

BIOQUIMICA APLICADA

A LOS MECANISMOS DE ADAPTACION AL EJERCICIO FISICO.

Por Carlos Saavedra, MSc. y Ximena Diaz, Ntr.

Dpto. de Exploraciones Funcionales, Fac de Medicina, Clermont Ferrand,

Francia, Lab de Metabolismo Energetico, INTA. U de Chile.

INTRODUCCION

Las causas por las que se producen las diversas adaptaciones al ejercicio estan indudablemente explicadas a nivel molecular y bioquimico.

Por tal motivo hemos incluido una revision de conceptos que permitan al profesional pensar y adecuar mas aun su accion al plano cientifico mas que intuitivo o empirico. Si bien estos resultados estan basados en poblacion adulta, tambien es posible extrapolar un gran porcentaje de ellos a los fenomenos correspondiente a poblacion infantil, que si bien no son tan comunes en cuanto a los efectos de adaptacion fisiologica, si lo son en terminos de fenomenos bioquimicos extrapolados a la prevencion de alteraciones cardiovasculares, osteomuculares y metabolicos.

Elementos de base.

- Gracias a la termodinamica podemos informarnos de la efectividad de las reacciones bioquimicas, de las vias metabolicas utilizadas y de la transferencia necesaria para la contraccion muscular.
- Ante un ejercicio intenso el gasto energetico es poco, mientras que los gastos provenientes de ejercicios prolongados son susceptibles de generar una deplecion importante de sustratos intrinsecos y extrinsecos del tejido muscular. Las reservas de ATP y PC son limitadas y el gasto energetico descansa sobre la oxidacion del glicogeno y de los acidos grasos. El gasto metabolico maximo esta en relacion a la disponibilidad de sustratos y de la condicion de la maquinaria bioquimica encargada de la metabolizacion de dichos sustratos.

- Debemos tener en cuenta para aspectos relacionados con el metabolismo energetico de ciertas tecnicas invasivas y no invasivas que permiten el estudio cada dia mas exacto del fenomeno de la conversion de sustratos en energia.
- La espectrometria de resonancia magnetica nuclear es una tecnica no invasiva aplicada al estudio del metabolismo muscular y que se adapta muy bien al musculo estriado. Las variaciones del P dan una informacion de los niveles de deplecion de PC y la produccion de Pi de las modificaciones del pH muscular.
- La espectrometria infraroja, tambien es una tecnica no invasiva que permite determinar las variaciones de la desoxigenacion celular.
- El agua doblemente marcada ($2H_2^{18}O$) nos permite determinar el gasto energetico total.
- Los analisis de orina, sudor, saliva, tambien es valido debido a que contienen sustancias cuyas variaciones en su concentracion reflejan algunos aspectos especificos del metabolismo.
- Las tomas de muestras de sangre tanto arterial como venosa tambien aportan informacion valida e importante del metabolismo energetico, mientras que las determinaciones de la diferencia arterio-venosa permiten determinar la interaccion entre el tejido muscular y el medio sanguineo.
- La biopsia muscular junto con la determinacion del gasto en la cantidad de sustratos permite determinar las caracteristicas de la actividad enzimatica del musculo y se considera indispensable para los estudios de los fenomenos bioquimicos.
- La microdialisis, tecnica sustentada en la introduccion de una micro canula en forma de membrana semipermeable al interior del tejido adiposo subcutaneo, permite determinar y cuantificar el flujo de intercambio entre este tejido y el medio plasmatico.
- La utilizacion de isotopos estables radiactivo permitira ahondar mas en la investigacion molecular de los diversas caracteristicas del metabolismo energetico.
- Los metodos de investigacion en vitro permiten cuantificar la dosis de sustratos, la produccion de metabolitos, y la respectiva actividad enzimatica. Esta tecnica es aun suceptible de venir mas sensible mediante procedimientos basados en la calorimetria, la fluorometria, la cromatografia y la radio-inmunologia.

- Finalmente diversos metodos provenientes de la biologia molecular permiten apreciar la expresion de un gen bajo la influencia de estímulos repetidos.

Del metabolismo del fosfageno.

- Las concentraciones de ATP y PC son limitadas (6 y 18 mmol/kg de musculo respectivamente) y no se diferencian significativamente entre los diversos tipos de fibras y se modifican poco con el entrenamiento.
- Los niveles de PC disminuyen en todo tipo de ejercicio ya que es un factor de aporte de energia inmediata, participa en otras reacciones quimicas y tambien ejerce cierto efecto neutralizador de la acidosis intramuscular. Puede llegar a niveles equivalentes al 20% de su nivel inicial.
- La recuperacion tanto de ATP como de PC se efectua en los primeros 5 minutos del reposo y en este procesos es esencial el aporte de oxigeno.
- Como explicacion en el aumento del rendimiento muscular en esfuerzos explosivos, por ATP y PC, bioquimicamente no es sustentable ya que los niveles basales de esto no se altera de manera significativa con el entrenamiento.
- Poco se sabe de la desentrenabilidad y sus efectos sobre estos componentes.

