

Université de Montréal

**Sélection des substrats lors de l'exercice prolongé avec ingestion de glucides :  
études par traçage au  $^{13}\text{C}$**

par  
Jonathan Tremblay

Département de kinésiologie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)  
en sciences de l'activité physique

Septembre, 2009

© Jonathan Tremblay, 2009.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

**Sélection des substrats lors de l'exercice prolongé avec ingestion de glucides :  
études par traçage au  $^{13}\text{C}$**

présentée par:

Jonathan Tremblay

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Daniel Curnier,	président-rapporteur
François Péronnet,	directeur de recherche
Denis Massicotte,	codirecteur
Jean-Marc Lavoie,	membre du jury
Angelo Tremblay,	examineur externe
Louise Béliveau,	doyenne de la FES

Thèse acceptée le: 17 décembre 2009

## RÉSUMÉ

Les principaux substrats oxydés à l'exercice, soit les glucides, les lipides et les protéines ne contribuent pas tous au même niveau à la fourniture d'énergie lors de l'effort prolongé. De plus, le glucose peut provenir de différentes sources endogènes (muscle, foie) et exogènes. Plusieurs facteurs peuvent influencer leur contribution respective incluant : la masse musculaire impliquée et l'entraînement préalable, le sexe, l'état nutritionnel et les conditions environnementales. L'utilisation d'isotopes stables, tels que le carbone 13 ( $^{13}\text{C}$ ), combinée à la calorimétrie indirecte respiratoire corrigée pour l'excrétion d'urée dans l'urine et la sueur, permet de différencier les substrats endogènes et exogènes et d'évaluer la contribution de leur oxydation à la fourniture d'énergie.

Ces méthodes d'investigation permettant d'apprécier la sélection des substrats lors de l'exercice prolongé avec ingestion de glucose ont permis d'effectuer les comparaisons qui ont fait l'objet des trois études de cette thèse. Dans la première étude, la sélection des substrats au cours d'un effort prolongé effectué avec les membres inférieurs ou les membres supérieurs a été comparée avec et sans ingestion de glucose. Une différence modeste fut observée entre la sélection des substrats selon le mode d'exercice avec l'ingestion d'eau, celle-ci favorisant légèrement l'oxydation des glucides lors de l'effort avec les membres supérieurs. La quantité de glucose exogène oxydée était plus faible lors de l'exercice avec les membres supérieurs qu'avec les membres inférieurs, mais sa contribution plus importante, conséquence d'une dépense énergétique plus faible.

Dans la deuxième étude, on a comparé la sélection des substrats chez des sujets masculins et féminins et les effets d'une alimentation enrichie en glucides ou de l'ingestion de glucose, au cours d'un exercice prolongé d'une durée de deux heures. On reconnaît généralement que, pour une même puissance relative, les femmes utilisent moins de glucides et davantage de lipides que les hommes. Les effets séparés d'une alimentation riche

en glucides ou de l'ingestion de glucose pendant l'exercice sur la sélection des substrats furent pourtant similaires chez les deux sexes. L'effet combiné des deux procédures de supplémentation est toutefois plus important chez la femme que chez l'homme, soutenant l'hypothèse qu'un léger déficit en glucides soit présent chez les femmes.

Dans la troisième étude, l'oxydation des substrats et particulièrement celle d'amidon exogène au cours d'une marche prolongée à une faible puissance de travail a été décrite. Les individus qui pratiquent des activités physiques prolongées à des intensités faibles (< 40 %VO<sub>2</sub>max) sont encouragés à ingérer des glucides et de l'eau pendant l'effort, mais la contribution de leur oxydation à la fourniture d'énergie est relativement peu connue. Nous avons montré que, contrairement aux observations précédemment effectuées à jeun sans ingestion de glucides pendant l'effort, les glucides (incluant de source exogène) peuvent fournir une très grande partie de l'énergie lorsqu'ils sont ingérés à des intervalles réguliers au cours de l'exercice prolongé.

Dans l'ensemble, les résultats des études expérimentales présentées dans cette thèse montrent que les glucides ingérés peuvent fournir une grande proportion de l'énergie pendant l'exercice prolongé. Toutefois, le mode d'exercice, le sexe et la puissance de travail mènent à des variations qui sont en grande partie liées à une dépense énergétique variable selon les conditions et les groupes d'individus ayant des caractéristiques différentes.

