

Monograph

# Adaptaciones del Músculo Esquelético al Entrenamiento de Resistencia Prolongado de Alta Intensidad

John A Hawley

*School of Medical Sciences, Faculty of Life Sciences, RMIT University, Melbourne, Victoria, Australia.*

## RESUMEN

---

El ejercicio de resistencia induce diversas respuestas/adaptaciones metabólicas y morfológicas en el músculo esquelético que se ponen en juego para minimizar las perturbaciones celulares durante las sesiones de entrenamiento subsiguientes. Las adaptaciones crónicas en el músculo esquelético probablemente son el resultado del efecto acumulado de sesiones repetidas de ejercicio, donde las respuestas de señalización iniciales que conducen a dichas adaptaciones se producen después de cada sesión de entrenamiento. Recientemente, la activación de la cascada de señalización de la proteínquinasa activada por mitógenos ha sido propuesta como un posible mecanismo involucrado en la regulación de muchas de las adaptaciones inducidas por el ejercicio en el músculo esquelético. Las proteínas blanco de la proteínquinasa activada por AMP también parecen estar involucradas tanto en la regulación de las respuestas metabólicas agudas como en las adaptaciones crónicas al ejercicio. El entrenamiento de resistencia está asociado con un aumento en la actividad de las enzimas claves de la cadena de transporte de electrones mitocondrial y con un aumento concomitante en la concentración de proteínas mitocondriales. Estos cambios morfológicos, junto con un mayor suministro capilar, producen un cambio en el músculo entrenado en el que surge una mayor dependencia de las grasas como combustible, una reducción concomitante en el flujo glucolítico y un control más firme del nivel ácido-base. Tomadas en conjunto, estas adaptaciones dan como resultado una mayor capacidad de rendimiento.

**Palabras Clave:** proteínquinasa activada por AMP, carbohidratos, grasas, proteínquinasa activada por mitógenos

## INTRODUCCION

---

La capacidad del músculo esquelético humano para adaptarse con el tiempo a las sesiones repetidas de actividad física con el fin de mejorar la capacidad de realizar ejercicio se denomina entrenamiento físico (1). Para el atleta de resistencia de competición, el objetivo de dicho entrenamiento es aumentar la capacidad de mantener la mayor producción de potencia media o velocidad de movimiento durante una cierta distancia o tiempo. Esto, a su vez, depende de la tasa y de la eficacia con la que la energía química puede convertirse en energía mecánica para la contracción del músculo esquelético. Por consiguiente, el entrenamiento realizado para mejorar el rendimiento de resistencia debería tener como fin la inducción de múltiples adaptaciones fisiológicas y metabólicas que permitan que el individuo pueda: (i) aumentar la tasa de producción de energía, tanto a partir de las vías aeróbicas como de las vías independientes de oxígeno; (ii) mantener un control metabólico más ajustado (i.e. unir la producción de ATP con la hidrólisis de ATP); (iii) minimizar las perturbaciones

celulares; (iv) incrementar la economía del movimiento; y (v) mejorar la resistencia de los músculos activos frente a la fatiga durante el ejercicio.

Este breve trabajo de revisión sintetiza algunas de las mayores adaptaciones moleculares y celulares que se producen en el músculo esquelético como resultado del entrenamiento de resistencia prolongado de alta intensidad. Tales adaptaciones probablemente ejerzan una influencia más importante en la capacidad de rendimiento de atletas altamente entrenados.

## ESTIMULO Y RESPUESTA AL ENTRENAMIENTO

---

Los principales componentes de un programa de entrenamiento son el volumen (duración), la intensidad y la frecuencia de las sesiones de ejercicio.

La suma de estas variables puede ser denominada estímulo de entrenamiento o impulso de entrenamiento que aumenta (aptitud) o disminuye (fatiga) la capacidad de rendimiento (2). Las modificaciones en las células musculares, que persisten durante períodos extensos, como resultado del entrenamiento se denominan adaptaciones “crónicas” al ejercicio, mientras que las alteraciones celulares que ocurren en respuesta a una sola sesión de entrenamiento se denominan respuestas “agudas” (1). Aunque es probable que las adaptaciones crónicas en el músculo esquelético sean el resultado del efecto acumulado de sesiones repetidas de ejercicio, las respuestas de señalización iniciales que conducen a estas adaptaciones crónicas probablemente se producen después de cada sesión de entrenamiento (3).