Del metabolismo de los glucidos.

- La glucosa es un nutriente esencial para el ejercicio. Sus niveles son muy estable a nivel sanguineo en reposo (5.5 mmol/l). Su transporte del plasma al tejido muscular esta asegurado por transportadores que son proteinas especificas denominadas GLUT las que son insulino y no insulino dependientes. GLUT4 y GLUT1 corresponden al transporte en el tejido muscular y esta actividad aumenta y mejora con el ejercicio.
- La intensidad y duracion del ejercicio es mediada por la utilizacion de la glucosa en los musculos activos y por la produccion de glucosa en el higado.

- Las concentraciones de glicogeno en el hombre en el tejido muscular son aproximadamente de 1.5g/100g de musculo y es un 15% superior en las fibras del tipo II que en las del tipo I. Estas concentraciones dependen en primer lugar de la alimentacion y luego del entrenamiento.
- Las concentraciones de glicogeno en el higado son 3 veces mas elevadas que en el musculo.
- La deplecion de glicogeno ocurre en todo tipo de ejercicio siendo mayor en las fibras del tipo I en esfuerzos prolongados y en las fibras del tipo II en esfuerzos mas intensos y de corta duracion.
- En esfuerzos exhaustivos, la deplecion del glicogeno hepatico es importante pudiendo hacer disminuir los niveles de glicemia provocando hipoglicemia y por lo tanto la detencion del ejercicio.
- La regulacion entre la utilizacion de la glucosa plasmatica y el glicogeno hepatico y muscular es llevada a cabo por la glicogeno-fosforilasa y la glicogeno-sintetasa. Por otro lado la actividad de la hexokinasa es limitada, razon por la cual el musculo ocupa preferentemente el glicogeno mas que la glucosa.
- La formacion de lactato es debido a una exceso de produccion de piruvato el que no puede entrar directamente en la mitocondria. Las fibras del tipo II producen mayormente lactato mientras que las del tipo I lo consumen. El lactato es transportado en la mitocondria y al espacio intersticial por transportadores especificos intramitocondrial. La mitocondria oxida cerca del 80% del lactato producido durante el ejercicio ya sea en los musculos activos, en el corazon y en musculos inactivos.
- La glicogenolisis y la neoglicogenesis hepatica son primordiales en la homeostasis de la glucosa. En presencia de G6P, el rinon tambien es suceptible de producir glucosa.
- La transformacion de piruvato y de lactato en la mitocondria depende de la actividad de la piruvatodeshidrogenasa. Esta limita la entrada de Acetyl-CoA en ciclo de los acidos tricarboxilicos (ciclo de Krebs).
- La velocidad de deplecion de glicogeno puede ser muy importante dependiendo de la intensidad del ejercicio lo que no ocurre en los procesos de replecion ya que estos pueden demorar entre 24 y 48 horas. En una primera fase esta recuperacion es independiente de insulina y una segunda fase si es insulino- dependiente.

- Muchos de los procesos descritos disminuyen con el desentrenamiento de manera importante.

Del metabolismo de los lipidos.

- Los acidos grasos son libres o no esterificados. Tres acidos grasos no esterificados unidos a un glicerol conforman un triglicerido. Los trigliceridos estan como reserva en el tejido adiposo y muscular en una cantidad de 12 Kg y de 300 g. respectivamente. Estos son hidrolizados por una lipoprotein lipasa existente en los adipocitos, en el musculo y en el plasma.
- Proteinas especificas de membranas transportan los acidos grasos libres no esterificados (AGLNE) del plasma hacia el citoplasma, mientras que la Carnitina los transporta hacia la mitocondria. La degradacion energetica de AGLNE es un proceso exclusivamente oxidativo.
- La captacion de AGLNE por el musculo depende de su concentracion en el plasma, y estos son hidrolizados durante el ejercicio en un porcentaje inferior al 5%. El aumento del glicerol plasmatico es el reflejo de la hidrolisis de los trigliceridos del tejido adiposo y el muscular durante el ejercicio. No es raro observar un post-cetonemia despues de ejercicios prolongados.
- Los trigliceridos del tejido hepatico no participan en los procesos energeticos musculares.
- La participacion de trigliceridos musculares es moderada durante el ejercicio, menor a un 30%. Esta cifra depende de la intensidad del ejercicio.
- La microdialisis confirma la intervencion del tejido adiposo en el aporte de AGLNE en el medio sanguineo. La hidrolisis de los trigliceridos adipocitarios puede comprometer hasta el 50% de los lipidos.
- La entrada de AGLNE a la mitocondria depende de la actividad de su transportador, la Carnitina Acil-transferasa, la cual puede ser hasta triplicada en ejercicios de intensidad moderada.
- La suplementacion de acidos grasos de cadena media a corta, aumenta la beta-oxidacion, ya que estos no requieren de transportadores para ingresar a la mitocondria. Sin embargo un regimen hiperlipidico es ineficaz en el esfuerzo de larga duracion.

