

Lo sviluppo Muscolare e l'Ipertrofia

di Vittorio Bianchi

Effetto della nutrizione, dell'allenamento, degli ormoni e dell'invecchiamento.

Introduzione.

Il normale sviluppo del muscolo avviene in condizioni fisiologiche quando l'alimentazione è adeguata, l'esercizio fisico è regolare, ed esiste un equilibrio tra ormoni catabolici ed anabolici (cioè tra gli ormoni che stimolano la degradazione delle proteine e quelli che stimolano la sintesi). Inoltre, ma non è ultima per importanza, sono i fattori genetici che regolano lo sviluppo costituzionale e muscolare di ogni individuo. Per **sviluppo muscolare** si intende un fisico con muscolatura ben evidente, ma nei limiti fisiologici del peso corporeo, mentre **l'ipertrofia muscolare** è un eccesso di sviluppo del muscolo scheletrico oltre i suoi livelli fisiologici, come si riscontra in chi pratica il bodybuilding.

In condizioni normali il tessuto muscolare non si modifica fino alla maturità, poi dall'età compresa tra i 40 e i 50 anni inizia un lento declino del muscolo con perdita progressiva delle cellule muscolari fino alla condizione di atrofia muscolare, definita *sarcopenia* (riduzione dei sarcomeri che sono le cellule muscolari). La sarcopenia è una condizione di grave debilitazione fisica e rappresenta un alto rischio per la salute e la sopravvivenza di un soggetto. Tale condizione si riscontra in seguito a malattie infiammatorie, denutrizione, deperimento organico e bassi livelli ormonali.

Il muscolo è un tessuto metabolicamente molto attivo; le proteine muscolari per tutta la vita vengono degradate e sintetizzate costantemente e simultaneamente. L'importanza del muscolo scheletrico nel corpo umano è ovvia perché rappresenta circa il 40% del peso corporeo costituito dal 50 al 75% da proteine ed è indispensabile per la locomozione. Inoltre il muscolo è una importante riserva di aminoacidi e di energia per tutti gli altri tessuti. Il metabolismo del muscolo scheletrico umano ha una grande importanza nel mantenimento della salute, nel controllare i fattori dell'invecchiamento, le malattie croniche e nella attività fisica. Quindi il muscolo non è solo un tessuto da intendersi dedicato esclusivamente alla prestazione sportiva, ma è un tessuto biologicamente

molto complesso che regola importanti funzioni della salute fisica e mentale. Una buona efficienza muscolare ed il mantenimento della forza riduce i fattori di rischio di mortalità e di malattie croniche, aumentando l'indice di sopravvivenza del soggetto. Pertanto **un buon volume e una buona efficienza muscolare costituiscono una premessa fondamentale per il mantenimento della salute e della sopravvivenza.**

Fattori che regolano la sintesi di proteine muscolari.

Dopo il periodo dello sviluppo fisico normalmente il muscolo scheletrico non va più incontro ad un ulteriore sviluppo. Dall'età dei 40 anni inizia un lento declino fino a determinare il quadro clinico della *sarcopenia* (perdita dei sarcomeri) (1). Le proteine muscolari vengono costantemente e simultaneamente sintetizzate e degradate, così il mantenimento della massa muscolare scheletrica è il risultato di un equilibrio dinamico intenso tra sintesi e demolizione proteica. I fattori anabolici e catabolici che regolano questa continua sintesi e degradazione di proteine muscolari sono riportati nella tabella 1.

FATTORI CHE STIMOLANO L'ANABOLISMO	FATTORI CHE STIMOLANO IL CATABOLISMO
Dieta ipercalorica	Digiuno
Proteine alimentari e aminoacidi	Proteine alimentari insufficienti
Esercizio di resistenza	Sedentarietà
Ormoni anabolici - IGF-1, - Steroidi (Testosterone, estrogeni) - insulina	Ormoni catabolici - Cortisolo - Ormoni tiroidei - Glucagone

I fattori che agiscono favorendo la sintesi proteica a livello muscolare sono vari e complessi. Il principale fattore fisiologico che regola il metabolismo muscolare è l'alimentazione; la principale causa che determina la perdita di proteine muscolari è il **digiuno e** a questa condizione si associa **l'inattività fisica**, ed inoltre l'invecchiamento, le malattie croniche e debilitanti nell'età avanzata.

La perdita di massa muscolare dovuta a disuso ed invecchiamento è principalmente sostenuta da una ridotta alimentazione e conseguente diminuzione della sintesi proteica muscolare. Questo bilanciamento è mantenuto dalla ingestione di proteine alimentari che determinano un aumento degli aminoacidi nel sangue che hanno un effetto di stimolazione della sintesi di proteine muscolari. Si parla di bilancio proteico positivo quando la sintesi di proteine è superiore alla demolizione (definita anche catabolismo). Nel periodo post-prandiale il bilancio proteico è positivo, mentre durante il digiuno il bilancio proteico diventa negativo. Dopo un pasto equilibrato tra proteine e

carboidrati, nel segue aumentano i livelli di glucosio, di aminoacidi e di insulina. L'insulina è l'ormone che permeabilizza le membrane e consente l'ingresso nella cellula di glucosio e aminoacidi che costituiscono la fase anabolica, cioè stimolano la sintesi delle proteine. (Greenhaff, 19)

L'alimentazione ideale per lo sviluppo muscolare deve essere positiva in apporto di calorie, proteine e carboidrati, mentre i grassi vanno mantenuti a livelli minimi. Le indicazioni generale per la dieta in questi casi prevedono un apporto di Kcal variabile da soggetto a soggetto ma in genere comprese tra 35 e 45 Kcal per Kg di peso corporeo magro, le proteine vanno calcolate tra 1,5 e 2 gr per Kg di peso corporeo, i carboidrati dovrebbero essere tra i 6 e 8 gr per kg di peso corporeo. Esempio di una dieta tipo: soggetto di 30 anni, alto cm. 178 kg. 84, allenamento 5 ore settimanali con i pesi. Percentuale di grasso 10%.

Dieta tipo: La dieta indicata sarebbe calcolata così: peso magro kg. 71,600 (84-10%), quindi Kcal 2900 (71,6x40), Proteine gr. 124 (84x1,5), carboidrati gr. 560 circa), lipidi la quota rimanente. Verificare il peso dopo un mese e apportare le correzioni.

Chi volesse approfondire l'argomento della alimentazione nell'attività sportiva, lo rimandiamo a questo articolo dell'American College of Sports Medicine:

[American Dietetic Association](#); [Dietitians of Canada](#); [American College of Sports Medicine](#), [Rodriguez NR](#), [Di Marco NM](#), [Langley S](#). American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. [Med Sci Sports Exerc.](#) 2009 Mar;41(3):709-31.

In pratica i fattori che regolano lo sviluppo muscolare e l'ipertrofia sono:

1. Nutrizionali
2. Ormonali
3. Esercizio Fisico
4. Genetica

Nella figura sottostante vengono evidenziati gli effetti di fattori stimolanti e fattori inibenti lo sviluppo muscolare. Tra i fattori fisiologici che regolano lo sviluppo muscolare l'alimentazione riveste il ruolo di primaria importanza. Come la denutrizione o il semidigiuno è un fattore catabolico basilare. L'esercizio fisico è lo stimolo per lo sviluppo muscolare e si integra fisiologicamente con l'alimentazione. Il disuso, la

sedentarietà determinano un importante fattore di massa muscolare. In questo ambito gli ormoni svolgono una funzione fondamentale. L'uomo sviluppa una maggiore muscolatura per l'effetto degli androgeni, testosterone principalmente, che nella donna è presente in minima concentrazione. Un ormone femminile importante per lo sviluppo muscolare sono gli estrogeni che pure possiedono un effetto anabolico, anche se minore rispetto al testosterone. Inoltre, l'ormone della crescita, il GH ed i suoi peptidi come l'IGF1 regola lo sviluppo muscolare fin dall'infanzia. L'IGF1 ha un effetto anabolico e stimola la formazione di rigenerazione cellulare in molti tessuti: oltre al muscolo, stimola il metabolismo dell'osso, del sistema nervoso centrale e periferico, degli organi, del sistema circolatorio. Per concludere ogni individuo possiede una sua capacità genetica di sintesi proteica. Per questo, in medesime condizioni di alimentazione ed allenamento, ogni individuo avrà un livello proprio di ipertrofia muscolare. Questa limitazione è un fattore genetico.

La figura 1 riassume i fattori di regolazione dello sviluppo muscolare.

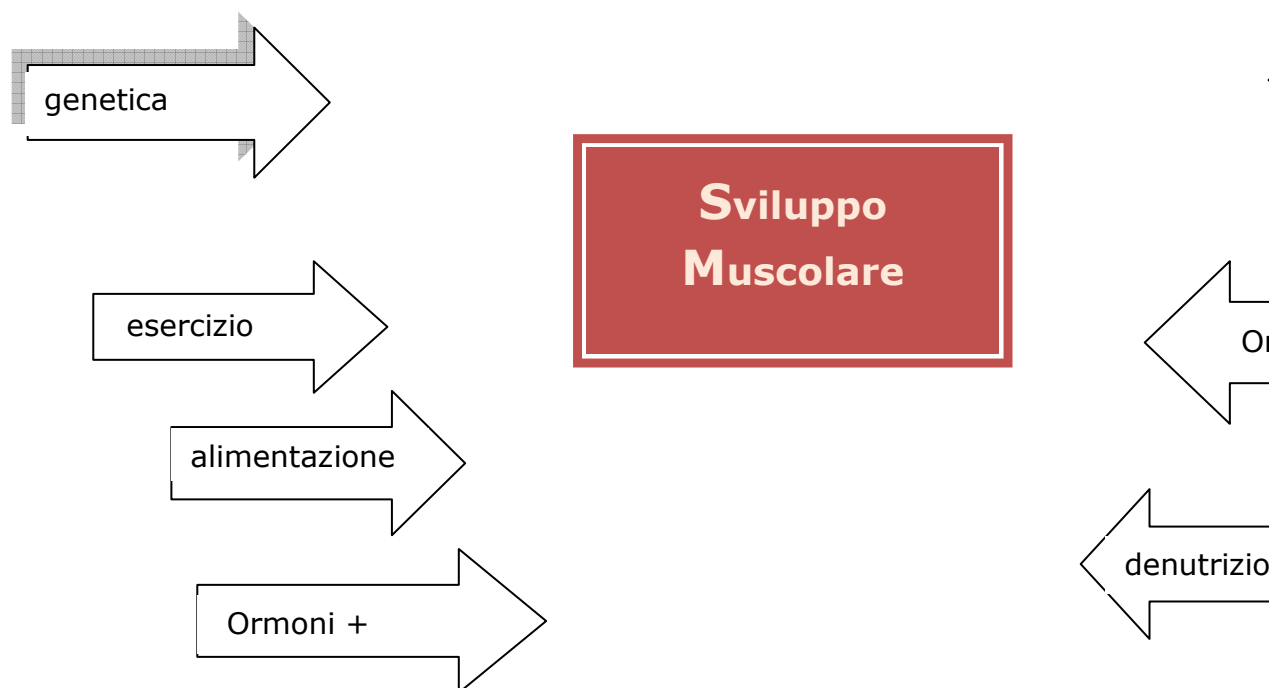


Figura 1. Sono riassunti tutti i fattori che determinano l'ipertrofia muscolare, a destra i fattori catabolici o limitanti lo sviluppo, a sinistra i fattori favorenti. Nella foto Fabio

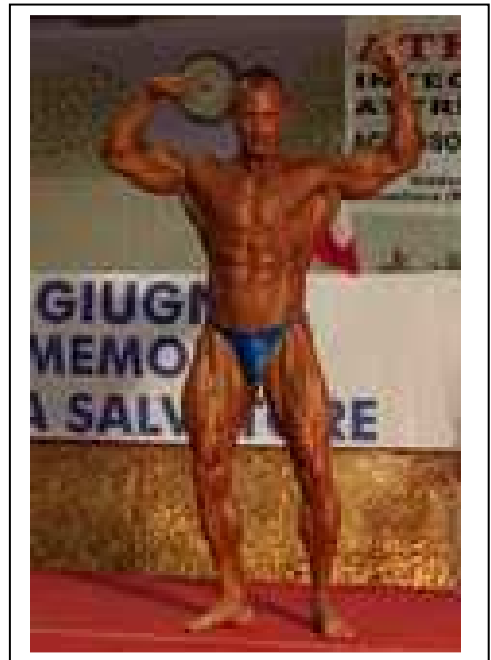


Figura 2. Fabio Cagnoli

1. NUTRIZIONE E SVILUPPO MUSCOLARE

Effetto delle Calorie.

Molti studi hanno dimostrato che l'alimentazione svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo muscolare. La sintesi delle proteine muscolari viene favorita da una dieta iperproteica e dalla ingestione di proteine durante l'esercizio e nella fase post esercizio (2,3). Le calorie totali ingerite con la dieta devono essere 500 almeno superiori al fabbisogno normale. Una dieta povera in calorie non consente lo sviluppo del muscolo ma un progressivo deperimento organico. Una alimentazione con basse calorie ha un effetto di inibizione sulla sintesi delle proteine muscolari (4). La eccessiva riduzione energetica della dieta blocca i segnali intracellulari della sintesi proteica.