Las respuestas al entrenamiento están directamente relacionadas con el volumen de trabajo realizado (4) aunque obviamente hay una duración máxima por encima de la cual el estímulo adicional no induce incrementos adicionales en la capacidad funcional (i.e. aumentos en la densidad de mitocondrias y de capilares o incrementos en la actividad de las enzimas). Esto implica que los mecanismos de control que señalizan las respuestas adaptativas eventualmente desencadenados por la duración del ejercicio (5) Este plateau en la respuesta adaptativa es importante, porque muchos atletas de resistencia realizan enormes volúmenes de entrenamiento, debido a la creencia de que hay una relación directa entre la cantidad de trabajo realizado y la mejora posterior en el rendimiento (6-9). En este sentido, es interesante destacar que, en ratas la realización de sesiones de trabajo más intenso durante un tiempo más corto induce aumentos en la actividad enzimática similares (por ej. citocromo c) a los observados después de ejercicios de entrenamiento submáximo más prolongados (10). Sin embargo, desde la perspectiva del rendimiento, un aumento en la intensidad del entrenamiento podría producir un cambio en el patrón de reclutamiento muscular que pasaría de un predominio de fibras oxidativas de contracción lenta (tipo I) hacia un predominio de fibras glucolíticas de contracción rápida (tipo II) (11).

En consecuencia, si bien los entrenamientos de mayor intensidad pueden provocar concentraciones similares de mitocondrias por gramo de músculo entero, podría haber una pérdida de adaptación en las fibras de tipo I y una resultante disminución en la capacidad de rendimiento de resistencia.

Con respecto al estímulo/impulso del ejercicio, las respuestas/adaptaciones al entrenamiento son muy específicas del tipo, frecuencia y duración del ejercicio realizado (3) y de los correspondientes patrones de reclutamiento muscular. Por ejemplo, los aumentos en la densidad de mitocondrias y en la actividad de las enzimas oxidativas son mayores en los músculos directamente involucrados en el entrenamiento, y ninguna o pequeñas adaptaciones se observan en los miembros no entrenados (12). Esto implica que la señal para la adaptación mitocondrial es local más que sistémica (1, 13).

## RESPUESTAS AGUDAS DEL MUSCULO ESQUELETICO FRENTE AL EJERCICIO

---

### Vía de Señalización de la Proteinquinasa Activada por Mitógenos

Diferentes mecanismos posibles podrían intervenir potencialmente en las adaptaciones inducidas por el entrenamiento en el músculo esquelético (3). Éstas incluyen: (i) aumentó en el flujo sanguíneo (14), que produce un incremento en la llegada de los factores hormonales al músculo y en la activación de la señalización mediada por receptores; (ii) la liberación de factores autócrinos y parácrinos del músculo que estimularían los receptores de la superficie celular y activarían las cascadas de señales (15) y (iii) la contracción muscular (concéntrica o excéntrica) *per se*. A su vez, muchos factores interdependientes (tanto locales como sistémicos) podrían activar la transducción de señales en el músculo esquelético, incluyendo (aunque no limitándose exclusivamente) el consumo de energía (ATP, glucógeno), aumento de la concentración de lactato muscular, disminución del pH muscular (y sanguíneo) y menor flujo de oxígeno.

Debido a que el ejercicio induce numerosas respuestas/adaptaciones metabólicas y morfológicas (discutidas luego), es muy probable que tales respuestas dependan de la integración de múltiples factores locales/sistémicos y no de un solo mecanismo (3). Aunque durante una sesión de entrenamiento se producen grandes perturbaciones de la homeostasis celular, las respuestas en el transcurso del tiempo provenientes de diferentes vías de señalización durante la recuperación del ejercicio sean probablemente de suma importancia para la activación de muchas proteínquinas activadas por el estrés (3) y por la regulación en ascenso (*upregulation*) de la transcripción génica (16). Estos eventos post-ejercicio podrían ser, finalmente, el estímulo para las adaptaciones intracelulares crónicas.

