

Master in riabilitazione dei disordini muscolo scheletrici

**Ruolo delle contrazioni isometrica, concentrica ed
eccentrica nella stimolazione dell'ipertrofia
muscolare. Meccanismi di azione ed indicazioni
cliniche**

Università degli Studi di Genova

Studente:
Bertagna Matteo

Indice

Introduzione	Pag. 3
Materiali e metodi	Pag. 3
Sezione 1: Fisiologia muscolare	
La struttura del muscolo	Pag. 4
Caratteristiche molecolari della contrazione	Pag. 5
Caratteristiche della contrazione del muscolo intero	Pag. 7
Sezione 2: Ipertrofia	
Ipertrofia e genetica	Pag. 11
Meccanismi molecolari dell'ipertrofia	Pag. 13
Sezione 3: Le contrazioni isometrica, concentrica, eccentrica	
Caratteristiche e differenze delle contrazioni isometrica concentrica ed eccentrica	Pag. 16
Contrazioni ed ipertrofia	Pag. 17
Conclusioni	Pag. 20
Bibliografia	Pag. 21

Introduzione

L'obiettivo di questo lavoro è quello di spiegare i meccanismi dell'ipertrofia muscolare indotta dall'esercizio ed il ruolo di ciascun tipo di contrazione concentrica eccentrica e isometrica nello sviluppo dell'ipertrofia stessa.

La contrazione muscolare è detta *isometrica* quando il muscolo rimane della stessa lunghezza durante l'arco della contrazione, *concentrica* quando il muscolo si accorcia, ed *eccentrica* se il muscolo si allunga durante la contrazione. La maggior parte delle attività fisiche richiede l'utilizzo di tutte e tre le modalità ma esse possono essere utilizzate in maniera isolata nell'allenamento.

L'ipertrofia muscolare è definita come un aumento della massa muscolare determinata dall'incremento di dimensioni delle fibre muscolari e non nel loro numero. I meccanismi molecolari che portano all'ipertrofia sono indotti da un fattore proteico di crescita l'IGF-1 mentre il meccanismo contrario, cioè l'atrofia, è regolata da diverse molecole (TNF, IL-1 e miostatina). L'incremento della massa muscolare dipende anche da fattori ereditari la cui incidenza percentuale rispetto all'allenamento è, però, ancora oggetto di discussione.

Materiali e metodi

La tesi è stata suddivisa in tre sezioni. La prima sezione si occupa della fisiologia muscolare partendo dalla struttura del muscolo per arrivare ai meccanismi sia molecolari che strutturali della contrazione. La seconda sezione definisce l'ipertrofia, ne illustra i percorsi metabolici e descrive il contributo dell'influenza genetica nell'incremento della massa muscolare.

Nella terza vengono comparati i tre tipi di contrazione e l'effetto che hanno nello sviluppo dell'ipertrofia.

Per la compilazione della prima parte sono stati utilizzati alcuni capitoli di un testo di fisiologia (3), e una ricerca su PubMed utilizzando le parole chiave: *muscle, physiology*.

Nella seconda sezione ho selezionato alcune review in inglese dopo aver effettuato una ricerca su medline con le parole *hypertrophy and skeletal muscle and mechanism*.

La terza parte che riguarda il ruolo dei tre tipi di contrazione nello sviluppo dell'ipertrofia è una selezione di articoli reperiti su medline utilizzando le parole chiave: *skeletal muscle hypertrophy and concentric and eccentric and isometric*.

SEZIONE I: FISIOLOGIA MUSCOLARE

La struttura del muscolo

Circa il 40% della peso corporeo è composto da muscolatura scheletrica, con la maggior parte dei muscoli connessi alle ossa tramite tendini attraverso i quali le forze il movimento sviluppati con la contrazione sono trasmessi allo scheletro. La contrazione è definita come attivazione delle fibre muscolari con una tendenza delle fibre stesse ad accorciarsi.

Ciascuno degli oltre 600 muscoli del corpo umano è composto da centinaia di migliaia di cellule multinucleata allungate ed individuali chiamate fibre. All'interno delle singole fibre, le proteine contrattili actina e miosina sono incorporate, rispettivamente, nei filamenti leggeri e spessi che sono ordinati in longitudinally repeated banding pattern chiamati sarcomeri. I sarcomeri in serie formano le miofibrille, e molte miofibrille in parallelo esistono in ogni fibra. Il numero di miofibrille ordinate in parallelo determina la capacità della fibra stessa di generare forza. Nei mammiferi, il numero di fibre di un muscolo è determinato alla nascita e cambia di poco durante tutto l'arco della vita fatta eccezione che in caso di lesione o malattia. In antitesi, il numero di miofibrille e, di conseguenza, l'area della sezione trasversale della fibra muscolare può cambiare drammaticamente, aumentando con la normale crescita o l'ipertrofia indotta attraverso esercizi di rinforzo e diminuendo a causa dell'atrofia associata ad immobilizzazione, inattività, lesione, malattia o invecchiamento. I cambiamenti di lunghezza dei sarcomeri avvengono quando i filamenti leggeri e pesanti scorrono reciprocamente.(1)

Questo scorrimento è causato da forze generate dall'interazione fra i ponti trasversali dei filamenti di miosina e i filamenti di actina. In condizione di riposo queste forze sono inattive, ma quando un potenziale d'azione si propaga all'interno della fibra muscolare provoca la liberazione dal reticolo sarcoplasmatico di grandi quantità di ioni calcio, che rapidamente diffondono tra le miofibrille. Gli ioni calcio attivano le forze tra i filamenti di actina e miosina e così può iniziare la contrazione. Affinché il processo della contrazione si realizzi, è però necessaria anche energia, che si ottiene dai legami della molecola di ATP, la quale viene degradata ad adenosina difosfato (ADP) liberando energia.

Caratteristiche molecolari della contrazione

Filamento di miosina

Il filamento di miosina è formato da diverse molecole di miosina le quali sono formate da sei catene polipeptidiche: due *catene pesanti* e quattro *catene leggere*. Le due catene pesanti sono avvolte a spirale una intorno all'altra a formare una doppia elica, che è chiamata *coda* della molecola di miosina. Un'estremità di ciascuna delle due catene è ripiegata a formare una struttura polipeptidica globulare, chiamata *testa* della miosina. A una delle estremità della doppia elica della molecola di miosina ci sono quindi due teste libere. Anche le quattro catene leggere fanno parte della testa della miosina, due per ogni testa. Le catene leggere concorrono a controllare il funzionamento della testa durante la contrazione muscolare.