Effetto delle proteine sulla sintesi proteica.

Il ruolo delle proteine nello sviluppo muscolare è fondamentale. Molte ricerche hanno evidenziato che l'assunzione di dieta iperproteica stimola la sintesi di proteine nel muscolo scheletrico (5) e le proteine alimentari stimolano la sintesi proteica transitoriamente e dipende dagli aminoacidi nella circolazione sanguigna. Quindi è una stimolazione indotta dalle proteine alimentari durante tutta la giornata e non sembra influenzata dall'insulina circolante (6). Quindi dopo la ingestione di proteine la sintesi a livello muscolare aumenta, mentre nel digiuno prevale il catabolismo, cioè la perdita di aminoacidi muscolari. Inoltre la ingestione di aminoacidi migliora la sintesi proteica muscolare nel giovane e nell'anziano (11).

Nella fo

Compet

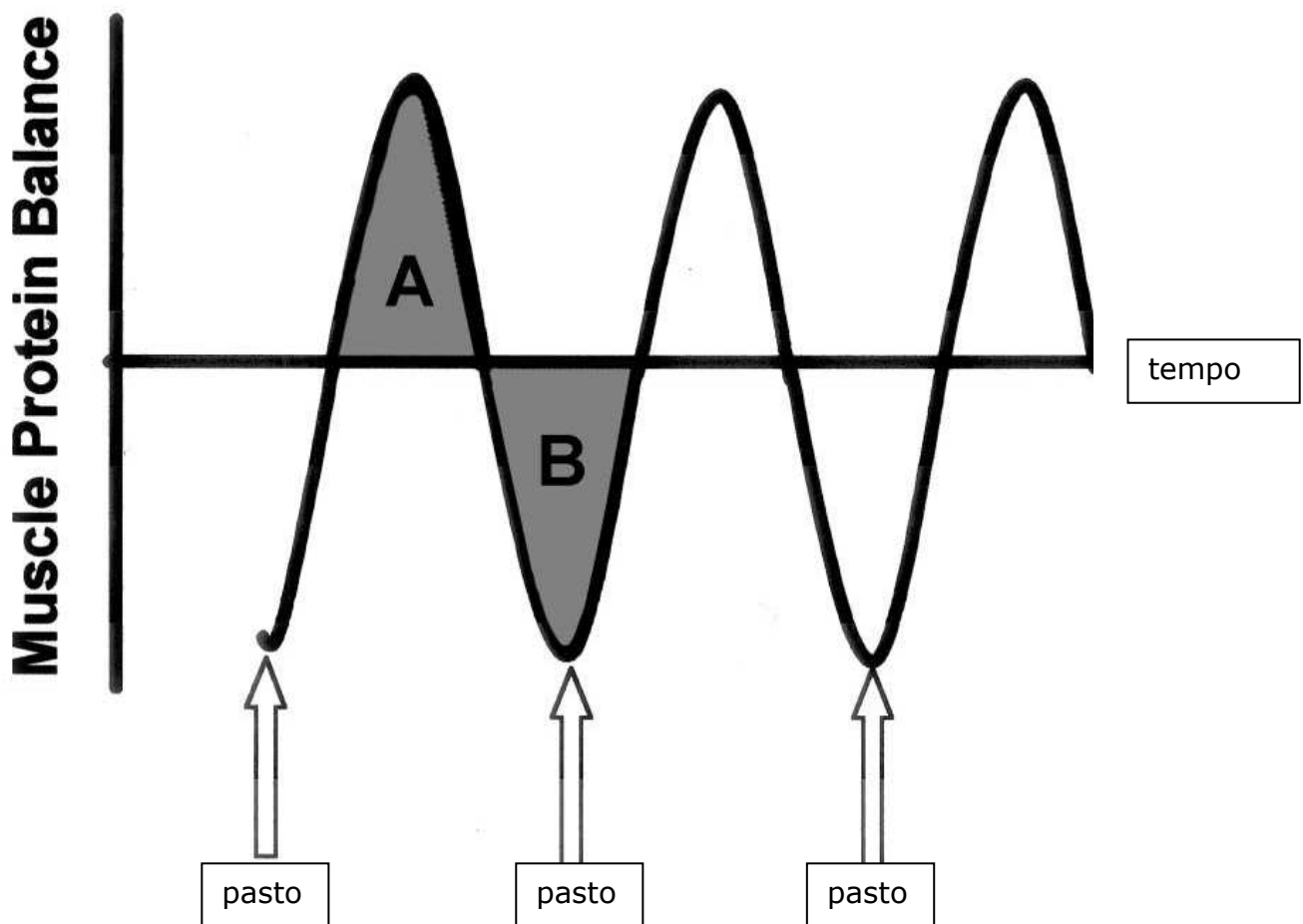


Figura 2. Bilancio delle proteine muscolari. La sintesi e catabolismo delle proteine muscolari varia in funzione dei pasti. La curva sotto la linea rappresenta lo stato di digiuno con bilancio proteico negativo. Dopo il pasto l'aumento della sintesi proteica e il bilancio è positivo.

Le Proteine Alimentari.

Le proteine sono formate da una catena di aminoacidi e la qualità biologica delle proteine dipende dal numero di aminoacidi essenziali che contengono. Gli aminoacidi essenziali sono nove e sono indispensabili per l'organismo. In natura alimenti proteici sono la carne, il pesce, le uova, i formaggi ed i cereali.

Inoltre esistono le proteine come integratore dietetico che sono reperibili in commercio in varie percentuali perché spesso vengono miscelate con i carboidrati. Proteine pure sono al 100% ma rare in commercio, mentre più facilmente reperibili sono quelle al 90, 80% perché anche più buone nel sapore.

- Lattoalbumine: *estratte dal latte, sono presenti proteine del siero e caseina.*
- Siero: *facile digestione, rapido assorbimento, sono complete.*
- Caseina, *proteine del latte a lenta digestione e assorbimento.*

- Soia: *proteine vegetali, grande quantità di glutammina, arginina e a. ramificati, Contengono isoflavonoidi, abbassano il colesterolo*
- *stimolano il TSH, effetti antitumore, protezione cardiovascolare*
- Miscele: *soia e siero.*

La qualità importante delle proteine è la loro purezza, divenendo così più facilmente assorbibile, senza effetti intestinali indesiderati.

Fabbisogno Proteico.

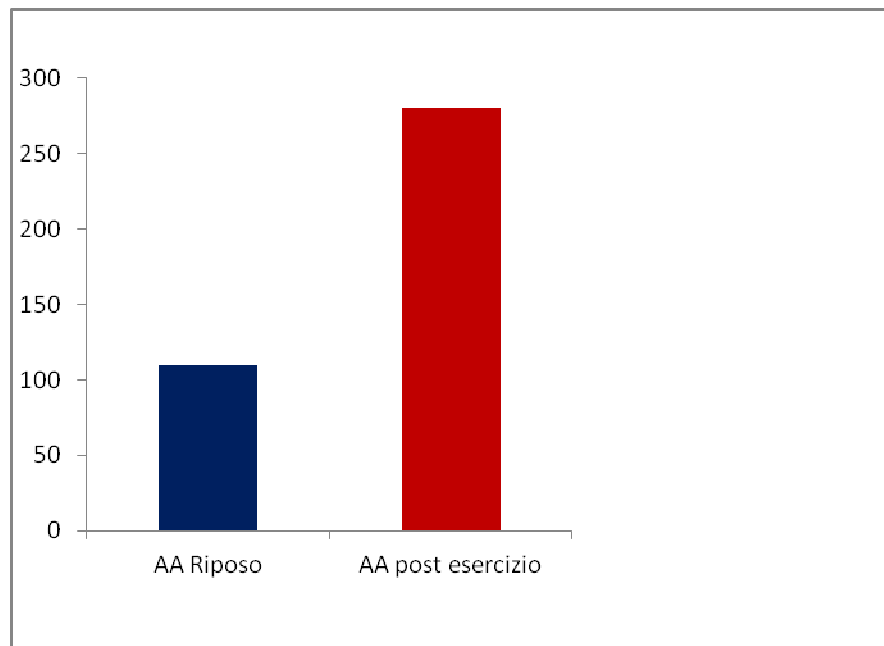
La quantità giornaliera di proteine giornaliere necessaria per ogni individuo è variabile, comunque per lo sviluppo muscolare sono necessarie almeno 2 gr di proteine per Kg di peso corporeo al dì.

Le proteine vanno distribuite nell'arco della giornata e se si usano proteine in polvere vanno assunte a digiuno, per mantenere il livello di aminoacidi nel sangue. L'eccesso di proteine ingerite con la dieta non è salutare, anzi è un rischio per la salute.

Ogni individuo ha un suo fabbisogno proteico giornaliero e per valutare se tale apporto è giusto o troppo alto è necessario eseguire un esame che è *l'azoturia nelle urine di 24 ore*. Tale esame consente di valutare se vengono eliminate nelle urine un eccesso di aminoacidi.

Effetto degli Aminoacidi sulla Sintesi Proteica Muscolare.

Varie ricerche hanno dimostrato che la disponibilità nel plasma di aminoacidi svolge un ruolo importante nel controllo della sintesi proteica muscolare. La somministrazione di una infusione endovenosa di aminoacidi aumenta il trasporto di aminoacidi (7) e la sintesi proteica (8) e , probabilmente diminuisce la degradazione proteica nel muscolo scheletrico (9). Quindi la iperamminoacidemia ed il recupero post-esercizio sembrano avere gli stessi effetti sul trasporto di aminoacidi e la sintesi proteica, ma effetti opposti sulla degradazione proteica. Nello studio condotto da Biolo et al. (10) Sono stati valutati gli effetti di una abbondante somministrazione di aminoacidi sugli effetti metabolici sul muscolo scheletrico in rapporto all'esercizio (figura 3) ed è stato dimostrato che l'assunzione di aminoacidi dopo l'esercizio aumenta tre volte la sintesi proteica (21,22). La assunzione di aminoacidi dopo l'esercizio ha uno effetto di stimolo acuto sulla sintesi proteica che dura per oltre 24 ore.



La Sintesi proteica a riposo e dopo l'esercizio

Figura 3. Quota di sintesi proteica nei soggetti a riposo e dopo l'esercizio (rosso).

La quota di sintesi proteica è significativamente maggiore dopo l'esercizio (rosso). La differenza è significativa rispetto al valore a riposo.

La sintesi proteica muscolare sembra essere stimolata esclusivamente dagli aminoacidi (10, 11, 19). Sembra inoltre che gli aminoacidi essenziali non siano indispensabili per stimolare la sintesi proteica muscolare nei soggetti sani (20). La leucina occupa un ruolo di preminenza perchè da sola è in grado di attivare un segnale stimolatore della sintesi proteica muscolare nell'uomo.

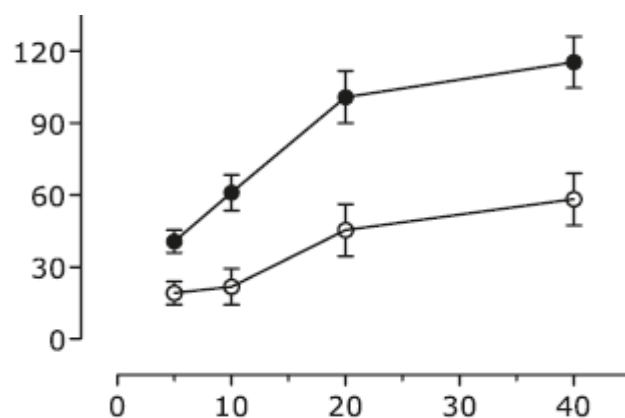


Figura 4. Percentuale di sintesi proteica muscolare in risposta all'allenamento di resistenza.

Le proteine ingerite e gli aminoacidi essenziali stimolano la sintesi proteica muscolare (18). L'ossidazione delle proteine ingerite è doppia rispetto alle proteine endogene.

La assunzione di una miscela di proteine associata ad aminoacidi essenziali dopo un allenamento di resistenza stimola un aumento della sintesi di proteine muscolari (18). E' stato inoltre dimostrato che tale effetto anabolico è molto maggiore rispetto alla somministrazione di soli carboidrati dopo l'esercizio. Sfortunatamente l'organismo va incontro ad una risposta di adattamento alla cronica alla supplementazione di proteine nel post esercizio.

Conclusioni.

Possiamo concludere sostenendo che è ampiamente dimostrato che l'assunzione di proteine durante la giornata di esercizio determina un significativo aumento sulla sintesi proteica muscolare. Inoltre tale effetto è amplificato dall'aumento del carico durante l'allenamento di resistenza e nei soggetti giovani è molto maggiore rispetto ai soggetti di età matura e anziani. Nei soggetti anziani tale effetto non è presente. L'associazione di aminoacidi essenziali, e leucina in particolare, aumentano tale effetto anabolico.