**Mots clés: calorimétrie indirecte respiratoire, sexe, mode d'exercice, marche.**

## ABSTRACT

The main substrates oxidized during prolonged exercise, whether carbohydrates, fats or proteins, do not contribute equally to the energy supply. In addition, glucose can originate from different endogenous (muscle, liver) and exogenous sources. Many factors can affect their respective contribution including: active muscle mass, training, sex, nutritional state and environmental conditions. The use of stable isotopes, such as carbon 13 ( $^{13}\text{C}$ ), combined with indirect respiratory calorimetry corrected for urea excretion in urine and sweat, allows the differentiation of endogenous and exogenous substrates and the estimation of their contribution to the energy yield.

These methods, allowing the measurement of fuel selection during prolonged exercise with glucose ingestion, enabled the comparisons found in the three experimental studies part of this thesis. In the first study, fuel selection was compared during prolonged upper- and lower-body exercise with or without glucose ingestion. The difference in fuel selection between upper- and lower-body exercise when water was ingested was modest with a slightly higher reliance on carbohydrate oxidation during upper-body exercise. The amount of exogenous glucose oxidized was lower but its contribution to the energy yield was higher during upper-body exercise due to the lower energy expenditure.

In the second study of the thesis, the effects on fuel selection in women and men of a diet rich in carbohydrate and glucose ingestion during prolonged exercise were compared. It is generally recognized that for a given relative workload, women rely less on carbohydrates and more on fat than men. The separate effects of a diet rich in carbohydrates or glucose ingestion during exercise on fuel selection were indeed similar in men and women. However, the combined effects of both procedures were larger in women than in men, providing a support to the suggestion that a small carbohydrate deficit could be present in women.

In the third study, substrate oxidation and particularly that of exogenous starch during prolonged walking at a low workload was described. Subjects engaged in prolonged exercise at low workload ( $<40\% \text{VO}_2\text{max}$ ) are encouraged to ingest carbohydrate along with water before and during exercise but there is currently few data on the contribution of ingested carbohydrate to the energy yield in this situation. In contrast to what is observed in fasted subjects without carbohydrate ingestion during exercise, we have shown that carbohydrate (including exogenous starch) can supply a very large proportion of the energy yield when ingested before and at regular interval during prolonged exercise.

Taken together, the results of the experimental studies show that ingested carbohydrates can supply a large fraction of the energy yield during prolonged exercise. However, the exercise mode, sex and the workload sustained has shown some differences that are mostly due to variations in energy expenditure between experimental conditions or groups of individuals with different characteristics.

**Keywords: indirect respiratory calorimetry, sex, exercise mode, walking.**

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> . . . . .	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> . . . . .	<b>vi</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> . . . . .	<b>viii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> . . . . .	<b>xii</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> . . . . .	<b>xv</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> . . . . .	<b>xxvii</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> . . . . .	<b>xxviii</b>
<b>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION</b> . . . . .	<b>1</b>
1.1 Présentation des études expérimentales . . . . .	1
1.1.1 Contribution de l'oxydation du glucose exogène : différences entre le pédalage avec les membres supérieurs ou inférieurs . . .	1
1.1.2 Contribution de l'oxydation du glucose exogène : différences entre les sexes . . . . .	3
1.1.3 Contribution de l'oxydation d'amidon exogène : marche prolon- gée de 5 heures . . . . .	4
1.2 Présentation de la revue de la littérature . . . . .	6
<b>CHAPITRE 2 : OXYDATION DES SUBSTRATS LORS DE L'EXERCICE                 PROLONGÉ</b> . . . . .	<b>8</b>
2.1 Sélection des substrats endo- et exogènes . . . . .	8
2.1.1 Substrats endogènes . . . . .	8

2.1.2	Substrats exogènes . . . . .	12
2.1.3	Précautions et hypothèses pour le traçage des substrats exogènes	14
2.2	Premières études de l'oxydation de substrats exogènes (1973-1981) . . .	17
2.2.1	Étude de Costill et al. (1973) . . . . .	17
2.2.2	Étude de Van Handel et al. (1980) . . . . .	21
2.2.3	Étude de Bénadé et al. (1973) . . . . .	22
2.2.4	Développement du traçage au $^{13}\text{C}$ . . . . .	24
2.2.5	Études de Pirnay et al. (1977) . . . . .	31
2.3	Vue d'ensemble des études . . . . .	35
<b>CHAPITRE 3 : ÉTUDES MÉTHODOLOGIQUES . . . . .</b>		<b>40</b>
3.1	Variation du bruit de fond du $^{13}\text{C}$ . . . . .	40
3.1.1	Méthode à deux niveaux d'enrichissement des substrats exogènes	41
3.1.2	Méthode à très fort enrichissement des substrats exogènes . . . .	43
3.2	Le « spiking » . . . . .	44
3.3	$^{13}\text{C}$ vs $^{14}\text{C}$ . . . . .	45
3.3.1	Étude de Moseley et al. (2005) . . . . .	46
3.4	Oxydation respective de plusieurs substrats exogènes . . . . .	49
3.4.1	Études utilisant le $^{13}\text{C}$ et le $^{14}\text{C}$ de manière simultanée . . . . .	49
3.4.2	Méthode de Péronnet et al. (1993) . . . . .	50
3.5	Analyse à haute résolution temporelle de l'oxydation du glucose exogène	53
3.5.1	Étude de Röcker et al. (1996) . . . . .	53
3.6	U- $^{13}\text{C}$ vs 1,2- $^{13}\text{C}$ . . . . .	56
3.6.1	Étude de Ruzzin et al. (2003) . . . . .	56
<b>CHAPITRE 4 : OXYDATION DE GLUCOSE, MALTOSE ET AMIDON</b>		
<b>EXOGENES . . . . .</b>		<b>60</b>



