

## Cardio metabolic adaptation to exercise: A Review Article

## سازگاری های سوخت و سازی قلب با ورزش:

### یک مقاله مروری

\*Mehran Ghahremani

Department of Exercise Physiology, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran.

\*مهران قهرمانی

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران.

Nahid Mohammadi javid

Ph.D Exercise Physiology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

ناهید محمدی جاوید

دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to investigate the Cardio metabolic adaptation to exercise. **Methods:** In this research, cardiac muscle metabolism, myocardial energy production, myocardial energy storage and myocardial energy use, cardiac metabolism in ischemia and arrhythmia, the role of AMPK enzyme in cardiac energy metabolism and its different forms of AMPK during reperfusion, the role of AMPK during reperfusion, adaptation of cardiac metabolism to chronic hypoxia, the role of mitochondrial calcium in myocardial metabolism and finally the effect of endurance training and cardiac metabolism were investigated. **Results:** The finding showed that the myocardium has the ability produce energy from several substrates including: it contains fatty acids, glucose, lactate, pyruvate, ketone bodies and some amino acids. The use of substrates specifically depends on the concentration of these substances in cardiac muscle cells and blood. **Conclusion:** It can be concluded that cardiac muscle metabolism is affected by exercise and endurance training has a positive effect on myocardial metabolism.

**Keywords:** Metabolism, Myocardial Muscle, Endurance Training

### چکیده

**هدف:** هدف از این پژوهش بررسی سازگاری های سوخت و سازی قلب با ورزش بود. **روش:** در این پژوهش سوخت و ساز عضله قلب، تولید انرژی میوکارد، ذخیره انرژی میوکارد، استفاده انرژی میوکارد و استفاده سوخت و ساز قلب در ایسکمی و آریتمی، نقش آنزیم AMPK در متابولیسم انرژی قلب، شکل های مختلف AMPK در طول ریپرفیوژن، نقش AMPK در طول ریپرفیوژن، سازگاری سوخت و سازی قلب به هایپوکسی مزمن، نقش کلسیم میتوکندریایی در سوخت و ساز میوکارد و در نهایت تاثیر تمرین استقامتی و سوخت و ساز قلب مورد بررسی قرار گرفت. **یافته ها:** نتایج نشان داد که میوکارد توانایی تولید انرژی را از چندین سوبسترا شامل: اسیدهای چرب، گلوکز، لاکتات، پیروات، اجسام کتون و برخی آمینو اسیدها را دارد. استفاده از سوبستراها به طور خاصی به غلظت این مواد در سلول عضله قلب و خون بستگی دارد. **نتیجه گیری:** می توان نتیجه گرفت که سوخت و ساز عضله قلب تحت تاثیر ورزش قرار می گیرد و تمرینات استقامتی بر سوخت و ساز میوکارد تاثیر مثبت دارد.

**واژگان کلیدی:** سوخت و ساز، عضله میوکارد، تمرین استقامتی

\*نویسنده مسئول [mehran.physiology@gmail.com](mailto:mehran.physiology@gmail.com)

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۰۷

دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۲۶

مقاله مروری



## مقدمه

عملکرد انقباض قلب، فرآیندی است که به انرژی بالایی نیاز دارد. مصرف اکسیژن در ضربان قلب به سه فاکتور اصلی شامل: فشار دیواره، کیفیت انقباض پذیری میوکارد و تعداد انقباضات وابسته است. اگرچه وزن توده قلب تنها ۱٪ وزن بدن را (در فرد بزرگسال) تشکیل می دهد ولی میوکارد<sup>۱</sup> ۱۰٪ کل اکسیژن بدن را مصرف می کند. قلب اندامی هوازی است که توانایی کمی در فعالیت هایی که کسر اکسیژن ایجاد می کنند دارد (کارلوس زامارون و همکاران، ۲۰۱۳). در این مقاله سعی شده سوخت و ساز عضله قلب و تاثیر تمرینات استقامتی بر سوخت و ساز میوکارد بررسی شود.

## سوخت و ساز سلول عضله قلب

مقدار انرژی مصرفی در طول سیستم، باید به طور حتم به مقدار خون دوره دیاستول بستگی دارد. تدارک مناسب و روان اکسیژن و سوبستراهای سلول های عضله قلب به منظور ذخیره انرژی مصرفی است. در شرایط استراحت استخراج اکسیژن از خون سرخرگی نزدیک به بیشینه است. بنابراین با افزایش فعالیت قلب، برداشت اکسیژن تولیدی، تقریباً توسط میانگین افزایش جریان خون کرونری، انجام می شود (کارلوس زامارون و همکاران، ۲۰۱۳). در طول دوره قلبی؛ برداشت و مصرف اکسیژن، طی سه مرحله انجام می شود: تولید انرژی، ذخیره انرژی و مصرف انرژی.

## تولید انرژی میوکارد

میوکارد توانایی تولید انرژی را از چندین سوبسترا شامل: اسیدهای چرب، گلوکز، لاکتات، پیروات، اجسام کتون و برخی آمینو اسیدها را دارد. اولویت استفاده از سوبستراها به طور خاصی به غلظت این مواد در سلول عضله قلب و خون بستگی دارد. این شیب غلظت مواد روی سطح غشاء سلول عضله میوکارد تعیین می شود. علاوه بر شیب غلظت، انتخاب سوبسترا، توسط ظرفیت طبیعی سیستم های آنزیمی ویژه سلول عضله قلب تعیین می شود که این محدودیت برجسته ای را در استفاده از منابع غیر معمول انرژی و همچنین غلظت بالای آن ها در خون ایجاد می کند. اگر اکسیژن به اندازه کافی و مناسب موجود باشد، سوخت غالب اسیدهای چرب خواهد بود. و ۵۰ تا ۷۰ درصد نیازهای انرژی میوکارد را تامین می کند و ۳۰ درصد باقی مانده نیاز انرژی میوکارد را گلوکز تامین می کند.

