

U. PORTO



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

HIPERTROFIA MUSCULAR E NUTRIÇÃO

MUSCLE HYPERTROPHY AND NUTRITION

Bruna Moreira

Orientada por: Prof. Doutor Vitor Hugo Teixeira

Co-orientada por: Dr.^a Carla Gondar

Monografia

Porto, 2010

Dedicatória

...à minha avó materna

...aos meus pais, irmãos e tio

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Vitor Hugo, pela orientação, apoio e disponibilidade prestados desde a escolha do tema até às sugestões finais.

À Dr.^a Carla Gondar, pelo acompanhamento sempre atento e interessado e pelo apoio em todos os momentos.

Aos meus pais, por acreditarem sempre.

Ao ABC, por me terem recebido como estagiária.

À Lisa, pelos desabafos, conversas e situações partilhadas.

Ao Márcio, pelo apoio em todos os momentos.

Aos meus irmãos, cunhada, tios e Joaninha, pelo apoio e solidariedade demonstrados sempre.

À Ju, porque mesmo longe, a sua ajuda foi fundamental.

ÍNDICE

Dedicatória	I
Agradecimentos	II
Lista de Abreviaturas	IV
Resumo	V
Abstract	VI
Introdução	1
Fisiologia do Crescimento Muscular	2
Regulação da Proliferação e Diferenciação das Células Satélite e da Síntese Proteica	3
Exercício Físico e Nutrientes na expressão dos Reguladores da Hipertrofia ..	8
A Alimentação e Exercício – aliados para o Crescimento Muscular	12
Exercício de resistência / força versus Exercício de endurance	12
Macronutrientes	15
Timing da ingestão	23
Conclusões	25
Referências Bibliográficas	28

LISTA DE ABREVIATURAS

a.a. - Aminoácidos

AACR – Aminoácidos de cadeia ramificada

Et al. – E colaboradores

eIF4A – Factor de iniciação eucariótico 4A

eIF4E – Factor de iniciação eucariótico 4E

eIF4F – Factor de iniciação eucariótico 4F

eIF4G – Factor de iniciação eucariótico 4G

FGF – Factor de crescimento dos fibroblastos

HC – Hidratos de carbono

HGF – Factor de crescimento do hepatócito

IGF1 – Factor de crescimento semelhante à insulina

MAPK – Cínase do MAP

MGF – Factor de crescimento mecânico

mTOR – Mammalian target of rapamicin

PI3K – Cínase do fosfatidilinositol 3-OH

RM – Repetição máxima

4EBP – Proteína de ligação ao factor eIF4E

RESUMO

A hipertrofia muscular é o processo através do qual se dá o aumento da massa muscular.

O exercício de resistência é considerado um estímulo eficaz para a ocorrência da hipertrofia muscular. No entanto, tal não é suficiente para a promoção da deposição proteica no músculo, sendo essencial a interação do exercício com a adequada ingestão alimentar.

Apesar da tão badalada necessidade da ingestão proteica, factores como a ingestão energética ou o *timing* de ingestão têm-se mostrado tão ou mais importantes neste campo.

A intervenção do nutricionista no mundo do desporto é preponderante para o alcance da composição corporal ideal sem prejuízo para a saúde.

PALAVRAS – CHAVE: Hipertrofia; Crescimento muscular

ABSTRACT

Muscle hypertrophy is the mechanism through which the increase of muscle mass can be obtained.

Resistance exercise has been seen as an effective stimulus for muscle hypertrophy. However, it is not enough promoting muscle protein deposition, so the interaction of exercise and food intake is essential.

Despite the much-hyped need for protein intake, factors such as energy intake or the intake timing have been shown to be as or more important in this field.

The intervention of the nutritionist in the sport's world is leading to the achievement of ideal body composition without detriment to health.

KEY WORDS – Hypertrophy; Muscle growth

INTRODUÇÃO

Cada vez mais se observa a importância dada à composição corporal no mundo do desporto, sendo o aumento da massa muscular o alvo mais ambicionado neste campo. Tal é notado dada a quantidade de informação disponível nos *media* acerca deste assunto, assim como a variada oferta de produtos destinados ao aumento da massa muscular.

A massa proteica do músculo esquelético mantém-se inalterada durante longos períodos de tempo na grande maioria das pessoas que se alimentam regularmente e que não praticam exercício[1]. Esta manutenção da massa músculo-esquelética ao é devida ao equilíbrio entre o acréscimo e a perda de proteínas musculares (balanço proteico)[2].

A actividade física, particularmente o exercício de resistência, constitui um estímulo poderoso na promoção do anabolismo proteico, no entanto, a deposição proteica ocorrerá apenas se a taxa de síntese proteica exceder a taxa de proteólise durante um longo período de tempo[3].

Mesmo com o estímulo anabólico resultante da actividade física, na ausência de ingestão alimentar o balanço proteico mantém-se negativo, sendo necessária a ingestão de hidratos de carbono (HC) e proteínas para alcançar um balanço energético positivo[3].

Além da quantidade de macronutrientes, a qualidade destes e o *timing* de ingestão têm sido apontados como factores determinantes no processo de aumento da massa muscular[4].

Nesta monografia será abordado o tema da hipertrofia muscular, analisando aspectos ao nível fisiológico e nutricional.

Para a prossecução destes objectivos procedeu-se à consulta, análise e interpretação de leitura seleccionada em bases de dados informáticas e em revistas científicas especializadas.

FISIOLOGIA DO CRESCIMENTO MUSCULAR

Apesar de se encontrar estudos que referem a ocorrência de hiperplasia (aumento do número de fibras musculares) no processo de aumento do tamanho da massa muscular, pelo menos em alguns animais e sob determinadas condições[5-6], é globalmente aceite que este processo é devido, essencialmente, ao aumento do tamanho da fibra muscular[5-8], quer seja pelo aumento do diâmetro ou do comprimento da fibra, conforme o número de unidades motoras que a inerva[6].

Muitos estudos referem que em simultâneo com o aumento do tamanho da fibra muscular, por aumento do número de miofibrilas contrácteis[6], é necessária a adição de novos núcleos à fibra muscular (mionúcleos)[7, 9-10], de forma a manter constante a dimensão do domínio nuclear (quantidade de sarcoplasma pelo qual cada núcleo é responsável).

As fibras musculares são células multinucleadas, permanentemente diferenciadas, incapazes de actividade mitótica[7] para produção de novos núcleos em situação de síntese proteica e crescimento muscular.

Entre o sarcolema e a lâmina basal das miofibras encontram-se células miogénicas indiferenciadas, as células satélite, consideradas uma população celular estaminal no músculo[7, 11]. Várias pesquisas demonstram um aumento da actividade destas células em simultâneo com a adição de mionúcleos nas

fibras musculares[12-13]. Noutras, os resultados de tratamentos hormonais para indução de hipertrofia sugeriram a participação das células satélite no aprovisionamento de mionúcleos[7]. Assim, diversos autores admitem que a principal fonte de mionúcleos adicionais para o processo de hipertrofia muscular são as células satélite[14]. Menos comumente, as células satélite podem-se fundir, originando novas fibras (hiperplasia).