Effetto dei Carboidrati sullo Sviluppo Muscolare.

Benché la sintesi proteica a livello muscolare sia influenzata in modo preponderante dalle proteine e dagli aminoacidi, i carboidrati svolgono un ruolo fondamentale per garantire che tale processo avvenga. Nel muscolo privato di carboidrati (glicogeno depositato) dopo una dieta senza carboidrati è stato dimostrato che la sintesi proteica è fortemente ridotta. Studi condotti con biopsie muscolari hanno dimostrato che quando la concentrazione di carboidrati a livello del muscolo diminuisce si riduce in modo significativa anche la sintesi proteica (26). Quindi i carboidrati influenzano la sintesi proteica muscolare e di altri tessuti, il bilancio di azoto, la degradazione proteica ed il recupero dopo esercizio prolungato nell'uomo.

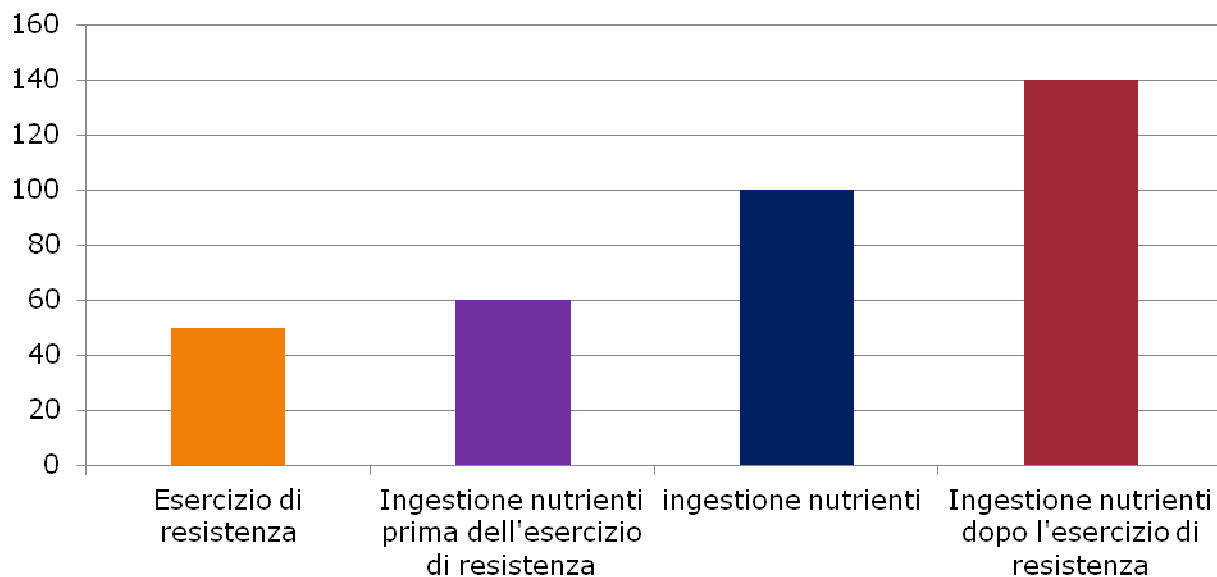
2. ESERCIZIO FISICO E SVILUPPO MUSCOLARE

Effetto dell'Esercizio sullo sviluppo muscolare.

L'esercizio di resistenza (con i pesi) rappresenta lo stimolo fisiologico più potente per l'ipertrofia muscolare. L'esercizio di resistenza consiste in cicli di ripetizioni lente di accorciamento del muscolo contro una resistenza (costituita dai pesi) che dipende dalla forza del soggetto. Un programma di allenamento di questo tipo aumenta la forza massimale del muscolo e durante un programma di allenamento il carico deve essere aumentato progressivamente, in modo che il carico rappresenta una alta percentuale della forza massimale e la velocità di accorciamento del muscolo rimane lenta. Tale esercizio Sia nei soggetti giovani (63) che negli anziani (64,65) 12 settimane di allenamento di resistenza aumenta il volume delle fibre muscolari, la forza isometrica, la potenza massima delle fibre di tipo II del muscolo allenato.

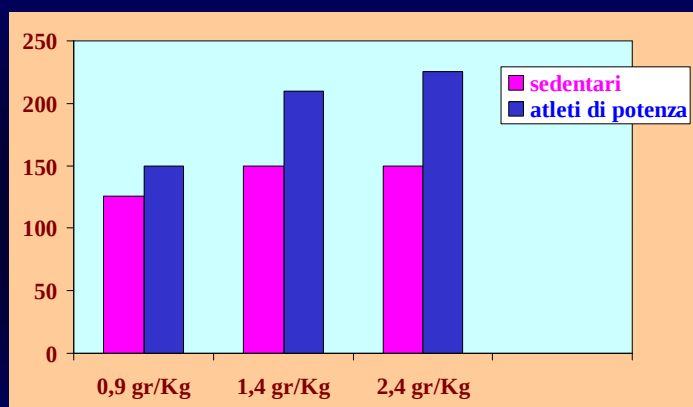
E' stato dimostrato che **l'esercizio di resistenza rappresenta lo stimolo sia per la sintesi di proteine muscolari che per il catabolismo, ma in assenza di un adeguato apporto alimentare e proteico il bilancio proteico muscolare rimane negativo** (11,12). La ingestione di proteine, aminoacidi, carboidrati dopo l'esercizio di resistenza migliora il bilancio proteico muscolare aumentando la sintesi di proteine muscolari ed inibendo il catabolismo. In una importante ricerca clinica è stato valutato separatamente l'effetto dell'esercizio, ingestione di nutrienti da soli e prima e dopo l'esercizio ed è stato dimostrato che l'ingestione di nutrienti dopo l'esercizio aumenta la sintesi proteica di tre volte rispetto all'effetto dell'esercizio solo (figura 4). Questa ricerca quindi sottolinea l'importanza di assumere nutrienti (carboidrati e aminoacidi) dopo l'allenamento. Questo concetto è importante perché lega in modo imprescindibile l'effetto dell'esercizio alla qualità e quantità di alimenti.

SINTESI PROTEINE MUSCOLARI



Pertanto l'esercizio di resistenza è un importante terapia per l'atrofia da disuso e per il decadimento indotto dall'età sul muscolo scheletrico. L'intensità e durata dell'allenamento sono importanti nel determinare gli effetti sulla ipertrofia muscolare.

PROTEINE E SVILUPPO MUSCOLARE



Effetto dell'allenamento di forza e dell'assunzione proteica sulla sintesi delle proteine corporee totali.

(Tornapolsky, J Appl Physiol, 1992)

La sintesi di proteine muscolari aumenta tipicamente dopo l'esercizio di resistenza (12) e tale effetto è abbastanza variabile, ma sembra dipendere dalla intensità dell'esercizio più che da altri fattori. La stimolazione della sintesi delle proteine muscolari persiste per 24 ore dopo l'allenamento. In soggetti che si allenano con i pesi da vari anni la sintesi di proteine muscolari aumenta del 50% dopo 4 ore, del 109% dopo 24 ore e del 36% dopo 36 ore (15). Nei soggetti giovani che non sono abituati all'allenamento si assiste ad un notevole aumento della sintesi proteica muscolare dopo 3 ore del 112% e diminuisce progressivamente fino al 65% dopo 24 ore e al 34% dopo 48 ore (16).

Nei soggetti di età superiore ai 60 anni una dieta iperproteica non ha alcun effetto di stimolo sulla sintesi delle proteine muscolari dopo l'allenamento di resistenza (17). Questo dato evidenzia come la sintesi proteica muscolare (e anche in altri tessuti) con l'età viene fortemente compromessa e altri fattori intervengono nella sua regolazione come gli ormoni circolanti, in particolare gli androgeni, estrogeni e Gh/IGF1.

Per quanto riguarda l'assunzione di aminoacidi con carboidrati dopo l'esercizio di resistenza è stato dimostrato che l'aggiunta di carboidrati agli aminoacidi determina un aumento maggiore rispetto alla assunzione di aminoacidi da soli. In pratica gli aminoacidi costituiscono un potente stimolo anabolico per i muscoli e l'esercizio fisico ne amplifica gli effetti (23,24).

Modalità dell'esercizio.

I principi fondamentali dell'allenamento di resistenza sono la progressione del carico, la specificità e la variazione (66). L'entità del miglioramento muscolare dipende dalle modalità di allenamento e dalla predisposizione di ogni individuo (67).

La Progressione del carico significa che ad ogni allenamento il carico va aumentato determinando la stress muscolare. Sia nei soggetti principianti che nei soggetti allenati il muscolo va rapidamente incontro ad un adattamento che non determina alcun miglioramento. Per evitare l'adattamento occorre variare:

1. L'intensità del carico che si può variare ad ogni allenamento,
2. Il numero di ripetizioni che si possono aumentare mantenendo il carico costante,
3. Il tempo di recupero che può variare dai 2 minuti a 30 secondi tra una serie e l'altra,
4. Il volume di allenamento che è espresso dal prodotto del numero totale delle ripetizioni per il carico usato) può essere aumentato progressivamente del 2,5-5% (68).

Il Volume di Allenamento.

Il volume di allenamento è la somma del numero totale di ripetizioni fatte in un allenamento moltiplicato per il carico usato in kg e riflette la durata dello stress del muscolo durante l'allenamento. Il volume di allenamento ha effetti neurali (stimola il motoneurone), ipertrofici, metabolici e ormonali (69, 70, 71). Per modificare il volume di allenamento non è necessario aumentare sempre il carico di lavoro, ma si può aumentare variando il numero di esercizi per ogni seduta di allenamento, oppure variare il numero di ripetizioni fatte per ogni serie, oppure variare il numero di serie per esercizio. Studi clinici hanno dimostrato che l'allenamento con tre, o quattro o cinque, o sei e più serie per esercizio hanno prodotto tutti un aumento uguale di forza nei soggetti sia allenati che principianti (67).

La frequenza settimanale di Allenamento.

Una frequenza settimanale di allenamento da una a 3 sedute alla settimana producono simili aumenti di forza; tuttavia 3 giorni alla settimana sono superiori a 1 o 2 giorni settimanali di allenamento per migliorare coordinazione, equilibrio e fitness cardiorespiratoria anche nei soggetti anziani (73). Alcuni studi hanno dimostrato che la forza aumenta in maniera uguale sia con un allenamento al 50-60 % del massimale, sia con una intensità dell'80-85% per un periodo di 18-24 settimane di allenamento (74). La frequenza settimanale ideale è di tre sedute; non è necessario allenarsi tutti i giorni perché possono comparire segni di sofferenza muscolare infiammatoria e di catabolismo.

Calcolo della Ripetizione massimale

Un aspetto importante dell'allenamento è quello di calcolare inizialmente la potenza muscolare, o massima contrazione volontaria (MCV), o ripetizione massimale (1RM). La ripetizione massimale corrisponde al 100% della forza di un soggetto. Si calcola preferibilmente con il metodo diretto. Si può eseguire su due gruppi muscolari per seduta di allenamento.