- La beta-oxidación y su regulación depende esencialmente de la actividad de la Acetil CoA carboxilasa. Esta enzima durante el reposo es activada por Malonil CoA, que inhibe la degradación de ácidos grasos, producto de la inhibición que ejerce sobre la carnitina. El ejercicio detiene este proceso inhibitorio.
- Glúcidos y lípidos participan conjuntamente en la energética muscular, la intervención de cada uno de estos sustratos depende de la intensidad y duración del ejercicio, pero también la disminución de las reservas de glucosa y gluconeog estimulan la utilización de lípidos.
- Esta interacción conocida como "crossover" en que la elección del sustrato utilizado después de iniciado un ejercicio va aumentando preferentemente hacia los glúcidos cuando el consumo de oxígeno sobrepasa el 50% del VO₂ máximo.
- Los sujetos entrenados aeróbicamente pueden disminuir la movilización de los AGLNE plasmáticos, pero por el contrario incrementan la actividad de los transportadores de membranas (FABP).
- Si bien la hidrólisis de los triglicéridos musculares aumenta poco después del entrenamiento, la incorporación de estos aumenta casi tres veces más que en el sujeto sedentario.
- La transformación de glucosa en triglicéridos en la célula adipocitaria aumenta en los sujetos entrenados. Esta adaptación contribuye a una utilización más importante de los lípidos provenientes de los glúcidos.
- Los niveles de triglicéridos se reducen después de un entrenamiento, pero esto no tiene ningún efecto sobre la colesterolemia basal, pero aumenta las concentraciones de HDL y disminuyen las fracciones de LDL.
- Los efectos descritos disminuyen rápidamente con el desentrenamiento, y por ende, los beneficios que esto implica.

Del metabolismo de las proteínas

- Nuestro organismo puede sintetizar 11 de los 20 aminoácidos esenciales, los 9 restantes deben ser aportados por los alimentos.

- El musculo esquelético estriado contiene esencialmente aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) los que son específicamente degradados y forman glutamina que es liberada a la circulación y es esencial para las células en vías de proliferación (linfocitos y enterocitos).
- La intensidad del ejercicio favorece la liberación muscular de alanina y de glutamina, lo que no ocurre con el ejercicio prolongado.
- La aparición de enzimas plasmáticas elevadas durante el ejercicio prolongado son una resultante de la permeabilidad modificada de las membranas celulares del musculo y del hígado.
- En el ejercicio intenso y prolongado hay una movilización importante de neutrófilos y de células linfocitarias. Este fenómeno es acompañado por una disminución en los mecanismos inmunitarios de defensa en las primeras horas del proceso de recuperación.
- El ejercicio se acompaña de una proteinuria, la que aumenta en relación a la intensidad y duración del ejercicio, lo que es señal de una permeabilidad aumentada de la membrana glomerular y de una saturación en la reabsorción de proteínas a nivel de los tubulos renales. Estas modificaciones son transitorias y sin consecuencias para el organismo.
- El ejercicio intenso provoca un estado de hipercoagulabilidad y de una hiperfibrinólisis, mecanismos que en el sujeto sano están en un óptimo equilibrio.
- El ejercicio prolongado favorece la liberación de triptófano que estaba unido a la albumina plasmática. Este triptófano libre penetra en el cerebro y se transforma en serotonina.
- La oxidación de aminoácidos no representa más que un 4% de la energía total producida durante el ejercicio.
- La proteólisis muscular aumenta con el ejercicio pero no implica proteínas contractiles, y por otro lado, la síntesis de proteínas disminuye durante el ejercicio.
- Después de terminado un ejercicio, la captación de aminoácidos por parte del musculo aumenta después y durante varias horas después de detenido el ejercicio.
- La síntesis de proteínas, el aumento de la proteólisis y la elevación de la oxidación de aminoácidos provoca un desequilibrio el cual

debe ser compensado con un leve aumento de la ingesta proteica, es decir, no mayor que un 25% que la recomendada para un sujeto sedentario que es de 0.8 g/Kg peso/dia.

- Una suplementacion excesiva en proteinas (mayor de 1.5 g/Kg peso/dia) no tiene ningun efecto sobre la resintesis proteica post esfuerzo.
- La hipertrofia muscular y la regulacion del metabolismo proteico en el ejercicio necesita la presencia intracelular de Calcio y de la participacion de hormonas reguladoras, entre ellas, IGF1.
- El entrenamiento activa la sintesis de enzimas del metabolismo glicolitico y oxidativo y al parecer la AMP-protein quinasa esta bien implicada en este proceso.
- La sintesis proteica disminuye con el desentrenamiento, sin alterar la proteolisis.