REGULAÇÃO DA PROLIFERAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DAS CÉLULAS SATÉLITE E DA SÍNTESE PROTEICA

A necessidade de mionúcleos provenientes das células satélite implica que estas proliferem e se diferenciem.

Examinou-se [10, 14-16] o efeito de variados factores na regulação da proliferação e diferenciação das células satélite e da síntese proteica, apresentando-se de seguida aqueles mais usualmente referenciados.

INSULINA

A insulina é uma hormona produzida nas células β pancreáticas em resposta à presença de nutrientes (principalmente glicose) no sangue e tem como função estimular a utilização desses nutrientes, inibindo a utilização de substratos endógenos[17].

Esta hormona actua como reguladora do metabolismo proteico muscular, mas não está ainda completamente esclarecido qual(is) o(s) mecanismo(s) através dos quais a insulina promove o anabolismo muscular[15]. Está descrito que a insulina activa diversas proteínas que fosforilam factores reguladores da

síntese proteica[15]. Além disso, estudos demonstraram que a insulina atenua a proteólise induzida pela ubiquitina, que se pensa ser a principal responsável pela degradação das proteínas musculares, podendo degradar também miofibrilas, principais proteínas do músculo esquelético[15].

Foi demonstrado que a infusão local de insulina estimula a síntese proteica muscular (SPM) durante o repouso, no entanto o efeito adicional na SPM foi escasso após exercício de resistência [4]. Contudo, o normal aumento da proteólise no período pós-exercício de resistência foi diminuído pela infusão local de insulina [4]. Este resultado vai de encontro ao obtido por Roy *et al.* [8], que verificaram uma diminuição da excreção de ureia e de 3-metilhistidina na urina aquando do aumento dos níveis circulantes de insulina, o que sugeriu uma redução da degradação proteica.

Apesar de o aumento da insulina plasmática ser associado com o aumento do anabolismo proteico muscular *in vivo* em humanos[15, 18-19], esta hormona não deve ser vista como um regulador primário da SPM, uma vez que na ausência de aminoácidos em circulação o efeito da insulina na SPM é modesto[18].

FACTOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA 1 (IGF1)

O IGF1 é um dos factores promotores do crescimento muscular melhor caracterizados. A maior parte do IGF1 circulante é sintetizada no fígado[10], no entanto, estudos demonstram que uma variante, produto do processamento (*splicing*) da sequência de DNA codificadora do IGF 1, é sintetizada pelo músculo esquelético quando este é estimulado pelo exercício [16, 20], mas não em

repouso [10, 16, 21]. A esta variante foi posto o nome de factor de crescimento mecânico (MGF), uma vez que é expressa em resposta ao estímulo mecânico[21]. No entanto, o tecido muscular exprime também o IGF1 circulante[21], sendo o efeito deste mais ligeiro, no que respeita à hipertrofia muscular[22].

Diversos estudos demonstram um aumento da proliferação e diferenciação das células satélite quando os níveis de IGF1 estão elevados[14, 20-21].

Além da relação IGF1 – células satélite, existem outras razões para que o IGF1 seja considerado um potente factor indutor do crescimento muscular, uma vez que está estabelecido que o aumento dos níveis de IGF1 conduz a um aumento da síntese proteica[23-24] e induz a hipertrofia muscular[10, 14, 20-21, 23-25].

Existem diversas vias de sinalização utilizadas pelo IGF1, entre as quais a via da calcineurina – NFAT, a via da cínase do MAP (MAPK) e a via da cínase do fosfatidilinositol-3OH (PI3K)[25].

FACTOR DE CRESCIMENTO DO HEPATÓCITO (HGF)

O HGF é uma citocina multifuncional, inicialmente descrita como um mitógeno em hepatócitos maduros[14]. No entanto, o HGF e o seu receptor (c-Met) foram localizados em células satélite e associados a miofibras[14]. O HGF é capaz de promover a proliferação de células satélite[14]. Além disto, a adição desta citocina atenuou a diferenciação das células satélite, através da inibição dos factores de regulação miogénicos[14].

FACTOR DE CRESCIMENTO DOS FIBROBLASTOS (FGF)

É uma família composta por nove diferentes isoformas expressas por diversas células, havendo uma isoforma (FGF6) que é apenas expressa pelo músculo esquelético[14].

Estudos desenvolvidos demonstram que as isoformas FGF1, 2, 4, 6 e 9 estimulam a proliferação celular, enquanto as FGF5, 7 e 8 não têm qualquer actividade mitogénica. Além do aumento da proliferação celular, observou-se que a família FGF atenuou a diferenciação das células satélite em miofibras[14]. Porém, resultados antagónicos em estudos fazem com que o papel funcional do FGF6 no músculo não seja ainda claro[14].

Os níveis de FGF são proporcionais à expressão dos seus receptores que, em cultura, se encontra aumentada quando há maior proliferação e menor diferenciação das células satélite[14].

Tal como o IGF, o FGF utiliza a via de sinalização da cínase do MAP na indução do aumento da proliferação, não sendo, no entanto, através desta via que o FGF medeia a supressão da diferenciação celular[14].

MIOSTATINA

A miostatina é uma proteína da família das supercitocinas dos TGF β (factor de crescimento transformante). No adulto, a miostatina é expressa quase exclusivamente no músculo-esquelético, apesar de se encontrar algum RNA codificador da miostatina no tecido adiposo[26]. Dependendo do local de deleção no gene da miostatina, ratos transgénicos exibiram hipertrofia ou hiperplasia das fibras musculares[26]. Tais efeitos parecem ser dissociados no tempo, ocorrendo

a hiperplasia durante o desenvolvimento embrionário e a hipertrofia durante o crescimento pós-natal[26]. Assim, a miostatina tem o papel de regular negativamente o crescimento da massa muscular[26], sendo expressa pelas células satélite quiescentes e mantendo-as neste estado[26-27].

A miostatina parece exercer os seus efeitos diminuindo a expressão dos reguladores miogénicos[26], entre os quais o Myo D e a miogenina, necessários nos processos de diferenciação, e o Myf 5, regulador da proliferação dos mioblastos[27].

MAMMALIAN TARGET OF RAPAMICIN (MTOR)

O mTOR é uma cínase de serina-treonina, cuja via de sinalização abrange uma variedade de funções, entre as quais a regulação da síntese proteica, a proliferação celular, a apoptose e a autofagia[24]. É activado pelo Akt que, por sua vez, é activado pelo IGF1e inibido selectivamente pela rapamicina[10].

É uma cínase que emergiu recentemente como regulador chave do crescimento celular e que integra sinais provenientes de factores de crescimento, nutrientes e do estado energético, de forma a controlar a síntese proteica e outras funções celulares[10].

O papel do mTOR no crescimento muscular foi demonstrado em estudos *in vivo* nos quais a rapamicina bloqueou a hipertrofia[10].

