

Die Rolle von IGF-1 beim Muskelwachstum und die Möglichkeiten des Missbrauchs bei Sportlern

G. R. Adams, Br J Sports Med 343 (2000) 412-413

Der Skelettmuskel ist von Natur aus ein plastisches Gewebe. Es gibt berechnete Anzeichen dafür, anzunehmen, dass der Muskel sich sowohl in der Quantität wie auch der Qualität ständig an veränderte funktionelle Anforderungen anpasst, die von Art und Umfang der körperlichen Aktivität, die von einem Individuum routinemäßig ausgeübt wird, abhängen. Der aktuelle Wissensstand legt nahe, dass beim Erwachsenen belastungsbedingte Adaptationen über mechanosensitive Mechanismen übertragen werden, die im Gewebe selber lokalisiert sind und eine Reihe von Wachstumsfaktoren und -hormonen umfassen. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang das Wachstumshormon (GH) / insulin-like growth factor-1 (IGF-1) System. Im Zusammenhang mit der Homöostase des Skelettmuskels scheint IGF-1 die meisten der wachstumsfördernden Effekte des zirkulierenden Wachstumshormons zu übertragen. Zusätzlich scheint IGF-1 auch unabhängig vom Wachstumshormon in auto. bzw. parakriner Weise auf das Muskelgewebe direkt einzuwirken (1).

Kaum sind die Mechanismen, die die Adaptation des Muskels bewirken, in der wissenschaftlichen Literatur dargelegt, besteht schon die Verlockung für den Einzelnen dieses Wissen anzuwenden, um die Muskelmasse und damit die Funktionsfähigkeit künstlich zu beeinflussen. In einigen Fällen hat dies zu der etwas vereinfachten Vorstellung geführt, dass exogene anabol wirkende Substanzen eingesetzt werden können, um das Wachstum des Muskels sicher und effektiv zu erhöhen. Unglücklicherweise waren die Ergebnisse in vielen Fällen wenig erfolgreich; und, ehrlich gesagt, berücksichtigen diese Versuche auch nicht unser Verständnis der integrativen Wirkungsweise physiologischer Systeme.

Die Tatsachen, die gegen diese Versuche sprechen, sind mannigfaltig. Das erste und auffälligste Problem ist, dass anabole Substanzen unweigerlich nicht spezifisch wirken. Substanzen, die das Muskelzellwachstum im Sinne einer Hypertrophie stimulieren, werden mit Sicherheit auch andere Zellen und Gewebe stimulieren – so fördert z.B. das Wachstumshormon eine Prostatahypertrophie. Weiterhin, so wie der Körper aus verschiedenen Geweben und Organen besteht, die zu einem Ganzen miteinander wirken müssen, besteht auch der Muskel aus vielen Zellen, die als eine Einheit funktionieren müssen. So muss z.B. eine Behandlung, die das Muskelzellwachstum fördert, auch mit einer Aktivierung von Fibroblasten einhergehen, um das Bindegewebe zu stärken, welches die von den Muskelzellen aufgebrachte Kraft übertragen soll. Ebenso muss gleichzeitig die mitochondriale Funktion sowie die Bildung von Kapillaren verstärkt werden. Bei Fehlen derartiger begleitender Veränderungen, kann man

die Muskelzellen zwar größer und damit stärker machen, diese neue Kraft wird aber nur dazu dienen, den Muskel selber zu zerstören.

Im Hinblick darauf, IGF-1 entweder direkt oder über das Wachstumshormon zu manipulieren, gibt es einige interessante Studien am Tiermodell. Wissenschaftler haben lange nach einer Möglichkeit gesucht, die Mechanismen zu simulieren, die beim unbelasteten Muskels zur Atrophie führen. Ein Tiermodell, das zur Untersuchung dieser Effekte dient, verwendet die „Schwanzaufhängung“ (tail suspension), bei der die Ratten so im Käfig plaziert werden, dass nur ihre Vorderfüße Kontakt zu irgendeiner Oberfläche haben. Dieses Verfahren führt zu einer Muskelatrophie, die derjenigen ähnelt, die man beim Menschen nach Weltraumflügen beobachtet. Wenn bei dieser Versuchsanordnung Wachstumshormon oder IGF-1 exogen verabreicht wurden, blieb die Masse der normalerweise gewichtstragenden Muskeln erhalten. Allerdings führten die Auswirkungen dieser Behandlung auf die anderen Körpergewebe auch zu einem Anstieg des Gesamtgewichts der Ratten. Es war, als ob das Wachstums- und Entwicklungsprogramm eines früheren Entwicklungsstadium reaktiviert worden wären. Allerdings gab es einen Unterschied. Verglichen mit den Körpergewichtsänderungen waren die Muskeln weniger „gewachsen“ (d.h. die normalisierte Muskelmasse war bei den behandelten Tieren geringer als bei den Unbehandelten) Das Endresultat dieses Verlaufs war, dass die mit GF behandelten Tiere weniger an die normale Aktivität adaptierten als die Ratten, die überhaupt keine Behandlung erhielten.