لاکتات در شرایطی که فعالیت عضلانی افزایش می یابد و زمانی که غلظت لاکتات خون بالا می رود به عنوان سوبسترای انرژی قلب استفاده می شود. اجسام کتون و آمینو اسیدها در شرایط پاتولوژیکی خاص به عنوان

<sup>۱</sup> . Myocard

<sup>۲</sup> . Carlos Zamarrón

سوخت میوکارد استفاده می شوند. همه این سوسترهایی که ذکر شد طی فرایندی به یک ماده واسطه با نام استیل کوا<sup>۱</sup> تبدیل می شوند. اسیدهای چرب توسط فرایند بتا اکسیداسیون<sup>۲</sup> تجزیه می شوند. گلوکز توسط گلیکولیز یا چرخه پنتوز، به پیرووات تبدیل می شود و دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو بعدی، پیرووات به استیل کوا تبدیل می شود (کارلوس زامارون و همکاران، ۲۰۱۳). همچنین لاکتات، آمینو اسیدها و اجسام کتونی این فرایند را طی می کنند. میانجی معمول همه این مواد استیل کوا خواهد بود و وارد چرخه کربس در میتوکندری می شود و هیدروژن H و دی اکسید کربن CO<sub>2</sub> تولید می شود. فرایند بعدی فسفوریلاسیون اکسیداتیو خواهد بود این توالی تنفس سلولی (اکسیداتیو) است. که انرژی سلول میوکارد را به صورت آدنوزین تری فسفات (ATP) فراهم می کند (فسفوریلاسیون). در تنفس سلولی (درون زنجیره تنفسی) هیدروژن به اکسیژن انتقال می یابد و H<sub>2</sub>O تشکیل می شود. همزمان فسفوریلاسیون انجام می شود و ADP+P به ATP تبدیل می شوند. از هر مولکول گلوکز ۳۶ تا ۳۸ مول ATP در روش هوازی تولید می شود. در حالی که از هر مولکول اسید چرب چندین برابر ATP بیشتری تولید می شود که این مقدار به زنجیره اسیدهای چرب بستگی دارد (کارلوس زامارون و همکاران، ۲۰۱۳؛ عامر موسی و جی لی، ۲۰۱۲).

### ذخیره انرژی

در سلول قلب انرژی به دو صورت آدنوزین تری فسفات ATP و کراتین فسفات CP ذخیره می شود. به کار بردن ATP به عنوان انرژی برای فرآیند انقباض به سیستم انتقال غشاء (ATPase) بستگی دارد. در شرایطی که اکسیژن به اندازه مناسب و روان ADP و P با هم ترکیب شده و برای ترکیب مجدد کراتین فسفات، لازم است. سطح ATP حفظ می شود در حالی که سطح CP سیتوپلاسم، برای جایگزینی انرژی کاهش می یابد. وقتی که موقعیت انرژی به بهبود پیدا کرد CP برای انرژی در زنجیره تنفسی استفاده می شود. ذخیره کراتین فسفات در سلول قلب به نسبی کم و می تواند سطح ATP را در دوره زمانی کوتاه حفظ کند. در ایسکمی ATP کاهش پیدا می کند بنابراین عملکرد سلول قلب کاهش می یابد (کارلوس زامارون و همکاران، ۲۰۱۳؛ عامر موسی و جی لی، ۲۰۱۲).

### استفاده انرژی

انرژی تولیدی در فرآیند انقباض قلب استفاده می شود.

1. Acetyl-CoA

2. Beta oxidation

3. Amr Moussa & Ji Li



## چرخه انقباض - انقباض قلبی

خاصیت ویژه سلول قلب، قابلیت و توانایی انقباض است. انقباض فرآیند پیچیده‌ای است که توسط یک فعل و انفعال متوازن دقیق (اکتین<sup>۱</sup> میوزین<sup>۲</sup> و تروپومیوزین<sup>۳</sup>) یون‌های کلسیم، سیستم‌های حمل و نقل سلولی کلسیم (سارکولما، شبکه سارکوپلاستیک، میتوکندری) و فسفات‌های پر انرژی (ATP و CP) جایگزین می‌شود. گام اول در این واکنش پیچیده مبدا پتانسیل عمل (تحریک) و برآیند نتیجه این عمل کوتاه شدن تارهای عضله میوکاردا (انقباض) است. فیلامنت‌های ضخیم میوزین و فیلامنت‌های نازک اکتین عناصر مربوط به انقباض هستند. تروپونین باند تروپومیوزین را محکم می‌کند و به عنوان یک واحد عملکردی ترکیب تروپونین - تروپومیوزین تشکیل می‌دهد. از دیگر عناصر انقباضی پروتئین‌های تنظیمی هستند (کارلوس زامارون و همکاران، ۲۰۱۳). در طول دیاستول ترکیب تروپونین - تروپومیوزین باندهای اکتین را محکم می‌کند بنابراین از فعل و انفعال بین اکتین و میوزین جلوگیری می‌کند. در صورتی که در این محل نمی‌تواند توسط یون کلسیم، اشغال شود و ترکیب اکتین و میوزین در یک موقعیت از فعل و انفعال شیمیایی بین اکتین و میوزین، جلوگیری می‌کنند. چنین موقعیتی در طول دیاستول به صورت تصادفی و سریع رخ می‌دهد. در طول تحریک (در زمانی که پتانسیل عمل به فلات می‌رسد) سیستم متوقف و غلظت کلسیم سارکوپلاستیک بالا می‌رود و کلسیم با تروپونین پیوند برقرار می‌کند. بنابراین ترکیب باندهای اکتین و میوزین آزاد می‌شود. در این راه از ترکیب اکتین میوزین روی برداشت اکتین جلوگیری موثر می‌شود و فعل و انفعال شیمیایی بین اکتین و میوزین از محل برداشته می‌شود. کلسیم در فرآیند انقباض سلول قلب نقش مهمی را ایفا می‌کند (کارلوس زامارون و همکاران، ۲۰۱۳؛ گالینا پولخینا و همکاران، ۲۰۰۵ و جی لی و همکاران، ۲۰۰۴).

