



## Shift métabolique du cardiomyocyte dans l'hypertrophie du ventricule gauche et potentielles cibles thérapeutiques

### *Metabolic shift of cardiomyocyte in left ventricular hypertrophy and potential therapeutic targets*

Papy Kunyima wa Kunyima<sup>1</sup>, †François  
Bompeka Lepira<sup>2</sup>

#### Correspondance

Papy Kunyima wa Kunyima, MD  
Courriel: alexkunyima@gmail.com

#### Summary

Left ventricular hypertrophy (LVH) is the strongest cardiovascular risk factor after age. It causes a decrease in cardiac efficiency. To improve this efficiency, the cardiomyocyte preferentially changes the use of energy substrate (metabolic Shift). Nowadays, the mechanisms underlying this metabolic shift remain poorly understood. This review focuses on the metabolic shift of the hypertrophied cardiomyocyte while evoking certain proteins that would be involved and / or play an important role as a therapeutic target.

**Keywords:** cardiomyopathy, heart failure, metabolic shift

Received: June 29<sup>th</sup>, 2020

Accepted: September 17<sup>th</sup>, 2020

1 Service de Physiologie/ Sciences de Base-  
Faculté de Médecine, Université de Kinshasa

2 Service de Néphrologie/Médecine Interne-  
Faculté de Médecine, Université de Kinshasa

#### Résumé

L'hypertrophie du ventricule gauche (HVG) est le plus grand puissant facteur de risque cardiovasculaire après l'âge. Elle entraîne une diminution de l'efficacité cardiaque. Pour améliorer cette efficacité, le cardiomyocyte change préférentiellement l'utilisation de substrat énergétique (Shift métabolique). De nos jours, les mécanismes qui sous-tendent ce shift métabolique sont pour la plupart peu connus. Cette revue fait le point sur le shift métabolique du cardiomyocyte hypertrophié tout en évoquant certaines protéines qui y seraient impliquées ou joueraient un rôle important comme cibles thérapeutiques.

**Mots-clés :** cardiomyopathie, Insuffisance cardiaque, shift métabolique

Reçu le 29 juin 2020

Accepté le 17 septembre 2020

† Cet article est dédié à la mémoire de notre cher maître, François Bompeka Lepira, décédé le 25 juin 2020

#### Introduction

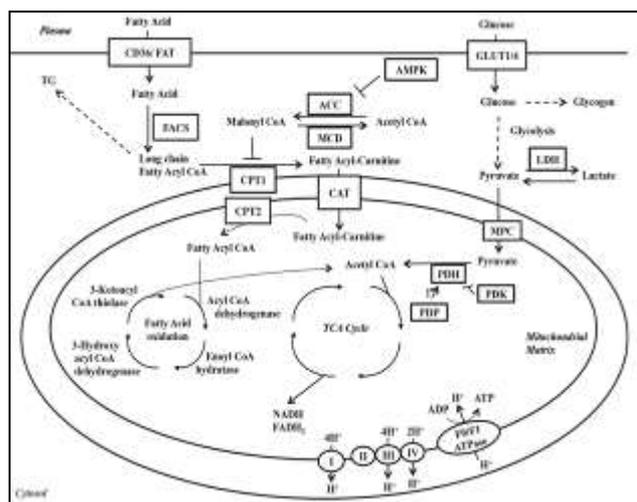
L'hypertrophie du ventricule gauche (HVG), le deuxième plus puissant facteur de risque cardiovasculaire après l'âge mérite un regard particulier dans la population noire africaine non seulement parce qu'elle est fortement associée à des événements cardiovasculaires majeurs (1-4) mais, aussi, à cause de sa prévalence de loin supérieure à celles rapportées dans les pays développés (5-7). Dans l'étude de Pewsner *et al.* (8), l'HVG diagnostiquée à l'électrocardiogramme variait de 23 à 41% en soins primaires et de 37 à 81% en soins secondaires. Chez les sujets congolais, l'HVG s'est avérée être la complication courante chez les hypertendus (9) et chez les patients diabétiques de type 2 avec maladie rénale chronique (10). Un cardiomyocyte hypertrophié est en déficit d'énergie. Il a été rapporté une régression fœtale de son métabolisme énergétique mitochondriale dans le but d'améliorer son efficacité (11-12). Bien que l'activité de plusieurs substrats métaboliques ait été étudiée, la précision des substrats comme cibles thérapeutiques demeure sujette à controverse.