Il filamento di miosina è formato da 200 o più singole molecole di miosina. Nella porzione centrale del filamento si può notare come le code delle molecole di miosina sono addossate le une alle altre a formare il *corpo* del filamento ai lati del quale sporgono numerose teste. Inoltre, parte del corpo di ciascuna molecola di miosina si estende lateralmente, insieme alla testa, a formare un *braccio* che proietta la testa lontano dal corpo. Insieme, i bracci e le teste sporgenti costituiscono i *ponti trasversali*, ognuno dei quali è flessibile in due punti chiamati *snodi* (o *cerniere*), uno situato dove il braccio emerge dal corpo del filamento e l'altro dove la testa si congiunge al braccio. I bracci snodati consentono alle teste della miosina di essere estese molto lontano dal corpo del filamento o di essere portate a ridosso di esso. Lo snodo della testa partecipa attivamente al processo della contrazione. Il filamento è avvolto in modo che ogni coppia di ponti trasversali risulti spostata lungo l'asse di 120° rispetto alla coppia precedente. Questo assicura che i ponti trasversali si estendano in tutte le direzioni intorno al filamento.

Un'altra caratteristica della testa della miosina, essenziale per la contrazione muscolare, è la sua attività ATP-asica, cioè la sua capacità di scindere l'ATP ed utilizzare l'energia, ricavata dal legame fosfato ad alto contenuto energetico, per il processo contrattile.

Filamento di actina

Il filamento di actina è costituito da tre componenti proteiche: *actina*, *tropomiosina* e *troponina* (il filamento di actina contiene anche una proteina filamentosa, detta *nebulina*).

L'ossatura del filamento di actina è costituita da una doppia elica di F-actina costituita a sua volta da molecole di G-actina polimerizzate. Su ogni molecola di G-actina è legata una molecola di ADP. Si ritiene che le molecole di ADP costituiscano i siti attivi dei filamenti di actina con i quali interagiscono i ponti trasversali dei filamenti di miosina, per dare luogo alla contrazione muscolare.

Il filamento di actina contiene anche un'altra proteina, chiamata *tropomiosina* avvolta a spirale lungo i lati dell'elica di F-actina. Nello stato di riposo le molecole di tropomiosina sono disposte sopra i siti attivi delle molecole di actina, in modo da impedire l'interazione tra actina e miosina, che dà inizio alla contrazione. Fissate a intervalli lungo i lati delle molecole di tropomiosina si trovano altre proteine, dette *troponine*. Queste costituiscono un complesso di tre subunità proteiche, debolmente legate tra loro, ognuna delle quali ha uno specifico ruolo nel controllo della contrazione muscolare. Una subunità (troponina I) ha una forte affinità per l'actina, un'altra (troponina T) per la tropomiosina e la terza (troponina C) per gli ioni calcio. Si ritiene che questo complesso legni la tropomiosina all'actina e che la forte affinità della troponina per gli ioni calcio avvii il processo di contrazione.

Un filamento di actina in assenza del complesso troponina-tropomiosina (ma in presenza di ioni magnesio e di ATP) si lega istantaneamente e tenacemente alle teste delle molecole di miosina. Se invece al filamento di actina viene aggiunto il complesso troponina-tropomiosina, il legame tra actina e miosina non si realizza. Perciò si ritiene che nel muscolo rilasciato i siti attivi del normale filamento di actina siano inibiti, o fisicamente coperti, dal complesso troponina-tropomiosina, per cui non sono in grado di interagire con le teste dei filamenti di miosina e provocare la contrazione. Perché la contrazione possa avvenire l'azione inibitoria del complesso troponina-tropomiosina deve essere annullata e questo avviene se sono presenti grandi quantità di ioni calcio. Il meccanismo con cui avviene l'abolizione dell'azione del complesso non è noto, ma si può ipotizzare che quando gli ioni calcio si legano alla troponina C, ogni molecola della quale può legare fino a quattro ioni calcio, il complesso troponinico subisca delle modificazioni conformazionali, che in qualche modo agiscono sulla tropomiosina facendola spostare più in profondità tra le due catene di actina. In questo modo, verrebbero messi allo scoperto i siti attivi dei filamenti di actina, permettendo loro di attrarre le teste della miosina e consentendo l'avvio della contrazione.

Non appena il filamento di actina viene attivato dagli ioni calcio, le teste dei ponti trasversali dei filamenti di miosina vengono attratte dai siti attivi del filamento di actina, producendo, in qualche modo, la contrazione. Benché l'esatto meccanismo con cui questa interazione tra i ponti trasversali e l'actina dia luogo alla contrazione sia ancora parzialmente da dimostrare, è stata avanzata un'ipotesi, suffragata da evidenze significative, chiamata *teoria dello scorrimento* dei filamenti (o *della cremagliera*). Secondo questa teoria, l'attacco della testa a un sito attivo provoca istantaneamente profonde modificazioni nelle forze intramolecolari fra la testa e il braccio del ponte trasversale. Il nuovo orientamento delle forze fa sì che la testa si fletta verso il braccio e trascini con sé il filamento di actina. Questa flessione della testa viene chiamata *colpo di forza* (*power-stroke*).

Immediatamente dopo la flessione la testa si stacca automaticamente dal sito attivo e torna alla sua normale posizione estesa. In questa posizione la testa si lega a nuovo sito attivo, posto più avanti lungo il filamento di actina; si flette poi nuovamente, provocando un altro colpo di forza e il filamento di actina si sposta di un altro passo. In questo modo le teste dei ponti trasversali, piegandosi più volte avanti e indietro, passo dopo passo “camminano” lungo il filamento di actina e ne trascinano le estremità verso il centro del filamento di miosina.

Si ritiene che ogni ponte trasversale operi indipendentemente da tutti gli altri, agganciandosi ed esercitando una trazione sul filamento di actina in un ciclo continuo e ripetuto. Perciò, quanto più elevato è in ogni momento il numero di ponti trasversali agganciato al filamento di actina, tanto maggiore, in teoria, è la forza della contrazione. (3)

Caratteristiche della contrazione del muscolo intero

Una singola fibra muscolare può essere innervata da una delle terminazioni nervose di un unico motoneurone.

Ogni motoneurone del midollo spinale innerva un numero variabile di fibre muscolari, a seconda del tipo di muscolo. L'insieme delle fibre muscolari innervate da un singolo motoneurone costituisce un'*unità motoria*. L'unità motoria è il più piccolo gruppo di fibre che può essere attivato volontariamente. L'attivazione dell'unità motoria avviene quando i potenziali d'azione emanati dalla corteccia motoria depolarizzano i corpi cellulari dei neuroni motori. La depolarizzazione genera un potenziale d'azione in un motoneurone che è trasmesso ad ogni fibra dell'unità motoria, la quale si contrae più o meno simultaneamente alle altre. In generale, i muscoli piccoli, che reagiscono rapidamente e che richiedono un controllo preciso, hanno unità motorie piccole (un motoneurone può innervare anche solo due o tre fibre, come in alcuni muscoli della laringe). Viceversa, i muscoli grandi che non richiedono un controllo fine, come il soleo, possono avere anche qualche centinaio di fibre per unità motoria. Le fibre muscolari appartenenti ad una singola unità motoria non sono raggruppate a formare un unico fascio, ma si dispongono in piccoli fasci di 3-15 fibre sparse tra le fibre di altre unità motorie. Questa interdigitazione consente alle singole unità motorie di contrarsi in modo solidale invece che come individualità separate.

