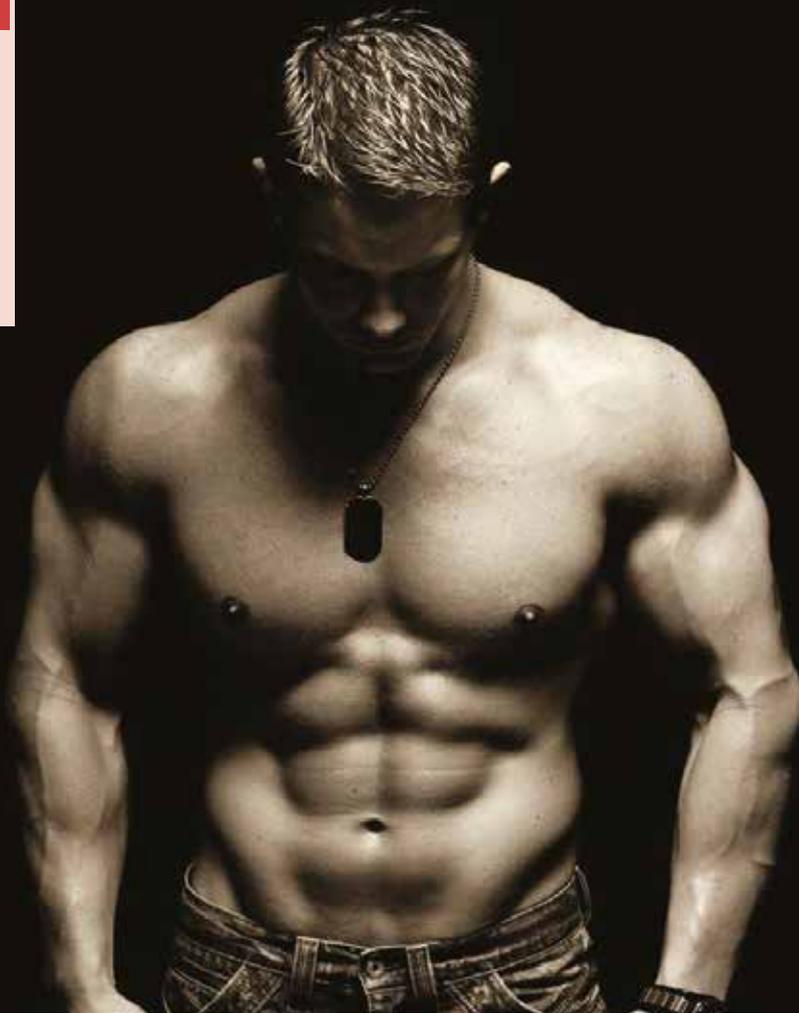




NOTE SULL'AUTORE

Dott. Diego Campaci

Laureato in Scienze e Tecnologie del Fitness e dei Prodotti della Salute presso l'Università di Camerino, è docente per i corsi di formazione di NonSoloFitness. diego.campaci@nonsolofitness.it



STRESS METABOLICO ED IPERTROFIA

di Diego Campaci

INTRODUZIONE

Dallo studio dei meccanismi cellulari che, in seguito all'esercizio con sovraccarico, portano all'ipertrofia, risulta ormai chiaro il ruolo predominante dello stimolo meccanico.¹

Il sovraccarico meccanico, infatti, induce tensioni intracellulari e microtraumi, che attivano un complesso di segnali di trasduzione sia intracellulari sia extracellulari, che danno inizio alla risposta compensativa.

Osservando atleti di specialità diverse con grossi volumi muscolari si può notare, tuttavia, come pur allenandosi con obiettivi e metodiche

completamente diverse, che questi ottengano comunque livelli di ipertrofia muscolare simili. I powerlifters, ad esempio, ottengono grossi volumi muscolari allenandosi con grossi carichi, un basso numero di ripetizioni e tempi di recupero completi tra le serie, in perfetto accordo con il principio che il sovraccarico meccanico porti all'ipertrofia. I bodybuilders, invece, ottengono lo stesso risultato in maniera diametralmente opposta, dedicando una maggior quantità di tempo al lavoro con carichi medi, un numero di ripetizioni relativamente alto e mantenendo bassi i tempi di recupero.