1. Actin

2. Myosin

3. Tropomyosin

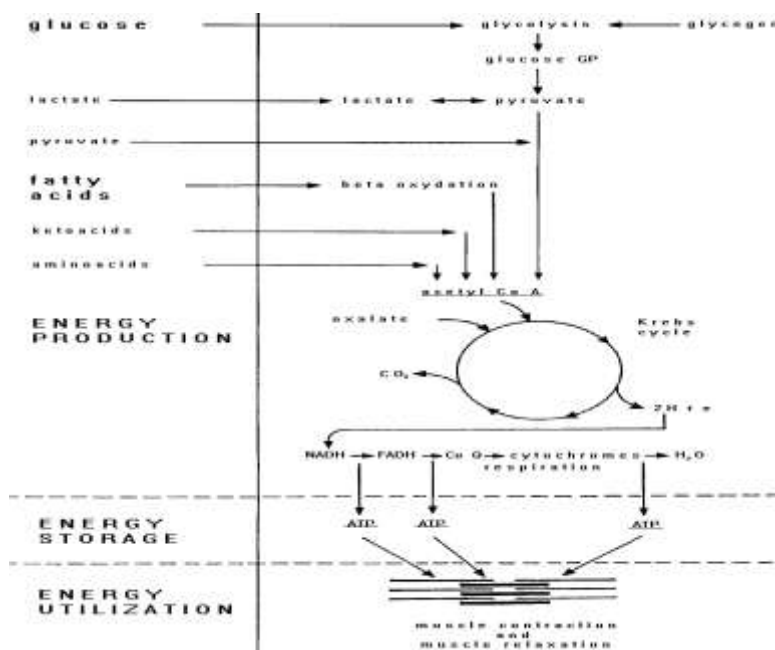
4. Galina Polekhina

5. Ji Li

## سوخت و ساز قلب در ایسکمی و آریتمی

در طول ایسکمی سوخت و ساز اکسیداتیو قلب متوقف می شود و آدنوزین تر فسفات (ATP) ابتدا از گلوکز طی فرایند گلیکولیز بی هوازی تولید می شود. اگر چه استفاده تولید مداوم ATP از طریق گلیکولیز بی هوازی برای عملکرد و بقا سلول های میوکارد ضروری است. تجزیه گلیکولیتیکی در غیاب اکسیداسیون گلوکز منجر به تجمع پروتون و لاکتات می شود که ممکن است باعث کاهش در عملکرد قلب و بی نظمی ضربان نبض در طول ایسکمی یا توزیع مجدد خون شود (آندریاس و همکاران، ۲۰۰۹).

محدودیت در رساندن و حمل ATP ممکن است منجر به برداشت یون های سدیم از طریق عمل- $Na/K$  ATPase شود. علاوه بر این توزیع مجدد خون، پروتون ها تجمع پیدا می کنند و از میوکارد قلب توسط تبادل  $Na-H$  برداشت می شوند. در این مبادله یون های سدیم زیاد می شوند و غلظت سدیم  $Na$  درون سلولی افزایش پیدا می کند. افزایش در فعالیت  $Na$  درون سلولی، تبادل  $Na-Ca$  را برمی گرداند و  $Ca$  درون سلولی میوکارد قلب را افزایش می دهد، در نتیجه اضافه بار کلسیم، علت اصلی آریتمی قلب و انقباض غیر معمول قلب پس از توزیع مجدد خون و ایسکمی میوکارد است (آندریاس و همکاران، ۲۰۰۹).