Le unità motorie sono classificate dal punto di vista funzionale sulla base delle loro caratteristiche meccaniche e metaboliche, in particolare la velocità di accorciamento e la resistenza alla fatica. La velocità di accorciamento è determinata dall'attività ATP-asi, che è condizionata dall'isoforma della catena pesante della miosina (MHC). La resistenza alla fatica è una funzione della capacità delle fibre muscolari di stabilire e mantenere un equilibrio energetico; cioè l'energia sotto forma di

ATP deve essere recuperata con la stessa rapidità con cui è utilizzata. La capacità di generare ATP è controllata dalla concentrazione e dall'attività degli enzimi del metabolismo ossidativo, cioè dalla capacità ossidativa delle fibre. Il muscolo possiede un'enorme plasticità nell'adattare le sue capacità ossidative e, probabilmente, l'espressione delle MHCs per rispondere alla richiesta cui è sottoposto dall'attività fisica abituale. Il livello dell'attività fisica è definito in termini di frequenza di reclutamento e carico. Poiché tutte le fibre muscolari di una stessa unità motoria si contraggono simultaneamente, l'induzione dell'espressione genica associata all'attività è identica in ogni fibra dell'unità motoria e, di conseguenza, tutte le fibre all'interno dell'unità hanno le stesse proprietà biochimiche e, quindi, funzionali.

Le unità motorie lente (S) hanno fibre che possiedono l'area di sezione trasversale (CSA) più piccola, e la minor velocità di accorciamento. Le fibre muscolari lente contengono un gran numero di mitocondri, il che conferisce alle fibre una grande capacità di recuperare ATP. Come conseguenza delle piccole dimensioni e della ridotta velocità di accorciamento, le unità S vengono reclutate durante le abilità che richiedono bassa forza o potenza (forza x velocità) ma alta precisione nei movimenti. Il limitato consumo di ATP si manifesta anche come risultato del risparmio energetico nel mantenimento della forza durante la contrazione isometrica, così come nelle contrazioni concentriche lente e ripetute.

Le unità motorie veloci, con le loro maggiori dimensioni e maggior velocità di accorciamento, sono reclutate in circostanze in cui è necessario esprimere una potenza elevata oppure quando la forza isometrica prodotta dalle unità motorie lente non è sufficiente. Le unità motorie veloci sono classificate come veloci affaticabili (FF) e veloci resistenti alla fatica (FR). Le unità motorie FF sono composte dalle fibre muscolari di dimensioni maggiori, hanno il maggior numero di fibre per unità motoria e la velocità di accorciamento più elevata. Le unità FF sono reclutate solo per contrazioni singole o per contrazioni di breve durata e che richiedono grande forza, oppure nei movimenti in cui è necessaria un'elevata potenza. Le unità FR sono hanno caratteristiche intermedie, rispetto alle FF e alle S, per quanto riguarda l'area di sezione trasversale delle loro fibre, per il numero di fibre per unità motoria, per la velocità di accorciamento, e per la frequenza con cui sono reclutate.

La forza normalizzata per unità CSA è circa 280 kN/m^2 per ogni tipo di fibra, ma la massima potenza (W/kg) normalizzata sviluppata dalle unità FF è quattro volte maggiore di quella delle unità S, e ciò è dovuto alla velocità di accorciamento più alta propria delle fibre delle unità FF. (1)

Attraverso il reclutamento delle unità motorie il nostro organismo è in grado di modulare la forza complessiva della contrazione muscolare, con due diversi meccanismi di sommazione. Per sommazione si intende l'addizione delle singole scosse che permette di ottenere una forza di contrazione globalmente più grande. La sommazione avviene in due modi:

1. aumentando il numero di unità motorie che si contraggono simultaneamente, per cui si parla di sommazione di più fibre o *sommazione spaziale*;
2. aumentando la frequenza delle contrazioni per cui si ha una sommazione in funzione della frequenza o *sommazione temporale*, che può portare al fenomeno della *tetanizzazione*.

1. **Sommazione spaziale.** Avviene quando il sistema nervoso invia un segnale debole per far contrarre un muscolo, le unità motorie più piccole vengono stimulate preferenzialmente rispetto alle unità motorie più grosse. All'aumentare dell'intensità del segnale un numero via via maggiore di unità motorie comincia ad essere eccitato, fino all'eccitamento delle unità più grandi che sono in grado di produrre una forza contrattile 50 volte più elevata di quella prodotta dalle unità motorie piccole.

Il reclutamento delle unità motorie si realizza in base al principio della dimensione. È un principio importante perché consente di graduare la forza del muscolo in modo che si sviluppi per piccoli incrementi durante una debole contrazione e con incrementi sempre più grandi quando è necessario un maggiore sviluppo di forza. Il principio della dimensione è dovuto al fatto che le unità motorie più piccole sono innervate da motoneuroni piccoli e che nel midollo spinale i motoneuroni piccoli hanno una soglia di eccitabilità più bassa rispetto ai motoneuroni grandi, per cui sono naturalmente eccitati per primi.

Un altro importante aspetto del reclutamento di più unità motorie è che le diverse unità sono attivate nel midollo spinale in maniera asincrona, cosicché le unità motorie si alternano, dando luogo ad una contrazione omogenea anche a basse frequenze di stimolazione nervosa.

2. **Sommazione temporale.** a bassa frequenza di stimolazione le scosse muscolari si susseguono l'una all'altra. Con l'aumentare della frequenza si raggiunge un punto in cui ogni nuova contrazione inizia prima che la precedente si sia esaurita. Di conseguenza la seconda contrazione si somma parzialmente alla prima cosicché la forza totale della contrazione aumenta con l'aumentare della frequenza. Quando la frequenza raggiunge un livello critico, le contrazioni si susseguono tanto rapidamente da fondersi e la contrazione del muscolo nel suo insieme appare priva di oscillazioni. Questo fenomeno è detto tetanizzazione.