FACTOR DE INICIAÇÃO EUCARIÓTICO (EIF4E)

É uma das subunidades do complexo de iniciação da tradução. Liga-se ao mRNAcap e é importante na estabilização e selecção do mRNA a ser

traduzido[28]. Alterações do estado de fosforilação ou da disponibilidade do eIF4E para ligação do eIF4G parecem modular a função do complexo eIF4F (constituído pelo eIF4A, eIF4E e eIF4G), tendo sido sugerido que a fosforilação do eIF4E aumenta a taxa de tradução devido ao aumento da afinidade deste com o eIF4G, eIF4A e/ou com o mRNAcap[28].

Pensa-se que a disponibilidade do eIF4E para formação do complexo eIF4F é modulada pela fosfoproteína inibitória da tradução 4E-BP1. Esta compete com o eIF4G pela ligação ao eIF4E, tendo capacidade de inactivar este último. Alterações na afinidade relativa do eIF4E *versus* 4E-BP, devido á fosforilação de uma ou mais destas proteínas, parecem regular as taxas de tradução e, conseqüentemente, a síntese proteica[28].

A 4E-BP constitui uma das proteínas da cascata de sinalização do mTOR[29], a sua fosforilação por parte deste impede a sua ligação ao eIF4E, que pode associar-se ao mRNA a traduzir e ao eIF4G.

EXERCÍCIO FÍSICO E NUTRIENTES NA EXPRESSÃO DOS REGULADORES DA HIPERTROFIA

É actualmente aceite que o exercício físico é um importante estímulo para o anabolismo muscular [18, 21]. Por esta razão, diversas equipas de investigação estudaram os efeitos que o exercício físico pode ter sobre os factores reguladores do crescimento muscular.

Sendo a insulina uma hormona cuja secreção é estimulada pelo aumento de nutrientes circulantes, não será surpresa o facto de os seus níveis serem aumentados pela ingestão de glicose[3] ou de proteína / aminoácidos (a.a.) [30],

tendo sido reportado, em particular, o papel da leucina como um potente estimulador da secreção de insulina pelas células β pancreáticas[30].

O facto de o exercício físico aumentar a sensibilidade das células musculares à insulina [31] faz com que uma quantidade mínima de insulina seja suficiente para que a SPM permaneça inabalável, não sendo este processo proporcional à dose de insulina[30].

Hameed M. *et al.* demonstrou que, em repouso, o músculo esquelético exprime pelo menos duas isoformas de IGF1, a circulante, principalmente produzida pelo fígado, e MGF, produto de *splicing*[16]. A realização de uma série única de exercícios de levantamento de peso demonstrou aumentar significativamente a expressão de MGF no músculo esquelético, mas não de IGF1 circulante[16]. Vários estudos de revisão[18, 21] falam do efeito estimulante do exercício na expressão do IGF1 pelo músculo esquelético, no entanto não há diferenciação entre as duas isoformas do IGF1.

Além do exercício físico, está descrito que também os aminoácidos podem potenciar a expressão do IGF1 no músculo esquelético[3], apesar de, em 1998, Svanberg não ter conseguido relacionar o aumento da síntese proteica após ingestão de aminoácidos com alterações da expressão muscular de IGF1[32].

A miostatina, como já foi anteriormente referido, é considerada um regulador negativo do crescimento muscular, na medida em que diminui a expressão de reguladores miogénicos. Tal como acontece com o IGF1, a expressão desta proteína é afectada pelo exercício físico. Num estudo de revisão, Koopman R. e Loon L. afirmam que após exercício de resistência a expressão de miostatina é reduzida, o que resulta num aumento da transcrição e tradução devido à activação dos factores MyoD e miogenina[18]. Em 2009 foi publicado o

primeiro estudo em humanos que demonstrou uma diminuição da miostatina após exercício de resistência[33], porém, no mesmo estudo, Hulmi J.J. *et al.* observaram que a ingestão de proteínas preveniu a diminuição da miostatina após o exercício, diminuindo o efeito estimulador na síntese proteica induzido pelo exercício de resistência.

No que respeita ao controlo da síntese proteica por parte do mTOR e da eIF4E/4E-BP, estudos demonstram que estes são também afectados pelo exercício físico. Numa revisão, Kumar V. *et al* afirma que, durante o exercício físico, há uma diminuição da síntese proteica, que é mediada pela diminuição da tradução do mRNA, devida à menor fosforilação da 4E-BP, possivelmente, pelo mTOR[19]. Na mesma revisão, foi analisada também a síntese proteica após o exercício. Diferentes estudos demonstraram que neste período observou-se um aumento da síntese proteica associado à activação de moléculas reguladoras da síntese proteica, entre as quais, o mTOR e, conseqüentemente, a 4E-BP[19].

Diversos estudos demonstram um efeito da alimentação na regulação destes factores. Num estudo de revisão de 2009 acerca da regulação do mTOR no músculo esquelético, assume-se que a privação celular de aminoácidos conduz a uma menor sinalização pelo mTOR e a uma conseqüente diminuição da síntese proteica, situação que é invertida pelo fornecimento de a.a.[24]. Nesta revisão assume-se também, baseando-se em estudos efectuados em ratos e em humanos, que alterações nos níveis de leucina, por si só, são suficientes para regular a actividade da via do mTOR[24]. Resultado semelhante foi relatado por Dreyer *et al.*, ao notar que a ingestão de a.a. essenciais, enriquecidos com leucina, e hidratos de carbono depois do exercício estimula a sinalização pelo mTOR e a síntese proteica muscular *in vivo* em humanos[18].

Koopman R. e Loon L. observaram que a ingestão de proteínas antes e durante o exercício estimula a síntese proteica durante o exercício, indo de encontro ao resultado de um outro estudo, no qual a ingestão proteica antes do exercício aumentou a activação da via do mTOR no período de recuperação[18]. Além da acção do mTOR sobre a 4E-BP, Fujita S. *et al.* mostrou que um aumento acentuado da disponibilidade de nutrientes e insulina estimula a acção do mTOR também sobre a cínase S6 do ribossoma (S6K1) (proteína interveniente na via de sinalização do mTOR) e sobre o factor de alongação da tradução eEF2[29].

A actividade destes reguladores foi também analisada em estudos acerca do metabolismo muscular no envelhecimento[3, 18-19]. O declínio no tecido muscular que acontece com o envelhecimento pode ser atribuído a uma falha na regulação do *turnover* proteico do músculo esquelético, que conduz a um desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteicas[18].

Drummond *et al.* observaram um atraso na síntese proteica ao nível muscular, após exercício e ingestão de a.a. essenciais, em indivíduos idosos (~ 70 anos) relativamente aos mais jovens (~ 29 anos)[34]. Segundo os autores, este atraso na activação da síntese proteica poderá ter sido devido à incapacidade do músculo mais velho activar a via de sinalização do mTOR e à elevada actividade da AMPK, um regulador negativo do mTOR, após o exercício. Porém, num outro estudo notou-se uma supressão no pico da estimulação da síntese proteica 1-2h após o exercício, mas não um atraso[19]. Neste, assume-se que a deficiente resposta anabólica do músculo esquelético nos idosos poderá dever-se à S6K1, cuja amplitude de fosforilação não permitiu o estabelecimento de uma correlação com a síntese de proteína muscular, ao contrário do que aconteceu no grupo mais jovem[35].