Beim Menschen hatten Versuche, die Muskelmasse mittels IGF-1 zu erhöhen, weniger dramatische Auswirkungen. In Studien, die sich mit der Bekämpfung des Muskelverlustes im Alter beschäftigten, war die allgemeine Auswirkung eines experimentell erhöhten IGF-1-Spiegels gering (9, 10, 11). So gelang es beispielsweise in einer Untersuchung die Menge des zirkulierenden IGF-1 zu verdoppeln, es fand sich aber weder eine Auswirkung auf die Eiweißsynthese des Muskels noch nahm die Kraft zu (11). Zusätzlich zu diesen enttäuschenden Ergebnissen ist die Gabe von IGF-1 bei gesunden Menschen (d.h. normalen GH-Spiegeln) mit mehreren Nebenwirkungen verbunden wie

- 1) mäßiger bis schwerer Hypoglykämie (die Wirkung ist eben letztendlich „Insulin-ähnlich“) (6)
- 2) erniedrigter Sekretion von Wachstumshormon (4,8)
- 3) einem Shift in der Energiebereitstellung vom Fett- zum Kohlenhydratstoffwechsel (8)
- 4) allgemeiner Störung des Insulin/Glukagon-Regelkreises (8, 6)

Das Ergebnis einer Erhöhung des IGF-1 Spiegels erweist sich als immer komplexer, weil man mittlerweile weiß, dass die biologische Aktivität des IGF-1 im Körper wesentlich von der Gruppe der IGF bindenden Proteine beeinflusst wird (3). So lassen z.B. aktuelle Untersuchungen zu den Auswirkungen von Hypoxie auf das Wachstum der Ratte vermuten, dass die Ergebnisse von IGFBP-3 enger mit dem allgemeinen Wachstum korrelieren als das IGF-1 selber (7).

Ein weiterer beunruhigender Aspekt des IGF-1 tritt in den letzten Jahren immer stärker in den Vordergrund. Zusätzlich zu einem direkten anabolen Effekt auf den Skelettmuskel – z.B. eine verstärkte Eiweißsynthese – fördert IGF-1 offenbar auch die Proliferation und Differenzierung von Muskelstammzellen (Satellitenzellen). In Tierstudien wurde deutlich, dass dieser Prozess vermutlich einer Muskelhypertrophie vorausgehen muss. Diese mitogene Wirkung des IGF-1 sollte als Warnung für diejenigen dienen, die IGF anwenden wollen, um ihren anabolen Zustand zu verbessern. Weiterhin gibt es zunehmend Beweise für eine mögliche Beteiligung des IGF auch an der Zelltransformation (2). Speziell erhöhte IGF-1 Spiegel zeigten eine Verbindung zu Prostata-, kolorektalem und Lungenkrebs (5).

Im Licht dieser großen Zahl möglicher negativer Wirkungen, angefangen von einer Störung des Insulinregelkreises bis zur Kanzerogenität, scheint es, dass die exogene Gabe von IGF-1 nicht gerade zu den verlockendsten Möglichkeiten zählt, die Muskelmasse bzw. -funktion zu verbessern. Unbestritten aber ist, dass die therapeutische Anwendung dieser potenten Wachstumsfaktoren gezieltere Untersuchungen erfordert, um die Mechanismen aufzudecken, über die diese Mediatoren akut das Wachstum im Zusammenhang mit dem gesamten Organismus beeinflussen.

Literatur

1. *Adams GR*: The role of IGF-I in the regulation of skeletal muscle adaptation, in: Exercise and Sport Science Reviews. J.R. Holloszy, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1998, v26, 31-60.
2. *Baserga R*: The IGF-I Receptor in Cancer Research. *Exp. Cell Res.* 253 (1999) 1-6.
3. *Baxter RC*: Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am. J. Physiol.* 278 (2000) E967-E976.

4. *Carroll PV, Umpleby M, Alexander EL, Egel VA, Callison KV, Sönksen PH, Russell-Jones DL*: Recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF-I) therapy in adults with type 1 diabetes mellitus: effects on IGFs, IGF-binding proteins, glucose levels and insulin treatment. *Clin. Endocrinol.* 49 (1998) 739-746.
5. *Grimberg A, Cohen P*: Role of Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins in Growth Control and Carcinogenesis. *J. Cell. Physiol.* 183 (2000) 1-9.
6. *Jenkins PJ*: Growth hormone and exercise. *Clin. Endocrinol.* 50 (1999) 683-689.
7. *Moromisato DY, Moromisato MY, Brasel JA, Cooper DM*: Effect of growth hormone therapy in mitigating hypoxia-induced and food restriction-induced growth retardation in the newborn rat. *Critical Care Medicine* 27 (1999) 10, 2234-2238.
8. *Sherwin R.S., Borg WP, Boulware SD*: Metabolic effects of insulin like growth factor-1 in normal humans. *Horm. Res.* 41 (1995) S2, 97-102.
9. *Taaffe D.R., Jin IH, Vu TH, Hoffman AR, Marcus R.*: Lack of effect of recombinant human growth hormone (GH) on muscle morphology and GH-insulin-like growth factor expression. *J. Clin. Endocrin. Met.* 81 (1996) 421-425.
10. *Taaffe D.R., Pruitt L, Reim J, Hintz RL, Butterfield G, Hoffman AR, Marcus R*: Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 79 (1994) 1361-1366.
11. *Yarasheski K.E., Zachwieja JJ, Campbell JA, Bier DM*: Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *Am. J. Physiol.* 268 (1995) E268-E276.

Gregory R. Adams, Ph.D.
University of California, Irvine
Physiology & Biophysics
308-C Medical Sciences 1
Irvine, CA, 92697-4560
e-mail; gradams@uci.edu

Übersetzung des Leitartikels *Greg R. Adams*: Insulin-like growth factor in muscle growth and its potential abuse by athletes. *Br J Sportsmed* 343, (2000) 412-413. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Verfassers sowie des Herausgebers des *Br J Sportsmed*.

Übersetzung: U. Künstlinger