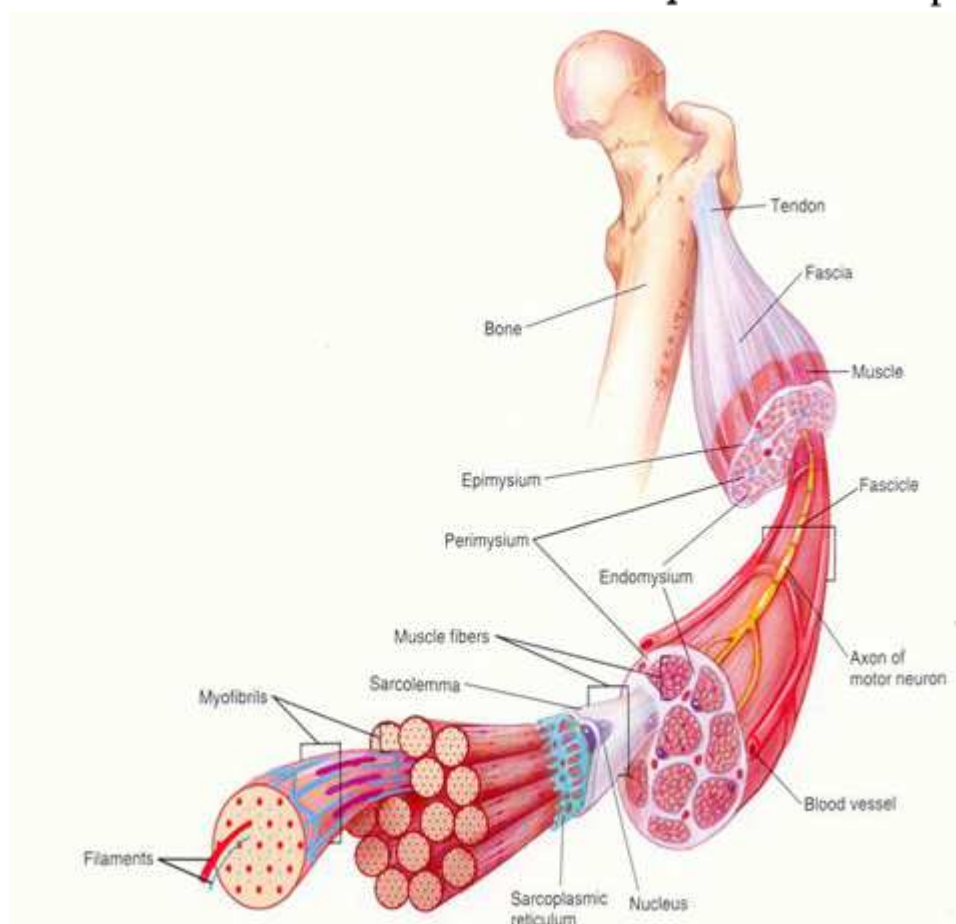
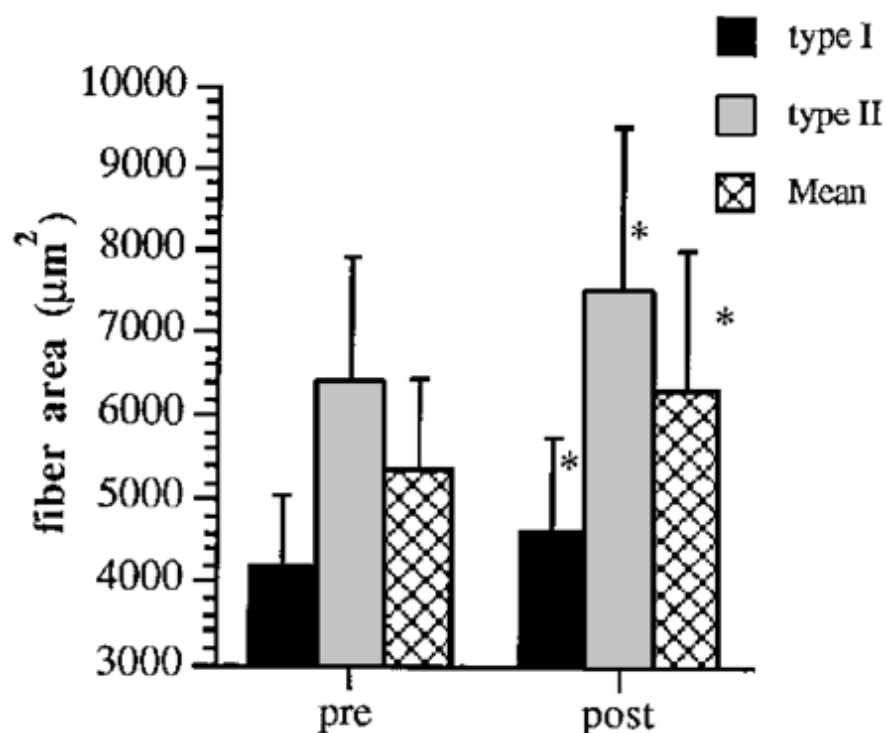
Esempio: Test massimale gambe alla pressa. Si esegue una serie di riscaldamento con carico minimo, 15 ripetizioni. Si aumenta il carico e si eseguono 2 ripetizioni, recupero 30 secondi, fino a quando non si riesce a fare 1 sola ripetizione. Questo corrisponde al carico massimale, cioè 1RM.

Esiste anche una formula che è la seguente: **1RM=carico(kg) (1,0278-0,0278xripetizioni).** (75)

Le modalità di allenamento con i pesi sono di vario tipo e comprendono l'accorciamento puro del muscolo (allenamento isotonic), allungamento del muscolo e l'allenamento isometrico. Tutti tre i tipi di allenamento stimolano l'adattamento muscolare che comprende l'ipertrofia e l'aumento della forza (67). In genere 4-5 serie con una media di 8-10 ripetizioni per serie consentono un adeguato stimolo muscolare per la forza e l'ipertrofia.

Lo sviluppo Muscolare.

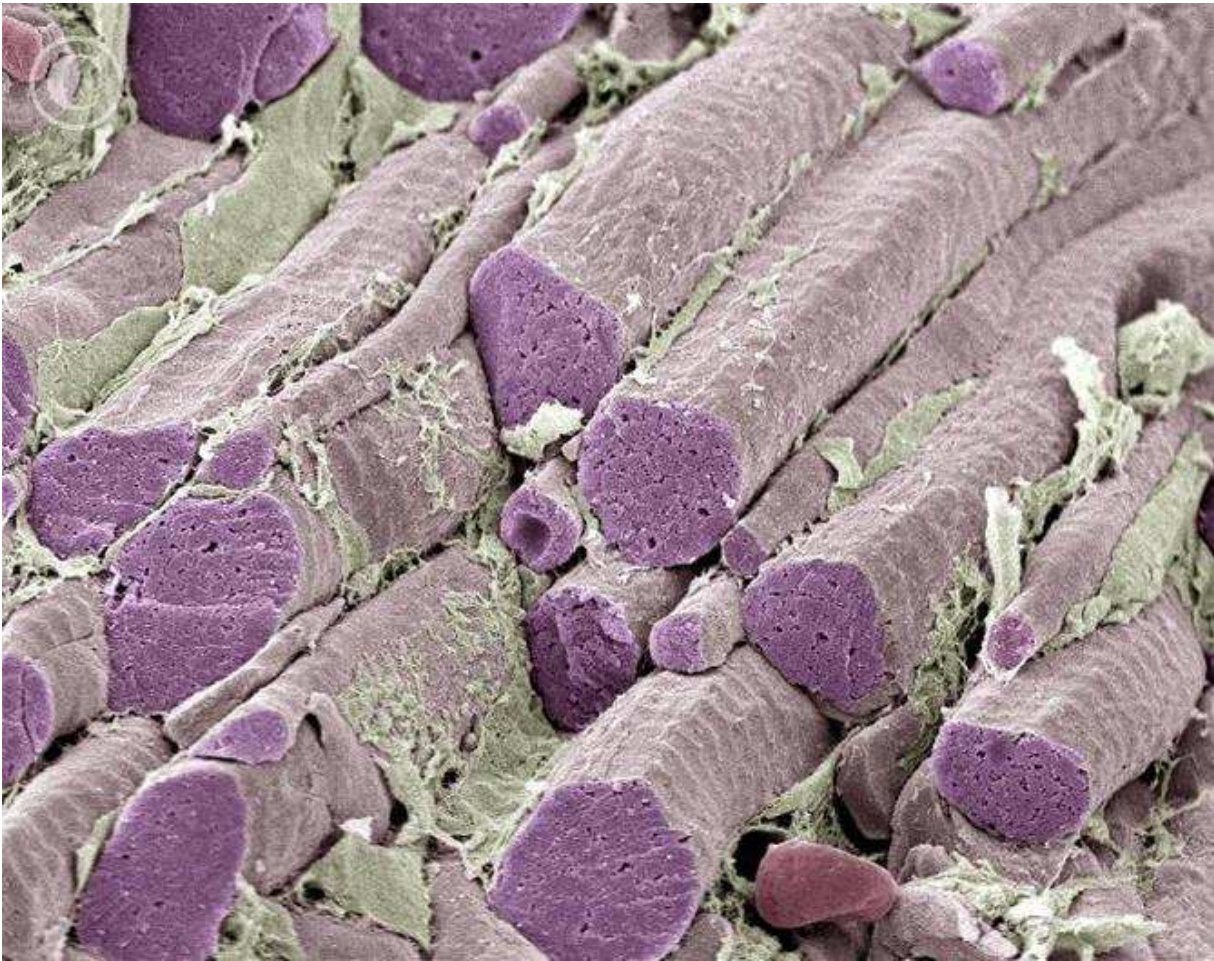
Il numero delle fibre muscolari è determinato geneticamente e dalla nascita rimane costante per tutta la vita. L'aumento del volume muscolare in seguito ad allenamento è prevalentemente determinato dall'aumento del volume delle fibre muscolari (ipertrofia), ma studi recenti hanno dimostrato che sono presenti anche fenomeni di iperplasia, cioè aumento del numero di fibre muscolari (76,77). L'esercizio più efficace nel favorire l'iperplasia è il sovraccarico in allungamento, l'esercizio eccentrico con una quantità di nuove fibre circa il doppio rispetto all'esercizio normale.



Area delle fibre muscolari.

La figura mostra la differenza nelle fibre di tipo I e II prima e dopo il periodo di allenamento. Come si vede dal grafico dopo l'allenamento il volume delle fibre tipo II è aumentato significativamente ed in particolare quelle delle fibre tipo II. Ne

fenomeno dell'ipertrofia e dell'iperplasia sono coinvolte le cellule satelliti che originano nuove cellule muscolari.



Nella foto

McCall, G. E., W. C. Byrnes, A. Dickinson, P. M. Pattany, and S. J. Fleck. Muscle fiber hypertrophy, hyperplasia, and capillary density in college men after resistance training. *J. Appl. Physiol.* 81(5): 2004-2012, 1996

Programmazione dell'allenamento di resistenza.

I principi generali dell'allenamento di resistenza comprendono alcune regole:

1. Un allenamento ad alta intensità non deve superare tre sedute settimanali,
2. Allenare due o tre gruppi muscolari per allenamento, variando la combinazione di allenamento ogni 6-8 settimane (per esempio: pettorali+bicipi+spalle, dorsali+ tricipiti+spalle post, gambe da sole; alternare con: pettorali+dorsali+bicipiti femorali, spalle+quadricipite femorale+polpacci; bicipiti+tricipiti+polpacci)
3. Per ogni gruppo muscolare sono sufficienti da 4 a 6 serie con 12-6 ripetizioni
4. Calcolare la forza massimale e lavorare con una percentuale del massimale,
5. Per l'ipertrofia l'80% della forza massimale è ideale per lo sviluppo.
- 6.

3. ORMONI E SVILUPPO MUSCOLARE

Ormoni.

Il muscolo scheletrico è altamente dipendente da funzioni endocrine proprie per la sua crescita ed il suo sviluppo per l'intero arco della vita. Molteplici **ormoni** agiscono stimolando la sintesi di proteine muscolari. In primo piano gli androgeni: il testosterone e suoi derivati. Inoltre gli estrogeni nella donna, l'ormone della crescita (GH) e la somatomedina C (IGF1). Esistono anche ormoni ad azione catabolica come il cortisolo, le catecolamine e gli ormoni tiroidei. Iniziamo considerando il ruolo del testosterone e suoi derivati sullo sviluppo muscolare.

Effetti del testosterone sullo sviluppo muscolare.

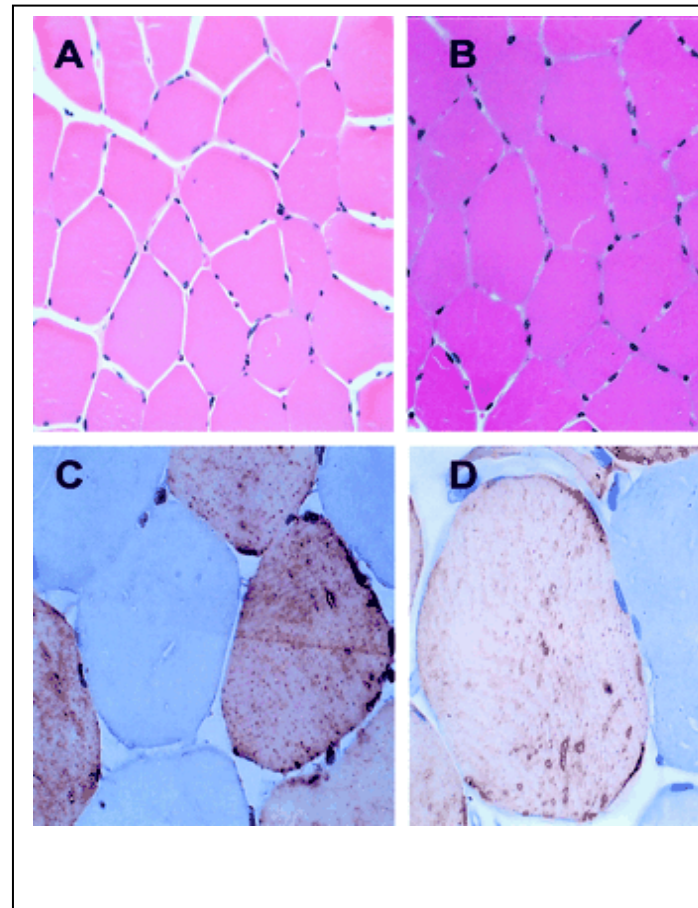
Con l'invecchiamento dell'organismo umano si assiste ad un fenomeno di perdita progressiva della massa del muscolo scheletrico e della forza (32), determinando un aumento del rischio di ridotta mobilità, rischio di cadute e fratture (33). La perdita della massa muscolare e della forza riflette una perdita preferenziale di fibre muscolari del tipo II (34) ed è strettamente correlata con i livelli nel sangue di testosterone libero e totale. La perdita della massa muscolare si esprime clinicamente come sarcopenia (1) che consiste nella perdita dei sarcomeri (cellula muscolare).