A frequenze leggermente più elevate, la forza di contrazione raggiunge il suo massimo e un ulteriore aumento della frequenza non è più in grado di aumentare la forza di contrazione. La

tetanizzazione avviene perché la concentrazione di ioni calcio nel sarcoplasma rimane sufficientemente elevata, anche negli intervalli tra i potenziali d'azione, da mantenere lo stato di completa contrazione senza consentire il rilasciamento tra un potenziale d'azione e l'altro. (3)

SEZIONE II: IPERTROFIA

Ipertrofia e genetica

Il tessuto muscolare possiede un'elevatissima adattabilità rispondendo agli stress a cui è sottoposto. Queste richieste variano dalla crescita, al mantenimento della postura, dalla necessità di performance atletiche estreme alla riparazione delle lesioni tessutali. In aggiunta a queste risposte fisiologiche positive, il tessuto muscolare subisce un degrado in termini sia di massa che di funzione con l'età, il disuso e la malattia. Questa estrema plasticità è, in parte, regolata da controlli genetici.

In condizioni in cui c'è una perdita completa del controllo neuromuscolare, come nella sindrome di Guillain-Barré, il tessuto muscolare può essere perso più o meno completamente. Questo esempio estremo suggerisce che il mantenimento del tessuto muscolare dipenderebbe solamente dall'attivazione muscolare e non da influenze genetiche. (6)

Ci sono oggi diverse evidenze che dimostrano il contributo genetico nel determinare le dimensioni e la funzione dei nostri muscoli. Gli studi classici sono quelli effettuati sui gemelli.

La maggior parte dei lavori si concentra sui muscoli degli arti superiori. In uno studio (14) su uomini giovani (fra i 17 e i 30 anni) gli autori sostengono che la massa muscolare, l'area di sezione trasversale del muscolo e la forza in flessione dell'arto superiore erano fortemente influenzate da caratteristiche ereditarie. Studi effettuati sulla valutazione della ripetizione massimale (1-RM) e sull'area di sezione trasversale del muscolo (CSA) hanno dimostrato come l'effetto aggiuntivo genetico era stimato fra l'80 e il 90% delle variazioni osservate nei muscoli analizzati. Il contributo genetico è osservato anche studiando il picco di forza in contrazioni isometriche ed isocinetiche e l'ampiezza dell'elettromiografia. Le influenze genetiche erano specifiche per l'angolo articolare e per la velocità di contrazione, con probabili riflessi su caratteristiche anatomiche quali la relazione fra l'angolo articolare e il braccio di leva, e la relazione lunghezza-tensione del tessuto muscolare. Inoltre, l'importanza di fattori genetici era maggiore per le contrazioni eccentriche rispetto alle concentriche e, in aggiunta, i gemelli rispondevano in modo diverso al danno muscolare provocato dall'esercizio eccentrico, suggerendo così una predisposizione non genetica al danno muscolare (15).

In un ampio gruppo di coppie di gemelli in post-menopausa, si è scoperto che le componenti genetiche contribuivano per il 30% alla variabilità della forza della presa registrata all'interno del gruppo (16). Uno studio simile su gemelli, sia maschi che femmine nella settima decade di età, ha inoltre dimostrato, dopo diverse correzioni "antropometriche", che la forza di presa rappresentava

un'ampia ereditarietà pari al 65% (17). Il follow-up, dieci anni dopo, ha dimostrato che l'ereditarietà nella forza di presa aveva un decremento fino a scendere al 22-35% (18). Ancora un altro studio che coinvolge gemelli monozigoti, ma con un range di età più ampio (dai 45 ai 96 anni) riporta un'ereditarietà nella forza di circa il 50% (19). Utilizzando lo stesso tipo di popolazione, gli autori, hanno esteso il loro studio investigando le influenze genetiche sull'allenamento (20). Dopo un programma di 10 settimane con esercizi di resistenza, la 1-RM nella flessione del gomito era aumentata di circa il 50%, la forza isometrica del 10%, ma l'area di sezione trasversale (CSA) era aumentata solo del 4%, cosicché gli autori attribuivano il 20% del miglioramento della forza a fattori genetici.

Non tutti gli studi hanno ristretto il campo al solo arto superiore ma sono stati presi in considerazione anche i muscoli del tronco, in cui, nuovamente, i nostri geni giocano un ruolo importante nel determinare la dimensione del muscolo. Qui, mentre l'ereditarietà è accreditata di circa il 70% della variazione anatomica dell'area di sezione trasversale dei muscoli paraspinali, il livello dell'attività fisica sembrerebbe giocare un ruolo marginale nell'aumento della massa muscolare (21). In un altro, ampio, studio sui gemelli (soggetti di età tra i 35 e i 70 anni) i fattori genetici "pesano" per il 60% nel determinare la variazione della massima estensione isocinetica del tronco (22).

In contrasto con questi studi, in una popolazione di gemelli fra i 63 e i 76 anni, il contributo della componente genetica è stato valutato nel 14%, per l'aumento della forza di presa al livello della mano, e per il 31% nella forza di estensione del ginocchio (23).

Diventa impossibile dare un'interpretazione univoca ai dati di questi studi che appaiono così discordanti ed eterogenei, non solo a causa dei differenti approcci e metodi utilizzati negli studi stessi, ma anche per le differenti caratteristiche genetiche e ambientali dei campioni presi in esame. L'unica considerazione incontrovertibile è che in tutti gli studi è stata dimostrata, anche se con valori anche molto diversi tra uno studio e l'altro, l'influenza che la componente genetica ha sul tessuto muscolare. È anche possibile, come suggerito da alcuni autori, che gli effetti genetici divengano meno importanti all'aumentare dell'età, e le evidenze indicano anche che l'endurance e gli adattamenti metabolici siano meno influenzati dalla componente genetica rispetto alla forza e alla massa muscolare. Quest'ultima considerazione è supportata da studi sull'ereditarietà che suggeriscono un'influenza genetica approssimativamente del 70% sull'area di sezione trasversale dei paraspinali (21), del 60% per il picco massimo di forza nell'estensione del tronco (22), ma solo del 5% per quanto riguarda l'endurance degli stessi gruppi muscolari (22).

Meccanismi molecolari dell'ipertrofia

Nell'uomo, il tessuto muscolare si abbozza approssimativamente alla sesta settimana di gestazione. Le cellule staminali mesodermiche dell'embrione, che originano dal miotomo dei somiti, migrano nel tessuto connettivo embrionale adiacente dove divengono differenziate in precursori delle cellule del muscolo scheletrici o mioblasti. Dopo un periodo di proliferazione, queste cellule fuse l'una all'altra formano le cellule multinucleate del tessuto muscolare, o miofibre. Questo cambiamento nel fenotipo dipende dall'azione strettamente orchestrata dall'attivazione di una serie di fattori di trascrizione specifici che provengono dalla famiglia di geni myf di cui fanno parte myf5, myoD, MRF4 e la miogenina (6). La transizione da mioblasti a miofibre è inibita da fattori addizionali di trascrizione e proteine quali le miostatine, che prevengono l'attività di trascrizione del gruppo di proteine myf ; infatti, le mutazioni che avvengono in queste ultime culminano in un fenotipo "double-muscle" (24).