شکل ۱. سوخت و ساز میوکارد

1. Ischemia
2. Andreas et all
3. Arrhythmia

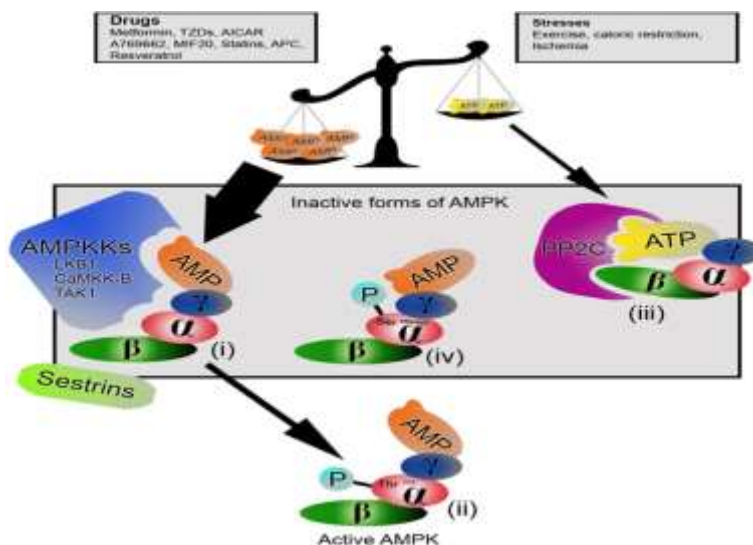


## نقش آنزیم AMPK در متابولیسم انرژی قلب

چندین آنزیم وجود دارند که نقش اصلی را در تنظیم سوخت و ساز انرژی قلب بازی می کنند. آنزیم AMPK یا AMP فعال شده پروتئین کیناز نقش کلیدی را در تنظیم متابولیسم انرژی قلب بازی می کند. AMPK پروتئین است شامل کمپلکس ( $\gamma$ - $\beta$ - $\alpha$ ) که در تنظیم انرژی کل بدن و انرژی سلول ها نقش دارد. مطالعات نشان می دهد که AMPK توسط فشارهای متابولیکی فعال می شود و ATP سلولی را تخلیه می کند و به تعدیل مجدد تولید و مصرف انرژی به منظور برقراری مجدد تولید ATP پاسخ می دهد (آندریاس و همکاران، ۲۰۰۹).

## شکل های مختلف AMPK در ریپرفیوژن

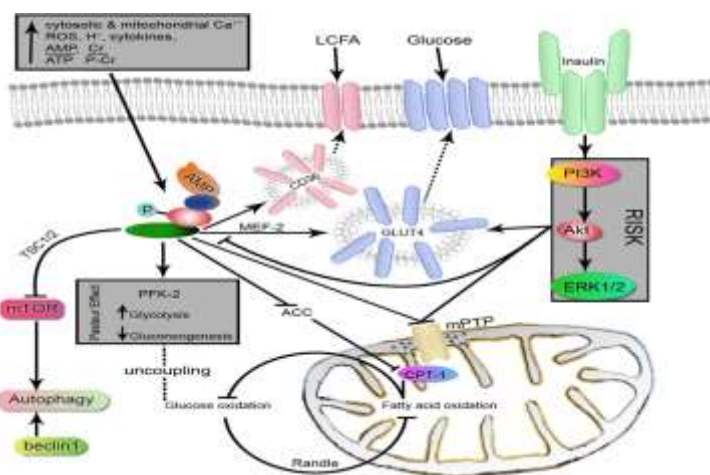
افزایش در نسبت AMP به ATP به چگونگی کاهش انرژی حساس می شود و به AMPKK اجازه می دهد به فسفوریلاز AMPK فعال شود. این حالت در پاسخ به فشارها و داروهای مختلف تحریک می شود. فعالیت AMPK منجر به هزاران تغییر در سوخت و ساز سلول می شود. فراوانی ATP، در شرایط انرژی بالا، به ATP اجازه می دهد که به AMPK بچسپد و باعث تغییرات سازشی می شود که فسفاتازهای آسیب پذیر را منتقل می شود. فسفوریلاسیون AMPK توسط AKT در پاسخ به انسولین باعث تغییرت سازشی دیگری می شود که از چسپیدن فرم AMPKKs و فعالیت AMPK جلوگیری می کند (عامر موسی و جی لی، ۲۰۱۲).



