Revision of Literature

Adaptación del Músculo Esquelético al Ejercicio: Un siglo de Progreso

Marc T Hamilton[1] y Frank W Booth[2]

[1]*Department of Veterinary Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, University of Missouri, Columbia, Missouri 65211-0001.*
[2]*Department of Integrative Biology and Pharmacology, University of Texas Medical School, Houston, Texas 77030.*

RESUMEN

La fisiología y bioquímica del músculo esquelético es un campo establecido con científicos ganadores de premios Nobel, y data de 1920. No fue hasta la última parte de 1960 que apareció una gran focalización sobre las adaptaciones fisiológicas y bioquímicas del músculo esquelético al entrenamiento. El estudio de las adaptaciones al entrenamiento revela un amplio rango de propuestas integrativas, desde el nivel sistémico hasta el molecular. Los avances en nuestro entendimiento de las adaptaciones al entrenamiento han llegado como una ola a causa de la introducción de nuevas propuestas experimentales. Las investigaciones han revelado que el ejercicio puede ser efectivo para prevenir y/o tratar algunas de las enfermedades crónicas más comunes de la segunda mitad del siglo 20. El músculo entrenado en resistencia es más efectivo para consumir triacilglicéridos plasmáticos, glucosa y ácidos grasos libres. Sin embargo, en el tiempo presente, la mayoría de los mecanismos subyacentes a la adaptación del músculo esquelético humano al ejercicio todavía permanecen por ser descubiertos. Poco es conocido acerca de los factores reguladores (e.g., proteínas o vías de señalización) que modulan directamente la expresión de los genes sensibles al ejercicio. Debido a que una gran cantidad de potenciales señales fisiológicas y bioquímicas cambian durante el ejercicio, en el próximo siglo va a ser un gran desafío ir más allá de los estudios correlacionales e identificar los mecanismos responsables. Las adaptaciones metabólicas del músculo esquelético podrían probar ser un componente crítico para prevenir enfermedades como diabetes tipo 2, obesidad y enfermedad cardiocoronaria. De este modo, los estudios de entrenamiento han tenido un impacto en el establecimiento de una etapa para una “reformación de la medicina preventiva” en una sociedad que necesita un retorno al estilo de vida activo y natural de nuestros ancestros.

Palabras Clave: inactividad física, historia, mecanismos, metabolismo, revisión, genes

INTRODUCCIÓN

La historia está repleta de esfuerzos para expandir los límites conocidos de la existencia humana. Los exploradores como Marco Polo, Cristóbal Colón, Sir Edmund Hillary, y Neil Armstrong nos proporcionan varios ejemplos. Similarmente, los investigadores del ejercicio del siglo pasado han sido motivados por el deseo de entender como pueden ser extendidos los límites del cuerpo humano. La historia muestra que la mayoría del progreso en esta área ha sido logrado a través de esfuerzos de investigación heroicos de investigadores que estudiaron las adaptaciones del músculo esquelético al entrenamiento, como August Krogh, P.D. Gollnick, J.O. Holloszy, y B. Saltin. En la actualidad, la mayoría de los mecanismos subyacentes a la adaptación del músculo esquelético humano al ejercicio todavía permanecen por ser descubiertos.

Un propósito de esta revisión es resumir el flujo de estudios variados para dilucidar los mecanismos de las adaptaciones