Queste osservazioni hanno spinto i ricercatori ad indagare sulle altre possibili vie attraverso le quali l'esercizio con sovraccarico avvia i meccanismi ipertrofici: in particolare, si è capita l'importanza dello stress metabolico.

Per stress metabolico² si intende l'insieme di:

- a) accumulo dei metaboliti derivanti dal metabolismo cellulare, principalmente lattato, Pi, ioni H⁺;
- b) ipossia muscolare indotta dall'esercizio con sovraccarico.

Per quanto riguarda l'accumulo dei metaboliti, a titolo di esempio, si riportano i dati ottenuti da MacDougall et al³: in un gruppo di soggetti testati, dopo una serie di 12 ripetizioni di flessioni del gomito monolaterali, eseguite fino a raggiungimento della temporanea incapacità muscolare (circa 37 secondi di tempo sotto tensione), la concentrazione di acido lattico muscolare riportata è arrivata a di 91 mmol/kg (peso muscolo secco), valore che è aumentato fino a 118 mmol/kg dopo la terza serie (concentrazione a riposo: 6,2 mmol/kg); mentre con i protocolli ad alta intensità (dal 90% dell'1RM in su), sfruttando principalmente il metabolismo anaerobico lattacido, lo stress metabolico indotto è minimo.

Riguardo l'ipossia muscolare indotta, Tamaki et al⁴ hanno studiato l'ossigenazione dei muscoli

sottoposti a lavoro con sovraccarico: durante l'esecuzione di flessioni del gomito monolaterali, eseguite fino al raggiungimento dell'incapacità temporanea con un carico pari al 10 RM (tempo sotto tensione medio: 30 secondi), hanno osservato che i livelli di ossigenazione del muscolo erano simili a quelli ottenuti eseguendo lo stesso esercizio, in condizioni di riduzione dell'efflusso ematico causata da laccio emostatico.

Dall'osservazione di questi risultati, i ricercatori concludono che la compressione generata sui vasi dall'esercizio muscolare protratto, che si ottiene con il lavoro con carichi moderati e medio numero di ripetizioni (lavoro anaerobico lattico), incrementa l'ipossia locale.

L'insieme di ipossia acuta e accumulo di metaboliti dovuto al metabolismo anaerobico lattacido, portano ad un abbassamento del pH cellulare.

Dai dati osservati si può dedurre che i protocolli che portano alla massimizzazione dello stress metabolico siano quelli che prevedono un massiccio utilizzo del metabolismo anaerobico lattacido: questo si verifica, ad esempio, quando si eseguono serie di allenamento con carichi sub-massimali (70-85% dell'1RM) protratte fino al temporaneo cedimento (circa 8-12 ripetizioni) con tempi di recupero incompleti tra le serie (durata inferiore a 2 minuti) e volumi di lavoro alti.



La ricerca sugli effetti dello stress metabolico sull'ipertrofia non è semplice, in quanto non è possibile distinguere nettamente quali effetti siano dovuti allo stimolo meccanico e quali allo stress metabolico durante l'esecuzione del lavoro con i sovraccarichi.

Risultati interessanti si stanno avendo dallo studio delle metodiche di allenamento con occlusione (BFR: Blood Flow Restriction)⁵, nelle quali, tramite fasce compressive a pressione controllata o lacci emostatici, si limitano l'efflusso e, in alcuni protocolli, l'afflusso di sangue da e verso il muscolo, inducendo così un maggior accumulo di metaboliti, aumentando, quindi, proprio lo stress metabolico. Con l'utilizzo di tali tecniche si riesce a indurre ipertrofia, nonostante i carichi utilizzati siano molto minori di quelli tradizionalmente usati a questo scopo (dal 20 al 60% dell'1RM).

Altre evidenze sull'importanza dello stress metabolico sull'ipertrofia si sono avute dal risultato di alcuni studi dove i partecipanti sono stati fatti allenare in ambienti con basse concentrazioni di ossigeno, con l'intento di generare uno stato di ipossia nel tessuto muscolare. Ad esempio, nel lavoro di Nishimura et al⁶ è stata somministrato ad un gruppo di soggetti l'allenamento tipico per l'ipertrofia (4 serie da 10 ripetizioni con il 70% dell'1RM), ma in ambiente ipossico (la concentrazione di ossigeno era mantenuta al 16.0%, contro una concentrazione normale di circa il 21%). I soggetti che hanno seguito questa metodica hanno sperimentato una maggiore e più rapida ipertrofia rispetto ai soggetti che hanno seguito gli stessi protocolli in situazione di normale concentrazione di ossigeno.