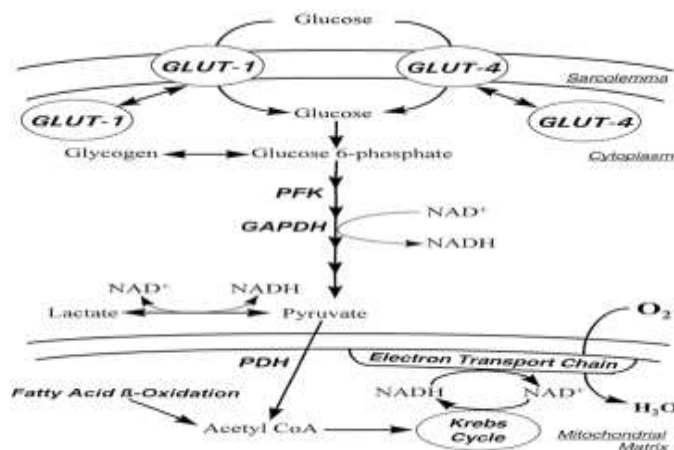
شکل ۲. شکل های مختلف AMPK در ریپرفیوژن

### نقش AMPK در طول ریپرفیوژن

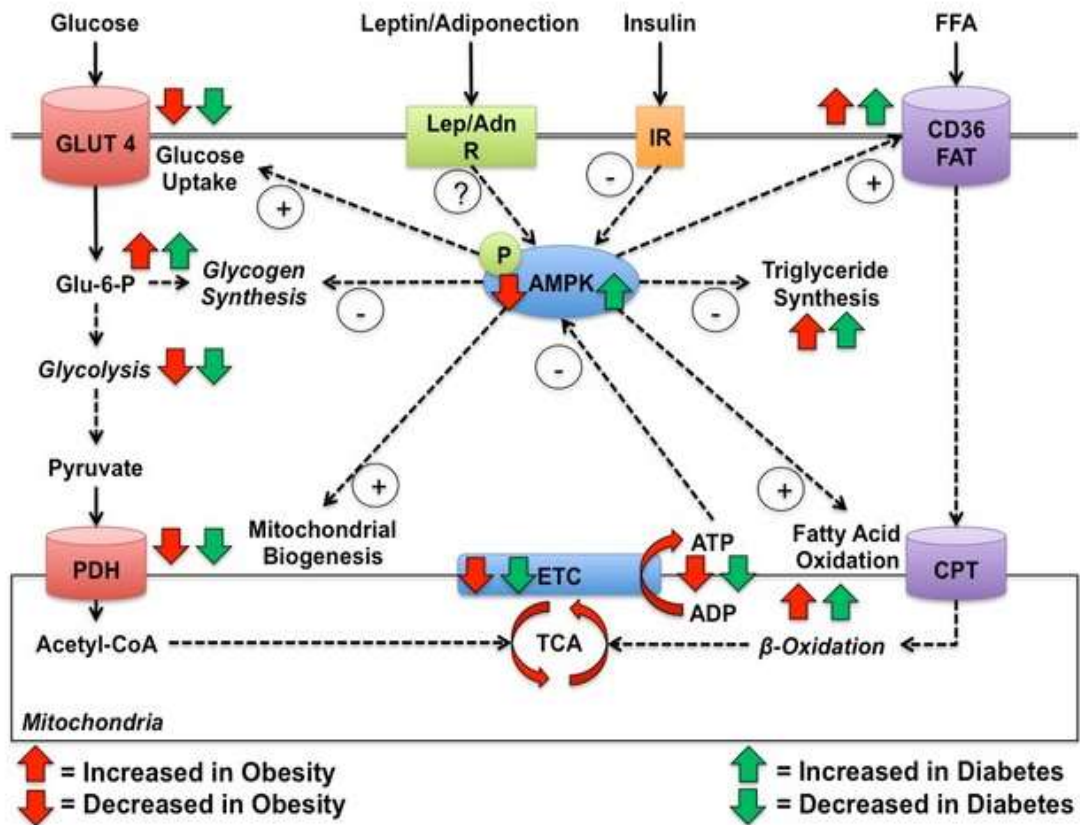
در ابتدای ریپرفیوژن AMPK، مصرف گلوکز و اسیدهای چرب با زنجیره بلند (LCFA) را افزایش می دهد که این همزمان با افزایش گلیکولیز بی هوازی و اکسیداسیون اسیدهای چرب برای تولید ATP می باشد. هر دوی عملکرد AMPK و IRSK از باز شدن Mtp جلوگیری می کنند و شیب الکتروشیمیایی درون میتوکندری را کاهش می دهند. بنابراین AMPK از Mtor جلوگیری می کند (عامر موسی و جی لی، ۲۰۱۲).



شکل ۳. نقش AMPK در طول ریپرفیوژن



شکل ۴. سوخت و ساز اسیدهای چرب و کربوهیدرات ها در قلب: فسفو فروکتو کیناز (PFK) گلیسرآلدئید فسفات دهیدروژناز (GAPDH) پیرووات دهیدروژناز (PDH)



شکل ۵. متابولیسم قلب در افراد دیابتی و چاق

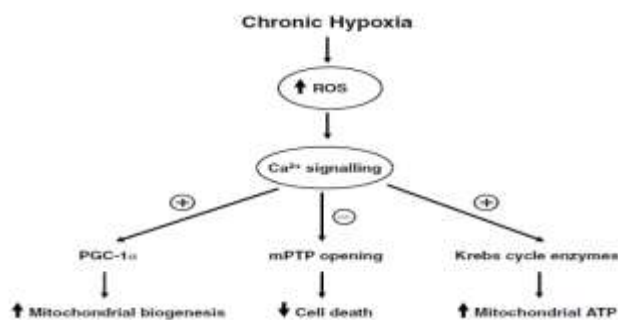
### سازگاری های سوخت و سازی قلب به هایپوکسی مزمن

هایپوکسی<sup>۱</sup> منجر به عدم تعادل بین عرضه و تقاضای اکسیژن می شود. هایپوکسی بافت باعث قطع جریان خون کرونری و کاهش فشار سهمی اکسیژن  $PO_2$  می شود. مهم است که اختلاف بین هایپوکسی و ایسکمی روشن شود. در ایسکمی، جریان خون بافت کاهش می یابد که منجر به کاهش عرضه و برداشت سوستر می شود. در حالی که هایپوکسی منجر به کاهش فشار سهمی اکسیژن می شود. اثرات ایسکمی چندین برابر هایپوکسی است و نوعاً شامل اسیدوز لاکتیک، که منجر به گلیکولیز بی هوازی و کاهش تولید انرژی میتوکندریایی و حتی مرگ سلول می شود (فادیل اسوپ، ۲۰۰۷).

