

Efeitos do fator de crescimento insulínico-I sobre o músculo esquelético e suas relações com o exercício físico

The insulin growth factor-i effects on skeletal muscle and the relationship with physical exercise

PRESTES, J.; DONATO, E.; FIGUEIRA Jr., A.; FERREIRA, C.K.; FOSCCHINI, D.; URTADO, C.B.; ALVES, S.C.C.; CAVAGLIERI, C.R. Efeitos do fator de crescimento insulínico-I sobre o músculo esquelético e suas relações com o exercício físico. **R. bras. Ci e Mov.** 2006; 14(3): 97-104.

RESUMO - O fator de crescimento insulínico-I (IGF-I) e seus componentes exercem importante efeito sobre o crescimento somático e tecidual em muitas espécies. O IGF-I exerce um papel central na hipertrofia muscular associada ao exercício. Este polipeptídeo tem importante função no anabolismo tecidual, causando hipertrofia e hiperplasia tecidual em vários tipos de células, incluindo mioblastos do músculo esquelético e fibroblastos do tendão. As respostas do IGF-I ao exercício físico são dependentes da intensidade e duração do mesmo, podendo sua concentração estar reduzida em exercícios extenuantes (maratona) e aumentado em exercícios de curta duração e intensidade relativa (treinamento com pesos). Sendo assim, esse trabalho tem por objetivo revisar os principais efeitos do IGF-I sobre o músculo esquelético e suas relações com o exercício.

PALAVRAS-CHAVE – Fator de crescimento insulínico-I; músculo esquelético; exercício.

PRESTES, J.; DONATO, E.; FIGUEIRA Jr., A.; FERREIRA, C.K.; FOSCCHINI, D.; URTADO, C.B.; ALVES, S.C.C.; CAVAGLIERI, C.R. The insulin growth factor-I effects on skeletal muscle and the relationship with physical exercise. **R. bras. Ci e Mov.** 2006; 14(3): 97-104.

ABSTRACT - The Insulin growth factor-I (IGF-I) and its components exert important effect on somatic and tissue growth in many species. The IGF-I exerts a central role in muscle hypertrophy associated to exercise. It has an important function in tissue anabolism, causing tissue hypertrophy and hyperplasia in many cell types, including skeletal muscle myoblasts and tendon fibroblasts. IGF-I responses to physical exercise are dependant on its intensity and duration, so that, its levels may be reduced in exhausting exercises (marathon) and enhanced in short duration and relative intensity exercises (weight training). This issue has the objective to review the main effects of IGF-I on skeletal muscle and the relationship with exercise.

ABSTRACT – Insulin growth factor; skeletal muscle; exercise..

J. Prestes¹

F. Donatto¹

A. Figueira Jr²

C.K. Ferreira¹

D. Foscchini²

C.B. Urtado¹

S.C.C. Alves¹

C.R. Cavaglieri¹

¹ Programa de Mestrado em Educação Física - Núcleo de Performance Humana, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba - UNIMEP, Piracicaba, SP, Brasil.

² Grupo de Estudos em Fisiologia do Exercício, Faculdade de Fisioterapia e Educação Física, Universidade Metodista de São Paulo, UMESP, SP, Brasil.

Apoio financeiro: CAPES/PROSUP

Recebimento: 2/2006
Aceite: 7/2006

Introdução

Zapf et al.⁴³ (1975), foram os primeiros pesquisadores a descrever “atividades tipo insulínicas” associadas com proteínas de alto peso molecular, sendo que estudos subsequentes em vários laboratórios mostraram formas similares de peptídeos, tipo somatomedina que eram dependentes de GH, com ações anabólicas e mitogênicas que foram denominadas de fator de crescimento insulínico-I (IGF-I).

Somatomedina C ou IGF-I é um polipeptídeo formado por 70 aminoácidos, com peso molecular de 7,47 kD, cuja sequência de aminoácidos é bem parecida com a da pró-insulina e exerce efeitos semelhantes aos da insulina sobre o crescimento³⁷. Dentre estes fatores de crescimento, quatro formas diferentes já foram isoladas, porém a mais importante é a somatomedina C. O IGF-I é um hormônio anabólico que estimula a síntese de DNA, proliferação celular, síntese protéica e transporte de glicose e sua concentração plasmática normalmente segue de perto a taxa de secreção do hormônio do crescimento (GH)⁴⁰.

