

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): Egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri

Sultan Harbili

Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Konya

Amaç: Organizmanın büyümesi ve gelişmesi, hipotalamus- hipofiz eksenini boyunca büyümede etkili bir dizi hormon ve faktör tarafından regüle edilir. Bu derlemede IGF'nin, kemik ve kas metabolizması ve egzersize cevabı üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Ana bulgular:** İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) somatik büyümede etkili olan, karaciğer ve birçok doku tarafından sentezlenebilen faktörlerdir. IGF-I ve IGF-II olarak iki önemli forma sahiptir. IGF-I daha çok postnatal, IGF-II ise intrauterin büyüme üzerinde etkilidir. IGF'ler serumda bağlayıcı proteinlere bağlanarak hedef organlara taşınır; 6 tane bağlayıcı protein tanımlanmıştır (IGF 1-6). Hücre membranında insülin reseptörü, Tip-I reseptörü ve Tip-II reseptörü olmak üzere 3 farklı reseptöre sahiptirler. Kemik ve kas gelişimindeki metabolik etkilerini parakrin ve otokrin mekanizmalar üzerinden gerçekleştirirler. **Sonuç:** IGF'nin kas dokusunda etkisi mekanik stresle (direnç egzersizleri) birlikte artar. Bundan dolayı kas kayıplarının önlenmesinde egzersiz etkin rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: IGF, egzersiz, kas hipertrofisi, direnç egzersizi, kemik mineral yoğunluğu

The insulin-like growth factors (IGFs): Exercise metabolism and effects on muscle tissue

Objective: The development and growing up of organism was regulated by hormones and factors effective in growth along axis of hypothalamus- hypophysis. In this study, effects of IGFs were aimed to investigate on bone and muscle metabolism and its regulation and response to exercise. **Main Findings:** Insulin-like growth factors (IGFs) is synthesized by liver and many of tissue are effective in somatic growth. IGFs have two important forms as IGF-I and IGF-II. IGF-II is effective on intrauterine growth, whereas IGF-I is more effective on postnatal growth. IGFs binding proteins were transported to target organs. Six binding proteins have been defined (IGF 1-6). The binding proteins have three different receptor in cell membrane, insulin receptor; Type-I receptor and Type-II receptor. IGFs affected via autocrine and paracrine mechanisms on bone and muscle. **Conclusion:** The effect of IGF on muscle tissue increase with mechanic stress (resistance exercise). Owing to this condition, exercise plays an effective role on preventing muscle atrophy.

Key words: IGFs, exercise, muscle hypertrophy, resistance exercise, bone mineral density

Genel Tıp Derg 2008;18(4): 177-184

Büyüme birçok çevresel sinyaller (beslenme vb.) ve endojen nöroendokrin cevapların entegrasyonu ile düzenlenir. IGF'ler hem büyümeyi hem de metabolizmayı kontrol eden çok yönlü sistemlerin bileşenleridir (1). Büyüme hormonunun metabolik etkilerine aracılık eden IGF'ler temelde karaciğer tarafından sentezlenirken, otokrin ve parakrin

etkilerini gösterdikleri kas dokusu gibi bazı lokal dokular da IGF'leri sentezler (2). İlk çalışmalarda protein metabolizmasının stimülasyonu, glikoz transportu, glikojen ve trigliserit sentezi gibi IGF-I'in insüline benzer metabolik etkileri incelenirken, son yıllarda çalışmalar daha çok miyojenezis, hücre farklılaşması, fiziksel yaralanmalar ve metabolik hastalıklarda IGF-I'in rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. IGF-I postnatal süreçteki mitojen aktiveleri artırarak somatik büyüme üzerindeki etkilerini gerçekleştirir (3). IGF-I kas ve kemik oluşumunda potansiyel bir düzenleyicidir. Kas hipertrofi sürecinde etkisini daha

Yazışma adresi: Dr.Sultan Harbili, Selçuk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Konya

e-posta: sultanharbili@hotmail.com

çok büyüme hormonundan bağımsız olarak lokal faktörler üzerinden gerçekleştirir ve hipertrofi cevabında IGF-I'in etki mekanizması satelit hücrelerin aktivasyonudur (4). Kemik üzerindeki etkilerini bazı endokrin faktörlere aracılık ederek veya kemik düzenlenmesinde etkili olan parametrelerin sentezini artırarak gerçekleştirir (5). Yaşlılıkta IGF-I dolaşım düzeyinin azalması kasta sarkopeniye (kas kütesinin azalması), kemikte ise osteoporoz oluşumuna neden olur.

İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin kimyasal yapısı

İzole edilmiş büyüme hormonuna (GH) bağımlı büyüme faktörü, kıkırdakta sülfat bileşimini artırmasından dolayı ilk kez 1957'de Salmon ve Daughaday tarafından sülfasyon faktörü olarak tanımlanmıştır (6). Daha sonra yapılan araştırmalarda, insülin benzeri bir biyolojik aktivitenin serum immunoreaktif insülininden bağımsız şekilde var olduğu görülmüş ve buna Non-suppressible Insulin Like Activity (NSIL) adı verilmiştir. 1978'de insülin benzeri yapısal özellikleri nedeniyle bu peptidler Insulin-Like Growth Factors (IGF)-İnsülin benzeri büyüme faktörleri olarak adlandırılmıştır (6,7).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) yapısal olarak proinsülin formuna sahip olduklarından, metabolik olarak da hipoglisemiye neden olmalarından dolayı insüline benzemektedirler. IGF'ler mitojenik etkilerini lokal dokularda otokrin ve parakrin mekanizmalar üzerinden gerçekleştirirler (4). IGF'nin iki temel formu vardır. Bunlar tek zincirli polipeptit yapısında olan ve insülin ligandlarından oluşan IGF-I ve IGF-II formlarıdır (8). IGF-I ve IGF-II'nin molekül ağırlıkları sırasıyla 7649 -7471 kDaldır (kDa) (9). Büyüme hormonuna bağımlı IGF-I aynı zamanda somatomedin C olarak da adlandırılır ve 70 aminoasit içeren bazik bir peptittir (pH=8.1-8.5). IGF-II ise 67 aminoasit içeren nötral bir peptiddir. IGF-I ve IGF-II arasında % 62 oranında benzerlik vardır. IGF-I ve II üç disülfid köprüsü olan tek zincirli moleküllerdir. IGF-I ile proinsülin arasında aminoasit dizisi açısından % 43 oranında benzerlik varken, IGF-II ile proinsülin arasında % 41 oranında benzerlik görülür (9).

Plazma IGF-I seviyesi vücut boyutu ile ilişkilidir. Uzun boylu çocukların yüksek plazma IGF-I

seviyesine sahip oldukları belirtilmiştir (10). Kemiricilerde ve birçok türde yapılan çalışmalarda ise IGF-II'nin fetal gelişimde önemli olduğu, IGF-II geninin yok edilmesinin intrauterin ve perinatal büyümeyi geciktirdiği ve postnatal hipofizektomi yapılan sıçanlarda IGF-II infüzyonunun büyümeyi uyarmadığı gözlenmiştir (4,11). İnsan fetüsünde gebeliğin ikinci yarısından itibaren beyin hariç tüm fetal dokularda IGF-I ve IGF-II transkripsiyonunun var olduğu gösterilmiştir. Fetal serumda IGF-II düzeylerinin daha yüksek olması fetal büyümedeki rolünün en önemli göstergesidir (4).

İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler ve fonksiyonları

IGF'ler kanda serbest (yarılanma süresi ($t_{1/2}$) = 15-20 dakika) olarak veya spesifik bağlayıcı proteinlerle (BP) taşınırlar. BP'ler IGF'leri proteolitik degradasyondan koruyarak yarılanma ömrünü uzatır. Altı farklı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) tanımlanmıştır (11). Yüksek affiniteli proteinler olan IGFBP'ler, bütün ekstrasellüler sıvılarda ve dokularda mevcut olmakla beraber, dokular arasında spesifik etkileri açısından önemli farklılıklar da taşırlar (9). IGF'lerin tipik insülin benzeri etkilerini BP'lerin önlediği, kapillerden geçişini sınırladığı, membran reseptörüne bağlanmasını önlediği ve IGF'nin aktif şekline, serum proteazlarının etkisi neticesinde bağlayıcı peptidler ayrıldıktan sonra dönüşerek aktive olduğu belirtilmektedir (7). Farklı doku hücreleri tarafından sentezlenip salınan BP türleri de farklı olabilmektedir. İnsan fibroblastları BP-3,4,5'i, düz kas hücreleri BP-2,3 ve 4'ü, endometriyum, BP-1,2 ve 4'ü, meme epitel hücreleri BP- 2,3 ve 4'ü sentezleyip salgılamaya yeteneğine sahip dokulardır (12).

IGF-BP-I ve IGF-BP-2 serumda bulunan düşük molekül ağırlıklı glikozillenmemiş proteinlerdir. IGFBP-I konsantrasyonu serum insülin seviyeleri tarafından da kontrol edilir. IGFBP-I konsantrasyonları diyabetiklerde yükselirken, insülinoma görülen hastalarda düşük kalır (8,13). Serumda bulunan IGFBP-3, 45-54 kDa ağırlığındadır. IGF-I yarılanma ömrünü uzatan ve biyolojik aktivitesine etki eden IGFBP-3 serumdaki IGF-I'in % 95'ini bağlar ve salınımı GH tarafından kontrol edilir (14,15). BP-4'ün 24 kDa glikoprotein

yapısında glikozillenmiş ve glikozillenmemiş formları vardır. BP-3 ve BP-4'ün en önemli fonksiyonları, IGF'lerin reseptörlerine bağlanması için yeterli olan IGF-I ve IGF-II miktarlarını kontrol etmektir (9). BP-5 ve BP-6 yeni tanımlanan ve fonksiyonları henüz tam olarak açıklanmamış bağlayıcı proteinlerdir. BP-5'in osteoblastların yenilenmesinde önemli rolü olduğu belirtilmektedir (16).