Praticamente con l'aumentare dell'età si assiste al progressivo decadimento muscolare e di riduzione dei livelli di testosterone, evidenziando il ruolo fondamentale di questo ormone nel mantenere la muscolatura e la efficienza fisica.

Il Testosterone è stato valutato per terapie anaboliche nei casi di disfunzioni fisica legata all'invecchiamento (35). Una completa ricerca nella letteratura scientifica (35) ha evidenziato che la supplementazione con testosterone aumenta la massa muscolare scheletrica nell'ipogonadismo maschile (36), in uomini affetti da malattie croniche (37) e in uomini anziani sani (38,39,40). Tuttavia i meccanismi mediante i quali il testosterone agisca è ancora poco conosciuta.

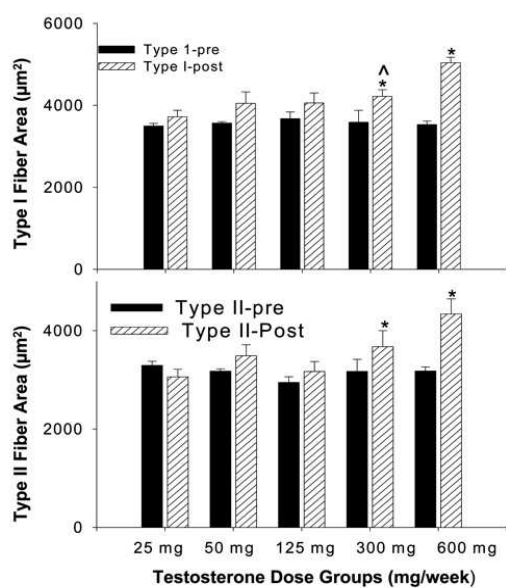
In una interessante ricerca condotta da Sinha-Hikim I. et al. (41) è stato dimostrato che la somministrazione di testosterone in uomini sani ipogonadici e dosi soprafisiologiche in uomini normali aumenta la massa muscolare. In questa indagine sono stati studiati due gruppi di soggetti, un gruppo di uomini di 61 anni di età media ed un gruppo di età compresa tra i 18 e 35 anni ai quali veniva somministrata una iniezione mensile di GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) a lunga azione per sopprimere la secrezione endogena del testosterone e la somministrazione settimanale di testosterone enantato alle dosi di 25,50,125, 300 e 600 mg per 20 settimane. Il volume muscolare della coscia era stato determinato con risonanza magnetica nucleare (RMN) e veniva eseguita una biopsia muscolare al muscolo vasto laterale del quadricipite prima e dopo la cura. La concentrazione di testosterone nel sangue era di 234, 289, 695, 1,344, e 2,435 ng/dl alle dosi somministrate rispettivamente di 25-, 50-, 125-, 300-, and 600-mg. Anche le dimensioni della coscia erano correlate alle dosi somministrate ed il volume del muscolo vasto laterale aumentava progressivamente -4, +7, +15, +32, e +48 ml alle dosi rispettive di testosterone di 25-, 50-, 125-, 300-, and 600-mg. Anche l'area di sezione delle fibre muscolari sia del tipo I che del tipo II erano correlate direttamente alla

dose di testosterone somministrato durante la cura. Gli uomini che assumevano 300 e 600 mg di testosterone alla settimana mostravano un significativo aumento della area della fibra muscolare di tipo I (rispettivamente da 3,1 a 4,2 e da 3,3 a 4,9 μm); i soggetti ai quali venivano somministrati 600 mg di testosterone alla settimana evidenziano anche un aumento significativo delle fibre di tipo II (da 4,0 a 5,5 μm). La proporzione delle fibre muscolari di tipo I e tipo II non si modificava dopo la cura. In conclusione con questa ricerca è stato dimostrato che nei soggetti normali sani trattati con dosi progressive di testosterone si evidenziava un aumento del volume muscolare e l'aumento di area delle fibre di tipo I e del tipo II sono dose-dipendente e quindi l'aumento del volume muscolare è determinato dalla ipertrofia delle fibre.

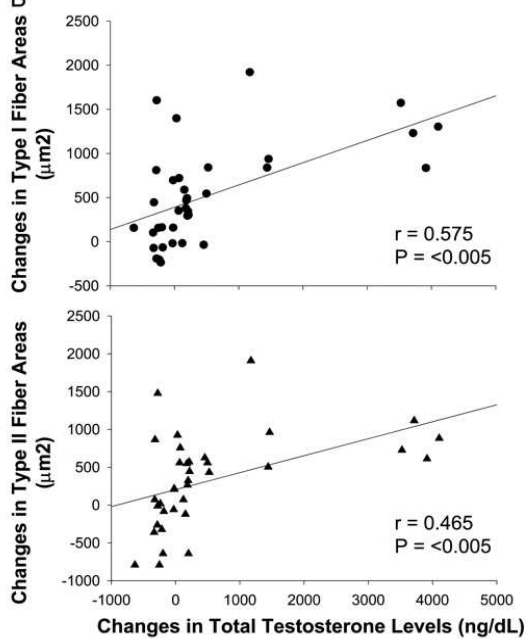


Gli effetti del testosterone sulle fibre muscolari sono riassunti nella figura 2. Sono evidenti le variazioni indotte dal testosterone sul numero delle fibre tipo I e tipo II che entrambi aumentano significativamente, ma non c'è differenza nel rapporto tra i due tipi di fibre. Inoltre anche in questo studio è evidente come l'aumento del volume delle fibre sia proporzionale con i livelli plasmatici di testosterone ©. Nel pannello D sono riportate le immagini di biopsia muscolare prima e dopo trattamento con testosterone con evidente aumento del volume cellulare.