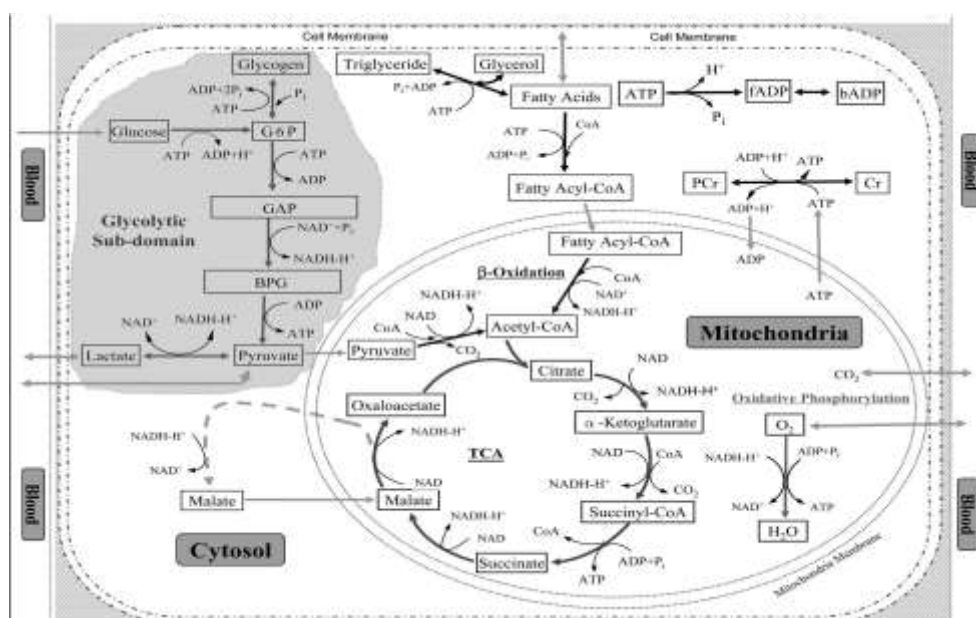
<sup>۱</sup> . Hypoxia

<sup>۲</sup> . Essop





شکل ۶. آبشار سیگنال های کامل میتوکندریایی و جریان رونویسی در پاسخ به هایپوکسی مزمن



شکل ۷. مسیر های بیوشیمیایی سوخت و ساز قلب

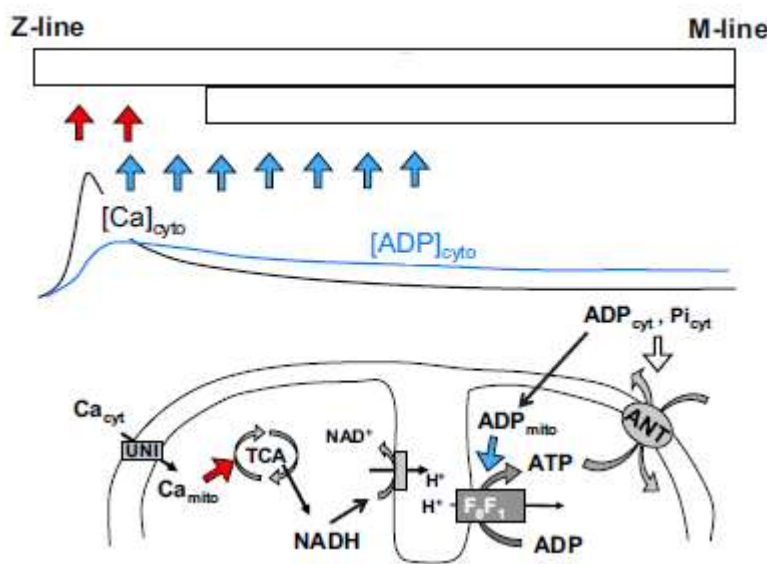
شکل ۷، شبکه پیچیده ای از واکنش های بیوشیمیایی و مسیر های سیگنالینگ گلیکولیز، اکسیداسیون پیروات، اکسیداسیون اسیدهای چرب، چرخه اسید تری کربوکسیلیک و فسفوریلاسیون اکسیداتیو و همچنین انواع انتقال دهنده ها از عرض سلول و غشاء میتوکندری را نشان می دهد. گلوکز ۶ فسفات، گلیسرآدهید ۳ فسفات، او۳ بیس فسفات، کراتین و فسفوکراتین.

### کلسیم (Ca) میتوکندریایی و سوخت و ساز میوکارد

در مطالعاتی نقش کلسیم Ca میتوکندری را در سوخت و ساز انرژی میوکارد توسط، چرخه اسیدتری کربوکسیلیک که باعث تولید ATP را تحریک می کند. وقتی فشار سیستولیک افزایش می یابد کلسیم رها می



شود. و انقباض در سارکومرها تابع مصرف کلسیم در میتوکندری است و ممکن است یک مکانیسم تنظیمی و میزان سازی سریع و روان تعادل انرژی را پیش ببرد. مطالعات میکروگرافی الکترون، ساختار درون سلولی میوسیت را نشان می دهد که میتوکندری ها فضای بین خطوط Z عضله را اشغال می کنند، و انتهای میتوکندری ها نزدیک واحد های آزاد کننده کلسیم (CaRUs) قرار دارد. در جایی که کانال های کلسیم نوع L (LCCs) و اتصالات شبکه سارکوپلاسمیک (JSR) در مجاورت آن قرار دارند. و قتی دیپلاریزاسیون در سارکولما اتفاق می افتد، کلسیم Ca از طریق LCCs وارد می شود و کلسیم از JSR آزاد می شود و احتمالا باعث انتقال بالای کلسیم انقباضی می شود و کلسیم Ca به میتوکندری ها هجوم می آورند (آسوکا هاتانو و همکاران، ۲۰۱۳).