Alla luce della più recente letteratura scientifica, vediamo ora quali sono i presunti meccanismi attraverso i quali lo stress metabolico induce l'ipertrofia:

- reclutamento di un numero maggiore di unità motorie^{2,5}: ci sono evidenze che dimostrano come lo stress metabolico sia in grado di aumentare il reclutamento delle unità motorie Fast Twitch (FT), anche quando i carichi utilizzati siano relativamente bassi. Lo specifico meccanismo attraverso il quale questo avviene non è ancora chiarito, ma sembra essere la risultante di vari fattori:

- l'abbassamento della soglia di attivazione dei motoneuroni che innervano le fibre FT a causa del maggior stato di fatica;
- l'accumulo di ioni H⁺ derivanti dal metabolismo anaerobico che non permette la contrazione delle fibre ed induce il reclutamento di nuove fibre al fine di mantenere i livelli di forza richiesti;
- la produzione di radicali liberi, che contribuirebbe a causare un affaticamento precoce delle fibre interessate, inducendo un maggior utilizzo delle fibre FT.
- Incremento acuto della produzione di alcuni ormoni anabolici^{1,4,7}: è stato dimostrato che l'esercizio con sovraccarico causa un incremento nella secrezione di alcuni ormoni ad effetto anabolico nel periodo di tempo immediatamente seguente la fine dell'esercizio (per circa 30 minuti dopo il termine dell'esercizio)⁷. Sembra che l'incremento acuto nei livelli di questi ormoni sia uno dei fattori chiave per lo stimolo della risposta ipertrofica, dell'aumento della forza massimale, della potenza e della forza resistente.⁷ Vediamo come lo stress metabolico influirebbe sulla risposta acuta di alcuni di questi:
 - il testosterone, un ormone steroideo prodotto principalmente dai testicoli ed, in minima quantità, dalla ghiandola surrenale e dalle ovaie, ha un potentissimo effetto anabolizzante sul muscolo scheletrico, sia incrementando la sintesi proteica, sia limitando i processi catabolici. Maggiori picchi post-esercizio nella concentrazione di testosterone sono stati correlati a maggiori incrementi delle dimensioni muscolari. L'entità dei picchi è stata correlata a molti fattori, tra i quali: età, sesso, stato nutrizionale, anzianità di allenamento con i sovraccarichi, dimensioni delle masse muscolari coinvolte (e quindi scelta degli esercizi). Per quanto riguarda la tipologia di stimolo allenante maggiormente efficace per l'incremento della sua secrezione, i risultati, in letteratura, non sono sempre concordi. Ahtiainen et al⁸ hanno analizzato l'entità della risposta acuta nei livelli di testosterone in seguito alla somministrazione di protocolli allenanti di diversa intensità, concludendo che lo stimolo maggiore



veniva dato dai protocolli che stressavano maggiormente il sistema anaerobico lattacido, quindi di intensità moderata. Anche Kraemer et al⁹ hanno concluso che in seguito all'utilizzo di protocolli ad alto volume, moderata intensità e tempi di recupero incompleti (ovvero protocolli che incrementano lo stress metabolico), gli incrementi erano maggiori rispetto a quelli che si avevano con protocolli ad alta intensità e tempi di recupero prolungati. D'altro canto, come dimostrato da Schwab et al¹⁰, a parità di numero di ripetizioni eseguite, i protocolli che utilizzavano carichi più alti inducevano una maggiore secrezione. Sembra quindi che l'entità della risposta dei livelli di testosterone dipenda sia dal volume (stress metabolico) sia dall'intensità di lavoro, e che se non viene raggiunta un'intensità minima, la risposta risulta molto bassa. Alla luce di quanto detto, gli effetti dello stress metabolico sull'ipertrofia potrebbero essere mediati, almeno in parte, dall'incrementata secrezione di testosterone.