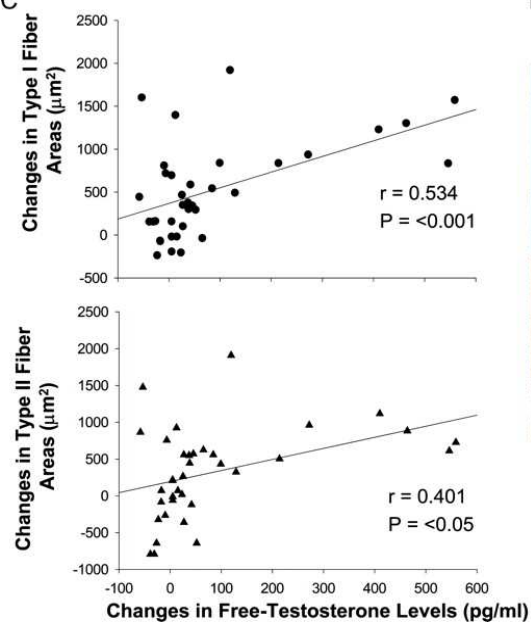
A



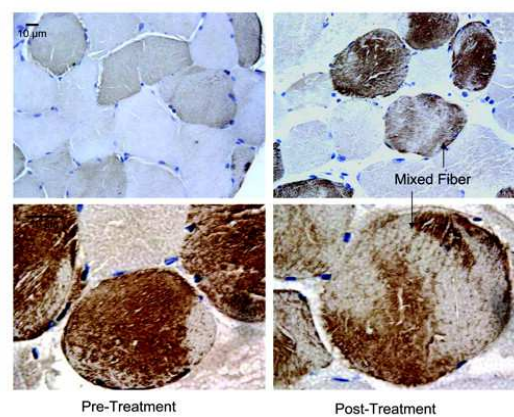
B



C



D



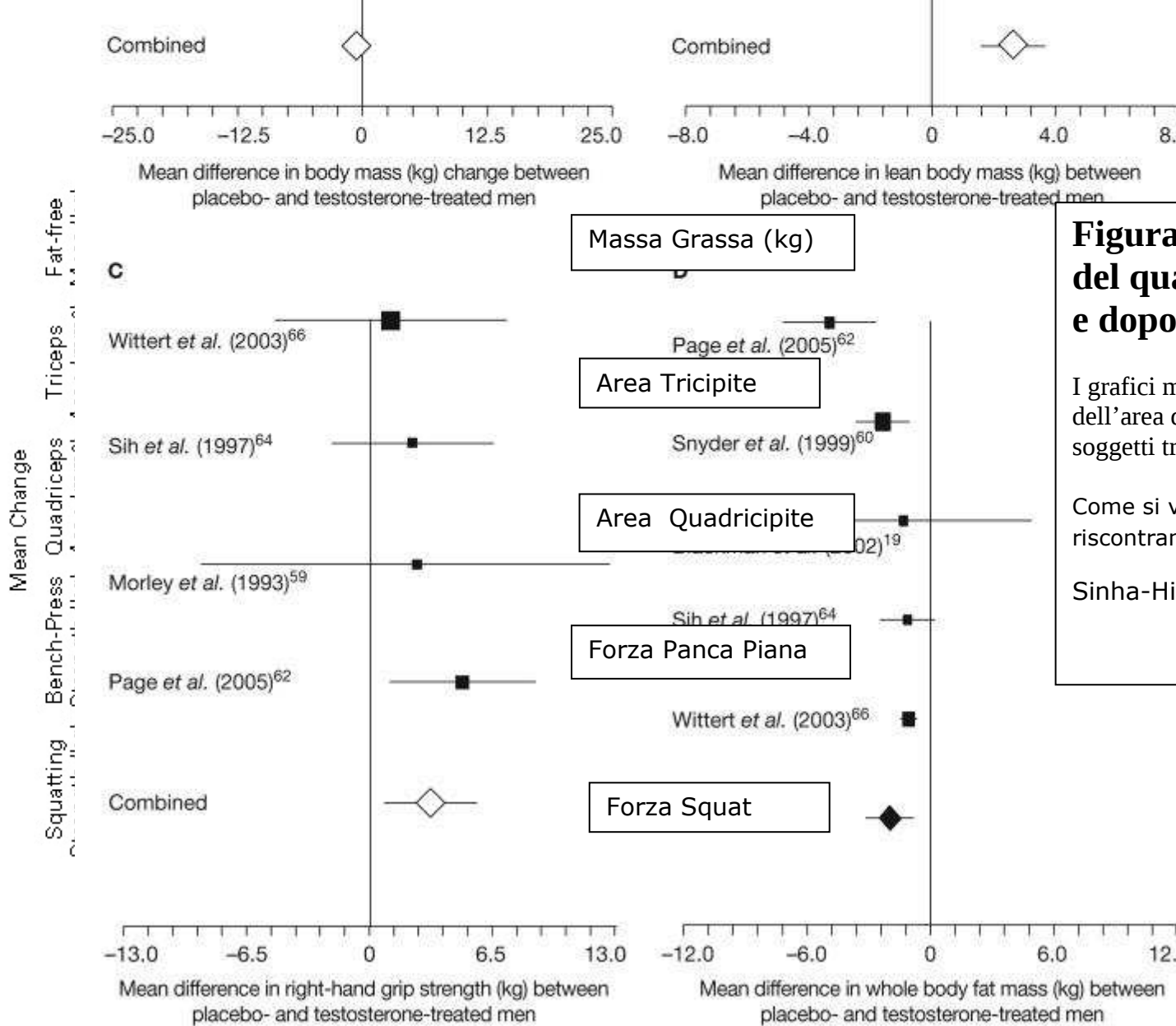


Figura del qual e dopo

I grafici m dell'area c soggetti tr

Come si v riscontran

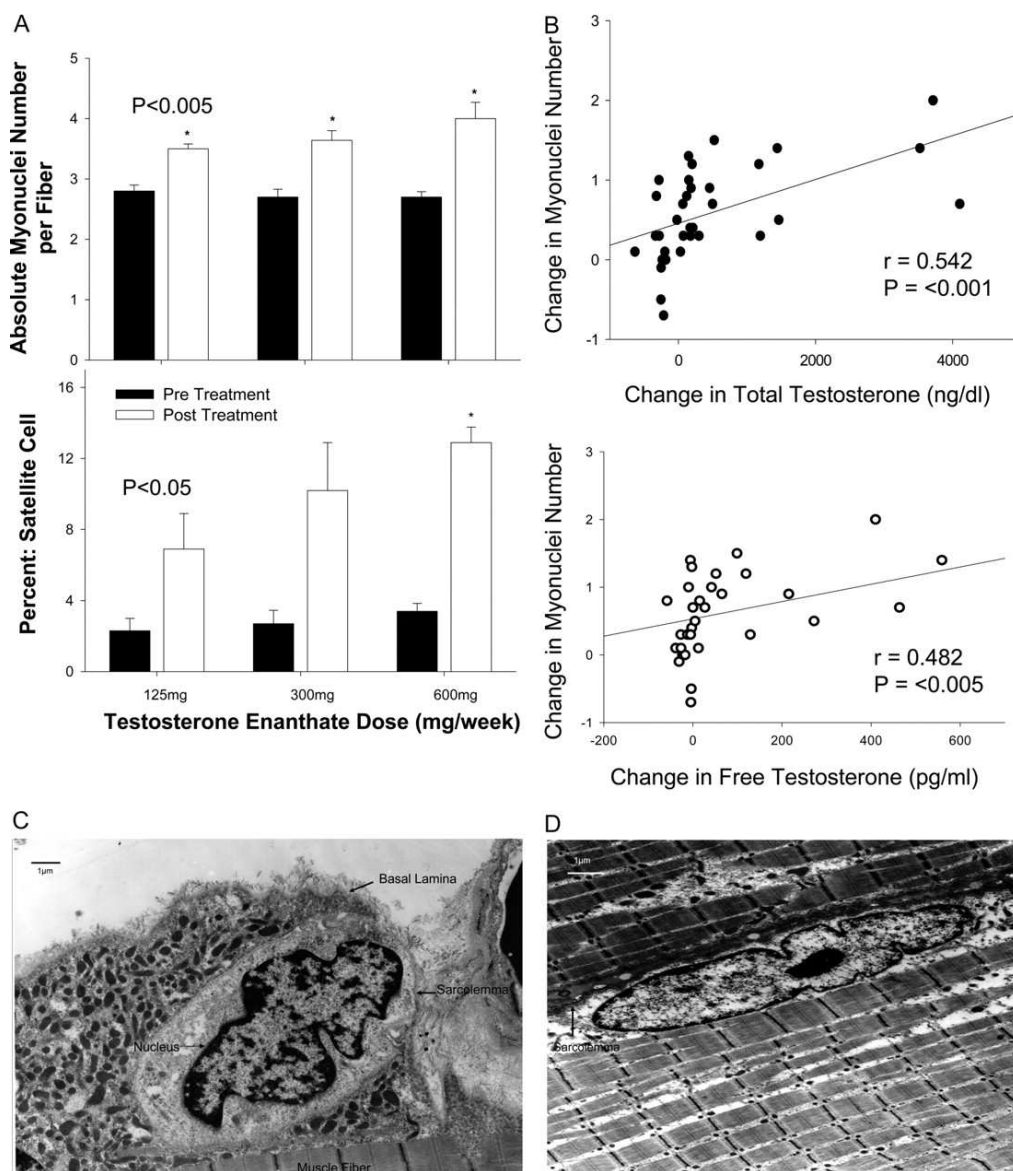
Sinha-Hi

Effetto sul numero delle cellule satelliti e dei mionuclei.

The average myonuclear number was not significantly different in the five treatment groups at baseline. Testosterone administration was associated with a dose-dependent increase in myonuclear number ($P < 0.005$)

(Fig. 4A, upper panel). Significant increases in myonuclear number were observed in the 125-, 300-, and 600-mg

dose groups, and the increase in myonuclear number in the 600-mg dose group was significantly greater than that in the 25- and 50-mg groups.



La somministrazione di testosterone è associata a un aumento dose dipendente del numero dei mio-nuclei per fibra. I soggetti che hanno ricevuto 125, 300 e 600 mg di testosterone per settimana hanno mostrato un significativo aumento del numero dei mio-nuclei rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo alla settimana.

Nel grafico A sono riportati i valori di base (in nero) e post-trattamento (in bianco) il trattamento con testosterone. Sono riportati i cambiamenti percentuali delle cellule satelliti a diverse dosi di testosterone.

Nel grafico B: sono riportate la correlazione per l'aumento del numero dei mio-nuclei e dosi di testosterone totale e libero.

Foto C: fotografia al microscopio elettronico di una cellula satellite.

Foto D: fotografia al microscopio elettronico di un mio-nucleo.

Opere citate

Nessuna fonte nel documento corrente.

At baseline, the satellite cell number varied from 2.3 to 3.5% of the myonuclear number in older men. In response to testosterone administration, the satellite cell number increased dose dependently ($P < 0.05$); significant

increases above baseline were noted in the 600-mg dose group (Fig. 4A, lower panel). The changes in s

cell number were correlated with the changes in serum testosterone levels ($P = 0.535$, $r = 0.04$) but incidence with free testosterone levels ($P = 0.479$, $r = 0.08$) (data not shown). The increases in satellite cell numbers in older men were comparable with those reported previously in young men.

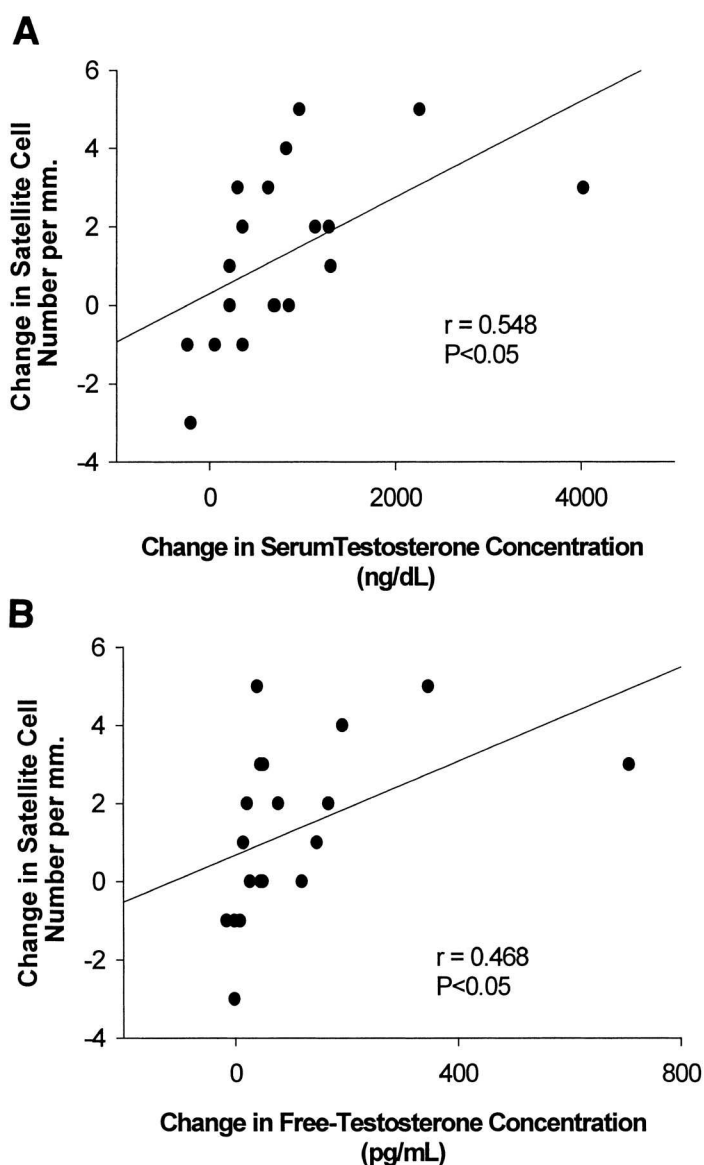


Figura . Correlazione tra l'aumento del numero di cellule satelliti muscolari e i livelli plasmatici di testosterone libero e totale.

L'impiego terapeutico del testosterone trova una particolare indicazione nei soggetti anziani e con ipogonadismo. Infatti importanti ricerche cliniche hanno dimostrato che l'uso del testosterone ripristina la massa e la forza muscolare, la efficienza fisica con riduzione del numero di fratture da caduta accidentale (44,45) e con un notevole miglioramento della qualità della vita. Il testosterone svolge un ruolo primario nella prevenzione della malattie croniche e nei processi dell'invecchiamento.

* * *

Effetto del GH e IGF1.

Il GH (ormone della crescita trova la sua primaria applicazione nei bambini e adolescenti con ritardi di crescita da carenza di GH e nei nanismi (46). Dal 1985 è in commercio la forma biosintetica del GH e non più estratto dalla ipofisi di cadaveri, rendendo la terapia con questo ormone sicura e priva di effetti collaterali (47). Il GH svolge una prevalente azione di stimolo sulle cellule dei tessuti favorendone la rigenerazione a livello osseo, muscolare, della cellula nervosa centrale e periferica; inoltre il GH agisce a livello metabolico stimolando la lipolisi ed aumentando la sintesi proteica. Nell'articolo con le linee guida elaborato dalla Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee (48) sono riassunti tutti gli aspetti particolari.

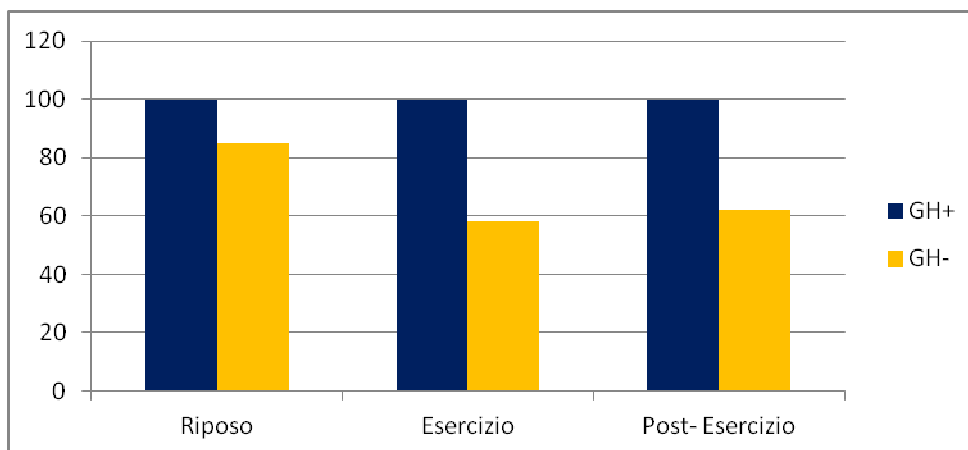
Nell'adulto la indicazione clinica è la ridotta secrezione di GH, la GHD (Growth Hormone Deficiency) che si valuta mediante uno specifico test da stimolo con arginina. Bassi livelli di GH si associano generalmente a bassi livelli di IGF1. In questi pazienti la capacità fisica di esercizio la massa e la forza muscolare erano nettamente ridotti e la somministrazione di GH determinava un netto miglioramento (49).

Esiste una grande evidenza di abuso di GH in numerose attività sportive comprendenti l'atletica, il nuoto e il ciclismo (50,51). E' possibile che dosi soprafisiologiche di GH possono migliorare la prestazione fisica in funzione del fatto che il GH è un ormone anabolico e quindi aumenti la massa muscolare, però a tutt'oggi non c'è alcuna evidenza scientifica che il GH aumenti la prestazione fisica di esercizio nei soggetti normali (50-52) ed in pazienti con alti livelli di GH da lungo tempo, come negli acromegalici, la forza muscolare è ridotta (53).

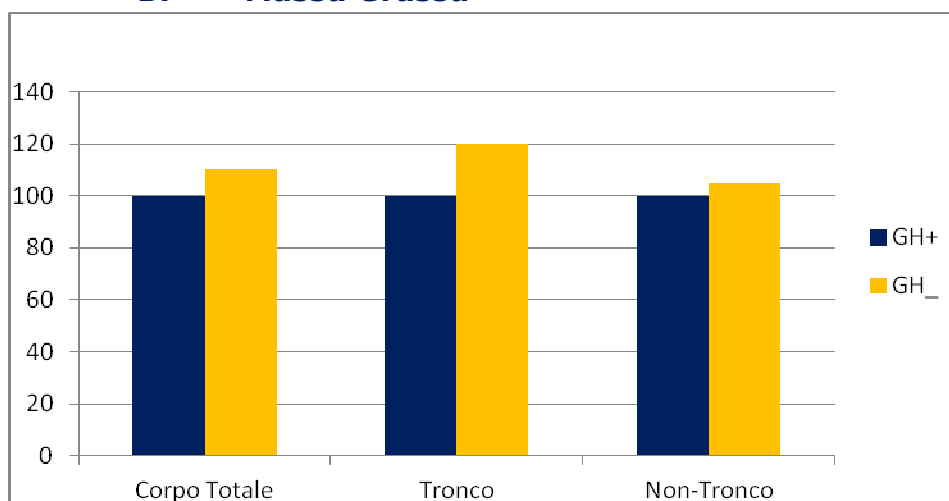
Gli effetti principali del GH si esplicano a livello metabolico, in particolare sulla sintesi proteica e sulla lipolisi. Studi recenti hanno dimostrato che nell'uomo hanno evidenziato l'effetto a breve termine del GH sulla trascrizione genetica, meccanismo attraverso il quale avviene la sintesi proteica. Jorgensen et al. (54) ha dimostrato che gli effetti del GH nelle biopsie muscolari di soggetti normali avviene dopo 30 e 60 minuti dalla iniezione di GH endovena. Il GH favorisce la sintesi proteica muscolare aumentando la espressione genetica dell'IGF1 a livello del tessuto muscolare ed esercita un effetto anabolico sui geni che regolano la sintesi e la degradazione proteica (55).