La transizione da mioblasti a cellule multinucleate avviene, nel feto, fra la sesta e la nona settimana di gestazione. In questo periodo di tempo, ha inizio la sintesi delle proteine contrattili actina e miosina, e sono evidenti i primi segni di striatura del tessuto muscolare. Approssimativamente alla decima settimana avviene l'innervazione delle fibre, e il muscolo gradualmente risponde all'attività contrattile convertendo la miosina nella forma adulta. Dall'undicesima settimana le fibre crescono in lunghezza e circonferenza, e, comunque, entro la ventiquattresima settimana di gestazione si crede che il numero di fibre muscolari sia fissato. Da questo momento ogni nuovo incremento nella sezione trasversale del muscolo avviene come conseguenza dell'ipertrofia e non dell'iperplasia. (6) L'ipertrofia è definita come un aumento della massa muscolare determinata dall'incremento di dimensioni delle fibre muscolari e non nel loro numero.

Il fenomeno dell'ipertrofia avviene normalmente sia durante il processo fisiologico di accrescimento, che come risposta adattativa al carico dell'esercizio, in conseguenza dell'aumento della quantità della sintesi proteica. Questo aumento rende possibile che un nuovo filamento contrattile sia aggiunto a fibre pre-esistenti, così da permettere al muscolo di generare una forza maggiore.

L'incremento del carico sul muscolo stimola l'espressione di un fattore proteico di crescita chiamato IGF-1 (insuline-like growth factor 1). L'IGF-1 induce un aumento della massa muscolare stimolando la via metabolica del P13K-Akt, in modo tale da attivare una cascata di sostanze che inducono la sintesi di nuove proteine necessarie per incrementare la massa muscolare (Bodelin, Stitt, et al., 2001; Rommel et al. 2001).

Altre proteine come IL-1 (interleukin-1) TNF (tumor necrosis factor) e la miostatina sono invece responsabili dell'atrofia muscolare.

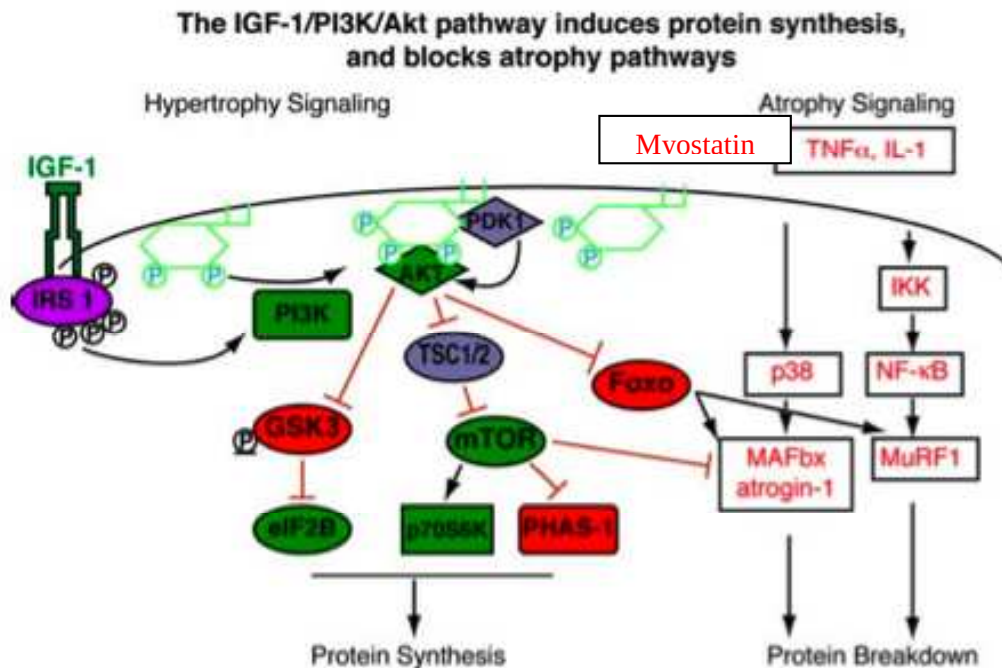


Figura 1: Schematizzazione del percorso delle molecole che stimolano l'ipertrofia e l'atrofia. Nella parte sinistra è rappresentata la via metabolica dell'IGF-1 con i suoi passaggi più rappresentativi. Le molecole che hanno un effetto negativo sull'ipertrofia sono colorate in rosso. Le proteine la cui attivazione induce ipertrofia sono colorate in verde.

Sulla destra sono mostrate invece i percorsi metabolici più importanti nell'induzione dell'atrofia. Diverse e molteplici perturbazioni possono indurre l'atrofia muscolare, nella figura è presentato il percorso del TNFα, che porta all'induzione dell'NF-κB, un fattore di trascrizione necessario nell'atrofia massima. L'attivazione dell'NF-κB è il punto di partenza che permette l'induzione della trascrizione dell'E3 ubiquitina-ligasi MuRF1. Anche la trascrizione di una seconda ligasi, detta MAFbx, è indotta in tutti i processi fisiologici di atrofia muscolare studiati.

L'attivazione dell'Akt inibisce l'induzione della trascrizione di MuRF1 e MAFbx attraverso l'inibizione della famiglia di fattori trascrizionali FOXO, e anche attraverso un secondo meccanismo derivante dall'mTOR (mammalian target of rapamycin). Di conseguenza l'attivazione della via metabolica che induce l'ipertrofia ha un effetto inibitorio sui meccanismi dell'atrofia. (modificato da David J. Glass. Skeletal muscle hypertrophy signaling pathways. (4))

IGF-1

L'ipertrofia indotta dal sovraccarico porta all'attivazione della via metabolica del P13K/Akt attraverso l'induzione diretta dell'espressione di IGF-1 nel muscolo (De Vol, Rotwein, Sadow,

Novakofski, & Bechtel, 1990), il che è sufficiente per produrre ipertrofia muscolare (Vandenburgh, Karlisch, Shansky, & Feldstein, 1991), come dimostrato nei topi transgenici in cui l'IGF-1 è iperespressa al livello muscolare (Coleman et al., 1995; Musaro et al., 2001).

L'IGF-1, infatti, si lega e attiva il recettore per l'IGF-1 (IGFR), un recettore tirosina chinasi. L'IGFR di conseguenza recluta il substrato per il recettore insulinico (IRS-1), che dà come risultato l'attivazione di due vie: la via del Ras-Raf-MEK-ERK e la via del PI3K-Akt (5).

Il Ras-Raf-MEK-ERK svolge un ruolo cruciale nelle cellule a competenza mitotica per la proliferazione cellulare e la sopravvivenza delle cellule, ma, nell'adulto, il suo ruolo è meno chiaro e, addirittura, sembra essere inattivato durante l'ipertrofia.

Al contrario, è stato visto, come l'attivazione genetica del PI3K sia sufficiente nell'indurre ipertrofia muscolare, e un'inibizione dello stesso poteva inibire l'ipertrofia (5).