De la regulacion hormonal

- El mejor indicador de la actividad del SNS es la concentracion plasmatica de noradrenalina la cual tambien aumenta proporcionalmente con la intensidad del ejercicio.
- Las variaciones de los niveles de catecolaminas circulantes dependen de la duracion del ejercicio, el tipo de ejercicio, la posicion del cuerpo en el ejercicio, la disponibilidad de oxigeno y la disponibilidad de glucosa (los glucidos inhiben a las catecolaminas).
- Las concentraciones plasmaticas de catecolaminas disminuyen inmediatamente despues del ejercicio.
- La adrenalina activando la glicogeno fosforilasa en el higado contribuye en la liberacion de glucosa y estimula los receptores beta-adrenergicos estimulando la lipolisis. En los sujetos entrenados disminuye la respuesta adrenergica, lo cual es contrarrestado con el aumento de la sensibilidad de sus receptores.
- El eje renina-angiotensina-aldosterona es estimulado durante el ejercicio. El aumento de las concentraciones plasmaticas aumentan con la intensidad del ejercicio y tambien varian segun las condiciones descritas para catecolaminas. La secrecion de

aldosterona es responsable de la reabsorcion de Na y contribuye a la de Agua.

- Las concentraciones plasmaticas de hormona antidiuretica aumentan proporcionalmente con la intensidad del ejercicio y es responsable de la reduccion en la produccion de orina.
- La insulinemia disminuye con la intensidad y duracion del ejercicio. Esta baja tambien es compensada por un aumento importante de la sensibilidad de los receptores de insulina.
- En el ejercicio esta disminucion de las concentraciones de insulina favorece la glicogenolisis hepatica y la movilizacion de AGLNE del tejido adiposo.
- La hiperglucagonemia tiene relacion con la disminucion progresiva de la glicemia y asi estimula la neoglucogenesis durante el ejercicio.
- Ejercicios intensos y prolongados, superiores al 50% de la VO₂ max y mayores a 40 minutos, aumentan las concentraciones plasmaticas de hormona del crecimiento. El retorno a los valores basales es lento y su accion permanece via secrecion y liberacion hepatica y muscular de somatomedinas y IGF1 respectivamente. Hormona de crecimiento e IGF1 movilizan los acidos grasos no esterificados del tejido adiposo.
- Otra hormona que tambien contribuye a la lipolisis del tejido adiposo es la adenocorticotrofina y cortisol, cuya secrecion es estimulada por el ejercicio intenso. La accion difundida de estas hormonas de contribuir al catabolismo proteico del tejido muscular no posee suficientes evidencias.
- El ejercicio agudo, intenso y breve eleva moderadamente las hormonas androgenicas (testosterona y androstenediona), pero esta variacion en gran parte es debida a una baja del clearance hepatico de estas hormonas. Lo contrario ocurre en el ejercicio de baja intensidad, es decir, una hipotestosteronemia.
- El entrenamiento no tiene efecto en las concentraciones de hormonas FSH y LH, y tampoco sobre las concentraciones plasmaticas de las hormonas tiroideas T3 y T4.
- El ejercicio prolongado y de intensidad moderada a alta estimula la secrecion de beta-endorfinas y de beta-lipotropinas. Este mecanismo es asociado al stress termico.

- La leptina liberada por los adipocitos parece no tener ningun rol durante el ejercicio, parece estar mas ligada a la condicion nutricional que al ejercicio por si solo.
- Los mecanismos de regulacion y de redistribucion del flujo sanguineo son de responsabilidad de hormonas de origen vascular, es asi como NO y endotelina se elevan en el ejercicio, lo que explica la vasodilatacion a nivel muscular y la vasoconstriccion a nivel de organos esplacnicos en funcion de la intensidad del ejercicio.
- La regulacion hormonal del ejercicio depende de la estimulacion periferica y central del SNS, ya que estimula el hipotalamo y la hipofisis liberando sus tropinas hacia los organos comprometidos con el ejercicio y provocando la movilizacion de sustratos energeticos.

De los sintomas post-ejercicio

- Es evidente que la literatura indica una mayor efectividad del ejercicio en la medida que este aumenta en intensidad. Esto conlleva a una mayor produccion de radicales libres y a microlesiones de proteinas estructurales y funcionales.
- La produccion de radicales libres aumenta proporcionalmente con la intensidad del ejercicio y son producidos en la mitocondria y tambien pueden aparecer en el sarcoplasma.
- Un radical libre puede ser generado por el stress metabolico oxidativo, y es una molecula caracterizada por contener un solo electron sobre su orbita externa.
- Los radicales libres actuan sobre las membranas lipidicas, las proteinas y los acidos nucleicos modificando sus estructuras y por lo tanto sus funciones.
- El organismo se defiende contra el exceso de radicales libres gracias a enzimas antioxidantes que los eliminan. Estas son la catalasa, glutathion peroxidasa y la superoxido dismutasa.
- Estas tres enzimas CAT, GPX, SOD actuan en defensa contra los radicales libres producidos por un ejercicio intenso.
- Una accion secundaria antioxidante tiene las vitaminas A, C y E junto con el selenio y Magnesio. Todos ellos se encuentran en

concentraciones suficientes en sujetos con regimen nutricional equilibrado.