O IGF-I é o mediador primário da maioria das respostas reguladas pelo GH em todo o organismo, e, além disso, o IGF-I e IGF-II são importantes para o desenvolvimento do músculo esquelético nos períodos pré e pós-natal². Os peptídeos IGF são ligados a proteínas plasmáticas chamadas Insulin Growth Factor Binding Proteins (IGFBPs), e devido a ligação do IGF-I com estas proteínas que são responsáveis pelo seu transporte no plasma, sua atividade se estende por várias horas³¹.

Este hormônio é produzido no fígado, condrócitos, rins, músculos, hipófise e trato gastrointestinal, sendo o fígado seu principal local de produção. As concentrações de IGF-I e IGFBP-3 (uma proteína dependente de GH que se liga ao IGF-I) mantêm-se de acordo com a secreção de GH, e aumentam proporcionalmente aos níveis do mesmo. Suas concentrações são dependentes da idade, com baixos níveis na infância, pico na adolescência e declínio após os 50 anos⁴². Como consequência da ligação destas proteínas e do controle de sua liberação, a concentração de IGF-I permanece relativamente constante ao longo do dia, em contraste com a flutuação dos níveis de GH, que aumentam significativamente apenas com exercícios de alta

intensidade. Já o IGF-I aumenta tanto com exercícios de baixa, quanto de alta intensidade, atingindo seu pico plasmático em torno de 10 minutos, diferentemente do GH, que leva aproximadamente 30 minutos para alcançar suas maiores concentrações⁴².

O IGF-I tem um receptor de alta afinidade denominado RI, ao passo que, quando ligados, ativam uma enzima tirosina-quinase, determinando a autofosforilação dos resíduos de tirosina, bem como de outros substratos de tirosina. Isto parece ser essencial para a ação promotora do crescimento, particularmente do IGF-I¹⁹. O IGF-I parece ter duplo efeito, exercendo função semelhante ao GH e insulina no músculo esquelético, através do aumento da síntese protéica, diminuição do catabolismo das proteínas e redução da formação de gordura¹⁷.

Regulação do IGF-I

Sabe-se que a expressão do IGF-I é regulada pelo GH, e a concentração é regulada por um “feedback” negativo ao nível hipofisário da liberação e/ou transcrição gênica do GH. Apenas 1% do IGF-I circula livremente no plasma; os 99% restantes são transportados conectados às proteínas ligantes (BPs). A eficácia do IGF-I muscular é dependente da expressão e disponibilidade de uma família de seis tipos de proteínas ligantes (IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 e subunidade de ácido lábil [ALS]), sendo que as mais importantes nos humanos são, a IGFBP-3 (>80%) e IGFBP-1¹¹.

A IGFBP-3 é primariamente responsável pela manutenção dos níveis de IGF-I circulantes, em conjunto com a glicoproteína ALS, estas possuem uma alta afinidade pelo IGF-I e II. A ALS é um membro da família das proteínas de cadeia rica em leucina, quase 25% do seu conteúdo é constituído por este aminoácido. Existem evidências que alterações na expressão de outras proteínas de ligação do IGF-I, como a IGFBP-4 e IGFBP-5 ocorrem no sóleo, podendo exercer uma função adaptativa às mudanças na sobrecarga imposta ao músculo esquelético⁹. Os níveis plasmáticos de IGF-I são também regulados pelo estado nutricional, níveis circulantes de insulina e pelo exercício físico²⁵.

O GH é liberado rapidamente do sangue para os tecidos e tem uma meia-vida no sangue de apenas 20 minutos. Em contraste o

IGF-I é liberado apenas lentamente do sangue para os tecidos com uma meia-vida de cerca de 20h, prolongando assim os efeitos promotores do crescimento somático ³⁸.

Efeitos sobre o músculo estriado

O IGF-I exerce um papel central na hipertrofia muscular associada ao exercício, tendo como mecanismo o anabolismo, causando hipertrofia e hiperplasia tecidual em vários tipos de células, incluindo mioblastos do músculo esquelético e fibroblastos do tendão ^{1, 12}. A regeneração de miofibrilas parece ser modulada pelos IGF-I que estimula a proliferação de mioblastos e a diferenciação de miotúbulos. Aparentemente, o mais importante seria a indução da diferenciação terminal dos mioblastos, estimulando a expressão do gene codificador da miogenina, substância mediadora da diferenciação celular ³⁸.