4.1	Considérations générales . . . . .	60
4.2	Effet de la dose de glucose ingérée . . . . .	63
4.3	Effet de la puissance de travail . . . . .	71
4.4	Contribution de l'oxydation du glucose à la fourniture d'énergie . . . . .	76

**CHAPITRE 5 : FACTEURS POUVANT INFLUENCER L'OXYDATION DES  
GLUCIDES EXOGÈNES . . . . . 86**

5.1	La vidange gastrique . . . . .	86
5.1.1	Effet de l'exercice et des propriétés de la solution ingérée . . . . .	87
5.1.2	Effet de la métoclopramide . . . . .	91
5.1.3	Étude de Rehrer et al. (1992) . . . . .	91
5.1.4	Étude de Moodley et al. (1992) . . . . .	92
5.2	La motilité gastrique et intestinale . . . . .	94
5.3	L'absorption intestinale . . . . .	95
5.3.1	Effets de l'ingestion simultanée de différents glucides . . . . .	97
5.3.2	Oxydation exogène d'un mélange de glucides . . . . .	100
5.3.3	Études par infusion intraveineuse de glucose . . . . .	101

**CHAPITRE 6 : EFFET DE L'INGESTION DE GLUCOSE SUR LA SÉ-  
LECTION DES SUBSTRATS ENDOGÈNES . . . . . 106**

6.1	Oxydation des glucides de sources endogènes . . . . .	106
6.1.1	Glycogène musculaire . . . . .	106
6.1.2	Glucose provenant du foie . . . . .	111
6.2	Oxydation des lipides . . . . .	116
6.3	Oxydation des protéines . . . . .	118

**CHAPITRE 7 : ÉTUDES EXPÉRIMENTALES . . . . . 124**

7.1	Fuel selection during prolonged arm and leg exercise with $^{13}\text{C}$ -glucose ingestion . . . . .	124
7.2	Carbohydrate supplementation and sex differences in fuel selection during exercise . . . . .	148
7.3	Fuel selection during a 5-hour walk with ingestion of $^{13}\text{C}$ -starch . . . . .	176
<b>CHAPTER 8: DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION . . . . .</b>		<b>200</b>
8.1	Ingestion et oxydation de substrats exogènes : comparaisons intergroupes	200
8.1.1	Comparaison de différents modes d'exercice . . . . .	201
8.1.2	Comparaison entre les sexes . . . . .	204
8.2	Relation allométrique . . . . .	208
8.3	Conclusion . . . . .	211
<b>BIBLIOGRAPHIE . . . . .</b>		<b>215</b>

## LISTE DES TABLEAUX

2.I	Isotopes du carbone. Adaptée de Lide (2001). . . . .	15
2.II	Tiré de (Van Handel et al., 1980). Contribution du $^{14}\text{C}$ -glucose ingéré à la fourniture du glucose circulant. . . . .	23
2.III	Production de $\text{CO}_2$ à la bouche, $\delta^{13}\text{CO}_2$ expiré (en comparaison au standard NBS 21) et oxydation de glucose exogène à la suite de l'ingestion de 100 g de glucose. Adaptée de Mosora et al. (1976). . . . .	29
3.I	Tirée de (Péronnet et al., 1990). Production de $\text{CO}_2$ à la bouche ( $\dot{V}\text{CO}_2$ ), rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ du $\text{CO}_2$ expiré et oxydation de glucose exogène pour les quatre sujets ainsi que la moyenne. Prendre note que, de manière erronée (Péronnet et al., 1991), le rapport $^{13}\text{C}/\text{C}$ dans la table est plutôt un rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ et qu'il devrait être exprimé en pourcentage (%) plutôt qu'en pour mille (‰). . . . .	42
4.I	Tiré de Wallis et al. (2007). Quotient d'échange gazeux respiratoire et taux d'oxydation moyen chez huit femmes pendant les dernières 30 min d'une période de 120 min d'exercice sur ergocycle à 60% $\text{VO}_2\text{max}$ . Elles devaient ingérer soit de l'eau (WAT) ou des solutions contenant des quantités faible (LOW, 0.5 g/min), modérée (MOD, 1.0 g/min) et élevée (HIGH, 1.5 g/min) de glucose enrichi en $^{13}\text{C}$ à chaque 15 min. . . . .	62