IGF reseptörleri

IGF'ler hedef hücre membranında yerleşen reseptörlerine bağlanarak hücredeki etkilerini başlatırlar. Üç farklı tip IGF reseptörü tanımlanmıştır: İnsülin reseptörü, Tip I IGF (IGF-IR) reseptörü, Tip II IGF mannoz-6-fosfat (M6F) reseptörü (14,17). IGF-I ve IGF-II hücresel cevabına Tip I IGF reseptörünün aracılık ettiği gen çalışmalarında ortaya konmuştur. IGF'ler hipoglisemik etkilerini insülin reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir. İnsülin reseptörü insülinin biyolojik fonksiyonlarına aracılık ederken insülin reseptörünün intrauterin dönemde IGF-II'nin mitojenik aktivasyonunun bazılarında sorumlu olduğu bildirilmiştir (18).

Tip I reseptörü ve insülin reseptörü aminoasit yapıları bakımından yaklaşık % 60 benzerlik gösterir (19). Tip I reseptörü ve insülin reseptörü tirozin kinaz aktivasyonuna sahip oldukları için hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli role sahiptir ve neslin biyolojik özelliklerinden sorumludur (20). IGF-I'in tip I reseptörüne affinitesi IGF-II'den 3 kat, insülininden ise 800 kat daha fazladır (21).

IGF-II M-6-F reseptörü IGF-II'nin bağlanabileceği 300 kDa transmembran proteini içeren tek zincirli bir polipeptiddir ve IGF-II'ye affinitesi yüksektir. Bu

Tablo 1. Puberte ve yaşlılıkta serumdaki IGF sistem komponentlerindeki değişimler (16).

IGF sisteminin komponentleri	Puberte	Yaşlılık
IGF-I	Artma	Azalma
IGF-II	Artma	Azalma
IGFBP-1	Azalma	Artma
IGFBP-2	Değişim yok	Artma
IGFBP-3	Artma	Azalma
IGFBP-4	Bilinmiyor	Artma
IGFBP-5	Artma	Azalma
IGFBP-6	Bilinmiyor	Bilinmiyor

reseptör tek transmembran domaini yoluyla ekstrasitoplazmik bölgeye bağlanan kısa C terminal sitoplazmik domaine sahiptir (21). IGF-II M-6-F reseptörünün IGF sinyal üretiminde önemli rolü olmadığı düşünülmesine rağmen IGF-II M-6-F reseptörünün intrasellüler kompartmanlar arasındaki lizozomal enzimlerin taşınmasında büyük rol oynadığı bilinmektedir (22).

IGF'lerin sentez, salınım ve görevleri

IGF'ler büyüme hormonunun stimülasyonu ile karaciğerden salgılanır. Bunun yanında GH birçok dokudan IGF sentezi ve salınımını düzenleyerek hormonun otokrin ve parakrin etkilerini değiştirir (11). Kan IGF konsantrasyonu 300-600 ng/ml'dir. Bu mekanizma GH tarafından uyarılır, GH reseptörlerinin aktive olması IGF-I sentezini ve salınımını artırır. Hipofizektomi yapılan hayvanlarda dolaşımdaki GH elimine edilerek IGF-I'in dolaşımdaki seviyesinin anlamlı bir şekilde azaldığı gözlenmiştir (23,24). IGF-I seviyesi büyüme hormonuna bağımlı olduğu için yaş ile değişir. IGF-I seviyesi bebeklik ve çocukluk döneminde düşük, pubertede yüksektir (13) ve yaşla birlikte azalır (25).

IGF'lerin insülin benzeri metabolik etkileri vardır. İskelet ve kas dokusunda proteolizi inhibe ederek, protein sentezinde ve büyüme hormonunun metabolik etkilerinde mediatör olarak rol alırlar (10,26). IGF'ler miyoblast, osteoblast, oligodentrosit ve adipositler gibi hücrelerin farklılaşmasının kuvvetli stimülatörleridir (9,27). Lipoliz inhibisyonunu, yağ dokusunda glikoz oksidasyonunu, diyafram ve kalp kasına glikoz ve aminoasit transportunu, kollajen ve protooglikan sentezini artırır. Kalsiyum, magnezyum ve potasyum homeostazında pozitif etkiye sahiptirler (6). Aynı zamanda IGF-I ve IGF-II'nin lenfosit üretimi ve fonksiyonlarını stimüle ederek immün sistem üzerinde etkili rol oynadığı bilinmektedir (15).

