF-1 é recente e seu papel durante o exercício está começando a ser estudado. Sem dúvida há necessidade de mais estudos para a compreensão da interação entre: dieta, IGF-1 e suas proteínas transportadoras em condições de exercícios físicos.

Referências Bibliográficas

- ADAMS, G.R., McCUE, A.S. Localized infusion of IGF-1 results in skeletal muscle hypertrophy in rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 5, p. 1716-1722, 1998.
- ADAMS, G.R., HADDAD, F. The relationship among IGF-1, DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. **Journal of Applied Physiology**, v.81, n. 6, p. 2509-2516, 1996.
- ALLEN, D.L. et al. Growth hormone/IGF-1 and/or resistive exercise maintains myonuclear number in hindlimb unweighted muscles. **Journal of Applied Physiology**, v. 83, n. 6, p. 1857-1861, 1997.
- CAPPON, J. et al. Effect of a brief exercise on circulating insulin-like growth factor-1. **Journal of Applied Physiology**, v. 76, n. 6, p. 2490-2496, 1994.
- CLEMMONS, D.R., UNDERWOOD, L.E. Nutritional regulation of IGF-1 and IGF binding proteins. **Annual Review of Nutrition**, v.11, p. 393-412, 1991.
- CLEMMONS, D.R. et al. Reduction of plasma immunoreactive somatomedin C during fasting in humans. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.53, n. 6, p. 1247-50, 1981.
- CZERWINSKI, S.M. et al. Modulation of mRNA abundance during stretch-induced skeletal muscle hypertrophy and regression. **Journal of Applied Physiology**, v. 76, n. 5, p. 2026-2030, 1994.
- CZERWINSKI, S.M. et al. Modulation of mRNA abundance during muscle desnerivation atrophy. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 25, n. 9, p.: 1005-1008, 1993.
- DARDEVET, D. et al. Influence of low- and high-protein diets on insulin and insulin-like growth factor-1 binding to skeletal muscle and liver in the growing rats. **British Journal of Nutrition**, v.65, n. 1, p. 47-60, 1991.
- DERCOLE, A.J. et al. Tissue concentrations of somatomedin C, further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. **Proceedings of the National Academy of Science USA**, v.81, n. 3, p. 935-9, 1984.
- Di LUIGI, L. et al. Growth hormone and insulin like growth factor I responses to moderate submaximal acute physical exercise in man: effects of octreotide, a somatostatin analogue, administration. **International Journal of Sports Medicine**, v 18, n. 4, p. 257-263, 1997.
- ELIAKIM, A. et al. Physical fitness, endurance training, and the growth hormone-insulin-like growth factor-1 system in adolescents females. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 81, n. 11, p. 3986-3992, 1996.
- ELIAKIM, A. et al. Increase in muscle IGF-1 protein but not IGF-1 mRNA after 5 days of endurance training in young rats. **American Journal of Physiology**, v. 273 (4 pt 2), p. R1557-R1561, 1997.
- FANG, C.H. et al. Insulin-like growth factor 1 stimulates protein synthesis and inhibits protein breakdown in muscle from burned rats. **Journal of Parenteral & Enteral Nutrition**, v. 21, n. 5, p. 245-25, 1997.
- FANG, C.H. et al. The anabolic effects of IGF-1 in skeletal muscle after burn injury are not caused by increased cell volume. **Journal of Parenteral & Enteral Nutrition**, v. 22, n. 3, p. 115-119, 1998.