4.II	Tiré de Péronnet et al. (2009). Oxydation des protéines, lipides et glucides (totaux, exogènes, endogènes, du plasma, du muscle et du foie) pendant les dernières 90 min d'une période de 120 min de marche à 3.7 km/h sur tapis roulant, avant et après une expédition de 20 jours en ski (415 km). Les oxydations sont rapportées en g de substrat oxydé pendant le période d'exercice ainsi qu'en pourcentage de contribution à la fourniture d'énergie totale. Lors de la marche sur tapis roulant, les sujets portaient un harnais relié à une charge de 3.5 kg et utilisaient des bâtons de marche, de sorte à obtenir une dépense énergétique similaire à celle estimée pendant l'expédition. . . . .	64
4.III	Études décrivant l'oxydation du glucose exogène en relation avec la dose ingérée. . . . .	68
7.I	Power output, gas exchanges and urea excretion in response to 120 min of leg and arm exercise with and without ingestion of glucose (mean $\pm$ SEM); significantly different than leg exercise (*), water ingestion ( $\dagger$ ) and the previous time interval ( $\ddagger$ ). . . . .	132
7.II	Substrate oxidation in response to 120 min of leg and arm exercise with and without ingestion of glucose (mean $\pm$ SEM); significantly different than leg exercise (*), water ingestion ( $\dagger$ ) and the previous time interval ( $\ddagger$ ). . . . .	134
7.III	Subjects characteristics (mean $\pm$ SEM, n = 6); *significantly different than W-OC and W+OC ( $p < 0.05$ ). . . . .	158
7.IV	Respiratory gas exchanges and urea excretion over the exercise period (mean $\pm$ SEM); significantly main effects of diet or glucose ingestion (*), different than W-OC and W+OC (main effet of group, $\dagger$ ) and group $\times$ ingestion interaction ( $\ddagger$ ). . . . .	158

7.V	Average plasma glucose, FFA and insulin concentrations over the last hour of exercise (mean $\pm$ SEM); significantly main effects of diet or glucose ingestion (*), different than W-OC and W+OC (main effect of group, †) and group $\times$ ingestion interaction ( $\ddagger$ ). . . . .	162
7.VI	Gas exchanges, substrate oxidation and energy expenditure during the exercise period. Data presented as means $\pm$ SEM. Values identified are significantly different than from the first hour only (*) or than from the previous time point ( $\ddagger$ ). . . . .	187
7.VII	Plasma glucose, lactate, free fatty acid and insulin concentrations at rest and during the exercise period. Data presented as means $\pm$ SEM. Values identified are significantly different than pre-exercise values (*) or than at any other time point ( $\ddagger$ ). . . . .	189

## LISTE DES FIGURES

2.1	Expérience de Fick et Wislicenus (1866). Page numérisée du livre de Kleiber (1975). . . . .	10
2.2	Tirée de (Rennie et al., 2006). Contribution des protéines à la fourniture d'énergie selon l'intensité de l'exercice. . . . .	11
2.3	Tirée de (Åstrand et Rodahl, 1977). Contribution des glucides et des lipides à la fourniture d'énergie selon l'intensité de l'exercice. . . . .	11
2.4	Tirée de (Romijn et al., 1993). Contribution relative des substrats endogènes à la fourniture d'énergie lors d'un effort de 120 min à 65% et (A) et 25% (B) du $VO_2$ max. . . . .	13
2.5	Tirée de (Costill et al., 1973). Contribution du $^{14}C$ -glucose ingéré à la fourniture du glucose circulant. . . . .	19
2.6	Tirée de (Costill et al., 1973). Pourcentage de recouvrement du $^{14}CO_2$ à la bouche. . . . .	19
2.7	Tirée de (Benadé et al., 1973a). Quotient d'échanges gazeux respiratoires et quantité de $^{14}CO_2$ dans les gaz expirés. 100 g de saccharose étaient ingérés au début de la 4 <sup>e</sup> heure d'exercice. . . . .	25
2.8	Tirée de (Lacroix et al., 1973). Variations de la concentration de glucose plasmatique (ronds blancs) et du $^{13}CO_2$ expiré (ronds noirs) à la suite de l'ingestion de 100 g de glucose au temps zéro. . . . .	27
2.9	Tirée de (Duchesne et al., 1973). Variations du $\delta^{13}CO_2$ expiré à la suite de l'ingestion de 100 g de glucose chez des patients non-diabétiques (A) et diabétiques (B). . . . .	28