È stato dimostrato come l'attivazione dell'Akt, che avviene in seguito alla stimolazione del PI3K, era sufficiente per indurre l'ipertrofia muscolare in vivo, attraverso la produzione di topi transgenici in cui una forma mutante di Akt è condizionatamente espressa nel muscolo dell'adulto (Lai et al. 2004). In questa condizione, l'attivazione acuta di Akt, per 2-3 settimane è sufficiente per indurre un incremento notevole nelle dimensioni del muscolo; quest'incremento avviene attraverso un aumento medio dell'area della sezione trasversale di ciascuna fibra muscolare pari a più del doppio, causato dall'incremento nell'attivazione delle vie metaboliche della sintesi proteica (Lai et al., 2004). Viceversa, in condizioni di atrofia muscolare, ad esempio in seguito ad ustione, è associata a una diminuzione della capacità di attivazione dell'Akt (Sugita et al., 2005). Inoltre, condizioni quali la sepsi causano un decremento della sintesi di proteine e, di conseguenza, un aumento dell'atrofia che può essere attenuata con la somministrazione di IGF-1 (Svanberg et al., 2000).

È stato dimostrato che l'allenamento provoca un aumento della massa muscolare. Un gruppo di topi sottoposti a sessioni regolari di allenamento su treadmill avevano un aumento del 25% nell'area di sezione trasversale dei muscoli; la risposta era doppia se all'allenamento erano sottoposti topi transgenici in cui l'IGF-1 era iperespressa (25). La risposta era bloccata in topi con recettori per l'IGF-1 inattivi.

Oltre che nell'ipertrofia, l'IGF-1 gioca un ruolo fondamentale anche nella riparazione e rigenerazione muscolare dopo una lesione, con meccanismi ancora poco chiari ma che sembra coinvolgano la miogenina (6).

La possibilità di utilizzare l'IGF-1 come trattamento dell'atrofia muscolare è, ad oggi, complicato e necessita, prima, della risoluzione dei problemi di distribuzione e selettività tissutale del fattore di crescita.

SEZIONE III: LE CONTRAZIONI ISOMETRICA CONCENTRICA ECCENTRICA

Caratteristiche e differenze delle contrazioni isometrica concentrica ed eccentrica

In vivo, un muscolo può accorciarsi, rimanere della stessa lunghezza o allungarsi durante la contrazione. Il tipo di contrazione che avviene dipende dall'interazione tra la grandezza della forza sviluppata dal muscolo e il carico esterno posto sul muscolo stesso. (2) Se la forza sviluppata dal muscolo è maggiore del carico sul muscolo, le fibre si accorciano durante la contrazione. Quando la forza sviluppata dal muscolo è uguale al carico o se il carico è immobile, la lunghezza complessiva del muscolo rimane la stessa. Se la forza sviluppata dal muscolo è minore del carico posto sul muscolo, il muscolo viene allungato durante la contrazione. In linea generale, l'inizio di un movimento o l'accelerazione di una parte del corpo richiede una contrazione in accorciamento e la generazione di potenza (forza x velocità), mentre l'azione frenante e la decelerazione sono il risultato di contrazioni in allungamento.

La contrazione muscolare è detta *isometrica* quando il muscolo rimane della stessa lunghezza durante l'arco della contrazione, *concentrica* quando il muscolo si accorcia, ed *eccentrica* se il muscolo si allunga durante la contrazione. La maggior parte delle attività richiedono tutti e tre i tipi di contrazione ma, ovviamente, la capacità di generare potenza piuttosto che semplice forza isometrica è, dal punto di vista fisiologico, un indicatore molto più rilevante della performance muscolare. Nonostante ciò la contrazione isometrica viene utilizzata, in clinica, come riferimento per registrare le variazioni di tensione proprie della contrazione muscolare dal momento che non viene influenzata, a differenza delle contrazioni concentrica ed eccentrica, da carico esterno né dall'inerzia del carico stesso.

Dal punto di vista energetico, uno studio del 1997 di Ryschon e coll. (7) effettuato sui muscoli tibiale anteriore ed estensore lungo delle dita, su un campione di 12 persone, ha valutato l'efficienza delle contrazioni isometrica, concentrica ed eccentrica comparandole in termini di utilizzo di ATP. L'efficienza relativa dell'azione di ogni tipo di contrazione veniva stimata in due modi diversi: durante la condizione di equilibrio del fosfato ad alta energia, e attraverso una comparazione diretta fra la quantità della sintesi di ATP e il lavoro muscolare. Nello stato di equilibrio, ed in condizioni di tensione muscolare comparabili, l'energia libera nel citosol scende al valore più basso nella contrazione concentrica, seguita dall'eccentrica ed infine dalla isometrica. Le differenti contrazioni,

infatti, sono prodotte volontariamente raggiungendo allo stesso livello, submassimale, del momento di forza.

La quantità più alta di ATP idrolizzato si raggiunge con i cambiamenti di lunghezza muscolare che quindi rispetto alla condizione di isometria. Comunque, sia nell'azione concentrica che in quella eccentrica il muscolo si modifica della stessa lunghezza nello stesso tempo (quindi con la stessa velocità), raggiungendo così livelli di potenza comparabili. In più se l'efficienza meccano-chimica dei ponti trasversali fosse identica per entrambe le modalità di contrazione, anche la richiesta metabolica dovrebbe essere la stessa. Invece, la richiesta metabolica è maggiore nella contrazione concentrica, il che corrisponde ad un'efficienza meccano-chimica minore.

Questa considerazione è confermata dal calcolo diretto dell'efficienza meccano-chimica (ATP prodotta/lavoro) il cui valore raggiunge è circa il 35% nell'azione eccentrica, più del doppio rispetto al 15% che si osserva nella concentrica. Nella contrazione concentrica si trova anche il picco di maggior produzione di ATP più alto, indice, in questa condizione, di una maggiore attività metabolica. Anche usando misurazioni dirette della richiesta metabolica e del turnover dell'ATP, abbiamo la conferma che la contrazione isometrica ha la migliore efficienza metabolica se paragonata con le altre due, e che la contrazione eccentrica è più efficiente della concentrica.