As células satélites são pequenas células tronco músculo-esqueléticas mononucleadas que permanecem num estado quiescente até

serem ativadas, estando localizadas entre a lâmina basal do músculo e o sarcolema das miofibrilas. Em resposta à lesão tecidual, estas são mobilizadas para iniciar o processo de regeneração (Figura 1). Os eventos iniciais depois da ativação das células satélites, são uma resposta proliferativa, na qual estas células entram em ciclo mitótico. Após esta fase inicial, algumas destas células ativadas são diferenciadas em células mioblásticas. Em músculos sob regeneração, estes mioblastos podem fundir-se uns aos outros para formar novas células musculares ou incorporar-se às fibras musculares danificadas ²¹.

Com relação à formação de novas células, manipulações experimentais dos níveis de IGF-I muscular induziram a hipertrofia muscular tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Adicionalmente, a expressão aumentada do IGF-I também previne alguns efeitos musculares relacionados à idade, como a diminuição da massa muscular (sarcopenia) ^{3, 4}.

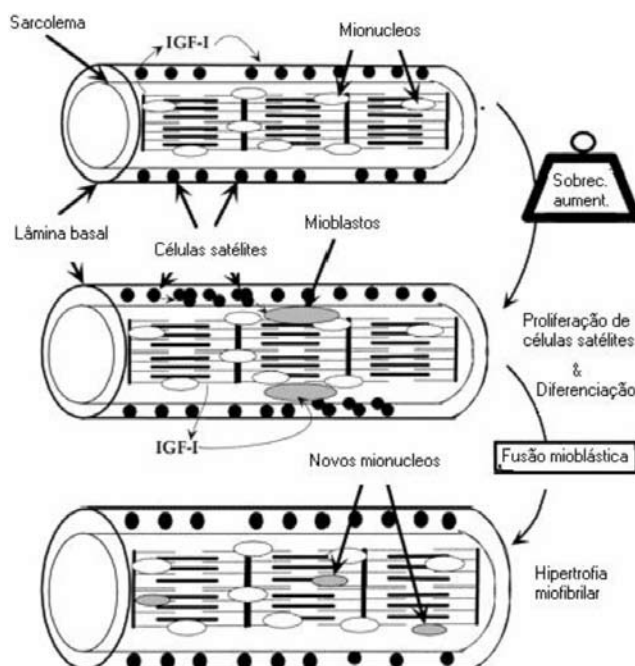


FIGURA 1 - IGF-I e miogênese durante a hipertrofia compensatória. Uma sobrecarga aumentada leva a célula satélite à proliferação, diferenciação e fusão. O IGF-I tem mostrado ser um estímulo desses processos miogênicos no músculo esquelético. O IGF-I e/ou a isoforma fator mecânico de crescimento (MGF) é produzido e secretado pelas miofibrilas em resposta ao aumento da sobrecarga. O aumento local da concentração de IGF-I (MGF) estimularia então os processos miogênicos necessários para levar a resposta hipertrófica (Adaptado de Adams 2).

Durante o exercício prolongado a IGFBP-1 direciona o IGF-I circulante para o músculo esquelético, onde seus receptores são abundantes e o consumo de glicose é facilitado. Alguns paralelos podem ser relacionados com a queda dos níveis de glicogênio hepático e as respostas metabólicas durante o exercício prolongado ²².

Além dos efeitos anabólicos e miogênicos atribuídos ao IGF-I, este parece também modular os componentes do mecanismo acoplado de excitação-contração *in vivo*. Os canais de cálcio tipo-L do músculo esquelético (DHPRs) agem como sensores de voltagem no sistema de túbulos transversos sendo que, a função primária dos DHPRs parece ser a detecção da despolarização e a ativação direta dos canais de liberação do cálcio no retículo sarcoplasmático ²⁹. Em cultura celular, o IGF-I induz a um aumento nos DHPRs resultando em significativo aumento na liberação dos íons cálcio, favorecendo assim a contração muscular ⁴¹.

Exercício e o eixo GH-IGF-I

Estudos definem o eixo GH-IGF-I como sendo um sistema de mediadores e proteínas de ligação que modulam o crescimento de diversos tecidos e exercem papel chave na adaptação ao exercício ^{15,14}. Estes dois hormônios auxiliam na modulação do funcionamento do organismo em estados de metabolismo severamente alterado ³⁹.