del músculo esquelético al ejercicio (1). La fisiología del ejercicio es una de las ciencias biológicas más antiguas. El principio acerca de que la masa muscular se adapta durante el entrenamiento de fuerza progresivo había sido bien establecido en el tiempo de las dinastías Griegas y Romanas. En 1968, William Harvey estableció, "mientras más musculoso y fuerte es el hombre, más firme es la carne, más fuerte, ancho, denso y fibroso es el corazón, y más gruesas y fuertes sus aurículas y arterias" (9). De este modo, William Harvey no fue solo un precursor en el uso del método científico y un padre de la fisiología (6, 7), sino también un fisiólogo del ejercicio. En 1777, Lavoisier demostró que el oxígeno es tomado en el cuerpo y el dióxido de carbono es eliminado durante la respiración (ver Ref. 6 para la historia de la calorimetría). En 1842, fue demostrado que las proteínas, carbohidratos y grasas eran oxidados en el cuerpo, pero la primera asociación definitiva del metabolismo de los carbohidratos con la contracción muscular no fue hecha hasta 1857. Los valores de calor de las grasas, proteínas y carbohidratos fueron proporcionados en 1884, y los estudios de calorimetría eran comunes al final del siglo 19. Estos primeros estudios presentaron el fundamento para muchos estudios entre 1970 y 2000, documentando el gasto energético y la participación de combustibles durante el ejercicio. Nosotros sabemos que uno de efectos del entrenamiento de resistencia es un cambio en la utilización de sustratos desde carbohidratos a grasas durante el ejercicio.

LOS ESTUDIOS DE EJERCICIO HAN SIDO REALIZADOS POR GANADORES DEL PREMIO NOBEL

Entre los años 1910 y 1920 en Dinamarca, August Krogh desarrollo instrumentos como el espirómetro, el cicloergómetro electromagnético, y un aparato de análisis de gases (18). Esto fue un presagio de una tendencia histórica para utilizar avances tecnológicos para promover descubrimientos en fisiología del ejercicio. Estos instrumentos le permitieron a Krogh demostrar el valor relativo de los carbohidratos y las grasas como fuentes de energía para la contracción muscular. Además, el demostró que una deficiencia de oxígeno desarrollada al comienzo de un trabajo no era repuesta hasta la conclusión del mismo, y el también enfatizó la importancia del retorno venoso al corazón (7, 18). Krogh continuó hasta ganar el Premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1920 por su "descubrimiento de la regulación del mecanismo motor de los capilares" (13). Sus estudios de los capilares fueron extendidos al ejercicio cuando descubrió que el diámetro promedio de los microvasos abiertos, era mayor en los músculos que trabajaban que en los músculos en reposo (7, 18). Poco después, en 1922, A. V. Hill de Inglaterra ganó el Premio Nobel en Medicina y Fisiología por su descubrimiento relacionado a la producción de calor en los músculos. El también estuvo asociado con siete trabajos científicos publicados en 1923-1924 que se focalizaron sobre la utilización de oxígeno, la selección de combustibles, y la producción de ácido láctico en los humanos que realizan ejercicio. Hill introdujo el concepto acerca de que los sistemas circulatorio y respiratorio imponen limitantes en la máxima captación de oxígeno durante el ejercicio en humanos (10). Las contribuciones adicionales de los ganadores de Premios Nobel, O. Meyeroff de Alemania y J. C. Eccles de Australia, van a ser discutidas luego. La fisiología/bioquímica del músculo durante el ejercicio es una ciencia fascinante que ha arrojado algunas de las más grandes mentes científicas.

1960: ADVENIMIENTO DE LA EXPLOSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN HACIA LA ADAPTACIONES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Interesantemente, el número de ambos, estudios de entrenamiento en animales y humanos se incrementó dramáticamente en el mismo tiempo. Antes del comienzo de 1960, eran pocos los estudios acerca de las adaptaciones bioquímicas y fisiológicas en el músculo esquelético entrenado. Por ejemplo, entre 1927 y 1947, los trabajos del Laboratorio de Fatiga de Harvard, conducidos por D.B. Dill y otros, produjeron muchos estudios perspicaces sobre los cambios fisiológicos en los humanos en respuesta al ejercicio y a varios estímulos estresantes, pero este trabajo no incluyó adaptaciones del músculo esquelético (12). Hasta 1960, las investigaciones fisiológicas del ejercicio se habían focalizado sobre las respuestas y las adaptaciones del sistema cardiovascular y el transporte de oxígeno al músculo. Aunque fue bien reconocido que el músculo esquelético se hipertrofia con el entrenamiento de fuerza de alta intensidad (19) y que el volumen cardiaco aumenta después del entrenamiento de resistencia en humanos y animales (19), generalmente no se pensaba que el músculo esquelético se adaptaba metabolicamente al entrenamiento aeróbico. Esto está documentado, más interesantemente, contrastando las muy pocas citas acerca de las adaptaciones al entrenamiento del músculo esquelético en la primera edición del clásico libro de texto de fisiología (1). Muy pocos estudios habían siquiera intentado estudiar las adaptaciones metabólicas del músculo esquelético. Una excepción interesante fue el hallazgo acerca de que la estimulación eléctrica diaria del músculo de conejo retrasaba el rigor mortis, asociado con una menor aparición de fosfato inorgánico y amoniaco