- Las microlesiones se manifiestan indistintamente segun el grado de entrenamiento del sujeto y dependiendo de este la intensidad del ejercicio. Se puede observar una ruptura de bandas Z, del sarcolema y un deterioro de la mitocondria.
- Los procesos inflamatorios consecuentes de esta microlesion se manifiestan 24 horas despues de efectuado el ejercicio y sobretodo si este a sido de origen excentrico. Se experimenta un aumento de linfocitos y macrofagos, liberando a su vez prostaglandinas, linfoquinas e histamina.
- Existen evidencias que el entrenamiento produce una elevacion de las enzimas antioxidantes, dichas evidencias requieren ser ratificadas.

De la tolerancia al esfuerzo.

- La fatiga esta definida como una incapacidad de mantener un trabajo determinado o esperado.
- Las causas pueden ser a nivel periferico o muscular debido a trastornos en la transmision neuromuscular, de la excitabilidad del sarcolema, de la dupla excitacion-contraccion y de la incapacidad de contraccion muscular por mecanismos que se convierten ineficientes en la produccion de energia. Otra forma de fatiga es la central o nerviosa en las cuales esta entorpecido el flujo nervioso de centros motores superiores, de las motoneuronas de centros inferiores y de las motoneuronas de la parte anterior medular.
- La deplecion de glicogeno muscular constituye un factor importante en la fatiga periferica pero esta relacion no necesariamente es causa y efecto.
- Los iones fosfatos inorganicos aumentan proporcionalmente con la fatiga entorpeciendo posiblemente los puentes de actomiosina.
- El aumento de protones y la disminucion del pH muscular tiene un efecto reductor sobre determinada capacidad de trabajo muscular. Estos protones provienen en una minima proporcion del acido lactico.
- La sintesis de noradrenalina disminuye en varias regiones cerebrales y aumenta en otras junto a otros neurotransmisores de

origen dopaminergico, serotoninergico y del acido gammaaminobutirico.

- El entrenamiento aumenta las concentraciones de noradrenalina y de dopamina lo que permite prolongar la duracion del ejercicio. Tambien se observa una coincidencia en la aparicion de la fatiga con la activacion de la funcion serotoninergica.
- Los mecanismos de la fatiga aun son desconocidos ya que tambien existen otros fenomenos ligados como los electrofisiologico (relacion con calcio y potasio), metabolicos (fosforo inorganico, glicogeno) o neuroquimicos como los anteriormente descritos.

Comentarios

En esta revision podemos constatar que en el presente siglo estamos pasando de la fisiologia del ejercicio por la bioquimica del ejercicio hacia la biologia molecular del ejercicio. Debemos entender perfectamente que la interaccion de fenomenos biologicos y la capacidad funcional de cada uno de ellos presenta características de dependencia multifactorial que complica los campos de la investigacion debido al descubrimiento progresivo de multiples factores proteicos responsables de la activacion o de la inhibicion de las principales vias metabolicas. Podemos concluir que la refinada complejidad va a reemplazar a la sintesis simplistas de los fenomenos.

Se podra concebir una ciencia aplicada sin apoyo de ciencias basicas? Seria como admitir una accion curativa o terapeutica sin conocer bien el funcionamiento del hombre. Es necesario evitar la inexistencia del conocimiento cientifico en nuestro quehacer profesional, de esta forma estos pondran ser transmitidos y en un futuro cercano ser incorporados a un nivel universitario con el fin de disminuir el actual empirismo devastador que existe en relacion al ejercicio fisico y sus efectos en la salud del ser humano.

Lectura recomendada.

Al Mulla, N. et al. 2000. **Post-exercise adipose tissue and skeletal muscle lipid metabolism in humans: the effects of exercise intensity.** *J. Physiol. London* 524.3: 919-928.

Bavenholm, P.N. et al. 2000. **Fatty acids oxidation and the regulation of malonyl-CoA in human muscle.** *Diabetes* 49: 1078-1083.

Bangsbo, J. et al. 2001. **ATP production and efficiency of human skeletal muscle during intense exercise: effect of previous exercise.** *Am. J. Physiol.* 280: E956-E964.