Un aspetto importante è l'effetto del GH sulla lipolisi. Nei soggetti normali, l'esercizio fisico aumenta la lipolisi e l'ossidazione dei grassi a livello muscolare di 3 volte rispetto alla condizione di riposo. La lipolisi in soggetti con carenza di GH (GHD) è nettamente ridotta e viene ripristinata con la somministrazione dell'ormone stesso (56) (vedi figura)

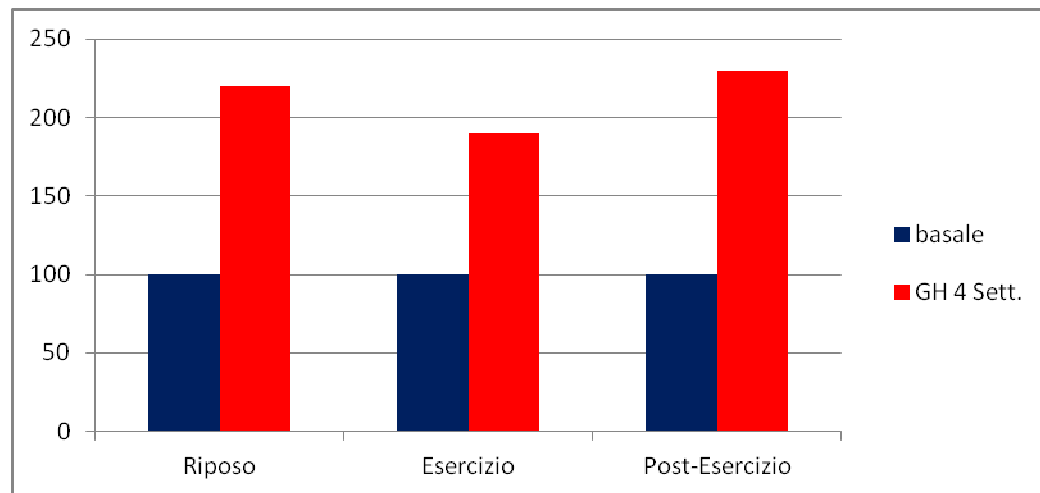
A. Lipolisi



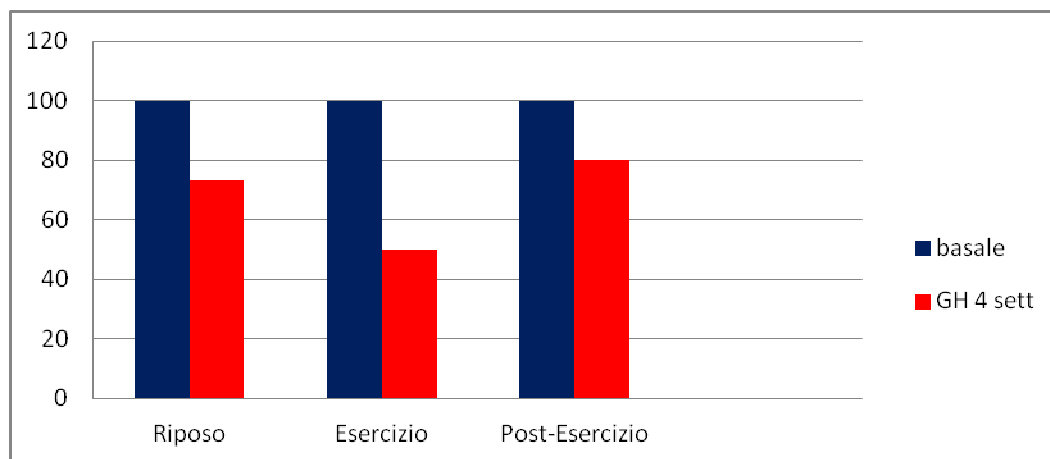
B. Massa Grassa



LIPOLISI



PERDITA DI PROTEINE OSSIDATE



Effetti del GH sulla prestazione sportiva.

Molte studi clinici sono stati fatti per valutare l'effetto del GH nella prestazione sportiva e sulla forza muscolare e contrariamente a quello che si pensa in ambito sportivo tale ormone non determina alcun effetto positivo sulla forza muscolare, sulla potenza aerobica e sulla prestazione sportiva in generale (57-60). Nella tabella sono stati riportate le ricerche cliniche per valutare gli effetti del GH ad alte dosi sulla prestazione fisica e la forza muscolare e tutti concordano che sulla prestazione tale ormone è influente.

Ricerche che hanno studiato gli effetti della somministrazione di dosi soprafisiologiche di GH sulla forza e sulla prestazione di esercizio in soggetti normali o atleticamente allenati.

Studio	M/F	Durata e tipo di esercizio	Dose giornaliera	Finalità	Effetto
Yarasheski et al. 1992 (186)	7/0	12 sett. (Esercizio Resistenza) RCT	0.04 mg/kg	Forza muscolare	Nessun effetto
Deyssig <i>et al.</i> 1993	8/0	6 sett., DBPCT	0.03 mg/kg	Forza muscolare	Nessun Effetto
Lange et al. 2002	7/0	Dose singola, DBPCT	2.5 mg 4 h pre-esercizio	Risposta metabolica prima e dopo esercizio	Gh aumenta glucosio, glicerolo, acidi grassi e lattato durante l'esercizio
Healy et al. 2003	6/0	4 settimane, RCT	0.067 mg/kg	Turnover proteico prima e dopo esercizio	GH riduce la ossidazione e perdita proteica durante e dopo esercizio
Irving et al. 2004	9/0	Gh x 5 studi/soluzione salina RCT	0.01 mg/kg, 0.75–3.75 h Pre-esercizio	Potenza, Calorimetria indiretta, risposta metabolica e percezione sforzo durante esercizio in bicicletta	GH reduce il consumo di ossigeno durante esercizio senza aumentare la potenza
Hansen <i>et al.</i> 2005	7/0	GH/ placebo at rest/ Exercise, RCT	2.5 mg 4 h pre-esercizio	Calorimetria Indiretta durante 120 min di esercizio in bicicletta.	GH non aumenta la ossidazione dei grassi nonostante aumente gli acidi grassi liberi (NEFA) disponibili.
Berggren et al. 2005	10/10	4 settimane, DBPCT	0.033 or 0.067 mg/kg	Potenza e Calorimetria Indiretta durante l'esercizio in bicicletta.	Nessun effetto
Healy <i>et al.</i> 2006	6/0	4 settimane, DBPCT	0.067 mg/kg	Glucosio e metabolismo dei grassi	GH aumenta la lipolisi e il turnover del

				durante e dopo l'esercizio in bicicletta.	glucosio durante e dopo l'esercizio.
--	--	--	--	---	--------------------------------------

M/F, Numero di soggetti maschi/femmine che hanno somministrato il GH in ogni studio. RCT: randomized controlled trial (studio randomizzato controllato). DBPCT: Double Blind Placebo Controlled Trial (studio a doppio ceco con placebo)

GH e Legamenti.

In skeletal muscle and tendon the extracellular matrix confers important tensile properties and is crucially important for tissue regeneration after injury. Musculoskeletal tissue adaptation is influenced by mechanical loading, which modulates the availability of growth factors, including growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I), which may be of key importance. Thus, increased GH availability stimulates matrix collagen synthesis in skeletal muscle and tendon, but without any effect upon myofibrillar protein synthesis. The results suggest that GH is more important in strengthening the matrix tissue than for muscle cell hypertrophy in adult human musculotendinous tissue. Il GH stimola la sintesi del collagene nei tendini umani e nel muscolo scheletrico, senza agire sulla sintesi proteica delle miofibrille muscolari e rappresenta una terapia di elezione nella patologia infiammatoria cronica a livello dei tendini (61,62).

4. GENETICA E SVILUPPO MUSCOLARE

Genetica

Infine, ma non certo ultimo per importanza, il **fattore genetico**. Il muscolo ha una serie di geni che regolano lo sviluppo. Il fattore genetico nello sviluppo muscolare ha un ruolo di primaria importanza. Ogni muscolo nello stesso soggetto è diverso e possiede composizione di fibre e caratteristiche genetiche diverse che differenziano il metabolismo, la forza, lo sviluppo. Per soggetto le caratteristiche biologiche dei muscoli sono diverse, in particolare la potenza muscolare e la tendenza allo sviluppo muscolare stesso. Le caratteristiche dello sviluppo sono regolate dai geni che differenziano profondamente la risposta in seguito a nutrizione ed allenamento.

Effetto dell'età sulla sintesi proteica muscolare

Nell'età di quaranta-cinquanta anni inizia un lento e progressivo decadimento del fisico che si identifica in una ridotta sintesi proteica generale e muscolare in particolare. Questo fenomeno si identifica con il processo fisiologico dell'invecchiamento (aging). Il fenomeno di ridotta sintesi proteica muscolare è particolarmente evidente nei soggetti sedentari e nei muscoli che normalmente non vengono utilizzati nella comuni attività giornaliere (26). La diminuzione della sintesi proteica muscolare con l'età determina una riduzione delle fibre muscolari e dei

sarcomeri determinando la sarcopenia. Questo decadimento muscolare determinato da atrofia e sarcopenia viene sostenuto principalmente dal SNC (25), che a sua volta registra una sofferenza della riduzione delle proteine. Il mantenimento della massa muscolare e della forza è una dei punti fondamentali del programma antiaging che consente il mantenimento della efficienza fisica e mentale del soggetto.

La risposta anabolica

Non tutti i soggetti che si allenano e si alimentano in modo simile possiamo assistere ad uno sviluppo muscolare simile. Anzi in alcuni non si evidenzia alcuna risposta muscolare nonostante l'impegno fisico e le proteine assunte. Dobbiamo considerare che ogni soggetto ha una risposta anabolica differente dall'altro ed esprime la differente risposta anabolica. E questo fenomeno dipende dalla differente espressione genetica muscolare (28). Mentre con l'invecchiamento questo fenomeno è maggiormente evidente (29,30) nei soggetti giovani è meno comprensibile se non si considera l'effetto genetico. La regolazione del turnover delle proteine del muscolo scheletrico è complesso e coinvolge l'interazione tra trascrizione genetica e scissione delle proteine. Nutrizione, stimoli ormonali e contrazione muscolare agiscono sinergicamente nell'attivazione di geni che aumentano la sintesi proteica (31).

Conclusioni.

Per ottenere una buona ipertrofia muscolare occorre tenere ben presente che la stimolazione della sintesi proteica muscolare è un processo complesso, che le proteine muscolari sono in continuo equilibrio dinamico di sintesi e catabolismo. Su questo processo dinamico agiscono tanti fattori che in ordine di importanza sono:

1. Fattori genetici,
2. Allenamento specifico,
3. Nutrizione adeguata (giusto apporto di carboidrati e proteine)
4. Ormoni anabolici

L'ipertrofia muscolare è un fenomeno fisiologico personale ed ogni soggetto ha un suo limite oltre il quale non è possibile andare. La sintesi proteica muscolare ha una sua auto-limitazione legata a fattori genetici. In ogni caso la corretta alimentazione ed esercizio fisico adeguato consentono significativi miglioramenti muscolari in tutti i soggetti

Bibliografia

1. Evans, W.J. 1995. What is sarcopenia? J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 50(Spec No): 5-8. PMID:7493218

2. Bohe, J., Low, A., Wolfe, R.R., and Rennie, M.J. Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J. Physiol.* 552: 315–324; 2003.
3. Beelen M, Koopman R, Gijsen AP, Vandereydt H, Kies AK, Kuipers H, Saris WH, van Loon LJ. Protein coingestion stimulates muscle protein synthesis during resistance-type exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295: E70–E77, 2008
4. Stefan M. Pasiakos, Lisa M. Vislocky, John W. Carbone, Nicholas Altieri, Karen Konopelski Anderson, Arny A. Ferrando, Robert R. Wolfe and Nancy R. Acute Energy Deprivation Affects Skeletal Muscle Protein Synthesis and Associated Intracellular Signaling Proteins in Physically Active Adults *J. Nutr.*, 2010; 140 (4): 745-751.
5. Tipton KD, Elliott TA, Cree MG, Aarsland AA, Sanford AP, Wolfe RR. Stimulation of net muscle protein synthesis by whey protein ingestion before and after exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E71–E76, 2007.
6. Svanberg E, Jefferson LS, Lundholm K, Kimball SR: Postprandial stimulation of muscle protein synthesis is independent of changes in insulin. *Am J Physiol* 272:E841–E847, 1997.
7. Lundholm, K., K. Bennegard, H. Zachrisson, F. Lundgren, E. Eden, and A. C. Miiller-Loswick. Transport kinetics of amino acids across the resting human leg. *J. Clin. Invest.* 80:763–771, 1987.
8. . Smith, and M. J. Rennie. Increase in anterior tibialis muscle protein synthesis in healthy men during mixed amino acid infusion: studies of incorporation of [1-13C]leucine. *Clin. Sci.(Colch.)* 76: 447-454, 1989.
9. Gelfand, R. A., M. G. Glickman, P. Castellino, R. J. Louard, and R. A. DeFronzo. Measurement of L-[1-14C]leucine kinetics in splanchnic and leg tissues in man. *Diabetes* 37: 1365-1372, 1990.
10. Biolo G, Tipton KD, Klein S, and RR. Wolfe. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am. J. Physiol.* 273 (Endocrinol. Metab. 36): E122-E129, 1997.
11. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, Volpi E. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E321–E328, 2004.
12. Biolo G, Maggi SP, Williams BD, Tipton KD, Wolfe RR. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 268: E514–E520, 1995.
13. Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A, Wolf SE, Wolfe RR. Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 273: E99–E107, 1997.
14. Drummond MJ, Dreyer HC, Fry CS, Glynn EL, Rasmussen BB. Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *J Appl Physiol* 106: 1374–1384, 2009).
15. Chesley, A., J. D. MacDougall, M. A. Tarnopolsky, S. A. Atkinson, and K. Smith. Changes in human muscle protein synthesis after resistance exercise. *J. Appl. Physiol.* 73: 1383–1388, 1992.
16. Phillips, S. M., K. D. Tipton, A. A. Aarsland, S. E. Wolf, and R. R. Wolfe. Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *Am. J. Physiol.* 273 (Endocrinol. Metab. 36): E99–E107, 1997.
17. Welle, Stephen, and Charles A. Thornton. High protein meals do not enhance myofibrillar synthesis after resistance exercise in 62- to 75-yr-old men and women. *Am. J. Physiol.* 274 (Endocrinol. Metab. 37): E677–E683, 1998.
18. Hulmi JJ, Lockwood CM, Stout JR. Effect of protein/essential amino acids and resistance training on skeletal muscle hypertrophy: A case for whey protein. *Nutr Metab (Lond)*. 2010 Jun 17;7:51.