Recientemente, la activación de la cascada de señalización de las proteínquinas activadas por mitógenos (MAPK) ha sido propuesta como un posible mecanismo involucrado en la regulación de muchas adaptaciones inducidas por el ejercicio que se producen en el músculo esquelético (17-20). Dentro de las MAPK más importantes se encuentran las quinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2 (ERK 1/2) y la MAPK p38 (3-21). Estas quinasas son mediadores generales de la respuesta al estrés producido por el ejercicio (22) y pueden ser mensajeros intracelulares que relacionan la actividad muscular con las adaptaciones (23). Además de las proteínas citoplasmáticas, que son activadas por el ejercicio y que son translocadas subsiguientemente al núcleo, las proteínas nucleares también pueden ser fosforiladas por las MAPK (24,25).

En el músculo esquelético humano, el ciclismo de intensidad moderada (70-75% del consumo de oxígeno máximo;  $VO_2$  máx.) aumenta la fosforilación de las ERK 1/2, (17,19) y el mayor efecto se observa después de aproximadamente 30 min de ejercicio (19). La fosforilación de MAPK inducida por el ejercicio disminuye rápidamente cuando el ejercicio termina, regresando a los niveles pre-ejercicio después de 1 h (19). La fosforilación de ERK 1/2 sólo se observa en el músculo que realiza el ejercicio, lo que indicaría que los factores que regulan este efecto son locales más que sistémicos (17, 19).

Recientemente, Widegren et al. (26) informaron que los efectos del ejercicio sobre la señalización de las MAPK dependían de la intensidad, y la fosforilación de ERK 1/2 era mayor en el ciclismo de alta intensidad que en el de baja intensidad. A diferencia de la fosforilación de las ERK 1/2, la fosforilación de la MAPK p38 está regulada por factores locales y sistémicos, siendo la magnitud del aumento inducido por el ejercicio menor que la observada para las ERK 1/2 (19) Así, el ejercicio parece favorecer la vía de señalización de las ERK 1/2 por sobre la vía de la MAPK p38 (3).

Recientemente, Yu et al. (20) aportaron la primera evidencia que indica que el entrenamiento crónico puede estar asociado con la expresión diferencial de proteínas de las vías de señalización de las MAPK.

Estos autores tomaron muestras de los músculos de sujetos no entrenados en reposo y de sujetos moderadamente entrenados y encontraron que la expresión de las ERK 1/2 total era 190% mayor en el músculo de los sujetos entrenados (20). De manera contraria, la expresión de MAPK p38 fue 32% superior en individuos no entrenados (20). Estos datos sugieren que al menos algunas de las respuestas inducidas por el entrenamiento en el músculo esquelético podrían ser reguladas por la activación de las MAPK. Debido a que una sesión aguda de ejercicio induce incrementos transitorios en la transcripción génica del músculo esquelético (16), incluso en los atletas muy entrenados con un historial prolongado de entrenamiento de resistencia (25), la activación de diferentes vías de señalización en respuesta al ejercicio parecería ser importante en la regulación en ascenso (*upregulation*) de diversas de respuestas metabólicas y mitogénicas que probablemente inducirían las adaptaciones observadas en el músculo esquelético luego de las sesiones repetidas de ejercicio.

### **Vía de la Proteínquina Activada por AMP**

Además de las cascadas de MAPK, recientemente ha sido identificada una proteínquina activada por AMP (AMPK) como un posible transductor de señales que actúa en la regulación transcripcional, reprimiendo genes involucrados en el sistema de señalización de la glucosa en hepatocitos (27, 28) y activando la expresión de genes involucrados en el consumo de glucosa y en el metabolismo de los sustratos en el músculo esquelético (29-31) La AMPK se activa por estrés celular junto con la disminución en el contenido de ATP (32) y parecería estar diseñada para supervisar el gasto energético de la fibra muscular e iniciar las respuestas que evitan el agotamiento de los fosfatos de alta energía (33).

El ejercicio aeróbico de intensidad baja a moderada ( $\leq 70\%$  de  $VO_2$  máx.) induce, en sujetos moderadamente entrenados, un aumento en la actividad de la AMPK $\alpha_2$ , que es específico de la isoforma y depende de la intensidad. Este aumento no se observa en la actividad de la AMPK $\alpha_1$  (34, 35). De manera contraria, tanto la actividad de la AMPK $\alpha_1$ , como la de la AMPK $\alpha_2$ , se incrementa en respuesta a un esprint máximo de 30 s que requiere producciones de potencia dos o tres veces mayores que las alcanzadas durante el ejercicio aeróbico máximo (36).