- Il GH, o ormone della crescita, è un ormone di natura peptidica prodotto dall'ipofisi anteriore che agisce come attivatore del metabolismo lipidico e come induttore di anabolismo incrementando l'uptake degli aminoacidi da parte delle cellule². Gli autori non sono concordi nel dire se l'effetto anabolico del GH sul tessuto muscolare sia causato direttamente dall'ormone stesso o indirettamente, attraverso la stimolazione della produzione di IGF-1 nel fegato. Sembra anche che il suo ruolo sia sinergico a quello del testosterone. È stato dimostrato che la concentrazione di GH aumenta nei 30 minuti che seguono la seduta di esercizio con il sovraccarico, e che tale incremento sia maggiore nel sesso femminile.¹¹ L'entità dell'incremento dipende da vari fattori, come la quantità delle masse muscolari coinvolte, intensità ed il volume di lavoro, la durata delle pause tra le serie e l'esperienza di allenamento.⁷ In particolare da uno studio di Gotshalk et al¹² gli incrementi maggiori si sono avuti quando il numero di serie era maggiore (volumi maggiori davano incrementi maggiori). Inoltre, secondo i risultati ottenuti da diversi autori^{9,12,13}, i

protocolli che incrementavano maggiormente i livelli di lattato ematico, causavano i maggiori incrementi di GH. Una forte correlazione tra livelli di lattato ematico e concentrazione di GH è ormai associata. Si è proposto, anche, che un altro dei principali fattori di rilascio del GH sia l'accumulo di ioni H⁺ conseguente al lavoro anaerobico lattacido.¹¹

Alla luce di quanto riportato, si può affermare che l'incremento nella concentrazione di GH possa, verosimilmente, essere uno dei meccanismi attraverso i quali lo stress metabolico induce ipertrofia.

- L'IGF-1 è un ormone di natura peptidica che ha un'azione anabolica sul muscolo scheletrico, tanto che, secondo alcuni autori, è il principale regolatore della quantità di massa muscolare nel corpo. Nella maggior parte degli studi² le routine di allenamento specifiche per l'ipertrofia (alto volume, bassi tempi di recupero), che inducono stress metabolico, hanno dimostrato di causare un maggior incremento dei livelli circolanti di IGF-1 rispetto ai protocolli ad alta intensità, che causano, invece, un minor stress metabolico. È quindi verosimile che l'incremento nella concentrazione di IGF-1 possa essere uno dei meccanismi attraverso i quali lo stress metabolico induca ipertrofia.



- Regolazione della produzione di miochine²⁴: in risposta all'esercizio con sovraccarico, il muscolo scheletrico produce una serie di sostanze regolatrici (miochine) che sovraintendono alla risposta adattiva. Dai risultati degli studi delle metodiche di allenamento con occlusione, sembra che lo stress metabolico comporti un incremento nella produzione di miochine (IL-6), anche se non paragonabile all'incremento che si ottiene in seguito all'allenamento con pesanti contrazioni eccentriche. Si è osservato, però, come lo stress metabolico abbia un impatto molto maggiore sulla riduzione dei regolatori che mediano la risposta catabolica piuttosto che su quelli che incrementano la risposta anabolica, riducendo la produzione della miostatina e di altri regolatori del catabolismo proteico. I risultati degli studi in questo ambito non sono ancora conclusivi, e si attendono ulteriori lavori per chiarire la situazione.
- Specie reattive dell'ossigeno (ROS)²⁴: si ipotizza che l'ingente quantità di ROS prodotti dai muscoli scheletrici durante l'esercizio con sovraccarico sia un importante meccanismo di controllo della risposta anabolica. È stato dimostrato che la produzione di ROS promuove la crescita nei tessuti muscolari liscio e cardiaco¹⁴ e si ipotizza che ciò possa avvenire anche nel muscolo scheletrico. Durante l'esercizio fisico con sovraccarico eseguito con la modalità tipica per l'ipertrofia (alto volume, moderate intensità e bassi tempi di recupero), a causa del susseguirsi di stati di ipossia seguiti da ri-perfusione, la produzione di ROS è ulteriormente aumen-

tata, ed è, quindi, ragionevole pensare che l'incremento acuto nella produzione di ROS sia uno dei meccanismi attraverso i quali lo stress metabolico induca ipertrofia.