La présente revue analyse et propose certaines protéines qui interviendraient directement ou indirectement dans le métabolisme énergétique et seraient de potentielles cibles thérapeutiques.

### Métabolisme énergétique du cardiomyocyte

Dans le métabolisme énergétique, mitochondrial de base d'un cardiomyocyte (figure 1), les substrats préférentiels d'énergie utilisés par le cœur sont les acides gras et hydrates de carbone (12). Cependant, les acides gras sont les substrats énergétiques principaux. Ils couvrent 70% des besoins énergétiques grâce à la beta oxydation. Tandis que l'oxydation des hydrates de carbone couvre les 30% restant (13).

La régulation de l'utilisation énergétique des acides gras en inhibant le processus de phosphorylation reconnue comme activatrice de l'acetyl-CoA (14-15).



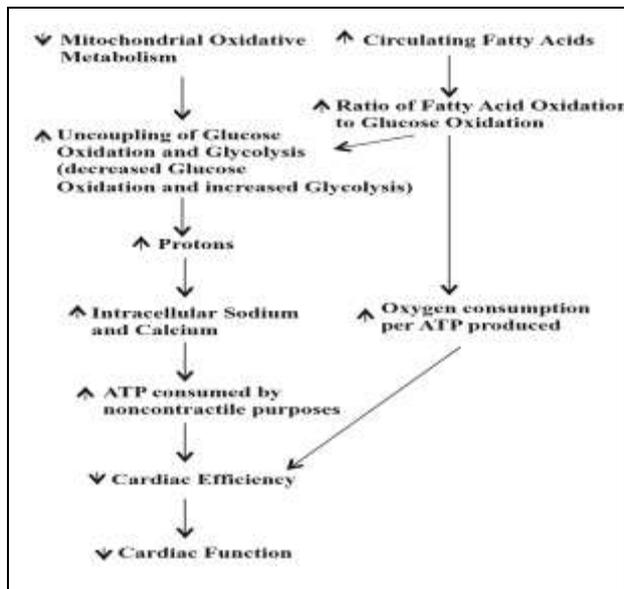
**Figure 1** (14). Vue globale de l'oxydation d'acide gras et de glucose dans le cœur. ACC, acetyl CoA carboxylase; AMPK, AMP- activated protein kinase; CPT, carnitine palmitoyl transferase; CAT, carnitine translocase ; FACS, fatty acyl CoA synthetase; FAT, fatty acid transporter; GLUT, glucose transporter ; LDH, lactate dehydrogenase; MCD, malonyl CoA decarboxylase; MPC, mitochondrial pyruvate carrier ; PDH, pyruvate dehydrogenase; PDK, pyruvate dehydrogenase kinase; PDP, pyruvate dehydrogenase phosphatase; TCA, tricarboxylic acid ; TG, triacylglycerol

Les acides gras fournissent la majorité des cofacteurs nécessaires pour la phosphorylation oxydative mitochondriale. En bref, au niveau du cardiomyocyte, l'acide gras est transformé en acyl coA par l'acyl coA synthase (FACS), puis entre dans la mitochondrie grâce à la carnitine

palmitoyl transferase (CPT) 1 et 2 et à la carnitine translocase (CAT). La beta oxydation oxyde l'acyl coA en acétyl coA qui entre dans le cycle de Krebs. Le cycle produit les équivalents réduits (NADH et FADH<sub>2</sub>) qui permettent la phosphorylation oxydative produisant l'adénosine triphosphate (ATP) via la chaîne respiratoire de la membrane mitochondriale. En parallèle, le glucose qui entre dans la cellule cardiaque via les transporteurs GLUT1 et GLUT4, est transformé en pyruvate par la glycolyse. Dans la mitochondrie, le pyruvate déshydrogénase (PDH) transforme le pyruvate en acétyl-CoA qui entre dans le cycle de Krebs pour produire de l'ATP. Les équilibres insuline/glycémie/GLUT4 contrôlent l'entrée du glucose dans la cellule. L'insuline contribue aussi à