IGF'lerin dolaşım düzeylerinin kontrolü

IGF-I'in serum seviyelerindeki değişimin en önemli belirleyicisi besin alımıdır. IGF-I'in serum seviyelerinde kısa süreli ani değişim yoktur ve seviyeler oldukça stabildir (9). Besin alımı değişimlerine IGF-I, IGF-II'ye göre daha duyarlıdır. Serum IGF-I seviyelerini korumak için günde en az 1500 kcal alınmalıdır. Günde 800 kcal'den daha az

besin alımında GH'a cevap verilemez (10). Genç sıçanların aç kalması durumunda karaciğer GH reseptör sayısında % 50 azalma tespit edilmiştir. IGF-I malnutrisyonun iyi bir göstergesidir. Sosyoekonomik düzeyleri düşük ve yüksek olan pubertal dönemdeki çocuklarda yapılan ölçümlerde serum IGF-I seviyesinin alt sosyoekonomik düzeydeki çocuklarda daha düşük olduğu ve bunun yetersiz protein alımıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (10). Serum IGF-I seviyelerindeki değişiklikler pozitif azot dengesinin korunmasıyla korelasyon gösterir. Kalori alımının kısıtlanması durumunda protein desteğinin sürdürülmesi IGF-I'nin anabolik cevabıyla sonuçlanır. Bundan dolayı, yeterli oranda protein desteği için IGF-I seviyesi önemli bir belirleyici olabilir (2).

Kronik çinko yetersizliğinde karaciğer IGF-I sentezinde azalma, IGF-I serum seviyelerinde düşme ve büyümede gecikme görülür. Çinko reseptör seviyelerinde rol oynar. Çinko ilavesiyle IGF-I reseptör sayısında artış gözlenmiştir (19).

Plazma IGF-I seviyesinin artışının büyüme hormonu stimülasyonu neticesinde transkripsiyon artışından kaynaklandığı düşünülmektedir ve hipofizektomili hayvanlarda hepatik IGF-I mRNA düzeylerinin belirgin oranda azaldığı tespit edilmiştir (21). Büyüme hormonunun pulsatil salınımına karşın, serum IGF-I düzeyi daha stabildir. GH kanda plazma proteinlerine ancak zayıf olarak bağlanır. Bu yüzden kandan dokuya hızla geçer ve kandaki yarılanma süresi 20 dakikadan daha kısadır. Aksine IGF-I taşıyıcı proteinlere daha sıkı bağlanır ve yarı ömrü yaklaşık 20 saattir. IGF-I, büyüme hormonunun etkilerini önemli oranda uzatabilir. GH'nin etkilerini IGF üzerinden gerçekleştirmesine bir kanıt da Afrika pigmelerinde GH seviyesinin normal, IGF seviyesinin düşük olmasıdır (10).

IGF-I'nin hücre iletiminde ve miyojenezisdeki rolü

İskelet kas formasyonunda büyüme faktörlerinin etkili olduğu kesindir. Çeşitli büyüme faktörleri içinde sadece IGF kasa özel proteinleri içerir. IGF-I'nin hücresel etkisi IGF-I reseptör (IGF-IR) tarafından düzenlenir. IRS-1 sinyali IGF'lerin myojenik aktivasyonunda önemlidir. IRS-1 ve IGF-I geninin çıkarılması sonrasında farelerde normal organ (kalp ve böbrek) gelişimi sürdürülürken,

gastrokinemius kasının normal gelişiminin yetersiz olduğu gösterilmiştir (28). IGF-IR kas üzerinde iki farklı etki mekanizması yaratır; bunlardan ilki mitojen aktiviteli protein kinaz (MAPK) diğeri ise fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) aktivasyonudur. MAPK aktivasyonu özellikle mitojenez için çok önemlidir. MAPK aktivasyonunun bloke edildiği çalışmalarda IGF-I ve IGF-II cevabı olan miyoblast proliferasyonunun önlediği görülmüştür (27). PI3K aktivasyonu IGF-I'nin iskelet kaslarında 3 önemli etkisine aracılık eder;

1- Miyotüblere miyoblastların füzyonu

2- Protein ve glikoz alımına anabolik etki

3- Programlanmış hücre ölümü ve apoptozise direnç (29,30).

IGF-I'nin kemik dokusu üzerine etkisi

Birçok endokrinolojik faktör kemik kütlesi ve kemik düzenlenmesi açısından önemlidir. Kemik kütlesi üzerinde birçok hormonun rolü olmasına karşın IGF-I kemik formasyonu açısından önemli bir yere sahiptir (2). IGF-I iskelet gelişimini doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla etkiler. IGF-I ve IGF-I reseptörlerinin sıçan osteoblast hücrelerinde üretildiği gösterilmiştir (2). IGF-I'nin invivo infüzyonu tibial ve kortikal kemiklerin uzunlamasına gelişimini artırmıştır (31). IGF-I kemik hücresinin proliferasyonunu, farklılaşmasını, DNA sentezini, kollajen ve nonkollajen proteinlerin sentezini artırır. IGF-I epifiz plağında kondrositlerin oluşumunu stimüle ederek kemiğin uzunlamasına gelişimini sağlar (5). IGF-I'nin sentezi sadece GH tarafından düzenlenmez, östrojen, parathormon, tiroid hormonu, epidermal büyüme faktörü de IGF-I sentezinde rol oynar (5). IGF-I bu hormonların kemik üzerindeki metabolik etkilerinde mediatör rol oynar. IGF-I serum seviyesinin ve IGFBP-3 miktarının osteoporoz ile azaldığı gözlenmiştir (32).