Las proteínas blanco de la AMPK parecerían estar involucradas, tanto en la regulación de respuestas metabólicas agudas como en la adaptación crónica al ejercicio. La AMPK tendría un rol en el aumento en la translocación de GLUT-4 luego del ejercicio agudo (33), mientras que los aumentos en la actividad de las enzimas oxidativas mitocondriales se supone que puedan deberse, en parte, a la activación crónica de la AMPK (31).

# RESPUESTAS CRONICAS DEL MUSCULO ESQUELETICO AL EJERCICIO

## Morfológicas

En los últimos años, es frecuente determinar la composición de fibras del músculo en atletas de élite en diferentes tipos de eventos. Los resultados más interesantes indican que los atletas entrenados en velocidad tienen un marcado predominio de fibras tipo II en los músculos de las piernas, mientras que los atletas entrenados en resistencia poseen una proporción elevada de fibras tipo I (37, 38).

Debido a que las fibras tipo I poseen mayor densidad capilar y potencial oxidativo que las fibras de tipo II (37, 38) no es sorprendente encontrar que en el músculo vasto lateral la mayor proporción de fibras de tipo I está asociada con un menor consumo de oxígeno submáximo durante el ejercicio (i.e, una eficiencia general mayor) (39), posiblemente debido a un menor recambio o *turnover* de ATP durante el acortamiento de la contracción (40). Además, el costo energético por unidad de fuerza por área transversal es mayor en el músculo tipo II que en el tipo I (41).

Estudios transversales revelan que el número de fibras tipo I en la musculatura entrenada está relacionado con la cantidad de años de entrenamiento de resistencia previo (42). Esto implicaría que o los individuos que tienen un predominio de fibras tipo I progresan en los deportes de resistencia de élite a través de un proceso de "selección natural" o que hay una interconversión inducida por el entrenamiento entre los tipos de fibras. Si bien hay evidencia que sugiere que con el entrenamiento de resistencia se produce un cambio en la proporción de fibras tipo IIa a fibras de IIb (38), no hay datos que provengan de estudios longitudinales que demuestren la interconversión de fibras tipo II a fibras tipo I en atletas de resistencia que ya sean altamente entrenados. Dichos estudios se justifican porque pequeñas mejoras en la eficiencia mecánica general tienen el potencial de producir grandes mejoras en el rendimiento de producción de potencia (6). En atletas de ambos géneros, el entrenamiento de resistencia aumenta el suministro capilar al músculo esquelético (43). Además en individuos con un intervalo de niveles de potencia aeróbica, hay una estrecha correlación entre el  $\text{VO}_2$  máx. y el número medio de capilares por fibra en la musculatura entrenada (38). En consecuencia, en los músculos altamente entrenados, se reducen las distancias de difusión para los sustratos y para el intercambio gaseoso.

El entrenamiento de resistencia también está asociado con un aumento en la actividad de las enzimas de la cadena de transporte de electrones mitocondrial y con un aumento concomitante en la concentración de proteínas mitocondriales (43). Si bien existe una duración mínima de entrenamiento diario exigida para aumentar la densidad de las mitocondrias (4), hay un umbral a partir del cual los incrementos adicionales en la duración o en la frecuencia de entrenamiento no inducen nuevas adaptaciones (5).

Hasta el momento no se conoce cual es el volumen umbral en los seres humanos, pero es probable que se encuentre cerca de los límites superiores del entrenamiento de resistencia realizado por los atletas de resistencia de élite en la actualidad (8).

En contraste con los notables aumentos inducidos por el entrenamiento en las enzimas aeróbicas, el entrenamiento de resistencia provoca un menor flujo glucolítico en el músculo esquelético (44) que a su vez, provoca una disminución en la actividad máxima de las enzimas glucolíticas (45). Estas adaptaciones favorecen la oxidación de los combustibles provenientes de las grasas por encima de los combustibles provenientes de los carbohidratos durante el ejercicio (ver debajo).