### Shift métabolique : arguments et questionnements

Le métabolisme énergétique mitochondriale d'un cardiomyocyte hypertrophié est altéré (figure 2). Cette altération du métabolisme est soutenue par certaines hypothèses, notamment : le dysfonctionnement mitochondrial causé probablement par la diminution des facteurs de la biogenèse mitochondriale « peroxisome proliferator-activated receptor » PPAR $\gamma$ -coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ), facteurs respiratoires nucléaires (NRF1/2), facteur de transcription mitochondrial A (Tfam) (16-17). La production des espèces réactives oxygénées altérant l'ADN mitochondrial (18) est aussi incriminée dans cette altération métabolique. Ce dysfonctionnement entrainerait une diminution de la consommation de l'oxygène dans les mitochondries (17, 19-21) entrainant par la suite la diminution de l'efficacité cardiaque.



**Figure 2** (14). Diagramme montrant comment les altérations de l'oxydation des acides gras qui se produisent dans l'insuffisance cardiaque peuvent entraîner une altération de la fonction cardiaque

Dans le but d'améliorer cette efficacité cardiaque, par des mécanismes homéostatiques, le métabolisme oxydatif mitochondrial se réorganise autrement en régressant vers un métabolisme énergétique fœtal ; la glycolyse augmente (10, 12, 22). Des taux élevés de glycolyse et les taux bas d'oxydations de glucose peuvent avoir comme conséquence un découplage de la glycolyse de l'oxydation du glucose, avec comme conséquence la production des protons (12). Ces protons sont chassés hors de la cellule par l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Le  $\text{Na}^+$  ressort hors de la cellule par l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  et on aura une élévation du  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule. L'ATP est ensuite utilisée pour sortir le  $\text{Ca}^{2+}$  de la cellule. Il est ainsi réorienté hors de la fonction contractile diminuant de ce fait l'efficacité cardiaque. Différents travaux de recherche nous montrent qu'il y a un shift métabolique du cardiomyocyte. En effet, on observe une modification de l'utilisation de substrat énergétique : le métabolisme énergétique qui se fait normalement à 70% au dépend des acides gras est réorienté vers le métabolisme privilégié du glucose (23-24). Certaines études ont démontré de manière générale, la baisse d'utilisation des acides gras (25-28) et en particulier chez les chiens (10, 29-30) et les rats (31-34) voire la suppression de

l'utilisation des acides gras (35) ; d'autres études n'ont pas rapporté ce shift métabolique (36-39). Tandis que l'augmentation du dépôt de fluorodésoxyglucose (18F-FDG) et de l'oxydation du glucose cardiaque a été prouvée chez l'homme (27, 40-41) aussi dans les études de Young *et al.* (42) où seule l'oxydation du glucose était significativement augmentée, les expériences faites chez les chiens (10, 29-30) et avec les cœurs de rat (31-34) avaient aussi démontré l'augmentation de la capture du glucose. Cette observation paraît être en désaccord avec plusieurs études (35-37, 39) qui ont plutôt noté la diminution de l'oxydation du glucose.

Les mécanismes impliqués dans le shift métabolique ne sont pas encore totalement élucidés. Outre l'implication avérée de certaines protéines telles que le facteur de transcription « Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- $\alpha$ ) », l'adénosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), il convient d'évoquer aussi le rôle potentiel de sodium glucose transporter (SGLT-1) et de glucagon like peptide (GLP-1) dans le shift métabolique. Ce shift métabolique serait soutenu par la baisse d'activité de PPAR -  $\alpha$  qui serait à la base de la diminution de la transcription des gènes impliqués dans la capture et le métabolisme des acides gras. Cependant, les contradictions et le manque d'uniformité observés autour de la relation entre PPAR -  $\alpha$  et les gènes d'oxydation d'acides gras devront être levés. L'étude de Razeghi *et al.* (43) a conclu à une augmentation concomitante des gènes d'oxydation d'acides gras tandis que celle de Schupp *et al.* (44) a prouvé leur baisse.