- Brun, J.F. et al. 2001. **Exercise hypoglycemia in nondiabetic subjects.** *Diabetes Metab.* **27**: 92-106.
- Bonen, A. et al. 2000. **Lactate transporters (MCT proteins) in heart and skeletal muscles.** *Med. Sci. Sport Exerc.* **32**: 778-789.
- Bonen, A. et al. 2001. **The expression of lactate transporters (MCT1 and MCT4) in heart and muscle.** *Eur. J. Appl. Physiol.* **86**: 6-11.
- Bosquet, L. et al. 2000. **Les méthodes de détermination de l'endurance aérobie.** *Science & Sport* **15**: 65-73.
- Bosquet, L. et al. 2001. **Blood lactate response to overtraining in male endurance athletes.** *Eur. J. Appl. Physiol.* **84**: 107-114.
- Brooks, G.A. 2000. **Intra- and extra-cellular lactate shuttles.** *Med. Sci. Sport Exercise.* **32**: 790-799.
- Brooks, G.A. et al. 2000. **Exercise Physiology. Human Bioenergetics and Its Application. Mountain View (USA): Mayfield Publ. Co, 851 p.**
- Burke, L. 2000. **Dietary Carbohydrates.** *In Nutrition in Sport, edited by R. J. Maughan. Oxford: Blackwell, pp 73-84.*
- Baldwin, K.M. et al. 2001. **Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle.** *J. Appl. Physiol.* **90**: 345-357.
- Bhasin, S. et al. 2001. **Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle.** *J. Endocrinol.* **170**: 27-38.
- Bangsbo, J. 2000. **Muscle oxygen uptake in humans at onset of and during intense exercise.** *Acta Physiol. Scand.* **168**: 457-464.
- Carter, S.L. et al. 2001. **Substrate utilization during endurance exercise in men and women after endurance training.** *Am. J. Physiol.* **280**: E898-E907.
- Cieslar, J.H. et al. 2000. **Free [ADP] and aerobic muscle work follow at least second order kinetics in rat gastrocnemius in vivo.** *J. Biol. Chem.* **275**: 6129-6134.
- Casey, A. et al. 2000. **Effect of carbohydrate ingestion on glycogen resynthesis in human liver and skeletal muscle, measured by ¹³C MRS.** *Am. J. Physiol.* **278**: E65-E75.
- Coggan, D.L. et al. 2000. **Fat metabolism during high-intensity exercise in endurance-trained and untrained men.** *Metabolism* **49**: 122-128.
- Coyle, E.F. et al. 2001. **Low-fat diet alters intramuscular substrates and reduces lipolysis and fat oxidation during exercise.** *Am. J. Physiol.* **280**: E391-E398.
- Coggan, D.L. et al. 2000. **Fat metabolism during high-intensity exercise in endurance-trained and untrained men.** *Metabolism* **49**: 122-128.
- Coyle, E.F. et al. 2001. **Low-fat diet alters intramuscular substrates and reduces lipolysis and fat oxidation during exercise.** *Am. J. Physiol.* **280**: E391-E398.
- Campbell, W.G. et al. 2001. **Differential global gene in red and white skeletal muscle.** *Am. J. Physiol.* **280**: C763-C768.
- Chagnon, Y.C. et al. 2001. **Genomic scan for genes affecting body composition before and after training in Caucasians from HERITAGE.** *J. Appl. Physiol.* **90**: 1777-1787.
- Christiansen, K. 2001. **Behavioural effects of androgen in men and women.** *J. Endocrinol.* **170**: 39-48.
- Conley, K.E. et al. 2000. **Oxidative capacity and ageing in human muscle.** *J. Physiol. London* **526**: 203-210.
- Després, J.P. et al. 2001. **Distribution et métabolisme des masses grasses.** *Diabetes Metab. (Paris)* **27**: 209-214.
- Daugaard, J.R. et al. 2000. **Fiber type-specific expression of GLUT-4 in human skeletal muscle. Influence of exercise training.** *Diabetes* **49**: 1092-1095.

- Derave, W. et al. 2000. **Pro- and macroglycogenolysis in contracting rat skeletal muscle.** *Acta Physiol. Scand.* **169**: 291-296.
- Davies, J.M. et al. 2000. **Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations.** *Am. J. Clin. Nutr.* **72**(Suppl.): 573S-578S.
- Donovan, C.M. et al. 2000. **Quantitative assessment of pathways for lactate disposal in skeletal muscle fiber type.** *Med. Sci. Sport Exercise* **32**: 772-777.
- Dubouchaud, H. et al. 2000. **Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle.** *Am. J. Physiol.* **278**: E571-E579.
- Eydoux, N. et al. 2000. **Training does not protect against exhaustive exercise-induced lactate transport capacity alterations.** *Am. J. Physiol.* **278**: E1045-E1052.
- Foster, L.J. et al. 2000. **Mechanism and regulation of GLUT-4 vesicle fusion in muscle and fat cells.** *Am. J. Physiol.* **279**: C877-C890.
- Fujii, N. et al. 2000. **Exercise induces isoform-specific increase in 5'AMP-activated protein kinase activity in human skeletal muscle.** *Biochem. Biophys. Res. Com.* **273**: 1150-1155.
- Frontera, W.R. et al. 2000. **Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study.** *J. Appl. Physiol.* **64**: 1083-1044.
- Frühbeck, G. et al. 2000. **Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism.** *Diabetologia* **43**: 3-12.
- Friden, J. et al. 2001. **Serum creatine kinase level is a poor predictor of muscle function after injury.** *Scand. J. Med. Sci. Sport* **11**: 126-127.
- Goodyear, J.L. et al. 2000. **AMP-activated protein kinase: a critical signaling intermediary for exercise-estimated glucose transport?** *Ex. Sport Sci. Rev.* **28**: 113-116.
- Gautier, J.F. et al. 2001. **Activité physique et insulinosensibilité.** *Diabetes Metab. (Paris)* **27**: 255-260.
- Gibala, M.J. et al. 2000. **Anaplerosis of the citric acid cycle: role in energy metabolism of heart and skeletal muscle.** *Acta Physiol. Scand.* **168**: 657-665.
- Gladden, L.B. 2001. **Lactic acid: new role in a new millenium.** *Proc. Natl. Aca. Sci. USA* **98**: 395-397.
- Graham, T.E. et al. 2001. **Pro- and macroglycogenolysis: relationship with exercise intensity and duration.** *J. Appl. Physiol.* **90**: 873-879.
- Graham, T.E. et al. 2001. **Caffeine ingestion does not alter carbohydrate or fat metabolism in human skeletal muscle during exercise.** *J. Physiol. London* **529**: 837-847.
- Guo, Z. et al. 2000. **Kinetics of intramuscular triglyceride fatty acids in exercising humans.** *J. Appl. Physiol.* **89**: 2057-2064.
- Gallagher, D. et al. 2000. **Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women.** *Am. J. Physiol.* **279**: E366-E375.
- Häkkinen, K. et al. 2001. **Selective muscle hypertrophy, changes in EMG and force, and serum hormones during strength training in older women.** *J. Appl. Physiol.* **91**: 569-580.
- Hollidge-Hovart, M.G. et al. 2000. **Effect of induced metabolic alkalosis on human skeletal muscle metabolism during exercise.** *Am. J. Physiol.* **278**: E316-E329.
- Hoppeler, H. et al. 2000. **Structural and functional limits for oxygen supply to muscle.** *Acta Physiol. Scand.* **168**: 445-456.
- Hilber, K. et al. 2001. **Effects of sarcomere length and temperature on the rate of ATP utilisation by rabbit psoas muscle fibres.** *J. Physiol. London* **531**: 771-780.
- Hawke, T.J. et al. 2001. **Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology.** *J. Appl. Physiol.* **91**: 534-551.
- Hildebrandt, A.L. et al. 2000. **Exercise attenuates the fasting-induced transcriptional activation of metabolic genes in skeletal muscle.** *Am. J. Physiol.* **278**: E1078-E1086.