Kemik düzenlenmesinin en önemli belirleyicilerinden biri kemik mineral yoğunluğudur (KMY). KMY puberte sırasında çok hızlı bir şekilde artar. Bunun nedeni bu dönemde artan cinsiyet hormonlarıdır (33). IGF-I geninin fonksiyonu azaltılan farelerde puberte kaynaklı KMY artışının yetersiz olduğu belirlenmiştir. IGF-I tedavisi uygulanan kadınlarda prokollajen peptid, osteokalsin ve c-telepeptid seviyesinin arttığı, in vitro

çalışmalarda kemik iliği kültür hücrelerinde IGF-I desteği ile osteoklast hücrelerinin formasyonunun arttığı gösterilmiştir (34). Pubertal büyüme fazında IGF-I serum seviyesinde % 60 azalma gösteren farelerde IGF-I desteği ile KMY'da artışlar kaydedilmiştir (33). Pık KMY ile IGF-I serum seviyesi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilirken (35,36), düşük IGF-I seviyesinin KMY'daki azalmanın iyi bir belirleyicisi olabileceği düşünülmektedir.

Egzersizde IGF-I cevabı

Direnç egzersizi miyofibrilin etrafını çevreleyen ekstrasellüler matriksin yapısını değiştirir. Ekstrasellüler matriks, glikoproteinler, kollajen, laminin, heparin sülfat, proteoglikan gibi hücre büyümesinde önemli rol oynayan birçok molekülü içerir. Ekstrasellüler matriks ayrıca IGF-I'in depolanmasında ve salgılanmasında görev alır (37). Egzersiz IGF-I'in serbestlenmesini artıran mekanik bir yük oluşturur. Direnç egzersizleri öncelikle kas hasarları yaratır. Bu hasarlar tek bir kas lifinden sarkolemma, basal lamina ve bağ dokusu yırtıklarına kadar uzanabilir. Bu kas travmaları büyüme faktörlerinin serbestlenmesini artırarak kas hipertrofisine yol açar (37). Ekzentrik kasılmaların daha fazla kas travmalarına neden olduğu bilinmektedir. Kas IGF-I seviyesinin ekzentrik kasılma egzersizleri sonucunda anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir (38).

Kuvvet antrenmanına kas uyumunu artırmak amacıyla dolaşım IGF seviyesi doğrudan IGF infüzyonu veya GH infüzyonu yoluyla artırıldığında IGF infüzyonunun kas hipertrofisine ya da kuvvet antrenmanına verilen cevaba hiçbir katkısının olmadığı ile ilişkili çalışmalar mevcuttur (3,39). Bu kanıtlar mekanik yükün gerekli olduğunu işaret etmektedir. Bazı hayvan çalışmalarında IGF'lerin dolaşımdaki seviyelerinin artırılmasının bazı kasların ağırlığında artışı içeren somatik bir gelişmeye neden olduğu gösterilmiştir (39). Direnç antrenmanı ve IGF-I ilişkisi daha çok yaşa bağlı olarak çalışılmış ve yaşlı insanlarda yapılan kuvvet çalışmalarının bazılarında IGF-I serum seviyelerinde artış bulunmazken bazılarında artışlar gözlenmiştir (40). IGF-I dolaşım seviyesindeki değişimler deney dizaynı, beslenme, yaş gibi birçok faktörden etkilendiği için direnç egzersizinin veya

antrenmanının neden olduğu değişimlerin ortaya konulması güçleşmektedir.

Kas hipertrofisinde IGF-I'in rolü

Kas miyofibril alanının artması hipertrofi olarak tanımlanır. Miyofibril sayısı artarken çekirdek sayısı da artar. Bunun nedeni miyofibril çapı ile miyonuklei sayısı arasında sürdürülmesi gereken bir oranın varlığıdır. Satellit (uydu) hücreler kas prekürsörleridir ve kas gelişimi için gerekli olan çekirdek havuzunu oluştururlar. Normal büyüme boyunca miyofibrillerin basal laminası ve sarkolemması arasında yerleşen ve postnatal miyojenik hücreler olan satellit hücreler proliferasyon ve farklılaşma uyarılınca kadar inaktif durumda kalır. Bu hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve miyofibrillere füzyonu sonucunda çekirdek sayısında artış meydana gelir. Bu mekanizma kas hipertrofisine yol açan temel süreçtir (29,36).