## Metabolismo de los Sustratos

Quizás una de las adaptaciones más impresionantes al entrenamiento de resistencia es que durante la realización de ejercicio submáximo estandarizado los atletas muy entrenados agotan las reservas de glucógeno muscular más lentamente que los individuos desentrenados (44). El entrenamiento de resistencia reduce la producción, consumo y oxidación de la glucosa plasmática tanto durante el ejercicio de intensidad moderada (46) como durante el de alta intensidad (47). La menor utilización de carbohidratos durante el ejercicio submáximo en el estado entrenado se compensa mediante un aumento proporcional en la oxidación de grasas, reflejada por una menor tasa de intercambio respiratorio a las mismas intensidades de ejercicio absolutas y relativas (48).

El cambio inducido por el entrenamiento en la selección de sustratos a la misma producción de potencia absoluta o velocidad ha sido atribuido al aumento en la sensibilidad del control respiratorio que resulta del aumento en la densidad mitocondrial (49-51). Sin embargo, este fenómeno sólo puede explicar parcialmente el efecto de "ahorro" de glucógeno que se observa en el entrenamiento de resistencia. Por ejemplo, Coyle et al. (52) informaron que, en ciclistas muy entrenados con valores similares (altos) de  $\text{VO}_2$  máx. ( $66-68 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), de actividad de las enzimas mitocondriales y de densidad capilar; la utilización de glucógeno muscular durante 30 min de ciclismo al 79% del  $\text{VO}_2$  máx. era dos veces más alta (65

contra 28 mmol.kg<sup>-1</sup>) en los individuos con una elevada producción de potencia en el umbral del lactato. De manera similar, Westgarth-Taylor et al. (53) informaron que 3 semanas de entrenamiento intenso en ciclistas previamente bien entrenados disminuyó significativamente la tasa de oxidación de carbohidratos a través de un intervalo de intensidades de ejercicio (60-80% del VO<sub>2</sub> máx.), sin provocar cambios en la capacidad oxidativa del músculo. Así, aunque los primeros cambios en la selección de sustratos inducidos por el entrenamiento (de carbohidratos hacia grasas) son probablemente provocados por un aumento en la capacidad respiratoria muscular, otros factores deben ser importantes para los cambios subsiguientes que se producen en las vías del metabolismo de los combustibles, observados luego de un período de entrenamiento intenso en individuos previamente bien entrenados. Dentro de tales factores podríamos incluir un mayor suministro de grasas, debido a un aumento en la concentración de triacilglicéridos intramusculares (54) y/o adaptaciones morfológicas, como por ejemplo un mayor reclutamiento de masa muscular activa (55) Cualquiera sea el mecanismo preciso, el cambio inducido por el entrenamiento en la selección de sustratos por parte de los músculos que están trabajando, desempeña un papel importante en los aumentos en la capacidad de resistencia que se producen después del entrenamiento.

### **Nivel Ácido -base**

La producción de potencia o velocidad máxima sostenible de un individuo está altamente relacionada con su umbral de lactato (52). Por consiguiente, para que se mantenga constante la concentración de lactato sanguíneo/plasmático, la tasa de eliminación o desaparición del lactato debería ser mayor o igual a la tasa de aparición o producción. En este aspecto, la capacidad del sarcolema para transportar el lactato es significativamente más alta en los atletas entrenados en resistencia que en los individuos desentrenados (56). Además, la mayor cantidad de transportadores de lactato se observan en aquellos atletas de resistencia que incorporan entrenamientos anaeróbicos de alta intensidad en sus regímenes de entrenamiento (57). Se ha informado que dichos entrenamientos realizados dos veces por semana como mínimo durante 3 semanas aumentarían la capacidad *buffer* del músculo en atletas previamente bien entrenados (58). Estos resultados sugieren de manera consistente que un gran volumen de entrenamiento de resistencia por si solo puede ser un estímulo insuficiente para aumentar la capacidad de transportar lactato y explicarían por qué un programa de entrenamiento supramáximo (seis sesiones de 12 x 30 s series de trabajo con 650 W) de corto plazo (3 semanas) fue tan efectivo como las series de entrenamiento intervalado aeróbico más largas para mejorar el tiempo en una prueba de ciclismo de 40 km (aproximadamente 1 h de duración) (59)

Finalmente, los individuos con una mayor proporción de fibras tipo I en su musculatura activa tienen mayor cantidad de transportadores monocarboxilato (MCT) que los individuos desentrenados, particularmente de la isoforma MCT1 (60). Debido a que el músculo que tiene un predominio de fibras de tipo II posee aproximadamente 50% de la capacidad de transporte de lactato en comparación con un músculo compuesto principalmente de fibras tipo I (60) y dado que los atletas de resistencia tienen un predominio de fibras tipo I (37, 38), es obvia la importancia funcional de éstos transportadores unidos a la membrana para el rendimiento de resistencia submáximo, prolongado e intenso.