- Houmard, J.A. et al. 2000. **Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism* 49:858-861.**
- Izquierdo, M. et al. 2001. **Effects of strength training on muscle power and serum hormones in middle-aged and older men. *J. Appl. Physiol.* 90: 1497-1507.**
- Ide, K. et al. 2000. **Lactate, glucose and O₂ uptake in human brain during recovery from maximal exercise. *J. Physiol. London* 522.1: 159-164.**
- Ivy, J.L. 2000. **Optimization of glycogen stores. In *Nutrition in Sport*, edited by R. J. Maughan. Oxford: Blackwell, pp 97-111.**
- Jentkens, R.L.P.G. et al. 2001. **Addition of protein and amino acids to carbohydrates does not enhance postexercise muscle glycogen synthesis. *J. Appl. Physiol.* 91: 839-846.**
- Jiao, Y. et al. 2001. **A new glycogen synthase activity ratio in skeletal muscle. Effects of exercise and insulin. *Life Sci.* 69: 891-900.**
- Jubrias, S.A. et al. 2001. **Large energetic adaptations to elderly muscle to resistance and endurance training. *J. Appl. Physiol.* 90: 1663-1670.**
- Kent-Braun, J.A. and A.V. Ng. 2000. **Skeletal muscle oxidative capacity in young and older women and men. *J. Appl. Physiol.* 88: 1072-1078.**
- Kiens, B. et al. 2000. **Adaptations to a high fat diet. In *Nutrition in Sport*, edited by R. J. Maughan. Oxford: Blackwell Science, pp 192-202.**
- Koskinen, S.O.A. et al. 2001. **Acute exercise induced changes in rat skeletal muscle mRNAs and protein regulating type IV collagen content. *Am. J. Physiol.* 280: R1292-R1300.**
- Kjaer, M. et al. 2000. **Adrenaline and glycogenolysis in skeletal muscle during exercise: a study in adrenalectomised humans. *J. Physiol. London* 528: 371-378.**
- Kristiansen, S. et al. 2000. **Glucose uptake in increased in trained vs. Untrained muscle during heavy exercise. *J. Appl. Physiol.* 89: 1151-1158.**
- Laurent, D. et al. 2000. **Mechanism of muscle glycogen autoregulation in humans. *Am. J. Physiol.* 278: E663-E668.**
- Lundby, C. et al. 2000. **The lactate paradox, evidence for a transient change in the course of acclimatization to severe hypoxia in lowlanders. *Acta Physiol. Scand.* 170: 265-269.**
- Levenhagen, D.K. et al. 2001. **Postexercise nutrient intake timing is critical to recovery of leg glucose and protein homeostasis. *Am. J. Physiol.* 280: E982-E993.**
- Lange, K.H.W. et al. 2000. **Growth hormone enhance effects of endurance training on oxidative muscle metabolism in elderly women. *Am. J. Physiol.* 279: E989-E996.**
- Morio, B. et al. 2001. **Muscle fatty acid oxidative capacity is a determinant of whole body fat oxidation in elderly people. *Am. J. Physiol.* 280: E143-E149.**
- McConnell, G.B. et al. 2000. **Effect of carbohydrate ingestion on glucose kinetics and muscle metabolism during intense endurance exercise. *J. Appl. Physiol.* 89: 1690-1698.**
- Mora-Rodriguez, R. et al. 2000. **Effects of plasma epinephrine on fat metabolism during exercise: interactions with exercise intensity. *Am. J. Physiol.* 278: E669-E676.**
- Marion-Latard, F. et al. 2001. **A single bout of exercise induces B-adrenergic desensitization in human adipose tissue. *Am. J. Physiol.* 280: R166-R173.**
- McConnell, G.K. et al. 2000. **Effect of carbohydrate ingestion on glucose kinetics and muscle metabolism during intense endurance exercise. *J. Appl. Physiol.* 89: 1690-1698.**
- Parolin, M.L. et al. 2000. **Regulation of glycogen phosphorylase and PDH during exercise in human skeletal muscle during hypoxia. *Am. J. Physiol.* 278: E522-E534.**
- Price, T.B. et al. 2000. **Glycogen loading alters muscle glycogen resynthesis after exercise. *J. Appl. Physiol.* 88: 698-704.**
- Poortmans, et al. 2000. **Adverse effects of creatine supplementation. *Sport Med.* 30:155-170.**
- Pedersen Klarlund, B. et al. 2000. **Exercise and cytokines. *Immunol. Cell Biol.* 78: 532-535.**