en el músculo entrenado “muerto” (ver Ref. 19). De este modo, a 100 años de la actualidad, probablemente los científicos van a describir a la investigación acumulada en los 30 años pasados, como los años fundamentales para el entendimiento de las adaptaciones bioquímicas en el músculo.

En el caso de la investigación en humanos, la reintroducción de la biopsia muscular con aguja para las investigaciones en ejercicio por Bergström y Hultman (2) ilustra como un avance tecnológico relativamente simple puede tener un impacto importante en los años de futuras investigaciones. Antes de 1966, la respuesta metabólica del músculo esquelético al ejercicio era principalmente inferida a partir de mediciones químicas hechas en la sangre y el aire espirado (17). Inicialmente, las biopsias del músculo esquelético humano ejercitado fueron frecuentemente usadas para mediciones de glucógeno y tipos de fibras musculares. Aproximadamente 1300 publicaciones de Medline desde 1966 tienen estas cuatro palabras “biopsia”, “músculo”, “humano” y “ejercicio” en sus abstracts. Sin embargo, este número subestima más probablemente el uso de la técnica de biopsia muscular, ya que los abstracts pueden no siempre incluir términos metodológicos como “biopsia” (las palabras “músculo”, “humano” y “ejercicio” estuvieron contenidas en 11667 abstracts). El avance simple de la biopsia por aguja permitió mediciones directas de la química muscular.

¿Como han progresado históricamente los estudios de entrenamiento en el músculo esquelético?. La respuesta a esta pregunta puede ser descrita usando tres ejemplos: microcirculación del músculo esquelético, tipos de fibras y selección de combustibles.

Microcirculación

La historia de las investigaciones en microcirculación durante el ejercicio puede ser una de las más ricas hasta la fecha en fisiología del ejercicio, habiendo sido impulsada por un Premio Nobel en 1920, otorgado a Krogh. La influencia del ejercicio sobre el flujo sanguíneo al músculo, ejemplifica un área que ha producido consistentemente oleadas de respuestas luego de la aplicación de nuevos enfoques experimentales a las investigaciones del ejercicio. La cateterización de arterias y venas en humanos que realizan ejercicio, la determinación del flujo sanguíneo de un miembro en los humanos, y el desarrollo de máquinas para realizar ejercicio con un solo miembro para humanos en los años 60’ y 70’ permitió el desarrollo de muchos de los conceptos actualmente conocidos. Ya no continúan siendo cuestionados hallazgos como el hecho de que la capacidad del flujo sanguíneo máximo es mayor que el gasto cardiaco máximo y que el flujo sanguíneo es redistribuido a los músculos que trabajan durante el ejercicio. Aún en 1934 había sido reportado que el entrenamiento en cintaergómetro incrementaba la vascularización de los músculos de las piernas de conejillos de Indias, pero no en los músculos no reclutados de la mandíbula (1). Introducida por M.H. Laughin y R.A. Armstrong en los 80’, el uso extensivo de las técnicas de microesferas permitió el surgimiento de mucho de nuestro actual conocimiento acerca de cómo es redistribuido el flujo sanguíneo para equilibrar las demandas energéticas. Por ejemplo, el flujo sanguíneo muscular en animales que realizan ejercicio no es uniformemente distribuido y varía entre los tipos de fibras, en un rango de 60 a 400 ml/min en los tipos de fibras blancas y rojas, respectivamente. La habilidad de aislar y estudiar microvasos de músculos esqueléticos ha conducido a una oleada de productividad en los 90’, con respecto a los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo. Adicionalmente, usando técnicas de biología molecular, estamos actualmente en el borde de una nueva ola de investigaciones acerca de factores de crecimiento y vías de señalización responsables de la angiogénesis inducida por el entrenamiento de resistencia. La tecnología del ADN recombinante provee actualmente una herramienta para los investigadores del ejercicio para sobreexpresar los factores de crecimiento y la inducción del crecimiento capilar en el músculo esquelético. Un ejemplo del uso de tal tecnología sería una reexaminación acerca de que realmente conocemos acerca de los beneficios funcionales de un incremento en la densidad capilar para el rendimiento en el ejercicio en el músculo esquelético.