IGF-I'in hipertrofi cevabının mekanizması satellit hücrelerin aktivasyonudur (12,41). Satellit hücrelerden oluşan çekirdekler uzun süre bölünme yeteneğine sahip değildir fakat kasa özel proteinleri üretebilirler. Bu proteinler kasın miyofibril alanını arttıran proteinlerdir (36,42). İn vitro çalışmalar (43) IGF-I'in eklenmesi ile miyojenik ve anabolik etkilerin uyarıldığını göstermiştir. Barton-Davis ve ark (44) gamma radyasyon uygulama yöntemiyle satellit hücre yenilenme kapasitesine zarar verilen sıçanlarda IGF-I tedavisinin etkili olduğunu belirtmişlerdir. Sinerjik kasları cerrahi yöntemlerle çıkarılan hipofizektomi yapılan ve yapılmayan sıçanlarda uygulanan aşırı yükün plantaris kütlelerini ve kas miyofibril alanını artırdığı gözlenmiştir. Hipofizektomili sıçanlarda kas IGF-I peptid seviyesi daha geç zirve yaparken daha fazla artış göstermiştir. IGF-I üretimindeki bu artış kas DNA'sındaki artışla paralel şekilde ve kas protein artışından önce meydana gelmiştir. Bu kanıtlar IGF-I'in otokrin ve parakrin sinyalleri etkileyerek miyofibrillerde protein üretimini artırdığını ve uydu hücrelerin çoğalmasını uyardığını hipoteze etmeyi sağlamıştır. Bu mekanizma GH'dan bağımsız olarak işlemektedir. IGF-I'in lokal infüzyonunun kas DNA'sı, kas protein oranı ve hipertrofisine sistemik olarak etkili olmadığı fakat uygulanan kasta DNA oranını, protein içeriğini ve kas kütlelerini artırdığı bildirilmiştir (39). Bu bulgu

IGF-I'in sistemik olarak etkili olması için mekanik bir yükün mü olması gerektiği sorusunu akla getirmektedir. İskelet kasında tanımlanan iki ayrı IGF-I formundan mekanik yüke duyarlı olan mekanik büyüme faktörünün (MGF) miyofibriler hipertrofiyi otokrin ve parakrin mekanizmayla uyardığı bilinmektedir. IGF-I serum seviyesinin GH veya IGF-I'in doğrudan desteğiyle artırılmasının miyofibriler hipertrofiyi mekanik yükün olmadığı şartlarda uyarmadığı (25), transgenik farelerde ise IGF-I artışının (47 kat artış) kas hipertrofisine yol açtığı, ancak diğer dokuları etkilemediği bildirilmiştir (42). Tersine hipofizektomi modeli kullanılarak yapılan çalışmalarda GH desteği inhibe edilmesine rağmen mekanik yüke bağlı olarak kas hipertrofisi, satellit hücre aktivasyonunun arttığı bildirilmiştir (3,25). Bununla birlikte direnç egzersizlerinde uygulanan kasılma türünün IGF-I salınımına etkisi önemlidir. İnsanlarda ekzentrik kasılmadan sonra vastus lateralis kasında IGF-I mRNA'nın % 62, IGFBP-4'ün ise % 57 arttığı, konsantrik kasılma sonrasında değişmediği gösterilerek ekzentrik kasılma sonucu oluşan kas hasarının bu uyarının artışında rolü olduğu vurgulanmıştır (45).

Yaşlılıkta IGF-I'in anabolik etkisi

Yaşlanmayla birlikte yağ dokusunun artışı ve yağsız kütle azalması söz konusudur. GH IGF-I eksenindeki bozulma yaşlılıktaki sarkopeniye neden olur. Sıçanlarda IGF-IR sayısının bebeklik ve genç yetişkinlik döneminde % 80 düştüğü, yaşlılık boyunca ise % 10-60 azaldığı belirtilmiştir (46,47). Bununla birlikte IGF-IR mRNA seviyesinin yaşla azalmadığı bilinmektedir (46). IGF-IR miktarındaki azalmayla birlikte IGF-I'in protein sentezini stimüle etme yeteneği yaşlı ve yetişkin sıçanlarda kaybolur.

Beş ve 24 aylık farelerde intraperitoneal IGF-I infüzyonu sonrasında yaşın plazma glikoz, insülin ve total IGF-I seviyesi üzerinde etkili olmadığı, fakat IRS-I proteininin yaşlanmayla birlikte % 33 azaldığı gözlenmiştir. IRS-I fosforilasyonu gençlerde % 104, yaşlılarda % 89 artmıştır. Bu bulgular yaşlılarda IGF-I sinyalinin baskılanmadığını, fakat gençlerden daha düşük bir seviyede olduğunu göstermektedir (40). IGF-I kaynaklı kas hücresine glikoz alımı yaşlanmayla birlikte artan insülin direncine bağlı olarak kısıtlanır. GH sekresyonu 30 yaşından sonra azalmaya başlar ve buna bağlı olarak plazma IGF-I

seviyesi yaşlanmayla birlikte en az % 50 azalır (48). IGF-I'in yaşla birlikte azalmasının fonksiyonel sonucu kesin olarak bilinmese de, düşük IGF-I seviyesinin daha düşük kas gücü ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (1). Yaşlılıkta kemik formasyonu ve osteoporozun gelişiminde IGF-I'in önemli olduğu bilinmektedir. Haden ve ark (49) premenopozal ve postmenopozal kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada kemik mineral yoğunluğu ve IGF-I seviyesinin yaşla azaldığını bulmuşlardır. Yaşlanmayla birlikte hücrel sinyallerde azalmalar meydana gelir. Klorid kanal (Gcl) izoformunun yaşla birlikte azalması (kayması) klorid membran iletiminde bozulmalar oluşturur ve hızlı kas liflerinin kasılabilirliğini azaltır. Yaşlı sıçanlarda GH ve IGF-I'in invitro desteği ile kas kloridinin arttığı, klorid kanalının sensivitesinin düzeldiği, Gcl izoformunun yetişkinlerde geri kaymasına neden olduğu bildirilmiştir (50).