Em indivíduos com melhor aptidão física o IGF-I circulante é mais elevado e está correlacionado positivamente com porcentagem de massa magra. As reduções das concentrações de GH e IGF-I estão relacionadas com a idade, aptidão física e nível de atividade física ²⁴. Existem correlações significativas entre VO_{2max} e níveis circulantes de IGF-I em adultos jovens e indivíduos mais velhos. Baseado nestas observações pode-se esperar que o treinamento físico promova também aumentos no IGF-I, mas os resultados vinculados a estudos prospectivos de treinamento foram diferentes, demonstrando existir tanto aumentos como reduções neste componente ³⁴.

Em garotas pré-puberes, índices cardiopulmonares e anatômicos de aptidão física estão associados com um eixo GH-IGF-I anabólico mais ativado. Em contraste, um breve programa de exercícios tipicamente aeróbios resultou em respostas mais catabólicas do que

anabólicas no sistema GH-IGF-I, mesmo o treinamento tendo induzido a um aumento no volume muscular e melhora nas respostas cardiopulmonares ¹⁶.

A supressão do eixo GH-IGF-I pode estar relacionada a um aumento das citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo exercício, como a interleucina-2, IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Foi observado em crianças obesas aumento no componente extracelular do receptor de GH (GHR) redução na IGFBP-1. Essa diminuição do IGFBP-1 pode sugerir as primeiras manifestações da resistência à insulina, devido aos níveis circulantes de IGFBP-1 estarem inversamente correlacionados com os níveis de insulina. Vale acrescentar que, em sujeitos obesos, o GH sofre supressão sem reduções no IGF-I ⁵. Contrariamente, indivíduos saudáveis aumentaram a atividade pulsátil do GH e sensibilidade à insulina, de fato, o exercício é uma forma importante de tratamento para Diabetes mellitus tipo II, uma síndrome caracterizada por uma resistência à insulina ⁸. Em soma, Manetta et al. ³⁰ demonstraram que uma sessão de exercício de endurance de 1 hora aumentou a resposta secretória do eixo GH-IGF-I somatotrófico e a tolerância à glicose em homens de meia idade treinados e não treinados.

Um estudo com atletas de elite do sexo masculino e feminino com idade média de 25 anos, que competiam em diferentes modalidades, pode-se observar que a resposta do eixo GH-IGF-I ao exercício apresentou padrão uniforme, incluindo um valor de pico logo após o exercício e uma redução até os valores de base entre 30-60 minutos depois do teste submáximo de 4 estágios em intensidade progressiva ¹³.

Com períodos mais longos de treinamento entre 4 a 9 semanas em ratos, a inibição do GH não foi capaz de bloquear os efeitos parácrinos e autócrinos de IGF-I nas adaptações anabólicas induzidas pelo exercício físico. Estes dados enfatizam a independência das respostas locais do IGF-I ao exercício e ao treinamento vs. respostas centrais dependentes de GH ⁶.

IGF-I e Exercício Físico

Alguns estudos não têm registrado aumentos no IGF-I durante exercícios prolongados ^{26, 28}. Foram relatadas reduções no IGF-I induzidas pelo exercício, sugerindo que

mesmo na situação em que o gasto energético iguale-se ao consumo alimentar o IGF-I poderá reduzir^{18, 23, 31}.

Foi estabelecido que o exercício de curta duração promove aumentos transitórios nos níveis circulantes de IGF-I, no entanto, estudos mostraram que o exercício de endurance pode provocar um aumento nos níveis basais de IGF-I total. Nem todos os estudos foram capazes de estabelecer aumentos significativos nos níveis basais plasmáticos como resultado de intensos períodos de treinamento³⁶.

Desta forma, sugere-se que o IGF-I muscular pode aumentar enquanto o IGF-I circulante reduz, refletindo um importante papel nos efeitos do mecanismo autócrino/parácrino do IGF-I em resposta ao treinamento¹⁴. Em curto prazo, (uma semana) houve aumento nos níveis séricos basais de IGF-I e IGFBP-1 em ciclistas de alto nível durante uma competição de endurance, com estabilização dos níveis em longo prazo (3 semanas)¹¹. Adicionalmente Chadan et al.¹⁰, observaram que o exercício aeróbico em idosos aumentou as concentrações séricas de IGFBP-2 e IGFBP-3 imediatamente pós-exercício.