Além disto, é curioso citar que foi demonstrado que o tecido muscular idoso contém quantidades significativamente diminuídas de mTOR, S6K11 e eIF2B, factores intervenientes na iniciação da tradução[3].

A ALIMENTAÇÃO E EXERCÍCIO – ALIADOS PARA O CRESCIMENTO MUSCULAR

EXERCÍCIO DE RESISTÊNCIA / FORÇA VERSUS EXERCÍCIO DE ENDURANCE

A principal distinção entre o exercício de resistência / força e *endurance* é que este (contrações repetidas, de baixa intensidade, que podem ser efectuadas durante longos períodos de tempo) resulta num aumento do número de fibras com maior capacidade oxidativa, enquanto o primeiro (contrações de intensidade muito elevada) induz a hipertrofia muscular[19]. No entanto, como será exposto a seguir, isto pode não acontecer, dependendo das capacidades físicas dos indivíduos.

A medição da taxa de síntese proteica durante o exercício é pouco habitual, uma vez que a maioria dos estudos envolvem exercícios cuja duração é menor do que a necessária para utilizar os métodos mais comuns[19]. No entanto, os poucos estudos efectuados, quer em ratos[36] quer em humanos[37], demonstraram que a síntese de proteína muscular durante o exercício de resistência está diminuída[19]. Resultados semelhantes foram obtidos no que respeita à síntese proteica do músculo esquelético durante a prática de exercício de endurance: verificou-se uma diminuição de cerca de 26% da SPM em ratos durante corrida em tambor rotativo [28]; o mesmo foi observado em humanos durante uma caminhada a 60%VO_{2max} [19].

No que concerne à síntese proteica no período pós-exercício, observou-se o contrário, independentemente do tipo de exercício. Num estudo efectuado por Kumar V. *et al.* verificou-se que após uma série de exercício de resistência há um aumento da SPM, sendo que a magnitude desta é dependente da intensidade quando inferior a 60% RM (repetição máxima), atingindo-se um *plateau* na SPM para intensidades entre os 60 e 90% RM[35]. Num outro estudo observou-se um aumento da síntese proteica no grupo que se submeteu a exercício de resistência (flexão bicipital), relativamente ao grupo controlo[38], efeito que se prolongou até, pelo menos 24h após o exercício. O mesmo aconteceu em ratos, nos quais, após uma corrida em tambor rotativo a 40% VO_{2max} se verificou um aumento da SPM de cerca de 45%[19].

Tais resultados podem ser considerados surpreendentes, uma vez que, como foi atrás referido, se assume que o exercício de *endurance* não induz hipertrofia, pois não estimula a biossíntese de proteínas miofibrilares, mas sim de proteínas mitocondriais. Foi demonstrado por Wilkinson SB *et al.*, num estudo em que os participantes eram os seus próprios controlos, estando uma perna sujeita a exercício de resistência enquanto a outra era sujeita a exercício de *endurance*, que séries de exercícios quer de resistência quer de *endurance*, estimulam a síntese de proteínas miofibrilares e mitocondriais em indivíduos não treinados. O mesmo não aconteceu após 10 semanas de treino, altura em que se verificou que só na perna sujeita a exercício de resistência houve estimulação da biossíntese de proteínas miofibrilares e só na que foi sujeita a exercício de *endurance* se verificou síntese de proteínas mitocondriais[39].

Além de tornar o indivíduo mais sensível ao tipo específico de treino, a exercício físico crónico (treino) pode dificultar o aumento da SPM. Isto foi notado

num estudo efectuado por Tipton *et al.*, no qual não se verificou alterações significativas na SPM em sujeitos do sexo feminino saudáveis, após treino de natação, a intensidades elevadas[40]. No entanto, as participantes, além de se encontrarem no estado pós-absortivo, eram altamente treinadas, o que pode ter influenciado os resultados. Isto porque, segundo estudos citados por Kumar V. *et al.*, o treino crónico aumenta a SPM basal e diminui as respostas agudas a séries de exercício[2, 19].

Sendo a hipertrofia resultado do balanço entre a síntese e a quebra proteica, torna-se importante também conhecer os efeitos do exercício na quebra proteica. O facto de haver muitas dúvidas quanto à fiabilidade dos métodos de medição usados faz com que existam resultados contraditórios no que se refere à proteólise muscular durante o exercício de resistência. Neste sentido, há autores que admitem que, tal como a síntese, a proteólise se encontra diminuída[19], enquanto outros[2, 41], através da interpretação de índices indirectos, afirmam que se fossem utilizados métodos mais fiáveis, o resultado seria um aumento da proteólise durante o exercício de resistência.

No que respeita aos efeitos durante e após o exercício de *endurance* e após o exercício de resistência na quebra proteica, não são encontradas contradições, sendo aceite que esta se encontra aumentada[19, 40-41].

Uma vez que durante o exercício a síntese proteica se encontra diminuída, é no período pós exercício que ocorrem as alterações no balanço proteico responsáveis pelo crescimento muscular.

Como foi referido até aqui, quer a síntese proteica quer a proteólise encontram-se aumentadas no período pós exercício. Apesar de a síntese ser aumentada numa maior extensão que a proteólise relativamente ao estado de

repouso[2-3, 15, 42], tal não é suficiente para tornar o balanço proteico positivo[19]. Isto sugere que o exercício pode diminuir o catabolismo proteico, mas não é capaz de promover a deposição proteica no estado pós-absortivo[42]. Por esta razão, diversos autores[1-2, 15, 19, 42] propõem que, para promover o anabolismo proteico, o exercício necessita de interagir com outros factores, como a alimentação.

MACRONUTRIENTES

PROTEÍNA

As quantidades diárias de proteína e energia suficientes para garantir o crescimento muscular mediado pelo exercício de resistência não são ainda claras[43]. No entanto, está esclarecido que os atletas necessitam de ingerir hidratos de carbono e proteínas / aminoácidos durante a recuperação do exercício para estimular a SPM e inibir a proteólise, aumentando a deposição proteica muscular[3].

Apesar de em algumas pesquisas desenvolvidas se ter demonstrado que as necessidades proteicas de indivíduos praticantes de exercício de resistência são superiores às de indivíduos sedentários, não existe consenso quanto ao facto do exercício de resistência habitual aumentar as necessidades proteicas[2]. Num estudo de revisão[2], Phillips S.M. citou resultados antagónicos relativamente às necessidades proteicas para aumento da massa muscular, em atletas. Assim, Tarnopolsky *et al.*, citados nesta revisão, demonstraram que o consumo de uma dieta hipoproteica (0.86g /kg/dia) por um grupo treinado em exercício de força originou um estado de acomodação, no qual a síntese proteica corporal foi baixa

relativamente à obtida nos indivíduos que consumiram uma dieta com um teor médio (1.4g/kg/dia) e alto (2.4g/kg/dia) de proteína[2]. Por outro lado, Campbell *et al.* e Phillips *et al.*, também citados no estudo de revisão anteriormente referido, observaram que o estímulo anabólico originado pelo exercício de resistência promoveu uma redução das necessidades proteicas, devido à melhor reutilização do azoto [2]. A razão para as discrepâncias observadas por estes autores são as diferentes intensidades a que foram realizados os exercícios, tendo sido maior no estudo em que se verificou necessidades proteicas acrescidas.