Sonuç olarak, IGF-I'in büyüme sürecinde, bütün dokular üzerinde etkili olduğu bilinmekle beraber, son yıllarda GH'dan bağımsız şekilde mekanik yüke duyarlı olan satellit hücre aktivasyonunu artırdığı, böylece kas hipertrofisine neden olduğu görüşü kabul görmektedir. Egzersiz; özellikle mekanik yüklenme içeren direnç çalışmaları IGF-I aktivasyonunda çok etkili bir uyarıcıdır. Bundan dolayı yaşlılık, sakatlık gibi kas kayıplarının görüldüğü durumların önlenmesinde egzersiz-IGF-I ilişkisi etkin rol oynamaktadır.

Kaynaklar

1. Cappola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS, Volpato S, Fried LP. Association of IGF-I Levels with Muscle Strength and Mobility in older Women. *J Clin Endoc Metab* 2001;86:4139-46.
2. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633-40.
3. Owino V, Yang SY, Goldspink G. Age-related loss of skeletal muscle function and inability to express the autocrine form of insulin-like growth factor-I(MGF) in response to mechanical overload. *FEBS Letters* 2001;505:259-63.
4. Wang HS, Chard. TIGFs ve IGF-binding proteins in the regulation of human ovarian and endometrial function. *J Endoc.* 1999;161:1-13.
5. Miyao M, Hosoi T, Inoue S, Hoshino S, Ouchi Y. Polymorphism of Insulin-like Growth Factor I Gene and Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int* 1998;63:306-11.
6. Whitler RJ, Meikle AW, Watts NB. Pituitary function. In "Tietz fundamentals of clinical chemistry" 4th ed, Burtis CA, Ashwood ER(ed), WB saunders Company, Philadelphia.1996;626-39.