Tipos de Fibras

El músculo esquelético no es homogéneo, está compuesto de diferentes tipos de fibras musculares, cada una de las cuales tienes su propio fenotipo. A.J. Buller, J.C. Eccles, y R.M. Eccles proporcionaron el primer estímulo importante para los estudios de los cambios inducidos por el ejercicio en los tipos de fibras musculares en 1960, cuando reportaron el hecho de transformaciones de fibras durante la inervación cruzada de músculos lentos con nervios rápidos y viceversa (4). J.C. Eccles luego ganó el Premio Nobel en 1963 por establecer la relación entre la inhibición de las células nerviosas y la repolarización de la membrana celular. En los años 70’, las biopsias musculares y la histoquímica permitieron el descubrimiento acerca de que el músculo esquelético de los velocistas de clase mundial contenía un alto porcentaje de fibras de contracción rápida, mientras que el músculo esquelético de los atletas de resistencia tenía un alto porcentaje de fibras de contracción lenta. En las dos décadas pasadas, los estudios han demostrado que tanto el entrenamiento de resistencia como el de fuerza pueden causar que las fibras cambien de los tipos de fibras más rápidas (y más fatigables) a expresar isoformas de miosina más lentas exhibiendo mayor resistencia. De manera contraria, los modelos de inactividad física causan un cambio en la dirección opuesta. Las claves acerca de cómo el ejercicio induce la conversión entre las isoformas de miosina están siendo estudiadas ahora con el uso de ratas transgénicas para determinar los elementos reguladores del ADN. Las características metabólicas de los tipos de fibras que influencian la fatigabilidad y la potencia podrían también tener un impacto significativo sobre el riesgo de desarrollar una enfermedad. Actualmente, están siendo

reportadas las asociaciones entre un alto porcentaje de fibras rápidas y el "síndrome metabólico" (agrupamiento metabólico de la aterosclerosis, diabetes mellitas tipo II e hipertensión). Una relación de causa y efecto entre las isoformas de miosina y la salud probablemente no existe per se; más bien, son las propiedades metabólicas asociadas con diferentes tipos de fibras lo que parece influenciar la predisposición a la enfermedad, de acuerdo a estudios preliminares. En el próximo siglo, va a ser importante continuar buscando mecanismos moleculares que regulen las diferencias en los fenotipos metabólicos entre tipos de fibras.

Selección de Combustibles

En el siglo 19, fue sugerido que el combustible usado por el músculo esquelético para el trabajo eran las proteínas. Sin embargo, en 1907, fue observado que había una rápida acumulación de ácido láctico en el músculo ejercitado hasta la fatiga (ver Ref. 5). Esto condujo eventualmente al reconocimiento con el Premio Nobel en 1922 para O. Meyeroff por su descubrimiento de la relación fija entre el consumo de oxígeno y el metabolismo del ácido láctico en el músculo. Meyerhoff publicó el concepto acerca de que la formación del ácido láctico era una fuente de energía indispensable para la contracción muscular, sin embargo, el ATP tenía todavía que ser descubierto para ese tiempo. E. Lundsgaard (14) desaprobó la hipótesis de Meyerhoff en 1930, cuando reportó que los músculos tratados con ácido monoiodoacético (en los cuales la glucólisis es inhibida a nivel de la gliceraldehido 3-fosfato dehidrogenasa) podían trabajar anaerobicamente sin la formación de ácido láctico. Lindsgaard también demostró la relación lineal entre el trabajo mecánico realizado bajo una variedad de condiciones y la cantidad de fósforo liberado a partir de la fosfocreatina.