Contrazioni ed ipertrofia

Non ci sono, in letteratura, trial clinici effettuati sull'uomo che confrontano i tre diversi tipi di contrazione nello sviluppo dell'ipertrofia muscolare. Uno studio del 1995 (8), ha però valutato l'adattamento muscolare risultante da un allenamento concentrico comparandolo con quello eccentrico. In questo lavoro individui di entrambi i sessi sono stati sottoposti per 20 settimane ad un allenamento del quadricipite femorale utilizzando contrazioni concentriche per una gamba, e contrazioni eccentriche per la gamba controlaterale. Venivano valutate la forza (come massima contrazione isometrica e con un dinamometro isocinetico) e l'area di sezione trasversale (utilizzando una tomografia computerizzata) prima e dopo l'allenamento. I risultati dello studio evidenziano uno maggiore sviluppo di forza isometrica da parte dell'arto sottoposto ad allenamento concentrico rispetto a quello sottoposto ad allenamento eccentrico. Come sostiene l'autore il minor aumento di forza isometrica nell'allenamento eccentrico potrebbe essere legato al reclutamento di un numero minore di fibre muscolari durante la contrazione eccentrica quando la resistenza non è submassimale. Non vi erano, invece, differenze significative fra i due arti per quanto riguarda l'aumento della forza valutata dal dinamometro isocinetico e dell'area di sezione trasversale, anche se l'incremento della forza non era giustificabile unicamente con l'aumento delle dimensioni del

muscolo, ma presuppone adattamenti di tipo neurale o delle strutturali su cui gli autori non sono ancora concordi.

Lo stesso autore ha poi studiato l'allenamento isometrico (9) confrontando l'effetto di contrazioni intermittenti di breve durata (IC) e contrazioni continue e di lunga durata (CC) sui processi di adattamento del tessuto muscolare. Sette soggetti sono stati allenati tre volte a settimana per 14 settimane. La gamba destra veniva allenata con contrazioni intermittenti (4 serie per dieci contrazioni mantenute per 3 secondi ad intervalli di 2 secondi e 2 minuti di riposo tra una serie e l'altra) mentre la sinistra con contrazioni continue (4 contrazioni mantenute per 30 secondi con 1 minuto di riposo). Entrambi i protocolli prevedevano che la contrazione isometrica raggiungesse il 70% della MCS (massima contrazione volontaria). I parametri valutati per confrontare i due tipi di contrazione erano gli stessi dello studio precedente, ed in più la misurazione dei cambiamenti nel metabolismo del fosfato e del pH. Dai risultati dello studio emerge che il protocollo continuo allenava maggiormente la forza isometrica rispetto al protocollo intermittente mentre non c'erano differenze significative fra i due arti per quanto riguarda la forza valutata dal dinamometro isocinetico. Nell'arto allenato con contrazioni continue si registrava un cambiamento maggiore nel metabolismo del fosfato e nel pH rispetto all'arto controlaterale. Infine, solo il protocollo continuo aumentava significativamente l'area di sezione trasversale e quindi la dimensione del muscolo mentre il protocollo intermittente non produceva ipertrofia muscolare.

Altri autori hanno invece confrontato l'esercizio isocinetico concentrico ed eccentrico indicando come l'aumento maggiore dell'area di sezione trasversale si aveva nel muscolo sottoposto ad allenamento eccentrico e in particolare nelle contrazioni ad alta velocità (26).

Un altro studio (27) che confronta l'esercizio concentrico con quello eccentrico conclude invece che l'allenamento concentrico ed eccentrico, effettuato su individui già allenati, danno risultati simili per quanto riguarda l'aumento dell'area di sezione trasversale del muscolo.

Pur non esistendo in letteratura lavori effettuati sull'uomo che confrontano l'allenamento concentrico, eccentrico e isometrico, recentemente sono stati effettuati studi su animale per valutare l'efficacia dei tre diversi tipi di contrazione nello sviluppo dell'ipertrofia.

Uno gruppo di ricerca del Dipartimento di Fisiologia e Biofisica dell'Università della California ha sviluppato uno studio (11) con l'obiettivo di valutare la reale efficacia di ciascun tipo di contrazione, concentrica, eccentrica e isometrica, nell'induzione dell'ipertrofia. Hanno utilizzato una popolazione di ratti suddivisa in 3 gruppi ad ognuno dei quali veniva somministrato un tipo di allenamento, con stimolazioni elettriche, per un totale di 10 sedute in 20 giorni. Analizzando la massa muscolare del muscolo allenato e comparandola con la controlaterale emergeva che il gruppo che effettuava a contrazioni isometriche aveva mediamente un aumento di dimensioni del 14%, il

gruppo allenato con contrazioni concentriche 12%, e 11% per il gruppo delle concentriche. Quindi per tutte e tre le modalità di contrazione c'era un aumento comparabile della dimensione muscolare in seguito all'allenamento e questo non era influenzato dalla forza generata da ciascuna contrazione che era invece maggiore nell'allenamento eccentrico.

Gli stessi autori hanno successivamente studiato la capacità dell'allenamento muscolare nel prevenire l'atrofia indotta dalla mancanza di carico (10, 12).

La contrazione isometrica non è sufficiente a prevenire l'atrofia muscolare causata dal non carico (12), mentre un protocollo combinato di contrazioni concentriche eccentriche ed isometriche era efficace nel mantenimento del trofismo muscolare in condizioni di assenza di carico (10).

Nel 2006 uno studio effettuato ancora sui topi (13), si proponeva di valutare l'effetto dei diversi tipi di contrazione nello sviluppo dell'ipertrofia prendendo come riferimento le variazioni, al livello del tessuto muscolare e del tendine, di fattori proteici di regolazione dell'ipertrofia, l'IGF-1, e dell'atrofia, la miostatina. I risultati dimostrano una maggior efficacia dell'allenamento eccentrico nell'incremento dei fattori di crescita muscolare e nel decremento della miostatina rispetto all'allenamento concentrico e isometrico; mentre l'allenamento isometrico sembra essere più efficace di quello concentrico.

Conclusioni

Non esistono in letteratura studi sull'uomo che confrontino i tre tipi di contrazione nello sviluppo dell'ipertrofia.

Gli articoli presi in esame che riguardano trial sull'uomo confrontano solo l'allenamento eccentrico con quello concentrico. Di questi due affermano che le due modalità si equivalgono nell'incrementare la massa muscolare (8,27), mentre un terzo (26) indica la modalità eccentrica ad alta velocità come l'esercizio più proficuo per l'aumento dell'area di sezione trasversale del muscolo. Questo risultato discordante è probabilmente dovuto alla diversa modalità di allenamento proposto negli articoli. Nei primi due lavori infatti i soggetti sono sottoposti ad un allenamento isotonico, in cui il carico rimane invariato durante l'esercizio, mentre nell'altro i soggetti sono sottoposti ad allenamento isocinetico, in cui è la velocità a rimanere costante mentre il carico si adatta al momento della forza.

Per quanto riguarda l'allenamento isometrico l'unico articolo che ho preso in considerazione (9), afferma che esso induce ipertrofia muscolare se la contrazione isometrica è continua (mantenuta per 30 secondi), mentre serie di contrazioni intermittenti (3 secondi di contrazione intervallati da 2 secondi di pausa) non hanno effetto sulla massa muscolare. Inoltre si può affermare che dal punto di vista energetico la contrazione isometrica ha la migliore efficienza metabolica se paragonata con le altre due, e che la contrazione eccentrica è più efficiente della concentrica (7).