## **CONCLUSIONES**

---

El entrenamiento de resistencia realizado regularmente desencadena diversas respuestas/adaptaciones metabólicas y morfológicas en el músculo esquelético que intervienen para minimizar las alteraciones celulares durante las sesiones de entrenamiento subsiguientes. Las adaptaciones crónicas en el músculo esquelético son probablemente el resultado del efecto acumulado de las sesiones repetidas de ejercicio, donde las respuestas de señalización iniciales que provocan dichas adaptaciones se producen después de cada sesión de entrenamiento. La activación de varias cascadas de señalización de MAPK funciona como un mecanismo de señalización involucrado en la regulación de las adaptaciones en el músculo esquelético inducidas por el ejercicio. Las proteínas blanco de las AMPK también parecerían estar involucradas en la regulación tanto de la respuesta metabólica aguda al ejercicio como de las adaptaciones crónicas al entrenamiento prolongado.

El entrenamiento de resistencia está asociado con un aumento en la actividad de las enzimas claves de la cadena de transporte de electrones mitocondrial y con un aumento concomitante en la concentración de proteínas mitocondriales. Estos cambios morfológicos, junto con un suministro capilar aumentado, producen un cambio en el músculo entrenado hacia una mayor preferencia por la utilización de grasas como combustible con la concomitante reducción en el flujo glucolítico y un control más estricto del nivel ácido-base. En conjunto, estas adaptaciones producen una mejor capacidad de rendimiento.

### **Agradecimientos**

Los estudios de intervenciones de entrenamiento y metabolismo de sustratos informados en este trabajo de revisión y

realizados en el laboratorio del autor fueron financiados mediante subsidios de investigación RMIT de la facultad y por Glaxo Smith Kline (Reino Unido).