El resto del siglo 20 fue dedicado ampliamente al entendimiento de las fuentes de combustibles que proveen ATP para las contracciones musculares (3, 16). La utilización de la bioquímica, histoquímica, isótopos metabólicos y la resonancia magnética nuclear, entre otros, ha contribuido al gran progreso en nuestro entendimiento acerca de cómo se adapta el músculo esquelético al entrenamiento. Las técnicas de biología molecular están justo empezando a dilucidar los mecanismos que regulan la expresión de genes críticos. Ahora conocemos que hay una gran diferencia en la fuente de combustible utilizada entre los músculos entrenados y no entrenados en resistencia, durante y después del ejercicio. El entrenamiento de resistencia incrementa la capacidad de clearance de la glucosa plasmática, los ácidos grasos libres, y triacilglicéridos del músculo esquelético. La exposición excesiva a estos metabolitos plasmáticos tiene influencias negativas sobre la salud de una variedad de tejidos. Es de este modo interesante destacar que el músculo esquelético entrenado puede ser considerado como un "poso" para los metabolitos asociados a enfermedades como la diabetes, hipertensión, obesidad y enfermedad cardiocoronaria. Por ejemplo, volviendo al trabajo de J.O. Holloszy en los años 60', ha sido establecido que el ejercicio reduce los triacilglicéridos plasmáticos (ya que está ampliamente asociado con un incremento de la lipoproteín-lipasa muscular) (11) y que la contracción del músculo esquelético incrementa la captación de azúcar independientemente de la insulina (ya que el entrenamiento esta considerablemente asociado con el reclutamiento, inducido por la contracción, de los transportadores de glucosa GLUT-4) (8). Así los descubrimientos de los efectos del entrenamiento sobre el músculo esquelético van probablemente a jugar un gran rol en la prevención de algunas de las más comunes y costosas enfermedades que afectan actualmente a las sociedades sedentarias.

El Músculo Esquelético se Comunica con otros Órganos

El concepto discutido arriba, por el que el metabolismo muscular juega un rol en la salud de los tejidos no musculares, es un ejemplo de "biología integrativa" (un término invocado recientemente). Otro ejemplo es la relación entre el músculo esquelético y variables cardiovasculares como el control de la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea (15). Los estudios de mioneurografía han demostrado que el tono simpático está disminuido después del entrenamiento, lo cual contribuye a disminuir la resistencia vascular periférica y explica la reducción en la hipertensión de algunas personas. Además, otros han sugerido que hay una menor descarga de los nervios aferentes tipo III y IV en los músculos entrenados, conduciendo a una actividad autonómica atenuada del corazón y los vasos sanguíneos (respuesta presora del ejercicio). De este modo, los estudios de ejercicio han revelado que el músculo esquelético hace mucho más que producir la potencia para la locomoción. Los estudios recientes han demostrado que el músculo esquelético entrenado también influencia otros órganos así como la salud de toda la persona.

LAS INVESTIGACIONES DEL EJERCICIO REQUIEREN ENFOQUES INTEGRATIVOS

La habilidad de los fisiólogos del ejercicio de conducir investigaciones sobre diferentes niveles de organización estructural (desde el cuerpo humano hasta órganos, células, organelas, moléculas) ha tenido un impacto increíblemente importante sobre el conocimiento avanzado de la adaptación humana. A. Krogh, A. V. Hill, y O. Meyerhoff apreciaron la necesidad