A quantidade de proteína necessária para estimular ao máximo a síntese proteica ainda não é conhecida. No entanto, Bohé J. *et al* demonstram que a ingestão de refeições com elevadas quantidades de proteína após o exercício não traz qualquer benefício para o aumento de massa muscular, uma vez que o excesso de aminoácidos será direccionado para a oxidação, originando um aumento da ureia sérica[2]. Por outro lado, num estudo efectuado por Burke *et al.* o grupo de halterofilistas que ingeria 2.1g/kg/dia teve um aumento de massa muscular superior ao grupo com uma ingestão de 1.2g/kg/dia[4]. No entanto, é necessário ter em conta que estes são atletas treinados, o que, como já foi referido, aumenta a SPM basal e diminui as respostas a séries agudas de exercício. Apesar disso, estes resultados demonstram as necessidades acrescidas quando o objectivo é o aumento da massa muscular. Mesmo aceitando que as necessidades proteicas para atletas são superiores às recomendações para indivíduos sedentários (0.8g/kg/dia), isso não é razão para recomendar a estes um aumento da ingestão de proteína, uma vez que a maioria dos atletas já consomem quantidades proteicas suficientes para cobrir as

necessidades acrescidas, acontecendo o mesmo nos atletas que aspiram ao aumento da massa muscular[4].

Apesar de a proteína ser o principal assunto da maioria os estudos acerca do aumento da massa muscular, há evidências que sugerem que a ingestão energética é tão ou mais importante que a ingestão proteica[2, 4]. Num estudo, citado por Tipton et al., efectuado com indivíduos treinados, o grupo que ingeriu uma dieta hiperenergética sem adição de proteína foi o que alcançou maior aumento da massa muscular, relativamente a um grupo cuja ingestão habitual não sofreu alterações e a outro que ingeriu um suplemento de aminoácidos[4]. Além disto, foi também demonstrado por Landmark, citado por Phillips S.M., que, em indivíduos sedentários, na ausência de suplementação proteica, uma alimentação hiperenergética induz o aumento do balanço proteico e que mesmo havendo uma ingestão hiperproteica, o balanço proteico não é positivo enquanto o balanço energético não for também positivo[2]. Estes e outros resultados[4], obtidos nos anos 80, permitiram já prever que a ingestão hiperenergética (aproximadamente mais 5kcal/kg de peso do que a necessária para manter o balanço energético) poderia ser crucial para o aumento da massa muscular durante a prática de exercício.

O tipo de aminoácidos ingeridos parece influenciar a resposta do balanço proteico após o exercício de resistência[4]. O facto de o exercício resultar numa produção aumentada de alanina e outros aminoácidos não essenciais leva a crer que disponibilidade de azoto proveniente destes não está diminuída[44]. Além disto, diversos estudos demonstraram que apenas os aminoácidos essenciais são necessários para a estimulação da SPM[15]. Tipton K.D. et al. procuraram

demonstrar que apenas eram necessários a.a. essenciais para o aumento do balanço proteico[44]. No seu estudo, um grupo ingeriu 40g de uma mistura de a.a. essenciais e não essenciais, outro 40g de aminoácidos essenciais, após exercício de resistência. Ambos os grupos obtiveram um balanço proteico positivo e superior ao verificado no grupo controlo, o que seria de esperar, uma vez que este apenas ingeriu água destilada com edulcorante artificial. No que respeita aos resultados obtidos nos dois grupos que ingeriram a.a., o anabolismo proteico provocado pela ingestão de a.a. essenciais, foi idêntico ao provocado pela ingestão da mistura de a.a.. Apesar da absorção de azoto ter sido diferente nos dois grupos: 18% no grupo que ingeriu a.a. essenciais e 32% no grupo que ingeriu a mistura de a.a., as quantidades foram idênticas (220mg e 224mg, respectivamente). O facto de a SPM resultante ter sido idêntica nos dois grupos levou os autores a supor que existe um máximo de síntese proteica alcançável durante a hiperaminoacidemia no pós-exercício e, independentemente das quantidades de aminoácidos disponíveis, a maquinaria da tradução proteica não é capaz de superar esse máximo (obtido após absorção de cerca de 220mg de azoto proteico). Assim, os a.a. essenciais disponíveis na mistura de a.a. terão sido suficientes para estimular ao máximo os mecanismos de síntese proteica.

Uma vez que o grupo dos aminoácidos essenciais inclui os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), é possível que os efeitos positivos da ingestão de a.a. essenciais na síntese proteica sejam devidos ao conteúdo em AACR. Isto porque está demonstrado que a suplementação com AACR tem um efeito anabólico no metabolismo proteico, diminuindo a degradação e estimulando a síntese de proteínas, quer no estado de repouso, quer após o exercício[45-46]. Além disso, a

perfusão de músculo esquelético com preparações em que são adicionados AACR estimulou a síntese proteica numa extensão comparável à observada em resposta a uma mistura completa de a.a., o que não se verificou quando a perfusão foi feita com uma mistura de a.a. que não continha AACR[47]. Neste grupo de aminoácidos, a leucina é aquele que parece ser o mais importante na estimulação da síntese proteica no músculo esquelético, uma vez que, ao contrário da leucina, cuja suplementação oral estimulou a síntese proteica, a suplementação com os outros AACR, valina e isoleucina, não induziu qualquer efeito a este nível[47]. Além disso, o provisionamento de leucina por perfusão no músculo gastrocnémio incubado teve um efeito semelhante ao obtido pelo provisionamento dos três AACR[47]. A leucina é o único dos AACR cuja eficácia como nutriente regulador do metabolismo proteico está demonstrada[47].

Os resultados de diversas pesquisas demonstram que a leucina estimula a síntese proteica do músculo esquelético através de mecanismos dependentes (associados com a sinalização pela via do mTOR, 4E-BP1 e S6K1) e independentes (envolvem, provavelmente a fosforilação do eIF4G e/ou a sua associação com o eIF4E) da insulina[3, 47].

Uma série de estudos têm demonstrado que, além da composição em aminoácidos, a digestibilidade das proteínas modula também o metabolismo proteico[1, 15, 48]. Neste campo, as proteínas mais estudadas são as caseínas e as proteínas do soro do leite. As primeiras, denominadas proteínas lentas, por serem lentamente esvaziadas do estômago, originam uma modesta mas mais prolongada hiperaminoacidemia. Já as proteínas do soro, tal como as proteínas

da soja, são denominadas proteínas rápidas, uma vez que a sua rápida digestão origina uma hiperaminoacidemia elevada mas transitória [15, 48].