## REFERENCIAS

1. Booth F. W., Thomason D. R (1991). Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: Perspectives of various models. *Physiol. Rev.* 71: 541-585
2. Bannister E. W., Good P., Holman G. et al (1986). Modeling the training response. In: Landers DM (ed.). The 1984 Olympic Scientific Congress Proceedings. Sport and Elite Performers. *Human Kinetics, Champaign, IL.* 7-23
3. Widegren U., Ryder J. W., Zierath J. R (2001). Mitogen-activated protein kinase signal transduction in skeletal muscle. Effects of exercise and muscle contraction. *Acta Physiol. Scand.* 172: 227-38
4. Fitts R. H., Booth F. W., Winder W. W., Holloszy J. O (1975). Skeletal muscle respiratory capacity, endurance and glycogen utilization. *Am. J. Physiol.* 228: 1029-33
5. Booth F. W., Watson P. S (1985). Control of adaptations in protein levels in response to exercise. *Fed. Proc.* 44: 2293-300
6. Jeukendrup A. E., Craig N. P., Hawley J. A (2000). The bioenergetics of world class cycling. *J. Sci. Med. Sport* 3: 414-33
7. Hawley J. A., Burke L. M (1998). Training and Nutritional Strategies for Sport. *Allen & Unwin, Sydney*
8. Hawley J. A., Stepto N. K (2001). Adaptation to training in endurance-trained cyclists. Implications for performance. *Sports Med.* 31: 511-20
9. Pyne D. B., Lee H., Swanick K. M (2001). Monitoring the lactate threshold in world-ranked swimmers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33: 291-7
10. Dudley G. A., Abraham W. M., Terjung R. L (1982). Influence of exercise intensity and duration on biochemical adaptations in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 53: 844-50
11. Gollnick P. D (1985). Metabolism of substrates: Energy substrate metabolism during exercise and as modified by training. *Fed. Proc.* 44: 353-7
12. Gollnick P. D., Armstrong R. B., Saubert C. W. et al (1971). Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men. *J. Appl. Physiol.* 33: 312-19
13. Saltin B., Nazar K., Costill D. L., Stein E et al (1976). The nature of the training response: Peripheral and central adaptations to one-legged exercise. *Acta Physiol. Scand.* 1976; 96: 289-305
14. Armstrong R. B., Laughlin M. H (1984). Exercise blood flow patterns within and among rat muscle after training. *Am. J. Physiol.* 246: H59-68
15. Stebbins C. L., Carretero O. A., Mindroui T., Longhurst J. C (1990). Bradykinin release from contracting skeletal muscle of the cat. *J. Appl. Physiol.* 69: 1225-30
16. Neuffer P. D., Dohm G. L (1993). Exercise induces a transient increase in transcription of the GLUT-4 gene in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 34: C1597-603
17. Aronson D., Violan M. A., Dufrense S. D. et al (1997). Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle. *J. Clin. Invest.* 99: 1251-7
18. Seger R., Krebs E. G (1995). The MAP kinase signaling cascade. *FASEB J.* 9: 726-35
19. Widegren U., Jiang X. J., Krook A. et al (1998). Divergent effect of exercise on metabolic and mitogenic signalling pathways in human skeletal muscle. *FASEB J.* 12: 1379-89
20. Yu M., Blomstrand E., Chibalin A. V., et al (2000). Exercise-associated differences in an array of proteins involved in signal transduction and glucose transport. *J. Appl. Physiol.* 90: 29-34
21. Wretman C., Widegren U., Lionikas A., et al (2000). Differential activation of mitogen-activated protein kinase signalling pathways by isometric contractions in isolated slow- and fast-twitch rat skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 170: 45-9
22. Nader G. A., Esser K. A (2001). Intracellular signalling specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise. *J. Appl. Physiol.* 90: 1936-42
23. Hill C. S., Tresiman R (1995). Transcriptional regulation by extra-cellular signals. Mechanisms and specificity. *Cell* 80: 199-211
24. Chen R. H., Sarnecki C., Blenis J (1992). Nuclear localization and regulation of ERK- and Rsk-encoded protein kinases. *Mol. Cell Biol.* 12: 915-27
25. Stepto N. K., Yu M., Fryer L. D. G., et al (2001). Metabolic and mitogenic signal transduction in response to intense exercise in endurance-trained humans. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33: S230
26. Widegren U., Wretman C., Lionikas A., et al (2000). Influence of exercise intensity on ERK/MAP kinase signalling in human skeletal muscle. *Pflügers Arch.* 441: 317-22
27. Salt I., Celler J. W., Hawley S. A. et al (1998). AMP-activated protein kinase. Greater AMP dependence and preferential nuclear localization, of complexes containing the 2 isoform. *Biochem. J.* 334: 177-87
28. Woods A., Azzout-Marniche D., Foretz M. et al (2000). Characterization of the role of AMP-activated protein kinase in the regulation of glucose-activated gene expression using constitutively active and dominant negative forms of the kinase. *Mol. Cell Biol.* 20: 6704-11
29. Holmes B. F., Kurthurth-Kraczek E. J., Winder W. W (1999). Chronic activation of 5-AMP-activated protein kinase increases GLUT4, hexokinase and glycogen in muscle. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 1990-5
30. Ojuka E. O., Nolte L. A., Holloszy J. O (2000). Increased expression of GLUT4 and hexokinase in rat epitrochlearis muscles exposed to AICAR in vitro. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1072-5