شکل ۸. میتوکندری و آزاد شدن کلسیم

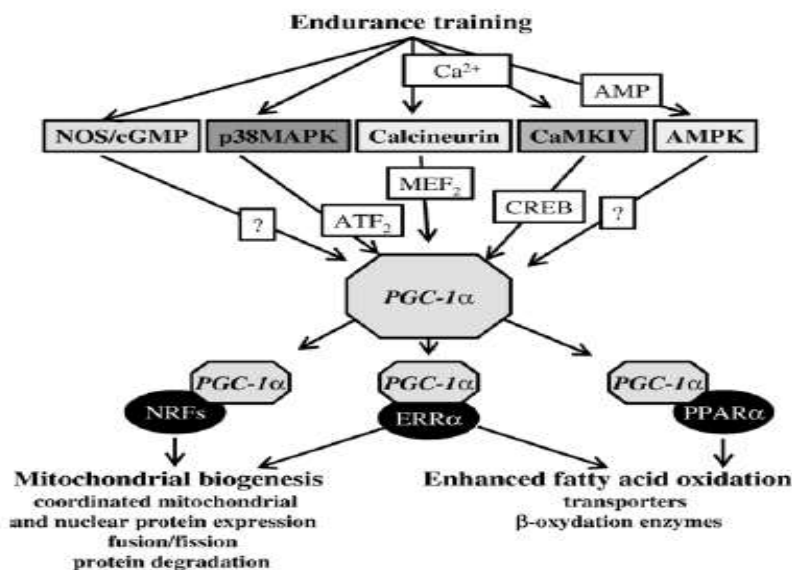
### تمرین استقامتی و سوخت و ساز قلب

تمرین و فعالیت بدنی، تعدادی از مسیرهای سیگنالینگ شامل، سنتز نیتریک اکساید (Nos/Cgmp)، پروتئین کیناز فعال شده میتوژن (P38MAPK)، کالسی نورین، کیناز فعال شده کالمودولین - کلسیم (CaMKIV)، آدنوزین منوفسفات فعال کننده کیناز (AMPK) را فعال می کند. این راه های سیگنالی، گیرنده های (PPAR $\gamma$ ) و (PGC-1 $\alpha$ ) را از طریق عوامل ترجمه ای مانند؛ فاکتور ترجمه ای فعال شده ۲ (ATF2)، فاکتور

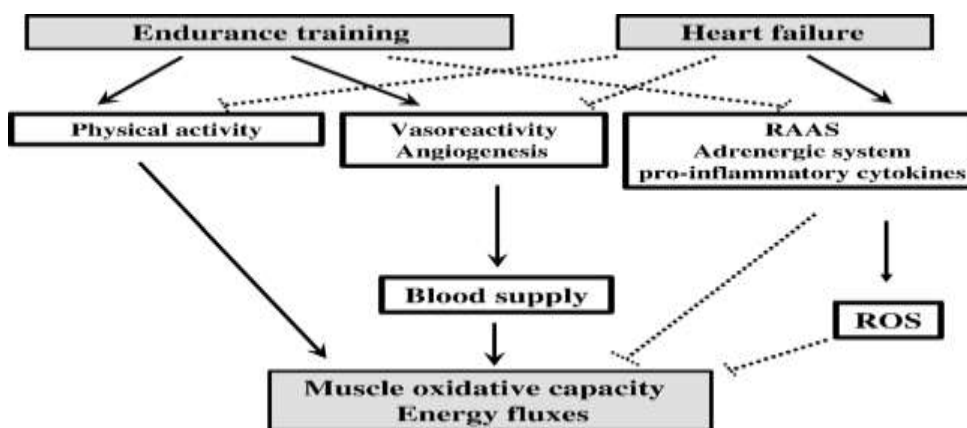
<sup>1</sup>. Myocyte

<sup>2</sup>. Asuka

افزایش دهنده میوسیت<sup>۲</sup> (MEF2) و AMP حلقوی را فعال می کند. فاکتورهای تنفس هسته ای فعال (PGC-) (1) و گیرنده مرتبط با استروژن (ERR $\alpha$ ) در تنظیم بیوژنز میتوکندری و اکسیداسیون اسید های چرب در میوسیت نقش دارند (رنه ولتورا کلاپیر و همکاران، ۲۰۰۷).



شکل ۹. اثرات رقابتی تمرین استقامتی روی ظرفیت اکسیداتیو عضله



شکل ۱۰. اثرات رقابتی تمرین استقامتی و تغییرات انتقال انرژی در بیماران قلبی

<sup>1</sup>. Renée Ventura-Clapier



## نتیجه گیری

سازگاری های قلب به تمرین استقامتی در حالت استراحت و تمرین زیر بیشینه، کاهش ضربان قلب و افزایش حجم پایان دیاستول است. این منجر به هیپرتروفی غیر پاتولوژیک (فیزیولوژیک) قلب می شود و عملکرد قلب را بهبود می بخشد و مقاومت قلب به ایسکمی افزایش می یابد (مور<sup>۱</sup>، ۱۹۹۸). به هر حال تغییر در تولید انرژی و وقایع انتقالی در حفظ و بهبود عملکرد قلب نیاز به مطالعات بیشتری دارد. در مدل های حیوانی، برخی مطالعات نشان می دهند تمرینات استقامتی منظم، سوخت و ساز اکسیداتیو و گلیکولیز را افزایش می دهد (استیو<sup>۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۰؛ رنه و نتورا-کلاپیر<sup>۳</sup>، ۲۰۰۹؛ کلمن<sup>۴</sup> و همکاران، ۱۹۹۸). مطالعات دیگری سازگاری هایی را نشان می دهد که توده عضله میوکارد افزایش یافته است که این بیان ژن میتوکندریایی را بیشتر می کند (موراکامی<sup>۵</sup> و همکاران، ۱۹۹۵). تمرینات استقامتی ممکن است فشار اکسیداتیو را افزایش دهد (الوی<sup>۶</sup> و همکاران، ۲۰۰۵). مطالعات نشان می دهد که افزایش در ظرفیت میتوکندریایی قلب با تمرینات اتقاق می افتد (تربلانچ و همکاران، ۲۰۰۱؛ موتویوکی<sup>۷</sup> و همکاران، ۲۰۰۳). یافته ها نشان می دهد که تمرینات استقامتی هایپرتروفی قلب را افزایش می دهند که منجر به تولید انرژی طبیعی از سوخت و ساز اسید های چرب در میوکارد می شود. مطالعات کمی درباره بیان و عملکرد کراتین کیناز در قلب تمرین کرده وجود دارد، ولی پژوهش ها نشان می دهند که تمرینات هوازی کل کراتین کیناز CK میوکارد را افزایش می دهند و محتوی MB-CK بطن چپ میوکارد را افزایش می دهند (استیو و همکاران، ۲۰۰۱). یکی از سازگاری قلب به تکرار تمرینات، این است که سنتز انرژی بهبود می یابد.