Em outros tipos de treinamento como o militar, foi verificado que 11 semanas de treinamento físico afetaram os níveis de séricos de IGF-I total e livre, IGFBP-2, e IGFBP-3 em sujeitos destreinados e treinados, com mudanças mais drásticas detectadas em indivíduos destreinados, sugerindo maior stress fisiológico neste grupo³⁷. Em situação similar, stress operacional militar (restrição calórica e de sono superimpostas sobre esforço físico intenso) o IGF-I e a IGFBP-3 foram reduzidos, diferentemente, o IGFBP-1 apresentou aumento, sendo estas alterações concomitantes com redução no peso corporal e massa magra³².

No caso da corrida vigorosa, um protocolo de intensidade progressiva intermitente, realizado em esteira rolante por homens bem treinados, incluindo 4 intensidades diferentes, 60%, 75%, 90% e 100% do $VO_{2máx}$ produziu aumentos nas concentrações totais de IGF-I. Contrastando com outros estudos que utilizaram menores intensidades de corrida e coletas sanguíneas menos freqüentes. Sendo que, neste experimento foram realizadas coletas antes do protocolo, em cada uma das intensidades propostas e 15 e 30 minutos após o exercício físico²⁷.

O exercício de força é conhecido por aumentar dramaticamente a síntese proteica, força e hipertrofia muscular. Em humanos, o exercício de força influencia a expressão do IGF-I circulante e muscular^{7, 35}. Os processos de proliferação, diferenciação e fusão celular devem ser coordenados com o anabolismo para produção de níveis significantes de hipertrofia muscular em resposta ao IGF-I^{19, 20}.

Na tentativa de esclarecer mais informações sobre os efeitos do treinamento de força sobre o sistema IGF-I, um estudo examinou o IGF-I total, IGF-I livre, IGFBP-3, IGFBP-2 e ALS a cada hora por 13h, depois de uma sessão de exercício agudo de força em alta intensidade. Os principais pontos a serem destacados sobre o estudo acima foram os seguintes: 1) nenhuma mudança foi observada tanto para IGF-I livre e total durante o período das 13h de coletas; 2) O IGFBP-3 aumentou imediatamente pós-exercício, retornando a normalidade e mantendo-se estável pelas 12h seguintes; 3) concentrações de IGFBP-2 aumentadas pelas 13h pós-exercício; e 4) o exercício reduziu as concentrações de ALS pelas 13h pós-exercício³³.

A expressão de IGF-I no músculo esquelético parece ser sensível à sobrecarga e atua independentemente de quaisquer mudanças no GH e IGF-I sérico, induzindo a hipertrofia miofibrilar de maneira autócrina (estimulação direta da síntese de miofibrilas) e/ou de maneira parácrina (influenciando a proliferação, diferenciação e ação no fuso de células satélites)⁴. Apesar do IGF-I muscular aumentar paralelamente ao momento da miogênese no músculo esquelético estimulado previamente com sobrecarga, seu papel na mediação deste processo é pouco elucidada².

Bamman et al.⁷, realizam um trabalho indicando importantes mudanças ocorridas no sistema IGF-I local durante a fase aguda de reparo e regeneração tecidual, depois de sobrecarga mecânica de um exercício de força agudo. Baseados nos dados de CK e microlesão, estes sugeriram que a microruptura miofibrilar e/ou lesão no sarcolema pode exercer uma função na ativação do sistema IGF-I muscular.

Considerações Finais

O contínuo interesse no papel do IGF-I na adaptação do músculo esquelético e exercício físico estão fundados no extensivo corpo de evidências que indicam que este polipeptídeo pode ser tanto anabólico como mitogênico para o músculo esquelético, e para as células de linhagem musculares. O IGF-I opera de maneira autócrina/parácrina no músculo esquelético. Em suma, são conhecidos os efeitos do IGF-I na promoção da hipertrofia e regeneração muscular, após um estímulo, por exemplo, um tipo de exercício ou gesto esportivo. O exercício, dependendo de sua intensidade e duração, pode induzir à mudanças na estrutura do sistema IGF-I, podendo levar a aumentos nas concentrações plasmáticas totais. No entanto, exercícios extenuantes e estados de depletação metabólica podem levar a reduções nos níveis