- Monossido di azoto (NO)⁴: il NO è un particolare tipo di ROS, prodotto dal tessuto muscolare, associato alla risposta adattativa. La ricerca ha dimostrato che il NO più stimolare l'ipertrofia attraverso l'attivazione di diversi meccanismi^{15, 16}. Da studi sull'uso del BFR¹⁷ si è chiarito che anche lo stress metabolico, e non solo lo stimolo meccanico, causa la produzione di NO. Si può supporre, quindi, che la produzione di NO sia uno dei meccanismi attraverso i quali si concretizza l'effetto dello stress metabolico.
- Gonfiore cellulare (Cell Swelling)²⁴: un ulteriore meccanismo sul quale si sta indagando per comprendere la risposta ipertrofica è il gonfiore cellulare che si sperimenta durante l'esercizio fisico, causato dall'idratazione della cellula. Numerosi studi hanno dimostrato che il gonfiore prodotto da idratazione cellulare causa un incremento nella sintesi proteica ed una diminuzione del catabolismo in diverse tipologie di tessuti, compreso il muscolo scheletrico; da qui la teoria che il gonfiore cellulare prodotto dall'esercizio con sovraccarico possa essere uno dei meccanismi attraverso i quali l'esercizio con sovraccarico provochi ipertrofia. La maggior pressione esercitata sul citoscheletro e/o sulla membrana cellulare (monitorata da una famiglia di proteine denominate integrine), attiverebbe una serie di risposte intracellulari volte al rinforzo della struttura stessa, che si concretizzereb-



bero con l'ipertrofia. Il gonfiore cellulare è massimizzato dal lavoro di tipo anaerobico lattacido, in quanto l'acido lattico e gli altri metaboliti accumulati modificano il gradiente osmotico, innescando i meccanismi di regolazione che inducono iper-idratazione cellulare e quindi gonfiore cellulare.

I meccanismi d'azione dello stress metabolico appena visti non sono, probabilmente, gli unici attraverso i quali questo tipo di stimolo induce ipertrofia. La ricerca sta continuando nell'analisi, ma non senza difficoltà, date dal fatto che, come detto in precedenza, non sempre è possibile distinguere in maniera netta quali effetti siano attribuibili allo stress meccanico e quali allo stress metabolico, in quanto, di fatto, vengono somministrati contemporaneamente durante l'esercizio con sovraccarico.

Una volta conosciuti i potenziali meccanismi di azione dello stress metabolico, è interessante comprendere come applicare quanto riportato nella pratica dell'allenamento per l'ipertrofia.

In generale, come visto precedentemente, lo stress metabolico è maggiore in seguito all'esecuzione di protocolli di allenamento ad alto volume, con l'utilizzo di carichi moderati (tra il 65 e l'85% dell'1RM) e tempi di recupero incompleti (inferiori a 2 minuti) tra le serie, rispetto a protocolli ad alta intensità e tempi di recupero completi, ed aumenta con l'incremento del numero di serie.

Nella pratica del bodybuilding rivolto ad atleti avanzati, al fine di incrementare ulteriormente l'entità dello stimolo allenante, vengono utilizzate, oltre alle metodiche di allenamento per l'ipertrofia descritto in precedenza, anche tecniche particolari di allenamento, denominate tecniche di intensità. Purtroppo la letteratura a disposizione su tali metodiche è molto carente, ma potremmo, ragionevolmente, supporre, che alcune di queste, come il superset, il rest-pause, il superslow e lo stripping, trovino proprio nell'incremento dello stress metabolico il loro principale meccanismo d'azione.

La tecnica del superset prevede l'esecuzione di due esercizi, l'uno di seguito all'altro, senza alcuna pausa di recupero tra i due. La metodica originale prevedeva l'utilizzo di due esercizi rivolti a muscoli antagonisti. Successivamente,

è stata introdotta una variante della metodica che prevede l'esecuzione in rapida successione di due esercizi per lo stesso gruppo muscolare, dei quali il primo è un movimento base, eseguito con un carico intorno al 70-85% dell'1RM (che consente di fare tra le 8 e le 10 ripetizioni) ed il secondo è un movimento complementare eseguito con un carico intorno al 60-65% dell'1RM (che consente di fare tra le 12 e le 15 ripetizioni).