Num estudo levado a cabo por Tipton et al., a ingestão quer de caseína quer de proteína do soro de leite após exercício de resistência resultou num balanço proteico positivo, indicativo de um aumento da SPM[48]. Neste estudo também foi investigado se as diferentes propriedades digestivas das proteínas originavam diferentes respostas metabólicas. Tal não aconteceu, uma vez que, aquando da ingestão das diferentes proteínas, não foi verificada nenhuma diferença significativa no balanço proteico. No entanto, outros estudos[1] demonstraram que as diferentes velocidades de aparecimento destas proteínas no sangue e os diferentes tipo de hiperaminoacidemia resultantes têm impacto na forma como exercem o seu efeito ao nível do metabolismo proteico, sendo que enquanto as proteínas do soro estimulam a SPM numa maior extensão do que as caseínas, estas atenuam a proteólise corporal.

Existem alguns estudos que comparam os efeitos, ao nível do anabolismo muscular, da ingestão de leite (cuja razão proteínas do soro:caseína é aproximadamente 1:4) e bebida de soja[30, 49]. A ingestão de leite imediatamente e 1 hora após exercício de resistência promoveu um ganho de massa muscular superior ao obtido aquando da ingestão de um bebida de soja com a mesmo teor energético e em macronutrientes[30]. Resultados idênticos foram obtidos por Wilkinson et al., que verificaram que a proteína do leite promoveu um balanço proteico mais continuado que a proteína da soja [49]. Uma vez que a proteína do leite e a proteína da soja fornecem a mesma quantidade de aminoácidos essenciais, sendo por isso improvável que as diferenças observadas na SPM sejam devidas ao conteúdo em a.a., os autores propuseram que a diferente

digestão da proteína do leite e da soja afecta o aparecimento de a.a., o que conduz às diferenças observadas na SPM após o exercício de resistência. Desta forma, a rápida digestão de proteínas do soro e da soja e a consequente passagem rápida dos a.a. do intestino para o fígado, poderá ter resultado numa utilização aumentada destes a.a. para a síntese de ureia em vez da SPM[49].

HIDRATOS DE CARBONO

São poucos os estudos acerca do impacto dos hidratos de carbono no balanço proteico muscular após o exercício.

Qualquer efeito do consumo de HC no balanço proteico é, provavelmente, devido sobretudo ao aumento dos níveis de insulina[4], tendo sido demonstrado que a ingestão de glicose no período pós exercício induz um aumento significativo dos níveis de insulina circulantes[3].

Foi demonstrado que o consumo de 1g/kg de HC imediatamente e 1 hora após treino de resistência diminuiu significativamente a proteólise miofibrilar e a excreção urinária de azoto, originando um balanço proteico mais positivo[8]. No entanto, a taxa de SPM não é afectada pela ingestão de HC[3]. Noutro estudo, a ingestão de uma bebida com 100g de HC após treino de resistência melhorou o balanço proteico, não o tendo tornado positivo[15], o que levou o autor a propor que sem um aumento na disponibilidade de a.a., o efeito antiproteolítico da insulina não é suficiente para induzir a deposição proteica após exercício de resistência[15].

Apesar de não se ter verificado qualquer efeito adicional da ingestão de HC na síntese proteica pós exercício de resistência quando elevadas quantidades de proteína foram ingeridas[3], é plausível que se aceite que a co-ingestão de HC e

a.a. inibe a proteólise muscular[3, 50], o que pode resultar numa óptima resposta anabólica. Estes resultados podem ter sido obtidos uma vez que os aminoácidos, particularmente a leucina, podem actuar como estímulo para a secreção de insulina pelas células β pancreáticas[3].

GORDURA

Os conhecimentos acerca do papel da gordura alimentar na deposição proteica muscular são muito escassos, relativamente aos existentes para os outros macronutrientes. Apesar disso, autores afirmam que uma alimentação rica em gordura prejudica a capacidade para praticar exercício de elevadas intensidades, relativamente a uma alimentação rica em HC[31].

No que respeita às consequências sobre o aumento da massa muscular, os efeitos da ingestão de gordura aparecem associados aos níveis de testosterona circulantes, uma vez que é aceite que esta hormona tem efeitos anabólicos sobre a massa muscular[19]. Assim, encontra-se descrito que a diminuição do conteúdo de gordura da alimentação com aumento da quantidade de ácidos gordos polinsaturados, em detrimento dos ácidos gordos saturados, origina uma diminuição dos níveis de testosterona[31].

TIMING DA INGESTÃO

O momento de ingestão de a.a e HC relativamente ao período em que é praticado o exercício é uma questão que tem vindo a ser desenvolvida e que se tem demonstrado importante.

Tipton et al. desenvolveram, em alturas diferentes, dois estudos com resultados um pouco díspares [51-52]. Num estudo[51] teve como objectivo saber se a estimulação da SPM pela ingestão de uma mistura de a.a. essenciais e HC nos períodos pré- e pós-exercício seria diferente. Os resultados obtidos demonstraram que a ingestão da mistura nos dois períodos tornaram o balanço proteico positivo, tendo este sido superior quando a ingestão aconteceu antes do exercício. O aumento do balanço proteico terá sido devido, principalmente, ao aumento da taxa da síntese proteica. Além disto, verificou-se que quando a ingestão foi feita após o exercício, o metabolismo proteico muscular aumentou dramaticamente tendo depois regressado aos níveis basais no espaço de 1 hora e quando a ingestão aconteceu antes do exercício, a síntese proteica aumentada teve uma duração mais continuada. Da mesma forma que Biolo et al. reconhecem a importância do fluxo sanguíneo aumentado no aumento da disponibilidade de a.a. para o tecido muscular[42], Tipton et al. sugerem que uma das razões para que a SPM tenha sido superior quando se ingeriu a mistura antes do exercício, terá sido a maior disponibilidade de a.a., uma vez que o fluxo sanguíneo no tecido muscular é superior durante o exercício, estando a entrega de a.a. maximizada durante este período[51]. Um outro estudo, dos mesmos autores, comparou o efeito metabólico na proteína muscular da ingestão da mistura de a.a. essenciais com HC, referida anteriormente, quando ingerida 1h e 3h após o exercício[53]. Porém, não foi observada qualquer diferença no balanço proteico nem na síntese proteica devido aos diferentes *timings* de ingestão (1h e 3h após exercício), tendo sido, estes resultados, comparáveis aos obtidos aquando da ingestão da mistura imediatamente após o exercício[51]. Assim, o consumo de a.a. antes do exercício

origina uma maior disponibilidade destes para o tecido muscular, relativamente à ingestão em diferentes alturas após o exercício.

Num outro estudo efectuado por Tipton et al. comparou-se a resposta metabólica muscular à ingestão de proteína intacta, antes e depois do exercício[52]. No entanto, apesar de se ter notado uma resposta anabólica à ingestão de proteína de soro do leite, não foram detectadas diferenças significativas quando a ingestão foi antes ou depois do exercício. Estes resultados terão sido devidos ao facto de a disponibilidade de aminoácidos ser idêntica nos dois períodos, ao contrário do que aconteceu no estudo anterior[51], no qual o aumento da concentração arterial de a.a. foi de 100%, enquanto neste o aumento foi de apenas 30%. Isto sugeriu que a disponibilidade de a.a. para o tecido muscular durante o exercício é superior quando há ingestão de a.a. essenciais do que quando há ingestão de proteína intacta, sendo possível que se observem diferentes resultados se a ingestão de proteína intacta ocorrer noutras alturas antes do exercício (30 ou 60 minutos antes, por exemplo).