1. Moore

2. Stuewe

3. Renee

4. Coleman

5. Murakami

6. Eloi

7. Motoyuki

## References

- Amr, M. & Ji, L. (2012). AMPK in myocardial infarction and diabetes: the yin/yang effect. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(5), 368-378. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2012.06.001>.
- Andreas, S.B. & Gordon, F. T. (2009). Cardiac metabolism and arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. Jun; 2(3): 327–335. doi: 10.1161/CIRCEP.108.817320.
- Asuka, H., Jun-ichi, O., Takumi, W., Toshiaki, H. & Seiryō, S. (2013). Mitochondrial Colocalization with Ca<sup>2+</sup> Release Sites is Crucial to Cardiac Metabolism. *Biophys J*. 2013 Jan 22; 104(2): 496–504. doi: 10.1016/j.bpj.2012.12.004.
- Carlos, Z., Luis, V., C., & Rodolfo, Á. S. (2013). Pathophysiologic Mechanisms of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Volume 2013 | Article.ID 521087-<https://doi.org/10.1155/2013/521087>.
- Coleman, R., Weiss, A. F., Silbermann, M. (1998). Age and exercise-related changes in myocardial mitochondria in mice. *Acta Histochem*; 83(1):81-90. doi: 10.1016/S0065-1281(88)80075-8.
- Eloi, F.R., Antonio, C.S., Silvia, S.M. Ihara, Oswaldo, A.M., Jeannine, A. (2005). Habitual exercise program protects murine intestinal, skeletal, and cardiac muscles against aging. *J Appl Physiol*. 99(4):1569-75. doi: 10.1152/jappphysiol.00417.
- Faadial, E. (2007). Cardiac metabolic adaptations in response to chronic hypoxia. *Journal of physiology*. 584(3) pp 715–726.
- Galina, P. o., A. G., Bryce, J.W. D., Susanne C.F., Bruce, E.K., David, S., Michael W.P. (2005). Structural Basis for Glycogen Recognition by AMP-Activated Protein Kinase. *13(5)*, 1453-1462.
- Gary, D. L., Clifford, D.L. & William, C. S. (2007). Cardiac Energy Metabolism in Obesity. Originally published 17 Aug <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.150417> *Circulation Research*. 101:335–347.
- Ji, L., Xiaoyue, H., Pradeepa, S., Raymond, R. R., Samuel, W. C., Geoffrey, D. H. , & Lawrence, H. Y. (2004). Role of the nitric oxide pathway in AMPK-mediated glucose uptake and GLUT4 translocation in heart muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 4(1). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00234>.
- Kayar, S. R., Conley, K. E., Claassen, H., Hoppeler, H. (1986). Capillarity and mitochondrial distribution in rat myocardium following exercise training. *J Exp Biol* , 120:189-99. doi: 10.1242/jeb.120.1.189.
- Lufang, Z. J.E., Salem, G. M. S., William, C. S. & Marco, E. C. (2005). Mechanistic model of cardiac energy metabolism predicts localization of glycolysis to cytosolic subdomain during ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H2400–H2411.01. MAY <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01030>.
- Moore, R. L. (1998). Cellular adaptations of the heart muscle to exercise training. 1:46-53.



Motoyuki, I.T. M., Seiji, M., Satoshi, S., Nobuharu, F., Hitoshi, M., Yoshihiko, K., Mitsuo Matsuda, I. Y..(2003). Cardiac hypertrophy by hypertension and exercise training exhibits different gene expression of enzymes in energy metabolism. *Hypertens Res.* 26(10),829-37. doi: 10.1291/hypres.26.829.

Murakami, T., Shimomura, Y., Fujitsuka, N. & Sugiyama, S.(1995). Differential adaptation to endurance training between heart and gastrocnemius muscle mitochondria in rats.*Biochem Mol Biol Int.* 36 (2): 285-90.

Renée, V.C., Bertrand, M. & Xavier, B.(2007).Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. *Cardiovascular Research.*73(1), January 2007, 10–18, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.09.003>.

Renée, V. C. (2009). Exercise training, energy metabolism, and heart failure. *Appl Physiol Nutr Metab.* 34(3): 336–339. doi: 10.1139/h09-013.

Sowndramalingam, S. & Gary, D. L. (2015).Cardiac energy metabolic alterations in pressure overload–induced left and right heart failure. 5(1): 15–28.doi:10.1086/679608.

Stuewe, S. R., Gwartz, P. A., Agarwal, N. & Mallet, R. T .(2000) Exercise training enhances glycolytic and oxidative enzymes in canine ventricular myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 32(6):903-13. doi: 10.1006/jmcc.2000.1131.

Stuewe, S. R., Gwartz, P. A., Mallet, R. T.(2001). Exercise training increases creatine kinase capacity in canine myocardium. *Med Sci Sports Exerc.* 33(1):92-8. doi: 10.1097/00005768-200101000-00015.

Terblanche, S. E., Gohil, K., Packer, L., Henderson, S., Brooks, G. A.(2001). The effects of endurance training and exhaustive exercise on mitochondrial enzymes in tissues of the rat (*Rattus norvegicus*). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 128(4):889-96. doi: 10.1016/s1095-6433(00)00344-5.