crítica de entender mecanismos al nivel “micro” en el contexto de los sistemas fisiológicos. Los departamentos de fisiología, medicina y bioquímica, raramente contratan científicos integrativos, y de acuerdo al Índice de Citas, la mayoría de los trabajos científicos “calientes” dentro del campo general de la biología médica eran de campos distintos a la fisiología. De manera contraria, desde 1964 hasta 1979, J.O. Hollozsy tuvo 5 de sus primeras 19 publicaciones revisadas como Citas Clásicas (ISI Current Contents). Creemos que si los investigadores del ejercicio tienen que continuar siendo científicos valiosos en las áreas de prevención de enfermedades y descubrimientos biológicos, luego los programas principales deben también apreciar la necesidad de definir los mecanismos en los sistemas fisiológicos. Las dificultades tecnológicas para realizar tales experimentos en animales vivos podría explicar porque los enfoques reduccionistas usando modelos con células cultivadas (e.g. desarrollo muscular) progresan más rápidamente de lo que lo hacen los estudios mecánicos de las adaptaciones al ejercicio de todo el cuerpo. Desafortunadamente, los sistemas con cultivos de células válidos que modelaran el músculo esquelético en ejercicio no fueron desarrollados en el siglo 20.

LA ESTRATEGIA INVERSA

Es generalmente más fácil para un explorador encontrar la salida de un bosque después de haber dejado un sendero que entrar en el bosque y tratar de encontrar un sendero cuando hay muchos rastros que elegir. En esta analogía, los rastros son las vías metabólicas que causan la adaptación al ejercicio, y el sendero objetivo sería la expresión de un gen importante. Cualquier protocolo de entrenamiento dado involucra probablemente muchas señales, incluyendo, pero no estando limitado solo a, factores parácrinos, autocrinos, hormonales y neurales, flujo de intermediarios metabólicos, fuerzas mecánicas, y múltiples vías de señalización intracelular. Debido a que podría haber cientos de señales de entrada potenciales a las células del músculo esquelético durante y después del estímulo del ejercicio, los fisiólogos del ejercicio han intentado históricamente descifrar cuales señales son responsables de los cambios adaptativos en la expresión de proteínas específicas. Dado que algunas de las señales del ejercicio son probablemente redundantes, algunas son probablemente sinérgicas, y aún otras parecen ser contradictorias, ha sido muy difícil identificar los mecanismos subyacentes a las adaptaciones específicas del músculo esquelético que ocurren durante el entrenamiento. En efecto, aunque esta siendo hecho cierto progreso, estamos presionados a enumerar completamente cualquier vía de señalización intacta que pueda decirse conclusivamente que causa cambios en la expresión genética durante el entrenamiento.

Un paradigma esencial de la biología molecular es que los factores de acción-trans (usualmente las proteínas ligadoras de ADN y ARN) interactúan con los elementos reguladores de acción-cis (trozos cortos de nucleótidos de ADN o ARN) para cambiar la expresión genética. Como fue definido por nosotros, la estrategia inversa sigue una vía de señalización corriente arriba a partir de elementos reguladores de nucleótidos específicos sobre un gen determinado/ARNm al origen de la señal de ejercicio al nivel del tejido o a nivel de todo el cuerpo. Esta estrategia ha proporcionado a los investigadores de otras áreas con un gran éxito para relacionar los cambios en la expresión genética con procesos fisiológicos complejos involucrados en señales potenciales múltiples. De este modo, es esencial, pero también difícil, identificar elementos reguladores sobre los genes sensibles al ejercicio, para determinar como el ejercicio podría influenciar la unión de los factores de acción-trans a estos elementos reguladores, y finalmente, para determinar cual vía de señalización esta implicada.

LA HISTORIA PREDICE EL FUTURO

La historia de la adaptación muscular al entrenamiento es rica con descubrimientos realizados por científicos habilidosos que aplicaron tecnologías y enfoques nuevos. Nosotros estamos así seguros de que no vamos a tener que esperar hasta el final del siglo 21 antes de que los fisiólogos del ejercicio demuestren muchos de los mecanismos relacionados a como el ejercicio mejora la salud y el rendimiento humano sobre una base molecular/genética.

Agradecimientos

Agradecemos a Christian Karlsson y a Scout Gordon por los comentarios de edición.