Questa seconda variante della tecnica ha l'obiettivo di prolungare la durata dello stimolo a carico del muscolo interessato, causando una maggior reclutamento di fibre muscolari, una maggior produzione di metaboliti del sistema anaerobico lattacido, una maggiore ipossia ed un maggiore cell-swelling. Tutto questo si traduce in uno stress metabolico maggiore. Questa ipotesi è confermata anche da Schoenfeld¹⁸. La tecnica del rest-pause consiste nel prolungamento della serie, eseguendo, dopo il raggiungimento della temporanea incapacità muscolare, una breve pausa, intorno ai 20 secondi, dopo la quale si eseguono il massimo numero di ripetizioni possibili. Il prolungamento della serie può essere ulteriormente incrementato eseguendo una seconda breve pausa ed ancora il massimo numero di ripetizioni possibili. Le brevi pause, intorno ai 20 secondi, consentono il ripristino di solo circa il 50% dei fosfati cellulari, costringendo il sistema anaerobico a lavorare maggiormente per sostenere ulteriore lavoro, producendo una maggior quantità di acido lattico. In un interessante lavoro di Justin et al¹⁹ sono state misurate le concentrazioni di lattato ematico in seguito all'esecuzione dell'esercizio di bench press praticato con diverse metodiche di lavoro con i sovraccarichi. Nonostante il carico utilizzato per i test fosse al limite minimo per poter notare qualche effetto sullo stress metabolico (6RM), qualche conclusione la si può comunque trarre: i livelli di lattato ematico misurati dopo l'esercizio eseguito con la tecnica del rest-pause erano significativamente maggiori rispetto all'esecuzioni di sole ripetizioni eccentriche (110% dell'1RM) e rispetto all'esecuzione di 6 ripetizioni eseguite in maniera esplosiva (30% dell'1MR). La concentrazione di lattato ematico causata dalla tecnica del rest-pause era maggiore, ma non con significatività statistica, anche rispetto alla concentrazione causata dall'esecuzione di 6 ripetizioni ad esaurimento (6RM) e dall'esecuzione di 6 contrazioni isometriche (6RM).

La tecnica del superslow consiste nell'eseguire le ripetizioni con un ritmo di esecuzione molto rallentato (ad esempio: 5 secondi per la fase eccentrica e 5 secondi per la fase concentrica¹⁹), chiaramente con un carico moderato.

I risultati degli studi sono concordi nel confermare gli effetti della tecnica superslow sullo stress metabolico. Justin et al¹⁹ hanno rilevato, dopo l'esecuzione della tecnica superslow, concentrazioni di lattato ematico maggiori rispetto ad ogni altra tecnica testata; Tanimoto et al²⁰ hanno avuto effetti simili sull'ipertrofia utilizzando il 50% del carico massimale con la tecnica superslow (durata delle ripetizioni: 6 secondi), ed utilizzando l'80% del carico massimale con la cadenza tradizionale (durata ripetizioni: 2 secondi), ed hanno attribuito l'effetto allo stress metabolico causato.

La tecnica dello stripping consiste nel selezionare un carico che consenta di eseguire dalle 6 alle 8 ripetizioni (utilizzando l'80-85% dell'1RM) ed, una volta eseguite il massimo numero di ripetizioni possibile, nel diminuire il 20-30% del carico al fine di riuscire ad eseguire immediatamente lo stesso numero di ripetizioni. Una volta eseguito il massimo numero di ripetizioni si ripete nuovamente l'operazione. Con la tecnica dello stripping si prolunga la durata della serie, inducendo un maggior utilizzo del sistema anaerobico lattacido, quindi incrementando lo stress metabolico¹⁸.



Alla luce di quanto esposto appare chiaro come, al fine di ottenere la massima ipertrofia, occorra stimolare il sistema muscolare da più direzioni e non solo puntando sul sovraccarico meccanico, ma alternando ai periodi di allenamento volti alla massimizzazione dello stimolo meccanico, e quindi con l'utilizzo di carichi relativamente alti (>85% dell'1RM), a periodi di allenamento volti alla massimizzazione dello stress metabolico²¹. ■