L'influence de l'activité de l'AMPK (protéine qui joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme énergétique) sur la CPT-1 évaluée dans différentes études reste encore controversée. Les études de Kantor *et al.* (45) ont trouvé que l'activité de l'AMPK était inversement proportionnelle à celle de CPT-1. Par contre pour Tian *et al.* (46) l'activité de l'AMPK était directement proportionnelle à celle de la CPT-1. D'autres auteurs ont trouvé que

l'activité élevée de l'AMPK n'influençait pas celle de CPT-1 (47-48),

L'AMPK jouerait un rôle important dans la prévention de la lipotoxicité à laquelle serait exposé le cœur hypertrophié lors des mécanismes d'inhibition d'oxydation d'acides gras. Il est noté que l'AMPK, d'une part, favorise la captation des acides gras en augmentant l'activité de la CPT-1, d'autre part, dans un cardiomyocyte hypertrophié, il favorise l'absorption du glucose en stimulant la translocation de GLUT4 et augmente la glycolyse en activant la phosphofructokinase (49). Cette observation ne corrobore pas parfaitement les résultats des études qui ont montré que le métabolisme énergétique fœtal installé dans un cardiomyocyte hypertrophié consiste en une élévation de l'activité de GLUT1 et diminution de GLUT4 (46, 50-51).

Outre le cas de l'insuline, qui a déjà été évoqué par Hossein *et al.* (52) comme facteur extracardiaque qui influencerait l'activité métabolique de GLUT4 au cours du shift, il y a lieu d'en rechercher d'autres.

Les récepteurs de Glucagon like peptide 1 (GLP-1), hormone produite par les cellules L de l'iléon et du colon, ont été trouvés au niveau du cœur (53-54). Le GLP-1 agirait dans le sens d'augmenter l'activité de GLUT1 grâce à un Mécanisme médié par la MAP kinase p38 et dépendant du Monoxyde d'azote (55) et du GLUT4 (56). Ce dernier par un mécanisme dépendant de phosphoinositide 3-kinase (PI3-K). L'action de GLP-1 sur le GLUT1 et GLUT4 lors d'un remodelage métabolique probable dans un cœur hypertrophié devra être bien étudiée, car la GLP-1 semble avoir des effets cardioprotecteurs (57).

Le rôle potentiel du cotransporteur sodium glucose (SGLT) devra être démontré. En effet, le SGLT a été impliqué dans la glucotoxicité lors de l'exposition à l'hyperglycémie (58) par activation de NADPH-oxydase et, particulièrement, de l'isoforme NADPH-oxidase 2 (NOX2). La contribution de l'isoforme SGLT1, exprimée au niveau du cœur humain, des rats et des souris dans un cœur hypertrophié, n'est pas encore connue. Tout en ayant à l'esprit

que le cardiomyocyte hypertrophié augmente son affinité préférentiellement pour le glucose (10, 29-34) essaie de lutter contre le déséquilibre ionique résultant de la surproduction des protons justifiée par une glycolyse élevée et une faible oxydation du glucose (12). Cette recherche de l'équilibre ionique implique le passage de l'ion sodium dans les deux sens à travers la membrane plasmique du cardiomyocyte (14). Le rôle probable de SGLT1 lors du remodelage métabolique dans un cœur hypertrophié devra être exploré.

Le shift métabolique probable du cardiomyocyte aurait-il eu recours à d'autres sources de production du glucose (néoglucogénèse) pour améliorer son efficacité ?

Certaines études montrent que l'AMPK hépatique, stimulée par l'adiponectine, réprime l'expression des gènes impliqués dans la néoglucogénèse (59-61). Le Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)-1 $\alpha$ , dont l'activité est élevée dans l'hypertrophie cardiaque (62), est un co-activateur essentiel à la transcription des gènes codant pour le glucose-6 phosphatase (G6 Pase) et la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK). Ce qui insinue que le G6Pase et le PEPCK, deux enzymes impliquées dans la néoglucogénèse, seraient plus exprimées dans l'hypertrophie cardiaque suggérant ainsi une sollicitation accrue dans le remodelage métabolique d'un cœur hypertrophié. La néoglucogénèse, voie métabolique qui consomme de l'énergie, est inhibée par l'AMPK (63). Les prochaines études devront prouver l'augmentation de la néoglucogénèse comme source énergétique compensatoire du shift métabolique, dans le but de restaurer l'efficacité cardiaque.