19. Greenhaff, P.L., Karagounis, L., Peirce, N., Simpson, E.J., Hazell, M., Layfield, R., et al.. Disassociation between the effects of amino acids and insulin on signalling, ubiquitin-ligases and protein turnover in human muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295(3): E595–E604; 2008
20. Tipton KD, Gurkin BE, Matin S, Wolfe RR. Nonessential amino acids are not necessary to stimulate net muscle protein synthesis in healthy volunteers. *J Nutr Biochem.* 10(2):89-95; 1999
21. Tipton KD, Borsheim E, Wolf SE, Sanford AP, Wolfe RR. Acute response of net muscle protein balance reflects 24-h balance after exercise and amino acid ingestion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E76–E89, 2003.
22. Tipton KD, Ferrando AA, Phillips SM, Doyle D Jr, Wolfe RR. Postexercise net protein synthesis in human muscle from orally administered amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 276: E628–E634, 1999.
23. Tang, J.E., Hartman, J.W., and Phillips, S.M. 2006. Increased muscle oxidative potential following resistance training induced fibre hypertrophy in young men. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 31:495–501.
24. Tang, J.E., Perco, J.G., Moore, D.R., Wilkinson, S.B., and Phillips, S.M. 2008. Resistance training alters the response of fed state mixed muscle protein synthesis in young men. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 294: R172–R178.
25. Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjær M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20: 49–64
26. Koopman R. and L. J. C. van Loon Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol*, June 1, 2009; 106 (6): 2040-2048.
27. Howarth KR, Phillips SM, MacDonald MJ, Richards D, Moreau NA, and Martin J. Gibala. Effect of glycogen availability on human skeletal muscle protein turnover during exercise and recovery.
28. Drummond MJ, Glynn EL, Lujan HL, Dicarlo SE, Rasmussen BB. *Gene and protein expression associated with protein synthesis and breakdown in paraplegic skeletal muscle.* *Muscle Nerve* 37: 505–513, 2008.
29. Jozsi AC, Dupont-Versteegden EE, Taylor-Jones JM, Evans WJ, Trappe TA, Campbell WW, Peterson CA. *Aged human muscle demonstrates an altered gene expression profile consistent with an impaired response to exercise.* *Mech Ageing Dev* 120: 45–56, 2000
30. Timmons JA. Variability in training-induced skeletal muscle adaptation. *J Appl Physiol.* 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]
31. Drummond MJ, Dreyer HC, Fry CS, Glynn EL, Rasmussen BB. Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *J Appl Physiol* 106: 1374–1384, 2009.
32. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schragger M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E284–E294; 2002
33. Melton 3rd LJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL 2000 Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc* 48:625–630
34. Lexell J, Downham D, Sjostrom M 1986 Distribution of different fibre types in human skeletal muscles. Fibre type arrangement in m. vastus lateralis from three groups of healthy men between 15 and 83 years. *J Neurol Sci* 72:211–222.
35. Bhasin S, Calof O, Storer TW, Lee M, Mazer N, Jasuja R, Montori V, Gao W, Dalton J. Drug insight: testosterone and selective androgen receptor modulators

as anabolic therapies for physical dysfunction in chronic illness and aging.
Nature Clin Pract Endocrinol Metab 2:146–159;2006.

36. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, Santanna J, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Kapoor SC, Atkinson LE, Strom BL. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 85:2670–2677; 2000.
37. Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M, Berman N, Yarasheski KE, Phillips J, Dike M, Sinha-Hikim I, Shen R, Hays RD, Beall G 2000 Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. JAMA 283:763–770
38. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Mac RP, Lee M, Yarasheski KE, Sinha-Hikim I, Dzekov C, Dzekov J, Magliano L, Storer TW . *Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle.* J Clin Endocrinol Metab 90:678–688; 2005.
39. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Dlewati A, Santanna J, Rosen CJ, Strom BL . *Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age.* J Clin Endocrinol Metab 84:2647–2653; 1999.
40. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, Gilkison C, Jiang J, Achacosa A, Lieberman SA, Tipton K, Wolfe RR, Urban RJ , Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. Am J Physiol Endocrinol Metab 282:E601–E607; 2002.
41. Sinha-Hikim I, Artaza J, Woodhouse L, Gonzalez-Cadavid N, Singh AB, Lee MI, Storer TW, Casaburi R, Shen R, Bhasin S. Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 283(1):E154-64; 2002
42. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, Lee ML, Bhasin S. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Aug;91(8):3024-33. Epub 2006 May 16.
43. Sinha-Hikim I, Roth SM, Lee MI, Bhasin S. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. Am J Physiol Endocrinol Metab 285:E197–E205;2003
44. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, Gilkison C, Jiang J, Achacosa A, Lieberman SA, Tipton K, Wolfe RR, Urban RJ Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. Am J Physiol Endocrinol Metab 282:E601–E607;2002
45. Conboy IM, Rando TA Aging, stem cells and tissue regeneration: lessons from muscle. Cell Cycle 4:407–410;2005
46. RabenMS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. J Clin Endocrinol 18:901–903; 1958
47. Growth Hormone Research Society 2001 Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 86:1868–1870
48. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML; Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006 May;91(5):1621-34.
49. Nass R, Huber RM, Klauss V, Muller OA, Schopohl J, Strasburger CJ 1995 Effect of growth hormone (hGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in

- patients with hGH deficiency acquired in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 80:552–557
50. Jenkins PJ. Growth hormone and exercise. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:683–689; 1999
 51. Healy ML, Russell-Jones D. Growth hormone and sport: abuse, potential benefits, and difficulties in detection. *Br J Sports Med* 31:267–268; 1997
 52. Noakes TD. Tainted glory: doping and athletic performance. *N Engl J Med* 351:847–849; 2004
 53. Nagulesparen M, Trickey R, Davies MJ, Jenkins JS. Muscle changes in acromegaly. *Br Med J* 2:914–915; 1976
 54. Jorgensen JO, Jessen N, Pedersen SB, Vestergaard E, Gormsen L, Lund SA, Billestrup N. GH receptor signaling in skeletal muscle and adipose tissue in human subjects following exposure to an intravenous GH bolus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E899–E905; 2006.
 55. Sjögren K, Leung KC, Kaplan W, Gardiner-Garden M, Gibney J, Ho KK 2007 Growth hormone regulation of metabolic gene expression in muscle: a microarray study in hypopituitary men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293:E364–E371
 56. Gibney J, Healy ML, Stolinski M, Bowes SB, Pentecost C, Breen L, McMillan C, Russell-Jones DL, Sonksen PH, Umpleby AM. Effect of growth hormone (GH) on glycerol and free fatty acid metabolism during exhaustive exercise in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1792–1797; 2003
 57. Healy ML, Gibney J, Russell-Jones DL, Pentecost C, Croos P, Sonksen PH, and Umpleby AM. High dose growth hormone exerts an anabolic effect at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5221–5226, 2003.
 58. Birzniece V, Nelson AE, Ho KK. Growth hormone and physical performance. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 May;22(5):171–8.
 59. Birzniece V, Nelson AE, Ho KK. Growth hormone administration: is it safe and effective for athletic performance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Mar;39(1):11–23, vii.
 60. Widdowson WM, Healy ML, Sönksen PH, Gibney J. The physiology of growth hormone and sport. *Growth Horm IGF Res.* 2009 Aug;19(4):308–19. Epub 2009 Jun 7.
 61. Doessing S, Heinemeier KM, Holm L, Mackey AL, Schjerling P, Rennie M, Smith K, Reitelseder S, Kappelgaard AM, Rasmussen MH, Flyvbjerg A, Kjaer M. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. *J Physiol.* 2010 Jan 15;588(Pt 2):341–51. Epub 2009 Nov 23.
 62. Doessing S, Holm L, Heinemeier KM, Feldt-Rasmussen U, Schjerling P, Qvortrup K, Larsen JO, Nielsen RH, Flyvbjerg A, Kjaer M. GH and IGF1 levels are positively associated with musculotendinous collagen expression: experiments in acromegalic and GH deficiency patients. *Eur J Endocrinol.* 2010 Dec;163(6):853–62. Epub 2010 Sep 21.
 63. Widrick JJ, Stelzer JE, Shoepe TC, Garner DP. Functional properties of human muscle fibers after short-term resistance exercise training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283: R408–R416, 2002
 64. Trappe S, Godard M, Gallagher P, Carroll C, Rowden G, Porter D. Resistance training improves single muscle fiber contractile function in older women. *Am J Physiol Cell Physiol* 281: C398–C406, 2001.
 65. Trappe S, Williamson D, Godard M, Porter D, Rowden G, Costill D. Effect of resistance training on single muscle fiber contractile function in older men. *J Appl Physiol* 89: 143–152, 2000.

66. Kraemer WJ, RatamessNA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sport Exerc.* 2004;36:674–8.
67. American College of Sports Medicine. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:364–80.
68. Fleck SJ, Kraemer WJ. *Designing Resistance Training Programs.* 2nd ed. Champaign (IL): Human Kinetics Books; 1997. p. 1–115.
69. Ha¨kkinen K, Pakarinen A, Alen M, Kauhanen H, Komi PV. Neuromuscular and hormonal responses in elite athletes to two successive strength training sessions in one day. *Eur J Appl Physiol.* 1988;57:133–9.
70. Tesch PA, Komi PV, Ha¨kkinen K. Enzymatic adaptations consequent to long-term strength training. *Int J Sports Med.* 1987; 8(Suppl):66–9.
71. Ratamess NA, Kraemer WJ, Volek JS, et al. Androgen receptor content following heavy resistance exercise in men. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;93:35–42.
72. Ratamess NA, Falvo MJ, Mangine GT, et al. The effect of rest interval length on metabolic responses to the bench press exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2007;100:1–17.
73. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, Fleck SJ, Franklin B, Fry AC, Hoffman JR, Newton RU, Pottleiger J, Stone MH, Ratamess NA, and Triplett-McBride T. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 34: 364–380, 2002
74. Harris C, Debeliso MA, Spitzer-Gibson TA, Adams KJ. The effect of resistance-training intensity on strength-gain response in the older adult. *J Strength Cond Res.* 2004;18:833–8.
75. Brzycki, M. Strength testing – predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. *Journal of Physical Education, Recreation and Dance,* 1993;64: 88 – 90.
76. Kelley, George. Mechanical overload and skeletal muscle fiber hyperplasia: a meta-analysis. *J. Appl. Physiol.* 81(4): 1584–1588, 1996.
77. Antonio J, Gonyea WJ. Skeletal muscle fiber hyperplasia. *Med Sci Sports Exerc.* 1993 Dec; 25(12):1333–45.
- 78.

Hather BM, Tesch PA, Buchanan P, and Dudley GA. Influence of eccentric actions on skeletal muscle adaptations to resistance training. *Acta Physiol Scand* 143: 177–185, 1991.[\[](#)

Jones DA and Rutherford OM. Human muscle strength training: the effects of three different regimes and the nature of the resultant changes. *J Physiol* 391: 1–11, 1987

Garfinkel S and Cafarelli E. Relative changes in maximal force, EMG, and muscle cross-sectional area after isometric training. *Med Sci Sports Exerc* 24: 1220–1227, 1992

Morissey MC, Harman EA, and Johnson MJ. Resistance training modes: specificity and effectiveness. *Med Sci Sports Exerc* 27: 648–660, 1995

Clafin DR, Larkin LM, Cederna PS, Horowitz JF, Alexander NB, Cole NM, et al. Effects of high- and low-velocity resistance training on the contractile properties of skeletal muscle fibers from young and older humans. *J Appl Physiol* 111: 1021–1030, 2011.

Kovacheva EL, Hikim AP, Shen R, Sinha I, Sinha-Hikim I. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology*.151(2):628-38; 2010