- FRYBURG, D.A. et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 enhance human skeletal muscle protein anabolism during hyperaminoacidemia by different mechanisms. **Journal of Clinical Investigation**, v. 96, n. 4, p. 1722-1729, 1995.
- GROSSMAN, E.J. et al. Growth hormone, IGF-1, and exercise effects on non-weight-bearing fast muscle of hypophysectomized rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 83, n. 5, p.1522-1530, 1997.
- HENRIKSEN, E.J. et al. Effects of prior exercise on the action of insulin-like growth factor-1 in skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v.26, n. 2, p. E340-E344, 1992.
- HOKAMA, J.Y. et al. Voluntary exercise training enhances glucose transport in muscle stimulated by insulin-like growth factor I. **Journal of Applied Physiology**, v. 82, n. 2, p. 508-512, 1997.
- HOPKINS, N.J. et al. Changes in circulating insulin-like growth factor binding proteins-1 (IGFBP-1) during prolonged exercise: effect of carbohydrate feeding. **Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, v.79, n.6, p.1887-1890, 1994.
- HORNUM, M. et al. Exercise-induced changes in circulating growth factors with cyclic variation in plasma estradiol in women. **Journal of Applied Physiology**, v. 82, n. 6, p.1946-1951, 1997.
- HUSSAIN, M.A. et al. Insulin-like growth factor I stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation, and enhances insulin sensitivity in humans. **Journal of Clinical Investigation**, v. 92, n. 5, p. 2249-2256, 1993.
- ISLEY W.L. et al. Dietary components that regulate serum somatostatin-C concentrations in humans. **Journal of Clinical Investigation**, v. 71, n. 2, p. 175-82, 1983.
- JACOB, R. Acute effects of insulin-like growth factor-1 on glucose and amino acid metabolism in awake fasted rat. **Journal of Clinical Investigation**, v. 83, n. 5, p. 1717-1723, 1989.
- JACOB, R. et al. IGF-1 stimulation of muscle protein synthesis in the awake rat: permissive role of insulin and amino acids. **American Journal of Physiology**, v. 33, n.1, p. 270: E60-E66, 1996.
- JOHNSON, T.R. et al. Expression of insulin-like growth factor-1 in cultured rat hepatocytes: effects of insulin and growth hormone. **Molecular Endocrinology**, v. 3, n. 3, p. 580-587, 1989.
- KOISTINEN, H. et al. Effect of marathon run on serum IGF-1 and IGF binding protein 1 and 3 levels. **Journal of Applied Physiology**, v. 80, n. 3, p. 760-764, 1996.
- KRAEMER, W.J. et al. Responses of IGF-1 to endogenous increases in growth hormone after heavy-resistance exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 79, n. 4, p.1310-1315, 1995.
- KRAEMER, R.R. et al. Growth hormone, IGF-1, and testosterone responses to resistive exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 24, n. 12, p. 1346-1352, 1992.
- LeROITH, D. et al. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor-1 receptor. **Endocrine Reviews**, v. 16, n. 2, p.143-163, 1995.
- LUND, S. et al. Comparative effects of IGF-1 and insulin on the glucose transporter system in rat muscle. **American Journal of Physiology**, v. 30, n. 3, p. E461-E466, 1994.
- MAITER, D. et al. Dietary protein restriction decreases insulin-like growth factor-1 independent of insulin and liver growth hormone binding. **Endocrinology**, v. 124, n. 5, p. 2604-2611, 1989.
- MOLON-NOBLOT, S. et al. Effect of chronic growth hormone administration on skeletal muscle in dogs. **Toxicologic Pathology**, v. 26, n. 2, p. 207-212, 1998.
- CRIM, M.C. & MUNRO, H.N. The protein and amino acids. In : Shils M. E. et al. **Modern Nutrition in Health Disease, vol. I**. Philadelphia: Editora Lea & Febiger, 8ª ed., 1994. p. 51-98.
- NICKLAS, B.J. et al. Testosterone, growth hormone and IGF-1 responses to acute and chronic resistive exercise in men aged 55-70 years. **International Journal of Sports Medicine**, v. 16, n. 7, p. 445-450, 1995.
- PHILLIPS, L.S. et al. Regulation and action of insulin-like growth factors at the cellular level. **Proceeding of the Nutrition Society**, v. 49, n. 3, p. 451-58, 1990.
- PIMENTEL E. Insulin-like growth factors In: PIMENTEL E, **Handbook of growth factors Vol. II: Peptide Growth Factors**. Boca Raton: Editora CRC Press, 1994. p. 55-64.
- POEHLMAN, E.T. & COPELAND, K.C. Influence of physical activity on insulin-like growth factor-1 in healthy younger and old men. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 71, n. 6, p. 1468-1473, 1990.
- ORCH, J.V. et al. Aging, physical activity, insulin-like growth factor-1, and body composition in Guatemalan women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, n. 4: 874-879, 1997.
- RIBEIRO, S.M.L. **Relações entre proteína na dieta, atividade física e crescimento: estudos em ratos, Brasil**, Dissertação de mestrado, São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. 1995.
- ROELEN, C.A. et al. Plasma Insulin-like growth factor-1 and high affinity growth hormone-binding protein levels increase after two weeks of strenuous physical training. **International Journal of Sports Medicine**, v. 18, n. 4, p. 238-241, 1997.

- SCHWARZ, A.J. et al. Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF) I, II, and IGF binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 81, n. 10, p. 3492-3497, 1996.
- SILVA, G.M.L., TIRAPEGUI, J.O. Secreção de hormônio de crescimento e nutrição. **Archives of Gastroenterology**, v. 31, n. 4, p. 159-171, 1994.
- TIRAPEGUI J.O., RIBEIRO, S.M.L. Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1): Algumas relações com crescimento corporal e tecidual, exercício físico e dieta. **Cadernos de Nutrição**, v.10, p. 30-47, 1995.
- TIRAPEGUI J.O. et al. Consideraciones sobre crecimiento, somatomedina y nutrición.. **Archivos Latinoamericanos de nutrición**, v. 43, n. 2, p. 94-104, 1993.
- THOMPSON, J.L. et al. Effects of human growth hormone, insulin-like growth factor I, and diet and exercise on body composition of obese postmenopausal women. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 5: 1477-1484, 1998.
- VITIELLO, M.V. et al. Successful 6-month endurance training does not alter insulin-like growth factor-1 in healthy older men and women.. **Journal of Gerontology: Biological Sciences & Medicine Sciences**, v. 52, n. 3, p. M149-M154, 1997.
- WABITSH, M. et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins before and after weight loss and their associations with hormonal and metabolic parameters in obese adolescent girls. **International Journal of Obesity Related to Metabolism Disorders**, v. 20, n. 12, p. 1073-1080, 1996.
- WILLIS, P.E. et al. Acute exercise age-associated resistance to insulin-like growth factor I. **American Journal of Physiology**, v. 35, n. 3, p. E397-E404, 1997.
- ZANCONATO, S. Effect of training and growth hormone suppression on insulin-like growth factor-1 mRNA in young rats. **Journal of Applied Physiology**, v.76, n. 5, p. 2204-2209, 1994.

Endereço para correspondência

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo
Av. Prof. Lineu Prestes 580 - Cidade Universitária
CEP 05508-900 - São Paulo - SP
e-mails: marirezende@hotmail.com ou tirapegu@usp.br