Esmarck et al. demonstraram que a ingestão de um suplemento oral composto por 10g de proteína, 7g de HC e 3g de gordura, por uma grupo de idosos, imediatamente a seguir a um treino de resistência induziu um aumento da massa muscular que não foi observado quando a ingestão aconteceu 2 horas depois do término do treino[54]. Resultados idênticos foram obtidos por Hartman et al. que, como já foi referido, observaram que retardando a ingestão de proteína após o exercício, há uma menor hipertrofia muscular induzida pelo exercício quanto comparado com a ingestão imediatamente após o exercício[30]. Porém, os mesmos resultados não foram obtidos por Godard et al., que não observou qualquer aumento de massa muscular em idosos que ingeriram um suplemento

constituído por 12g de a.a. essenciais e 72g de sacarose imediatamente após o exercício de resistência[31].

Apesar destes resultados controversos, diversos autores[4, 15, 31] afirmam que, um aumento da disponibilidade de aminoácidos num período de tempo próximo do estímulo provocado pelo exercício (imediatamente antes ou depois) parece ser benéfico, se não essencial, para suportar as adaptações musculares induzidas pelo treino de resistência.

CONCLUSÕES

Apesar da diversidade de estudos existentes, permanece ainda muito por esclarecer no que respeita à nutrição nos atletas.

A regulação da resposta do balanço proteico-muscular, após exercício, à ingestão de nutrientes é mais complexa que uma simples quantificação da ingestão proteica, havendo outros factores (tipo de a.a., propriedades digestivas das proteínas, *timing* da ingestão de nutrientes em relação ao período de exercício, co-ingestão de outros nutrientes e ingestão energética total) que influenciam o metabolismo muscular. Assim, para qualquer quantidade de proteína ingerida, a resposta do anabolismo proteico vai variar, dependendo do que é ingerido exactamente e do momento em que é ingerido.

No que respeita a quantidades, apesar de evidências indicarem o contrário, métodos que quantificam o balanço do azoto, idênticos aos utilizados em sedentários, indicam que indivíduos activos necessitam de ingerir maior quantidade de proteína. As recomendações existentes para atletas de

resistência[4] e musculação (*bodybuilding*)[31], desporto em que o tamanho e definição muscular são determinantes para o sucesso, apontam para 1,2 – 1,7 g proteína Kg⁻¹diia. No entanto, uma vez que a grande maioria dos atletas consome já esta quantidade na sua dieta habitual, torna-se desnecessária a recomendação de aumento da ingestão proteica. Mais importante que a recomendação acerca da quantidade, será a indicação do tipo e *timing* de ingestão. Tipton et al.[4] referem que mesmo consumindo 2,5-3.0 g proteínas Kg⁻¹dia⁻¹, esta quantidade proteica é superior àquela que a maquinaria da síntese proteica consegue processar, sendo o excesso encaminhado para a oxidação.

A ingestão de HC após o exercício parece aumentar os níveis de insulina em circulação, diminuindo a taxa de proteólise muscular, o que associado à ingestão de proteína/a.a, que além da diminuição da proteólise, parece aumentar a síntese proteica, tem sido apontado como um potente estímulo para o anabolismo muscular.

Além da ingestão proteica, a ingestão energética adequada parece ser determinante para a obtenção de uma resposta anabólica. Deste modo, quando o objectivo primário for a hipertrofia muscular, a recomendação mais importante deverá ser uma alimentação hiperenergética. A quantidade de energia a fornecer dependerá da intensidade, duração e cronicidade do treino, o que faz com que seja difícil estabelecer um número exacto. No entanto, é sabido que um aporte energético com 500-1000kcal dia⁻¹ em excesso, relativamente às necessidades energéticas do atleta, constitui já uma dieta hiperenergética. É importante também ter em conta que o aumento da massa gorda poderá ser um efeito paralelo indesejado desta abordagem.

A pouca experiência adquirida durante o período de estágio junto de jogadores de andebol profissionais e da equipa técnica, permite-me concluir que o uso de suplementação é visto como a principal e melhor forma de obter resultados quando o objectivo é o aumento de massa muscular, sendo a alimentação um aspecto secundário, o que demonstra a necessidade de educação a este nível. Por esta razão, a presença de um profissional de nutrição num clube desportivo se reveste de tamanha importância, pois não há números nem algoritmos que permitam a aplicação de uma metodologia a todos os atletas, sendo cada caso particular. O acompanhamento nutricional é crucial para permitir o bom estado nutricional, assim como para alcançar a composição corporal ideal e, deste modo, possibilitar a optimização do rendimento desportivo, ambicionada por todos os intervenientes no mundo desportivo, e a preservação da saúde.

Referências Bibliográficas

1. Phillips, S.M., et al., *Dietary protein to support anabolism with resistance exercise in young men*. J Am Coll Nut 2005. **24**(2): p. 134S - 139S.
2. Phillips, S.M., *Protein requirements and supplementation in strength sports*. Nutrition, 2004. **20**: p. 689-695.
3. Koopman, R., et al., *Nutritional interventions to promote post-exercise muscle protein synthesis*. Sports Med, 2007. **37**(10): p. 895-906.
4. Tipton, K.D. and R.R. Wolfe, *Protein and amino acids for athletes*. Journal of Sports Sciences, 2004. **22**(1): p. 65-79.
5. D'Antona, G., F. Lanfranconi, and M.A. Pellegrino, *Skeletal muscle hypertrophy and structure and function of skeletal muscle fibers in male body builders*. J. Physiol, 2006. **570.3**: p. 611-627.
6. Paul, A.C. and N. Rosenthal, *Different modes of hypertrophy in skeletal muscle fibers*. The Journal of Cell Biology, 2002. **156**: p. 751-760.
7. Adams, G.R., *Satellite cell proliferation and skeletal muscle hypertrophy*. Appl. Physiol. Nutr. Metab., 2006. **31**: p. 782-790.
8. Roy, B.D., M.A. Tarnopolsky, and J.D. MacDougall, *Effect of glucose supplement timing on protein metabolism after resistance training*. J. Appl. Physiol., 1997. **82**: p. 1882-1888.
9. Steen Olsen, P.A., Fawzi Kadi, Goran Tufekovic, *Creatine Supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training*. J. Physiol, 2006. **573.2**: p. 525-534.
10. Sandri, M., *Signaling in muscle atrophy and hypertrophy*. Physiology, 2007. **23**: p. 160-170.
11. Charlotte A. Collins, T.A.P., *Self-renewal of the adult skeletal muscle satellite cell*. Cell Cycle, 2005. **4**(10): p. 1338-1341.
12. Fawzi Kadi, A.E., Staffan Holmner, *Cellular adaptation os the trapezius muscle in strength-trained athletes*. Histochem Cell Biol, 1999. **111**: p. 189-195.
13. Fawzi Kadi, L.-E.T., *Concomitant increases in myonuclear and satellite cell content in female trapezius muscle following strength training*. Histochem Cell Biol, 2000. **113**: p. 99-103.
14. Hawake, T.J. and D.J. Garry, *Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology*. J. Appl. Physiol., 2001. **31**: p. 534-551.
15. Burd, N.A., et al., *Exercise training and protein metabolism: influences of contraction, protein intake, and sex-based differences*. J Appl Physiol, 2009. **106**: p. 1692-1701.
16. Hameed, M., et al., *Expression of IGF-1 splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise*. J Physiol, 2003. **547**(1): p. 247-254.
17. Levy, M.N., B.M. Koepfen, and B.A. Stanton, *Fundamentos de fisiologia*. 4 ed. 2006: Elsevier.
18. Koopman, R. and L.v. Loon, *Aging, exercise, and muscle protein metabolism*. J. Appl. Physiol., 2009. **106**: p. 2040-2048.
19. Kumar, V., et al., *Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise*. J. Appl. Physiol., 2009. **106**: p. 2026-2039.