7. Gluckman PD, Breier BH, Davis SR. Physiology of somatotrophic axis with particular reference to the ruminant. *J Dairy Sci* 1987; 70:442-66.
8. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu J, Butler A. The Somatomedin Hypothesis: 2001. *Endoc Rev* 2001;22:53-74.
9. Clemmons DR. Peptide growth factors in "Joslin's Diabetes Mellitus" Ed by Kahn CR, Gordon, CW, 13th Ed, 1994;177-92, A Waverly Company, Philadelphia.
10. Beaune B, Blone S, Fellmann N, Bedu M, Coudert J. Serum insulinlike growth factor-I and physical performance in prepubertal Bolivian girls of a high and low socio-economic status. *Eur J Appl Physiol* 1997;76:98-102.
11. Khan AS, Sane DC, Wannenburg T, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and aging cardiovascular system. *Cardiovascular Res* 2002;54:25-35.
12. Adams GR, Haddad F. The relationships among IGF-I, DNA content, and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* 1996;81:2509-16.
13. Cheo P, Ocran I, Fielder PJ, Neely EK, Gargosky SE, Deal CI. Insulin like growth factors (IGF): Implications of aging. *Psycho neuroendocrinology* 1992;17:335-42.
14. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factor and their binding proteins, biological actions. *Endocrine Rev* 1995;16:3-34.
15. Clark R. The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-I:stimulators of lymphopoieses and immune function. *Endoc Rev* 1997;18:157-79.
16. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: Regulation and functions. *Endoc Rev* 1997;18:801-31.
17. Nissley P, Lopaczynski W. Insulin-like growth factor receptors. *Growth Factors* 1991;5:29-43.
18. Louvi A, Acilci D, Efstratiadis A. Growth-promoting interaction embryonic development. *Dev Biol* 1997;189:33-48.
19. Mauras N, Martinez V, Rini A, Aguirre JG. Recombinant human insulin-like growth factor significant anabolic effects in adults with growth hormone receptor deficiency: Studies on protein, glucose, and lipid metabolism. *J Clin Endoc Metab* 2000;85:3036-47.
20. Philippou A, Halapas A, Maridaki M, Koutsilieris M. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in skeletal muscle regeneration and hypertrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:208-18.
21. Devi GR, Byrd JC, Slentz DH, MacDonald RG. An Insulin-like growth factor-II (IGF-II) affinity-enhancing domain localized within extracytoplasmic repeat 13 of the IGF-II/mannose -6 -phosphate receptor. *Mol Endoc* 1998;12:1661-72.
22. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73-82.
23. DeVol DL, Rotwein P, Lewis Sadow J, Novakofski J, Bechtel BJ. Activation of insulinlike growth factor gene expression during work- induced skeletal muscle growth. *Am J Physiol* 1990;259:89-95.
24. Fan JP, Molina PE, Gelato MC, Lang CH. Differential tissue regulation of insulinlike growth factor-I content and binding proteins after endotoxin. *Endocrinology* 1994;134:1685-92.
25. Allen DL, Monke SR, Talmadge RJ, Roy RR, Edgerton VR. Plasticity of myonuclear number in hypertrophied mammalian skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol* 1995;78:1969-76.
26. Siddle K, Soos MA, Field CE, Nave BT. Hybrid and atypical insulin/insulin-like growth factor I receptors. *Hor Res* 1994;41:56-65.
27. Coolican SA, Samuel DS, Ewton DZ, Mcwade FJ, Florini JR. The mitogenic and myogenic actions of insulin-like growth factors utilize distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 1997;272:6653-62.
28. Pete G, Fuller CR, Oldham JM, Simith DR, E'Ercole AJ, Kahn CR, et al. Postnatal growth responses to insulin-like growth factor-I in insulin receptor substrate-1-deficient mice. *Endocrinology* 1999;140:5478-87.
29. Singleton JR, Feldman EL. Insuline-like growth factor-I in muscle metabolism and myotherapies. *Neurobiol Disease* 2001;8:541-54.
30. Adi S, Cheng ZQ, Shang PL, Wu NY, Mellon SH, Rosental SM. Opposing early inhibitory and late stimulatory effects of insulin-like growth factor-I on myogenin gene transcription. *J Cell Biochem.* 2000;78:617-26.
31. Tobias JH, Chow JW, Chambers TJ. Opposite effects of cortical bone in adult female rats. *Endocrinology* 1992;131:2387- 92.
32. Wuster C, Blum WF, Schlemilch S, Ranke MB, Ziegler R. Decreased serum levels of insulin-like growth factors and IGF binding protein 3 in osteoporosis. *J Intern Med* 1993;234:249-55.
33. Stabnov L, Kasukawa Y, Guo R, Amaar Y, Wergwdal JE, Baylink DJ, et al. Effect of insulin-like growth factor-I (IGF-I) plus alendronate on bone density during puberty in IGF-I-deficient MIDI mice. *Bone* 2002;30:909-16.
34. Rosen CJ, Dimai HP, Vereault D, Donahue LR, Beamer WG, Farley J, et al. Circulating and skeletal Insulin-like growth factor I (IGF-I) Concentrations in two inbred strains of mice with different bone mineral densities. *Bone* 1997;21:217-23.
35. Libanati C, Baydlink DJ, Lois-Wenzel E, Srinivasan N, Mohan S. Studies on the potential mediators of skeletal changes occurring during puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2807-14.
36. Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F, McMahon D, Chan F, Shane E, et al. Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endoc Metab* 1997;82:9.
37. Vierck J, O'Reilly B, Hossner K, Antonio J, Byrne K, Bucci L, et al. Satellite cell regulation following myotrauma caused by resistance exercise. *Cell Biol Intern* 2000;24:263-72.
38. Bamman MM, Shipp JS, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, et al. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;280:383-90.
39. Adams GR, McCue SA. Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats. *J Appl Physiol* 1998;84:1716-22.
40. Parkhouse WS. Effect of aging on hepatic IGF-I signaling. *Mechanism Aging Dev* 2002;123:603-12.

41. Barton ER. The ABCs of IGF-I isoforms: Impact on muscle hypertrophy and implications for repair. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31:791-7.
42. Coleman ME, DeMayo F, Yin KC, Lee HM, Geske R, Montgomery C, 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;270:12109-116.
43. Florini JR, Ewton DZ, Coolican SA. Growth hormone and insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endoc Rev* 1996;17:481-517.
44. Barton-Davis ER, Shoturma DI, Sweeney HL. Contribution of satellite cell to IGF-I induced hypertrophy of skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1999;167:301-5.
45. Bamman MM, Shipp JR, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, et al. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:383-90.
46. Dardevet D, Sornet C, Attaix D, Baracos VE, Grizard J. Insulin-like growth factor I and insulin resistance in skeletal muscle of adult and old rats. *Endocrinology* 1994;137:1475-84.
47. Goldspink G. Loss of muscle strength during aging studied at the gene level. *Rejuvenation Res* 2007;10:397-405.
48. Kostka T, Arsac L, Patricot MC, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. Leg extensor power and dehydroepiandrosterone sulfate, insulin-like growth factor-I and testosterone in healthy active elderly people. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:83-90.
49. Haden ST, Glowacki J, Hurwitz S, Rosen C, LeBoff MS. Effect of age on serum dehydroepiandrosterone sulphate, IGF-I, and IL-6 levels in women. *Calcif Tissue Int* 2000;66:414-8.
50. De Luca A, Pierno S, Cocchi D, Conte Camerino D. Effects of chronic growth hormone treatment in aged rats on the biophysical and pharmacological properties of skeletal muscle chloride channels. *Br J Pharmacol* 1997;121:369-74.