- Pilegaard, H. et al. 2000. **Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise.** *Am. J. Physiol.* **279:** E806-E814.
- Poortmans, J.R. et al. 2000. **Do regular high protein diets have potential health risks on kidney function in athletes?.** *Int. J. Sport Med.* **17:** 448-451.
- Rasmussen, J.T. et al. 2000. **Human skeletal muscle mitochondria capacity.** *Acta Physiol. Scand.* **168:** 473-480.
- Raastad, T. et al. 2000. **Hormonal responses to high- and moderate-intensity strength exercise.** *Eur. J. Appl. Physiol.* **82:** 121-128.
- Radregan, G. et al. 2000. **Adenosine and nitric oxide in exercise-induced human skeletal muscle vasodilatation.** *Acta Physiol. Scand.* **168:** 575-591.
- Roy, B.D. et al. 2000. **Macronutrient intake and whole body protein metabolism following resistance exercise.** *Med. Sci. Sport Exerc.* **32:** 1412-1418.
- Romijn, J.A. et al. 2000. **Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women.** *J. Appl. Physiol.* **88:** 1707-1714.
- Shulman, R.G. and D.L. Rothman. 2001. **The "Glycogen shunt" in exercising muscle: a role for glycogen in muscle energetics and fatigue.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* **98:** 457-461.
- Saks, V.A. et al. 2000. **Role of the creatine/phosphocreatine system in the regulation of mitochondrial respiration.** *Acta Physiol. Scand.* **168:** 635-641.
- Sun, Y.B. et al. 2001. **Effect of active shortening on the rate of ATP utilisation by rabbit psoas muscle fibres.** *J. Physiol. London* **531:** 781-791.
- Shearer, J. et al. 2000. **Glycogenin activity in human skeletal muscle is proportional to muscle glycogen concentration.** *Am. J. Physiol.* **278:** E177-E180.
- Stallknecht, B. et al. 2000. **Effect of training on insulin sensitivity of glucose uptake and lipolysis in human adipose tissue.** *Am. J. Physiol.* **279:** E376-E385.
- Starritt, J.S. et al. 2000. **Sensitivity of CPT1 to malonyl-CoA in trained and untrained human skeletal muscle.** *Am. J. Physiol.* **278:** E462-E468.
- Sigal, R.J. et al. 2000. **Glucoregulation during and after intense exercise: effects of L- adrenergic blockade.** *Metabolism* **49:** 386-394.
- Stamler, J.S. et al. 2001. **Physiology of nitric oxide in skeletal muscle.** *Physiol. Rev.* **81:** 209-237.
- Steensberg, A. et al. 2001. **Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content.** *J. Physiol.* **537:** 633-639.
- Takala, T.E. et al. 2000. **Biochemical composition of muscle extracellular matrix: the effect of loading.** *Scand. J. Med. Sci. Sport* **10:** 323-325.
- Vogt, M. et al. 2001. **Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions.** *J. Appl. Physiol.* **91:** 173-182.
- Wadley, G.D. et al. 2001. **Differential effects of exercise on insulin-signaling gene expression in human skeletal muscle.** *J. Appl. Physiol.* **90:** 436-440.
- Winder W.W. 2001. **Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle.** *J. Appl. Physiol.* **91:** 1017-1028.
- Wagner, P.D. 2000. **Diffusive resistance to O₂ transport in muscle.** *Acta Physiol. Scand.* **168:** 609-614.
- Youngren, J.F. et al. 2001. **Enhanced muscle insulin receptor autophosphorylation with short-term aerobic exercise training.** *Am. J. Physiol.* **280:** E528-E533.
- Zhao, S. et al. 2000. **Muscle adenine nucleotide metabolism during and recovery from maximal exercise in humans.** *J. Appl. Physiol.* **88:** 1513-1519.