20. Booth, F., *The many flavours of IGF-I*. J. Appl. Physiol., 2006. **100**: p. 1755-1756.
21. Golds, G., *Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation*. Physiology, 2005. **20**: p. 232-238.
22. Yarasheski, K., *Growth hormone effects on metabolism, body composition, muscle mass, and strength*. Exerc. Sport Scien. Rev., 1994. **22**(1): p. 285-312.
23. Kuschel, R. and Z.Y. Reuveni, *Satellite cells on isolated myofibers from normal and denervated adult rat muscle*. J. Histochem. Cytochem., 1999. **47**(11): p. 1375-1383.
24. Miyasaki, M. and K.A. Esser, *Cellular mechanisms regulating protein synthesis and skeletal muscle hypertrophy in animals*. J. Appl. Physiol., 2009. **106**: p. 1367-1373.
25. Glass, D.J., *Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy*. Nature cell biology, 2003. **5**: p. 87-90.
26. Lee, S.-J., *Regulation of muscle mass by myostatin*. Annu. Rev. Cell Dev. Biol., 2004. **20**: p. 61-86.
27. Rudnicki, F.L.G.a.M.A., *Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis*. Curr. Opin. Cell Biol., 2007. **19**(6): p. 628-633.
28. Gautschi TA, A.J., *Availability of eIF4E regulates skeletal muscle protein synthesis during recovery from exercise*. Am. J. Physiol., 1998. **247**(43): p. C406-C414.
29. Fujita, S., H.C. Dreyer, and M.J. Drummond, *Nutrient signalling in the regulation of human muscle protein synthesis*. J. Physiol, 2007. **582**(2): p. 813-823.
30. Hartman, J.W., et al., *Consumption of fat-free fluid milk after resistance exercise promotes greater lean mass accretion than does consumption of soy or carbohydrate in young, novice, male weightlifters*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**: p. 373-81.
31. Lambert, C.P., L.L. Frank, and W.J. Evans, *Macronutrient considerations for the sport of bodybuilding*. Sports Med, 2004. **34**(5): p. 317-327.
32. Svanberg, E., *Amino acids may be intrinsic regulators of protein synthesis in response to feeding*. Clin. Nutrition, 1998. **17**: p. 77-79.
33. Hulmi, J.J., et al., *Resistance exercise with whey protein ingestion affects mTOR signalling pathway and myostatin in men*. J. Appl. Physiol., 2009. **106**: p. 1720-1729.
34. Drummond, M.J., et al., *Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging*. J. Appl. Physiol., 2008. **104**: p. 1452-1461.
35. Kumar, V., et al., *Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance in young and old men*. J. Physiol, 2009. **587**(1): p. 211-217.
36. Bylund-Fellenius, A.C., et al., *Protein synthesis versus energy state in contracting muscles of perfused rat hindlimb*. Am. J. Physiol., 1984. **246**: p. E297-E305.
37. Dreyer, H.C., et al., *Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle*. J Physiol, 2006. **576**(2): p. 613-624.

38. Chesley, A., J.D. MacDougall, and M.A. Tarnopolsky, *Changes in human muscle protein synthesis after resistance exercise*. J. Appl. Physiol., 1992. **73**(4): p. 1383-1388.
39. Wilkinson, S.B., et al., *Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle*. J Physiol, 2008. **586**(15): p. 3701-3717.
40. Tipton, K.D., et al., *Muscle protein metabolism in female swimmers after a combination of resistance and endurance exercise*. J Appl Physiol, 1996. **81**(5): p. 2034-2038.
41. Rennie, M.J. and K.D. Tipton, *Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition*. Annu. Rev. Nutr., 2000. **20**: p. 457-483.
42. Biolo, G., et al., *Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans*. Am. J. Physiol., 1995. **268**(31): p. E514-E520.
43. Thalacker-Mercer, A.E., J.K. Petrella, and M.M. Bamman, *Does habitual dietary intake influence myofiber hypertrophy in response to resistance training?*
A cluster analysis. Appl. Physiol. Nutr. Metab., 2009. **34**: p. 632-639.
44. Tipton, K.D., et al., *Postexercise net protein synthesis in human muscle from orally administered amino acids*. Am. J. Physiol., 1999. **276**(39): p. E628-E634.
45. Karlsson, H.K.R., et al., *Branched-chain amino acids p70^{S6k} phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **287**: p. E1-E7.
46. Kreider, R.B., et al., *ISSN exercise sport nutrition review: research recommendations*. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2010. **7**:7.
47. Kimball, S.R. and L.S. Jefferson, *Signalling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis*. J Nutr, 2006. **136**: p. 227S-231S.
48. Tipton, K.D., T.A. Elliott, and M.G. Cree, *Ingestion of casein and whey proteins result in muscle anabolism after resistance exercise*. Med. Sci. Sports Exerc., 2004. **36**(12): p. 2073-2081.
49. Wilkinson, S.B., et al., *Consumption of fluid skim milk promotes greater muscle protein accretion after resistance exercise than does consumption of an isonitrogenous and isoenergetic soy-protein beverage*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(1031-40).
50. Tipton, K.D., et al., *Nonessential amino acids are not necessary to stimulate net muscle protein synthesis in healthy volunteers*. J Nutr Biochem, 1999. **10**: p. 89-95.
51. Tipton, K.D., et al., *Timing of amino acid-carbohydrate ingestion alters anabolic response of muscle to resistance exercise*. Am J Endocrinol Metab, 2001. **281**: p. E197-E206.
52. Tipton, K.D., et al., *Stimulation of net protein synthesis by whey protein ingestion before and after exercise*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. **292**: p. E71-E76.

53. Ramussen, B.B., et al., *An oral essential amino acid-carbohydrate supplement enhances muscle protein anabolism after resistance exercise*. J Appl Physiol, 2000. **88**: p. 386-392.
54. Esmarck, B., J.L. Andersen, and S. Olsen, *Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans*. J. Physiol, 2001. **535.1**: p. 301-311.