Bien que le shift métabolique ne couvre pas totalement l'exigence énergétique nécessaire à l'efficacité cardiaque (29,40), néanmoins, il retarde la détérioration du cœur hypertrophié et insuffisant. La compréhension entière des mécanismes sous-tendant la réorganisation du métabolisme du glucose dans un cœur hypertrophié et insuffisant est une exigence en vue de l'instauration d'une thérapeutique qui

pourrait combler totalement et à long terme la déficience énergétique observée dans ce cas.

En thérapeutique, dans le but d'améliorer l'efficacité cardiaque, la littérature suggère d'agir, soit indirectement en inhibant l'oxydation d'acides gras, soit en stimulant directement l'oxydation du glucose. L'ATP issue de l'oxydation du glucose est orientée vers la fonction contractile (64-67) et l'ATP, fournie par la glycolyse, est préférentiellement utilisée par les pompes. Ainsi, pour améliorer l'efficacité cardiaque, la surexpression du GLUT1 avait pu atténuer le développement de l'insuffisance cardiaque chez les souris (68) tandis que l'inhibition de l'oxydation d'acides gras aurait exposé le cœur malade à la stimulation des PPAR- $\alpha$  par augmentation de la concentration d'acides gras en amont (69-70) avec comme conséquence, une lipotoxicité. D'où l'impérieuse nécessité de bien comprendre le rôle des différents substrats qui interviennent à différents niveaux du métabolisme du glucose afin de mieux localiser l'action et la cible thérapeutique. Pour discuter aisément du shift métabolique, il est utile de connaître à quel moment de l'évolution de l'hypertrophie du cardiomyocyte a lieu ce changement métabolique. Cette question, non encore entièrement élucidée, reste d'actualité. Néanmoins, les travaux d'Akki *et al.* (35) ont suggéré que le changement métabolique a lieu depuis le stade précoce de l'hypertrophie et la capacité glycolytique augmente avec l'évolution de l'hypertrophie (22). La conclusion de ces derniers travaux s'oppose à celle qui trouve que des changements de métabolisme de substrat se limitent à une insuffisance cardiaque congestive plus sévère (71).

## Conclusion

De nos jours, les différents mécanismes du shift métabolique d'un cœur hypertrophié ne sont pas complètement élucidés. La présente revue a passé en revue les mécanismes qui sous-tendent ce remodelage métabolique afin d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles. Cette identification ouvrira la voie à l'élaboration d'une thérapeutique plus efficace des cardiomyopathies hypertrophiques.

### Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent qu'il n'y a pas de conflit d'intérêt

### Contribution des auteurs

Le premier auteur a conçu la revue. Tous les auteurs ont participé à la rédaction de l'article et ont approuvé la version définitive du manuscrit.

### Remerciements

Les auteurs remercient le Professeur Dr Kathleen Mc Entee, Directrice du Laboratoire de Physiologie et de Pharmacologie de l'Université Libre de Bruxelles pour avoir facilité notre séjour de stage.

## Références

1. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB and Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined Left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1561–1566.
2. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Patel DA, Verma A and Ventura HO. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; **52** (2): 153–167.
3. Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, Madotto F, Arenare F, Quarti-Trevano F *et al.* Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of office blood pressure values. *J Hypertens* 2009; **27** (12): 2458–2564.
4. Ruilope LM and Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008; **21**(5): 500–508.
5. Devereux RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation* 1990; **81**: 1114-1116.
6. Savage DD, Drayer JI, Henry WL, Mathews Jr EC, Ware JH, Gardin JM *et al.* Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 1979; **59**: 623-626.