Notas al Pié de Página

Esta revisión fue apoyada por el National Institutes of Health Grants HL-57367 (para M. T. Hamilton) y AR-19393 (para F. W. Booth). Con objeciones, nosotros decimos no citar una lista completa de los trabajos por los nombres de los autores y publicaciones, debido a las limitaciones de páginas que nos fueron dadas para esta revisión. Por esto nos disculpamos, ya

que hemos omitido cientos de contribuciones importantes (más de 15000 artículos científicos publicados desde 1966 tienen la palabra “ejercicio” y “músculo” en sus abstracts). Con nuestro espacio limitado, decidimos que era más importante presentar perspectivas en conceptos e ideas, en vez de una bibliografía extensa. No obstante, nos entristeció haber omitido tanto.

Se invita a una perspectiva histórica sobre “Bases Moleculares y Celulares de la Adaptación al Ejercicio”.

Dirección para pedido de reimpresiones y otras correspondencias: M. T. Hamilton, Department of Biomedical Sciences, E102 Veterinary Medicine Building, University of Missouri Columbia, MS 65211-0001 (correo electrónico: hamiltonm@missouri.edu).

REFERENCIAS

1. Astrand P.-O., and K. Rodahl (1970). Textbook of Work Physiology. *New York: McGraw-Hill*
2. Brooks, G. A (1998). Mammalian fuel utilization during sustained exercise. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol. 120: 89-107*
3. Buller, A. J., J. C. Eccles, and R. M. Eccles (1960). Interaction between motoneurons and muscles in respect of their characteristic speeds of the their responses. *J. Physiol. (Lond.) 150: 417-439*
4. Fletcher, W. M (1907). Lactic acid in amphibian muscle. *J. Physiol. (Lond.) 35: 247-309*
5. Franklin, K. J. A (1949). Short History of Physiology. *(2nd ed.). London: Staples, p. 84-85*
6. Fulton, J. F (1966). Selected Readings in the History of Physiology. *(2nd ed.). Springfield, IL: Thomas*
7. Goodyear, L. J., and B. B. Kahn (1998). Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu. Rev. Med. 49: 235-261*
8. Harvey, W (1976). An Anatomical Disputation Concerning the Movement of the Heart and Blood in Living Creatures. *(translated by G. Whitteridge). Oxford, UK: Blackwell, p. 124*
9. Hill, A. V (1922). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Q. J. Med. 16: 135-171*
10. Holloszy, J. O., and F. W. Booth (1976). Biochemical adaptations to exercise in muscle. *Annu. Rev. Physiol. 38: 273-291*
11. Horvath, S., and E. C. Horvath (1973). Harvard Fatigue Laboratory: Its History and Contributions. *Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall*
12. Krogh, A (1919). Studies on the capillariomotor mechanism. I. The reaction to stimuli and the innervation of the blood vessels in the tongue of the frog. *J. Physiol. (Lond.) 53: 399-419*
13. Lipmann, F (1969). Elnar Lundsgaard. *Science 164: 246-247*
14. Mitchell, J. H., and R. G Victor (1996). Neural control of the cardiovascular system: insights from muscle sympathetic nerve recordings in humans. *Med. Sci. Sports Exerc. 28, Suppl.10: S60-S69*
15. Pernow, B., and B. Saltin (1971). Advances in Experimental Medicine and Biology: Muscle Metabolism During Exercise. *New York: Plenum, vol. 11*
16. Reichard, G. A., B. Issekutz, P. Kimbel, R. C. Putman, N. J. Hochella, and S. Weinhouse (1961). Blood glucose metabolism in man during muscular work. *J. Appl. Physiol. 16: 1001-1005*
17. Rehberg, P. B. August Krogh (1951). Yale. *J. Biol. Med. 24: 83-102*
18. Steinhaus, A. H (1933). Chronic effects of exercise. *Physiol. Rev. 13: 103-147*

Cita Original

Marc T. Hamilton and Frank W. Booth. Skeletal muscle adaptation to exercise: a century of progress. J. Appl. Physiol.; Vol. 88, Issue 1, 327-331, 2000.