circulantes de IGF-I, possivelmente pela elevação dos níveis circulantes de citocinas próinflamatórias. Indivíduos com melhor condição física sustentam melhores níveis anabólicos do eixo GH-IGF-I. O processo de envelhecimento leva a reduções nas concentrações séricas de IGF-I e GH, sendo que estes hormônios são responsáveis pelo crescimento somático de vários tecidos por todo o corpo. IGF-I pode ser regulado principalmente pelo estado nutricional do indivíduo, níveis circulantes de insulina, GH, e pelo exercício físico. Sendo assim, estudos que possam contribuir para elucidar os possíveis mecanismos que permeiam as influências do exercício físico sobre o IGF-I e, quais os tipos e intensidades mais indicadas para melhoria e/ou aumento das concentrações de IGF-I, são de extrema importância para a ciência fisiológica, profilática e clínica.

Referências Bibliográficas

1. Abrahamsson SO. Similar effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and II on cellular activities in flexor tendons of young rabbits: experimental studies in vitro. *J Orth Res.* 1997; 15: 256-262.
2. Adams GR. Exercise Effects on Muscle Insulin Signaling Action Invited Review: Autocrine/paracrine IGF-I and skeletal muscle adaptation. *J Appl Physiol.* 2002; 93: 1159-1167.
3. Adams GR. Role of insulin-like growth factor-I in the regulation of skeletal muscle adaptation to increased loading. *Exerc Sports Sci Rev.* 1998; 26: 31-60.
4. Adams GR, Mccue SA. Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats. *J Appl Physiol.* 1998; 84: 1716-1722.
5. Amit T, Youdim MB, Hochberg Z. Clinical review: does serum growth hormone (GH) binding protein reflect human GH receptor function? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 927-932.
6. Anderson SJ, Grisemer BA, Johnson MD, Martin TJ, Maclain LG, Rowland TW, small E. Intensive training and Sports Specialization in Young Athletes. *Am Acad Ped.* 2000: RE9906: 154-157.
7. Bamman MM *et al.* Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280: E383-E390.
8. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med.* 2000; 21: 1-12.
9. Baxter RC. The Binding Protein's Binding Protein-Clinical Applications of Acid-Labile Subunit (ALS) Measurement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3941-3043.
10. Chadan SG, Dill RP, Vanderhoek K, Parhouse WS. Influence of physical activity on plasma insulin-like growth factor-I and insulin-like binding proteins in healthy older men. *Mech Ag Dev.* 1999;109: 21-34.
11. Chicharro JL *et al.* Effects of endurance cycling competition on resting serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and its binding proteins IGFBP-1 and IGFBP-3. *Brit J Sports Med.* 2001; 35: 303-307.
12. Coleman ME *et al.* Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice. *J Biol Chem.* 1995; 270: 12109-12116.
13. Ehrnborg C *et al.* The Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-I Axis Hormones and Bone Markers in Elite Athletes in Response to a Maximum Exercise Test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 394-401.
14. Eliakim A, Brasel JA, Mohan S, Cooper DM. Increased physical activity and the growth hormone insulin-like growth factor I axis in adolescent males. *Am J Physiol Reg Int Comp Physiol.* 1998; 275: R308-R314.
15. Eliakim A, Brasel JA, Mohan S, Barstow TJ, Berman N, Cooper DM. Physical fitness, endurance training, and the growth hormone insulin-like growth factor I system in adolescent females. *J Clin*

- Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3986-3992.
16. Eliakim A, Scheett TP, Newcomb R, Mohan S, Cooper DM. Fitness, training, and growth hormone – insulin-like growth factor I axis in prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2797-2802.
 17. Fryburg DA. Insulin-like Growth Factor exerts growth-hormone and insulin-like actions on human muscle protein metabolism. *Am J Physiol.* 1994; 267: E331-E336.
 18. Frystyk J, Delhanty PJD, Skjaerback C, Baxter RC. Changes in the circulating IGF system during short-term fasting and refeeding in rats. *Am J Physiol.* 1999; 277: E245-E252.
 19. Goldspink G. Method of treating muscular disorders. *Unit Stat Pat.* 2001; 6: 221- 842.
 20. Haddad F, Adams GR. Inhibition of MAP/ERK Kinase prevents IGF-I induced hypertrophy in rat muscles. *J Appl Physiol.* 2004; 96: 203-210.
 21. Hill M, Goldspink G. Expression and splicing of the insulin-like growth factor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage. *J Physiol.* 2003; 549: 409-418.
 22. Hopkins NJ, Jakeman PM, Hughes SC, Holly JMP. Changes in circulating insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) during prolonged exercise: effect of carbohydrate feeding. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1887-90.
 23. Katz LEL, Deléon DD, Zhao H, Jawad AF. Free and Total Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I Levels Decline during Fasting: Relationships with Insulin and IGF-Binding Protein-1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2978-2983.
 24. Kelley PJ, Eisman JA, Stuard MC, Pocock NA, Sambrook PN, Gwinn TH. Somatomedin-c, physical fitness and bone density. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 718-723.
 25. Koziris LP et al. Serum levels of total and free IGF-I and IGFBP-3 are increased and maintained in long-term training. *J Appl Physiol.* 1999; 86: 1436-42.
 26. Koistinen H, Koistinen R, Selenius L, Ylikorkala O, Sépala M. Effect of marathon run on serum IGF-I and IGF binding protein 1 and 3 levels. *J Appl Physiol.* 1996; 80: 760-764.
 27. Kraemer RR et al. Rigorous Running Increases Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Without altering Ghrelin. *Exp Biol Med.* 2004; 229: 240-246.
 28. Lavoie JM, Fillion Y, Couturier K, Corriveau P. Exercise Effects on Muscle Insulin Signaling and Action Selected Contribution: Evidence that the decrease in liver glycogen is associated with the exercise-induced increase in IGFBP-1. *J Appl Physiol.* 2002; 93: 798-804.
 29. Lamb GD. Excitation-contraction coupling in skeletal muscle: comparisons with cardiac muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000; 27: 216-224.
 30. Manetta J, Brun JF, Maimoun L, Callis A, Préfaut C, Mercier J. Effect of training on the GH/IGF-I axis during exercise in middle-aged men: relationship to glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 283: E929-E936.
 31. Nemet D et al. Negative energy balance plays a major role in the IGF-I response to exercise training. *J Appl Physiol.* 2004; 96: 276-282.
 32. Nindl BC et al. Differential responses of IGF-I molecular complexes to military operational field training. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 1083-1089.
 33. Nindl BC et al. Overnight responses of the circulating IGF-I system after acute, heavy resistance exercise. *J Appl Physiol.* 2001; 90: 1319-1326.
 34. Poehlman ET, Copeland KC. Influence of physical activity on insulin-like growth factor-I in healthy younger and older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 1468-1473.
 35. Psilander N, Damsgaard R, Pilegaard H. Resistance exercise alters MRF and IGF-I mRNA content in human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 1038-1044.
 36. Roelen CA, De Vries WR, Koppeschaar HP, Vervoorn C, Thijssen JH, Blankenstein MA. Plasma insulin-like growth factor-I and high affinity growth hormone-binding protein levels increase after two weeks of strenuous physical training. *Int J Sports Med.* 1997; 18: 238-41.
 37. Rosendal L, Langberg H, Flyvbjerg A, Frystyk J, Orskov H, Kjaer M. Physical capacity influences the response of insulin-like growth factor and its binding proteins to training. *J Appl Physiol.* 2002; 93: 1669-1675.
 38. Smith WJ, Underwood LE, Clemmons DR. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32: 317-331.
 39. Tatar M, Bartke A, Antebi A. The Endocrine Regulation of Aging by Insulin-like Signals. *Science.* 2003; 299: 1346-1351.
 40. Underwood LE, D'ercle AJ, Clemmons DR, Van Wyk JJ. Paracrine functions of somatomedins. In: *Clin Endocrinol Metab: Paracrine Control.* 1986; 15: 50-77.

41. Wang ZM, Messi ML, Renganathan M, Delbono O. Insulin-like growth factor-1 enhances rat skeletal muscle charge movement and L-type Ca^{+2} channel gene expression. *J Physiol.* 1999; 516: 331-341.
42. Warren PM, Constantini WN. *Sports Endocrinology*. New York: Humana Press, 2000.
43. Zapf J, Waldvogel M, Froesch E. Binding of non-suppressible insulin-like activity to human serum. Evidence for a carrier protein. *Arch Bioch Bioph.* 1975; 168: 638-645.