7. Franz IW, Ketelhut R, Behr U and Tönnesmann U *et al.* Long term studies in regression of leftventricular hypertrophy. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1991; **17** (Suppl. II); 87-93.
8. Pewsner D, Jüni P, Egger M, Battaglia M, Sundström J and Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007; **335** (7622):711.
9. Lepira FB, Kayembe PK, M'Buyamba-Kabangu JR and Nseka MN. Clinical correlates of left ventricular hypertrophy in black patients with arterial hypertension: cardiovascular topics. *Cardiovascular Journal of South Africa* 2006; **17** : 7-11.
10. Bayauli MP, Lepira FB, Kayembe PK and M'buyamba-Kabangu JR. Left ventricular hypertrophy and geometry in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: an echocardiographic study. *Cardiovascular Journal of Africa* 2012; **23** (2): 73-77.
11. Lei B, Lionetti V, Young ME, Chandler MP, d'Agostino C, Kang E *et al.* Paradoxical down regulation of the glucose oxidation pathway despite enhanced flux in severe heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2004; **36**: 567–576.
12. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010; **90** : 207–258.
13. van Bilsen M, van Nieuwenhoven FA, and van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovascular Research* 2009; **81**: 420–428 doi:10.1093/cvr/cvn282
14. Fillmore N, Mori J and Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *British Journal of Pharmacology* 2014; **171** : 2080–2090.
15. Grynberg A. Modifications du métabolisme énergétique cardiaque chez le diabétique. *Diabetes Metab* 2001; **27**: 4S12-4S19.
16. Javadov S, Purdham DM, Zeidan A, Karmazyn M. NHE-1 inhibition improves cardiac mitochondrial function through regulation of mitochondrial biogenesis during postinfarction remodeling. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 2006; **291**: H1722–H1730.
17. Garnier A, Fortin D, Delomenie C, Momken I, Veksler V and Ventura-Clapier R. Depressed mitochondrial transcription factors and oxidative capacity in rat failing cardiac and skeletal muscles. *J Physiol* 2003; **551**: 491–501.
18. Nojiri H, Shimizu T, Funakoshi M, Yamaguchi O, Zhou H, Kawakami S *et al.* Oxidative stress causes heart failure with impaired mitochondrial respiration. *J Biol Chem* 2006; **281**: 33789–33801.
19. Sanbe A, Tanonaka K, Kobayasi R, Takeo S. Effects of long-term therapy with ACE inhibitors, captopril, enalapril and trandolapril, on myocardial energy metabolism in rats with heart failure following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995 ; **27**: 2209–2222.
20. Javadov S, Huang C, Kirshenbaum L, Karmazyn M. NHE-1 inhibition improves impaired mitochondrial permeability transition and respiratory function during post infarction remodelling in the rat. *J Mol Cell Cardiol* 2005; **38**: 135–143.
21. Rosca MG, Vazquez EJ, Kerner J, Parland W, Chandler MP, Stanley W *et al.* Cardiac mitochondria in failure: decrease in respirasomes and oxidative phosphorylation. *Cardiovasc Res* 2008; **80**: 30–39.
22. Degens H, de Brouwer K, GildeA, Lindhout M, Willemsen P, Janssen B *et al.* Cardiac fatty acid metabolism is preserved in the compensated hypertrophic rat heart. *Basic Res Cardiol* 2006; **101**: 17–26.
23. Ventura-Clapier R, Garnier A and Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *J Physiol* 2004; **555**: 1–13.
24. Stanley WC, Recchia FA and Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; **85**: 1093–1129.
25. Sochor H, Schelbert HR, Schwaiger M, Henze E and Phelps ME. Studies of fatty acid metabolism with positron emission tomography in patients with cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 1986; **12**: S66–S69.
26. Tadamura E, Kudoh T, Hattori N, Inubushi M, Magata Y, Konishi J *et al.* Impairment of BMIPP uptake precedes abnormalities in oxygen and glucose metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1998; **39**: 390–396.
27. Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P, de las Fuentes L, Rogers JG, Kelly DP *et al.* Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 271–277.
28. de las Fuentes L, Herrero P, Peterson LR, Kelly DP, Gropler RJ, Davila-Roman VG. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2003; **41**: 83–87.
29. Recchia FA, McConnell PI, Bernstein RD, Vogel TR, Xu X, Hintze TH. Reduced nitric oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of pacing-induced heart failure in the conscious dog. *Circ Res* 1998; **83**: 969–979.
30. Osorio JC, Stanley WC, Linke A, Castellari M, Diep QN, Panchal AR *et al.* Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor-alpha in