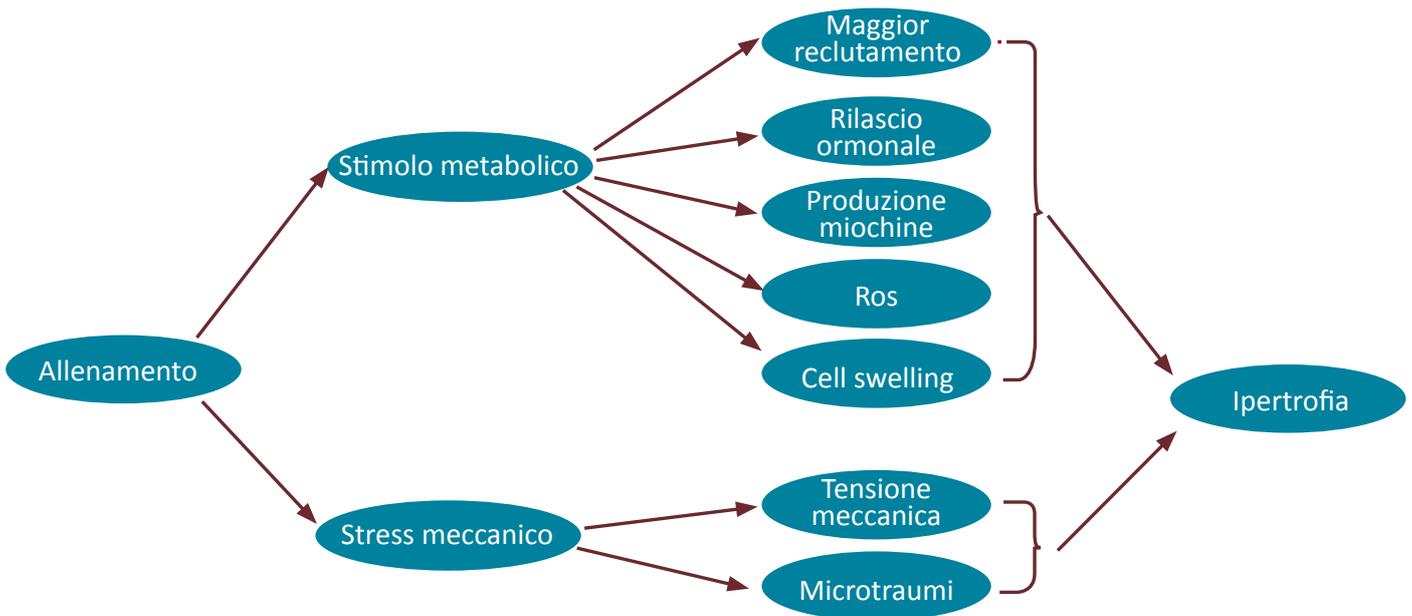


Figura 1: Meccanismo d'azione dello stress metabolico (e dello stress meccanico). Modificato da Schienfeld2 (Endnotes)