31. Winder W. W., Holmes B. F., Rubink D. S. et al (2000). Activation of AMPK-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 88: 2219-2225
32. Hayashi T., Hirshman M. F., Fujii N. et al (1999). Metabolic stress and altered glucose transport: Activation of AMP-activated protein kinase as a unifying coupling mechanism. *Diabetes* 1999; 49: 527-531
33. Winder W. W. (2001). Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 91: 1017-1028
34. Fujii N., Hayashi T., Hirshman M. et al (2000). Exercise induces isoform-specific increase in 5-AMP-activated protein kinase activity in human skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 273: 1150-1155
35. Wojtaszewski J. F. P., Nielsen P., Hansen B. F. et al (2000). Isoform-specific and exercise intensity-dependent activation of 5-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 528: 221-236
36. Chen Z. P., McConell G. K., Michell B. J. et al (2000). AMPK signaling in contracting human skeletal muscle. Acetyl-CoA carboxylase and NO synthase phosphorylation. *Am. J. Physiol.* 279: E1202-E1206
37. Costill D. L., Daniels J., Evans Wet al (1976). Skeletal muscle enzymes and fiber composition in male and female track athletes. *J. Appl. Physiol.* 40: 149-154
38. Saltin B., Henriksson J., Nygaard E. et al (1977). Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 301: 3-29
39. Coyle E. F., Sidossis L. S., Horowitz J. F. et al (1992). Cycling efficiency is related to the percentage of type I muscle fibers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 24: 782-788
40. Wendt I. R., Gibbs C. L (1974). Energy production of mammalian fast- and slow-twitch muscles during development. *Am. J. Physiol.* 226: 644-647
41. Kushmerick M. J (1987). Energetics studies of muscle of different types. *Basic Res. Cardiol.* 2: 17-30
42. Coyle E. F., Feltner M. E., Kautz S. A. et al (1991). Physiological and biomechanical factors associated with elite endurance cycling performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23: 93-107
43. Saltin B., Gollnick P. D (1983). Skeletal muscle adaptability. Significance for metabolism and performance. In: Peachley LD (ed.). *Handbook of Physiology, Skeletal Muscle. American Physiological Society, Bethesda, MD.* 555-631
44. Hermansen L., Hultman E., Saltin B (1967). Muscle glycogen during prolonged severe exercise. *Acta Physiol. Scand.* 71: 129-139
45. Baldwin K. M., Winder W. W., Terjung R. L., Holloszy J. O (1973). Glycolytic enzymes in different types of skeletal muscle: Adaptation to exercise. *Am. J. Physiol.* 225: 962-966
46. Coggan A. R., Kohrt W. M., Spina R. J. et al (1990). Endurance training decreases plasma glucose turnover and oxidation during moderate intensity exercise. *J. Appl. Physiol.* 68: 990-996
47. Coggan A. R., Raguso C. A., Williams D. B. et al (1995). Glucose kinetics during high-intensity exercise in endurance-trained and untrained humans. *J. Appl. Physiol.* 78: 1203-1207
48. Coggan A. R., Williams B. D (1995). Metabolic adaptations to endurance training: Substrate metabolism during exercise. In: Hargreaves M (ed.). *Exercise Metabolism. Human Kinetics, Champaign, IL.* 177-210
49. Coyle E. F., Holloszy J. O (1984). Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J. Appl. Physiol.* 56: 831-838
50. Holloszy J. O., Booth F. W (1976). Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 38: 273-291
51. Holloszy J. O., Rennie M. J., Hickson R. C. et al (1977). Physiological consequences of the biochemical adaptations to endurance exercise. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 301: 440-450
52. Coyle E. F., Coggan A. R., Hopper M. K. et al (1988). Determinants of endurance in well-trained cyclists. *J. Appl. Physiol.* 64: 2622-2630
53. Westgarth-Taylor C., Hawley J. A., Rickard S. et al (1997). Metabolic and performance adaptations to interval training in endurance-trained cyclists. *Eur. J. Appl. Physiol.* 75: 298-304
54. Hurley B. F., Nemeth P. M., Martin W. H. et al (1996). Muscle triglyceride utilization during exercise. Effect of endurance training. *J. Appl. Physiol.* 60: 562-567
55. Coyle E. F (1995). Integration of the physiological factors determining endurance performance ability. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 23: 25-63
56. Pilegaard H., Bangsbo J., Richter E. A. et al (1994). Lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles from human muscle biopsies: Relation to training status. *J. Appl. Physiol.* 77: 1858-1862
57. Pilegaard H., Domino K., Noland T. et al (1999). Effect of high-intensity exercise training on lactate/H<sup>+</sup> transport capacity in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 276: E255-E261
58. Weston A. R., Myburgh K. H., Lindsay F. H. et al (1997). Skeletal muscle buffering capacity and endurance performance after high-intensity interval training by well-trained cyclists. *Eur. J. Appl. Physiol.* 75: 7-13
59. Stepto N. K., Hawley J. A., Dennis S. C. et al (1999). Effects of different interval-training programs on cycling time-trial performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31: 736-741
60. Pilegaard H., Terzis G., Halestrap A. et al (1999). Distribution of the lactate/H<sup>+</sup> transporter isoforms MCT1 and MCT4 in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 276: E843-E848

## Cita Original

Hawley John A. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 29, 218-222, 2002.