- pacings-induced heart failure. *Circulation* 2002; **106**: 606–612.
31. Allard MF, Schonekess BO, Henning SL, English DR and Lopaschuk GD. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts. *Am J Physiol* 1994; **267**: H742–H750.
  32. El Alaoui-Talibi Z, Landormy S, Loireau A and Moravec J. Fatty acid oxidation and mechanical performance of volume-overloaded rat hearts. *Am J Physiol* 1992; **262**: H1068–H1074.
  33. Christe ME and Rodgers RL. Altered glucose and fatty acid oxidation in hearts of the spontaneously hypertensive rat. *J Mol Cell Cardiol* 1994; **26**: 1371–1375.
  34. El Alaoui-Talibi Z, Guendouz A, Moravec M and Moravec J. Control of oxidative metabolism in volume-overloaded rat hearts: effect of propionyl-L-carnitine. *Am J Physiol* 1997; **72**: H1615–H1624.
  35. Akki A, Smith K and Seymour AM. Compensated cardiac hypertrophy is characterised by a decline in palmitate oxidation. *Mol Cell Biochem* 2008; **311**: 215–224.
  36. Grover-McKay M, Schwaiger M, Krivokapich J, Perloff JK, Phelps ME and Schelbert HR. Regional myocardial blood flow and metabolism at rest in mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 317–324.
  37. Paolisso G, Gambardella A, Galzerano D, D'Amore A, Rubino P, Verza M *et al.* Total-body and myocardial substrate oxidation in congestive heart failure. *Metabolism* 1994; **43**: 174–179.
  38. Lommi J, Kupari M and Yki-Jarvinen H. Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998; **81**: 45–50.
  39. Taylor M, Wallhaus TR, Degrado TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ *et al.* An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [18F] fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and. *J Nucl Med* 2001; **42**: 55–62.
  40. Neglia D, De Caterina A, Marraccini P, Natali A, Ciardetti M, Vecoli C *et al.* Impaired myocardial metabolic reserve and substrate selection flexibility during stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 2007; **293**: H3270–H3278.
  41. Uehara T, Ishida Y, Hayashida K, Shimonagata T, Miyake Y, Sago M *et al.* Myocardial glucose metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assessment by F-18-FDG PET study. *Ann Nucl Med* 1998; **12**: 95–103.
  42. Young ME, Laws FA, Goodwin GW and Taegtmeier H. Reactivation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is associated with contractile dysfunction in hypertrophied rat heart. *J Biol Chem* 2001; **276**: 44390–44395.
  43. Razeghi P, Young ME, Ying J, Depre C, Uray IP, Kolesar J *et al.* Downregulation of metabolic gene expression in failing human heart before and after mechanical unloading. *Cardiology* 2002; **97**: 203–209.
  44. Schupp M, Kintscher U, Fielitz J, Thomas J, Pregla R, Hetzer R *et al.* Cardiac PPAR[alpha] expression in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2006; **8**: 290–294.
  45. Kantor PF, Robertson MA, Coe JY and Lopaschuk GD. Volume overload hypertrophy of the newborn heart slows the maturation of enzymes involved in the regulation of fatty acid metabolism. *J Am CollCardiol* 1999; **33**: 1724–1734.
  46. Tian R, Musi N, D'Agostino J, Hirshman MF and Goodyear LJ. Increased adenosine monophosphate-activated protein kinase activity in rat hearts with pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 2001; **104**: 1664–1669.
  47. Chess DJ, Lei B, Hoit BD, Azimzadeh AM, Stanley WC. Deleterious effects of sugar and protective effects of starch on cardiac remodeling, contractile dysfunction, and mortality in response to pressure overload. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 2007; **293**: H1853–H1860.
  48. Lei B, Chess DJ, Keung W, O'Shea KM, Lopaschuk GD, Stanley WC. Transient activation of P38 MAP kinase and up-regulation of Pim-1 kinase in cardiac hypertrophy despite no activation of AMPK. *J Mol Cell Cardiol* 2008; **45**: 404–410.
  49. Marsin AS, Bertrand L, Rider MH, Deprez J, Beauloye C, Vincent MF *et al.* Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. *Curr Biol* 2000; **10**: 1247–1255.
  50. Lavrentyev EN, He D, and Cook GA. Expression of genes participating in regulation of fatty acid and glucose utilization and energy metabolism in developing rat hearts. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol* 2004; **287**(5): H2035–H2042.
  51. Studelska DR, Campbell C, Pang S, Rodnick KJ and James DE. Developmental expression of insulin-regulatable glucose transporter GLUT-4. *Am. J. Physiol* 1992; **263** (1 Pt 1), E102–E106.
  52. Ardehali H, Sabbah HN, Burke MA, Sarma S, Liu PP, Cleland JGF *et al.* Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies. *European Journal of Heart Failure* 2012; **14**: 120–122.
  53. Campos RV, Lee YC and Drucker DJ. Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagonlike peptide-1 in the mouse. *Endocrinology* 1994; **134**: 2156–2164.
  54. Bullock BP, Heller RS and Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid

- encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996; **137**: 2968–2978.
55. Bhashyam S, Fields AV, Patterson B, Testani JM, Chen L, Shen YT *et al.* Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via pp38 alpha MAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010; **3**: 512–521.
  56. Green CJ, Henriksen TI, Pedersen BK and Solomon TPJ. Glucagon Like Peptide-1-Induced Glucose Metabolism in Differentiated Human Muscle Satellite Cells Is Attenuated by Hyperglycemia. *PLoS one* 2012; **7**(8): e44284. Doi: 10.1371/journal.pone.0044284.
  57. Holst, JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007; **87**: 1409-1439.
  58. Steenbergen AV, Balteau M, Vanoverschelde J, Hue L, Hirman S, Bertrand L *et al.* PO<sub>2</sub> Contribution des transporteurs au glucose de type SGLT dans la détection de l'hyperglycémie par le cardiomyocyte. *Diabète et metabolism* 2014 ; **40**: Supplement 1, A21.
  59. Foretz M, Ancellin N, Andreelli F, Saintillan Y, Grondin P, Kahn A *et al.* Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes* 2005; **54**: 1331-1339.
  60. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; **8**: 1288-1295.
  61. Bergeron R, Previs SF, Cline GW, Perret P, Raymond RR, Young LW *et al.* Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-betaD-ribofuranoside infusion on in vivo glucose and lipid metabolism in lean and obese Zucker rats. *Diabetes* 2001; **50**: 1076-1082.
  62. Zong H, Ren JM, Young LH, Pypaert M, Mu J, Birnbaum JM *et al.* AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 15983-1587.
  63. Daval M, Ferré P et Foufelle F. L'AMPK : une enzyme au cœur de l'homéostasie énergétique. *Journal de la Société de Biologie* 2006; **200**(1): 99-105.
  64. Xu KY, Zweier JL and Becker LC. Functional coupling between glycolysis and sarcoplasmic reticulum calcium transport. *CircRes* 1995; **77**: 88–97.
  65. Zima AV, Kockskamper J and Blatter LA. Cytosolic energy reserves determine the effect of glycolytic sugar phosphates on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release in cat ventricular myocytes. *J Physiol* 2006; **577**: 281–293.
  66. Aromolaran AS, Zima AV, Blatter LA. Role of glycolytically generated ATP for CaMKII-mediated regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling in bovine vascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; **293**: C106–C118.
  67. Dhar-Chowdhury P, Malester B, Rajacic P and Coetzee W. The regulation of ion channels and transporters by glycolytically derived ATP. *Cell Mol Life Sci* 2007; **64**: 3069–3083.
  68. Liao R, Jain M, Cui L, D'Agostino J, Aiello F, Luptak I *et al.* Cardiac-specific overexpression of GLUT1 prevents the development of heart failure attributable to pressure overload in mice. *Circulation* 2002; **106**: 2125–2131.
  69. Lionetti V, Linke A, Chandler MP, Young ME, Penn MS, Gupte S *et al.* Carnitine palmitoyl transferase-I inhibition prevents ventricular remodeling and delays decompensation in pacing-induced heart failure. *Cardiovasc Res* 2005; **66**: 454–461.
  70. Rupp H, Zarain-Herzberg A and Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. *Herz* 2002; **27**: 621–636.
  71. Chandler MP, Kerner J, Huang H, Vazquez E, Reszko A, Martini WZ *et al.* Moderate severity heart failure does not involve a down regulation of myocardial fatty acid oxidation. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 2004; **287**: H1538–H1543.