Oltre a questi studi effettuati sull'uomo ho preso in esame alcuni recenti lavori su animale che confrontano le tre modalità di contrazione. Uno di questi indica che tutte e tre le modalità incrementavano in modo simile la massa muscolare, mentre, come confermato da altri studi sull'uomo (8,26,27), l'esercizio eccentrico induceva il maggiore aumento della forza (11).

Dagli altri studi effettuati su topi, emerge che l'allenamento isometrico da solo non è sufficiente a prevenire l'atrofia (12) e che la combinazione di contrazioni isometriche concentriche ed eccentriche è efficace nel mantenimento del trofismo in condizioni di assenza di carico (10).

Tutte queste considerazioni, ovviamente, non possono essere applicate all'uomo ma questi studi possono rappresentare il trampolino di lancio per trial più accurati sull'uomo.

La difficoltà nello studio dell'allenamento è, a mio avviso, quella di trovare un modello che prenda in considerazione e controlli tutte le innumerevoli variabili dell'esercizio (carico, numero di serie e ripetizioni, tempi e modalità di esecuzione e di recupero), così da costruire protocolli con indicazioni precise. Inoltre gli studi andrebbero effettuati sia su individui sani che su individui patologici e su un campione più numeroso rispetto a quelli effettuati sull'uomo che ho preso in esame, i quali prendevano in considerazione campioni esigui.

Bibliografia

1. Susan V. Brooks. Current topics for teaching skeletal muscle physiology. *Advanced in Physiology Education*. 2003 Dec; Vol. 27: No. 4
2. John A. Faulkner. Terminology for contractions of muscle during shortening, while isometric, and during lengthening. *J Appl Physiol* 2003; 95: 455-459.
3. Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia Medica*. Ed. italiana Masson, 2006
4. David J. Glass. Skeletal muscle hypertrophy signaling pathways. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2005; 37: 1974-1984
5. David J. Glass. Molecular mechanism modulating muscle mass. *TRENDS in Molecular Medicine*. 2003 Aug; Vol. 9: No. 8
6. . Stewart CEH, Rittweger J. Adaptive processes in skeletal muscle: Molecular regulators and genetic influences. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6(1); 73-86
7. Ryschon TW, Fowler MD, Wyssong RE, Anthony A, Balaban RS. Efficiency of human skeletal muscle in vivo: comparison of isometric, concentric, and eccentric muscle action. *J Appl Physiol*. 1997 Sep;83(3):867-74
8. Smith RC, Rutherford OM. The role of metabolites in strength training. I. A comparison of eccentric and concentric contractions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1995;71(4):332-6.
9. Scott J., McCully K., Rutherford OM. The role of metabolites in strength training. II. Short versus long isometric contractions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1995;71(4):337-41.
10. Adams GR, Haddad F, Bodell PW, Tran PD, Baldwin KM. Combined isometric, concentric, and eccentric resistance exercise prevents unloading-induced muscle atrophy in rats. *J Appl Physiol*. 2007 Nov;103(5):1644-54. Epub 2007 Sep 13.
11. Adams GR, Cheng DC, Haddad F, Baldwin KM. Skeletal muscle hypertrophy in response to isometric, lengthening, and shortening training bouts of equivalent duration. *J Appl Physiol* 96: 1613-1618, 2004;
12. Haddad F, Adams GR, Boddel PW, Baldwin KM. Isometric resistance exercise fails to counteract skeletal muscle atrophy process during the initial stage of unloading. *J Appl Physiol* 100: 433-441, 2006
13. Heinemeier KM, Olesen JL, Schjerling P, Haddad F, Langberg H, Baldwin KM, Kjaer M. Short-term strength training and the expression of myostatin and IGF-I isoforms in rat muscle and tendon: differential effects of specific contraction types. *J Appl Physiol* 102: 573-581, 2007.
14. Thomis MA, Beunen GP, Van Leemputte M, Maes HH, Blimkie CJ, Claessens AL, Marchal G, Willems E, Vlietinck RF. Inheritance of static and dynamic arm strength and some of its determinants. *Acta Physiol Scand* 1998; 163:59-71.
15. Gulbin JP, Gaffney PT. Identical twins are discordant for markers of eccentric exercise-induced muscle damage. *Int J Sports Med* 2002; 23:471-476.

16. Arden NK, Spector TD. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:2076-2081.
17. Reed T, Fabsitz RR, Selby JV, Carmelli D. Genetic influences and grip strength norms in the NHLBI twin study males aged 59-69. *Ann Hum Biol* 1991; 18:425-432.
18. Carmelli D, Reed T. Stability and change in genetic and environmental influences on hand-grip strength in older male twins. *J Appl Physiol* 2000; 89:1879-1883.
19. Frederiksen H, Gaist D, Petersen HC, Hjelmborg J, McGue M, Vaupel JW, Christensen K. Hand grip strength: a phenotype suitable for identifying genetic variants affecting mid- and late-life physical functioning. *Genet Epidemiol* 2002; 23:110-122.
20. Thomis MA, Beunen GP, Maes HH, Blimkie CJ, Van Leemputte M, Claessens AK, Marchal G, Willems E, Vlietinck RF. Strength training: importance of genetic factors. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:724-731.
21. Gibbons LE, Videman T, Battie MC, Kaprio J. Determinants of paraspinal muscle cross-sectional area in male monozygotic twins. *Phys Ther* 1998; 78:602-610; discussion 611-612.
22. Ropponen A, Levalahti E, Videman T, Kaprio J, Battie MC. The role of genetics and environment in lifting force and isometric trunk extensor endurance. *Phys Ther* 2004; 84:608-621.
23. Tiainen K, Sipilä S, Alen M, Heikkinen E, Kaprio J, Koskenvuo M, Tolvanen A, Pajala S, Rantanen T. Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins. *J Appl Physiol* 2004; 96:173-180.
24. Grobet L, Martin LJ, Poncelet D, Pirottin D, Brouwers B, Riquet J, Schoeberlein A, Dunner S, Menissier de Murcia F, Massabanda J, Fries R, Hanset R, Georges M. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat Genet* 1997; 17:71-74.
25. Paul AC, Rosenthal N. Different modes of hypertrophy in skeletal muscle fibers. *J Cell Biol* 2002; 156:751-760.
26. Higbie EJ, Cureton KJ, Warren GL, Prior BM. Effects of concentric and eccentric training on muscle strength, cross-sectional area, and neural activation. *J Appl Physiol* 81:2173-2181, 1996.
27. Vikne H, Refsnes PE, Ekmark M, Medbo JJ, Gundersen V, Gundersen K. Muscular performance after concentric and eccentric exercise in trained men. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Oct;38(10):1770-81.