ABSTRACT

From the study of the cellular pathways that lead to muscle hypertrophy in response to resistance training, it's clearly established the primary role of the mechanical stimulus. The fact that the athletes can obtain big muscle masses by training in completely different ways, has encouraged researchers to search for other possible hypertrophic mechanisms. In particular, the focus is on the study of a metabolic stress. The metabolic stress is the result of the accumulation of metabolites of the anaerobic lactic system and hypoxia. It acts through the modulation of hormonal production, the recruitment of greater number of fibres, the increase in the ROS production and causing cell swelling. The working methods that exploit most anaerobic lactic metabolism are those that induce more metabolic stress. Some of them are those, typically used in hypertrophic training, that include the use of moderate loads (70-85% of 1RM), high volume and incomplete recoveries, and also some of the methods designed to increase the training stimulus such as rest-pause, superset, drop-set and superlow. In conclusion, if the target of the training is muscle hypertrophy, is important to include in the training macrocycle, some mesocycles focused on the mechanical stimulus, with the use of high loads, and some mesocycle focused on the metabolic stress.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldberg, A. L., Etlinger, J. D., Goldspink, D. F., & Jablonski, C. (1974). Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. *Medicine and science in sports*, 7(3), 185-198.
2. Schoenfeld, B. J. (2013). Potential mechanisms for a role of metabolic stress in hypertrophic adaptations to resistance training. *Sports medicine*, 43(3), 179-194.
3. Macdougall, J. D., Ray, S., Sale, D. G., McCartney, N., Lee, P., & Garner, S. (1999). Muscle substrate utilization and lactate production during weightlifting. *Canadian journal of applied physiology*, 24(3), 209-215.
4. Tamaki, T., Uchiyama, S., Tamura, T., & Nakano, S. (1994). Changes in muscle oxygenation during weight-lifting exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 68(6), 465-469.
5. Pearson, S. J., & Hussain, S. R. (2015). A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy. *Sports Medicine*, 45(2), 187-200.
6. Nishimura, A., Sugita, M., Kato, K., Fukuda, A., Sudo, A., & Uchida, A. (2010). Hypoxia increases muscle hypertrophy induced by resistance training. *Int J Sports Physiol Perform*, 5(4), 497-508.
7. Kraemer, W. J., & Ratamess, N. A. (2005). Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports medicine*, 35(4), 339-361.
8. Ahtiainen, J. P., Pakarinen, A., Kraemer, W. J., & Häkkinen, K. (2003). Acute hormonal and neuromuscular responses and recovery to forced vs. maximum repetitions multiple resistance exercises. *International journal of sports medicine*, 24(06), 410-418.
9. Kraemer, W. J., Marchitelli, L., Gordon, S. E., Harman, E., Dziados, J. E., Mello, R., ... & Fleck, S. J. (1990). Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. *Journal of Applied Physiology*, 69(4), 1442-1450.
10. Schwab, R. O. B. E. R. T., Johnson, G. O., Housh, T. J., Kinder, J. E., & Weir, J. P. (1993). Acute effects of different intensities of weight lifting on serum testosterone. *Medicine and science in sports and exercise*, 25(12), 1381-1385.
11. Kraemer, W. J., Fleck, S. J., Dziados, J. E., Harman, E. A., Marchitelli, L. J., Gordon, S. E., ... & Triplett, N. T. (1993). Changes in hormonal concentrations after different heavy-resistance exercise protocols in women. *Journal of Applied Physiology*, 75(2), 594-604.
12. Gotshalk, L. A., Loebel, C. C., Nindl, B. C., Putukian, M., Sebastianelli, W. J., Newton, R. U., ... & Kraemer, W. J. (1997). Hormonal responses of multiset versus single-set heavy-resistance exercise protocols. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 22(3), 244-255.
13. Hoffman, J. R., Im, J. O. O. H. E. E., Rundell, K. W., Kang, J., Nioka, S. H. O. K. O., Speiring, B. A., ... & Chance, B. R. I. T. T. O. N. (2003). Effect of muscle oxygenation during resistance exercise on anabolic hormone response. *Medicine and science in sports and exercise*, 35(11), 1929-1934.
14. Suzuki, Y. J., & Ford, G. D. (1999). Redox regulation of signal transduction in cardiac and smooth muscle. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 31(2), 345-353.
15. Anderson JE. (2000). A role for nitric oxide in muscle repair: nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells. *Molecular biology of the cell*, 11(5): 1859-1874.
16. Ito, N., Ruegg, U. T., Kudo, A., Miyagoe-Suzuki, Y., & Takeda, S. I. (2013). Activation of calcium signaling through Trpv1 by nNOS and peroxynitrite as a key trigger of skeletal muscle hypertrophy. *Nature medicine*, 19(1), 101-106.
17. Hunt, J. E., Walton, L. A., & Ferguson, R. A. (2012). Brachial artery modifications to blood flow-restricted handgrip training and detraining. *Journal of applied physiology*, 112(6), 956-961.
18. Schoenfeld, B. (2011). The use of specialized training techniques to maximize muscle hypertrophy. *Strength & Conditioning Journal*, 33(4), 60-65.
19. Keogh, J. W., Wilson, G. J., & Weatherby, R. E. (1999). A Cross-Sectional Comparison of Different Resistance Training Techniques in the Bench Press. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 13(3), 247-258.
20. Tanimoto, M., Sanada, K., Yamamoto, K., Kawano, H., Gando, Y., Tabata, I., ... & Miyachi, M. (2008). Effects of whole-body low-intensity resistance training with slow movement and tonic force generation on muscular size and strength in young men. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 22(6), 1926-1938.
21. Ratamess, N. A., Alvar, B. A., Evetoch, T. K., Housh, T. J., Kibler, W. B., & Kraemer, W. J. (2009). Progression models in resistance training for healthy adults [ACSM position stand]. *Med Sci Sports Exerc*, 41(3), 687-708.