2.10	Tirée de (Pirnay et al., 1977a). Contributions respectives de l'oxydation des substrats énergétiques à la fourniture d'énergie pendant l'exercice. Pour chaque période, la colonne de gauche correspond à la situation contrôle effectuée sans ingestion de glucose, la colonne de droite à la situation dans laquelle du glucose était ingéré au temps zéro. . . . .	33
3.1	Tirée de (Moseley et al., 2005). Activité spécifique du $^{14}\text{CO}_2$ et du $^{13}\text{CO}_2$ dans les gaz expirés pendant la période d'exercice. . . . .	47
3.2	Tirée de (Moseley et al., 2005). Oxydation du $^{14}\text{C}$ - et du $^{13}\text{C}$ -glucose exogène pendant la période d'exercice. . . . .	47
3.3	Tirée de Jentjens et al. (2004b). Contribution relative des substrats à la fourniture d'énergie pendant la 2 <sup>e</sup> heure d'exercice avec l'ingestion d'eau (Wat), de solutions contenant des quantités modérée (Med-Glu : 1.2 g/min) et élevée (High-Glu : 1.8 g/min) de glucose, et d'un mélange de glucose (0.6 g/min) et de fructose (Fruc+Glu : 1.2 g/min). . . . .	51
3.4	Tirée de (Röcker et al., 1996). Glycémie (panneau supérieur) et taux d'oxydation du glucose exogène (panneau inférieur) lors de 100 min d'exercice à 90 % $\text{VO}_2\text{max}$ . Le moment où les 30 g de glucose étaient ingérés est indiqué par la flèche. . . . .	55
3.5	Tirée de (Wolfe, 1990). Devenir des marqueurs isotopiques en position 1 ( $1\text{-}^{13}\text{C}$ -glucose) et 6 ( $6\text{-}^{13}\text{C}$ -glucose) dans le métabolisme du glucose. . . . .	57
3.6	Tirée de Ruzzin et al. (2003). Recouvrement du $^{13}\text{C}$ dans le $\text{CO}_2$ expiré à la bouche (% du $^{13}\text{C}$ ingéré) en réponse à l'exercice avec ingestion de $1,2\text{-}^{13}\text{C}$ - ou de $^{13}\text{C}$ -glucose (A), et taux d'oxydation du glucose exogène à partir de la minute 40 de la période d'exercice (B). . . . .	58

- 4.1 Tirée de Wallis et al. (2007). Contribution relative des substrats à la fourniture d'énergie au cours des dernières 30 min d'une période de 120 min d'exercice à 60 %VO<sub>2</sub>max. Les huit participantes devaient ingérer, à toutes les 15 min pendant l'exercice, soit de l'eau (WAT) ou du glucose en solution à des taux d'ingestion faible (LOW), modéré (MOD) et élevé (HIGH). . . . . 65
- 4.2 Tirée de Jeukendrup et Jentjens (2000). Taux d'oxydation exogène maximal pour différents types de glucides en fonction du taux d'ingestion. Le fructose et le galactose semblent être oxydés à des taux relativement faibles tandis que le glucose, saccharose (sucrose), maltose et polymères de glucose (MD, starch) sont oxydés à des taux plus élevés. La ligne d'identité (pointillée) représente un taux d'oxydation égal au taux d'ingestion et la ligne horizontale représente le taux d'oxydation exogène maximal observé dans les 19 études recensées (~1.1 g/min). . . . . 67



- 4.3 Tirée de Jeukendrup (2004). Taux d'oxydation exogène maximal pendant l'exercice en fonction du taux d'ingestion des glucides. Chaque point représente le taux d'oxydation maximal rapporté pour un type de glucide en particulier. La ligne d'identité (pointillée) représente un taux d'oxydation égal au taux d'ingestion. En général, on observe une augmentation de l'oxydation avec le taux d'ingestion qui tend à plafonner à un taux d'ingestion approchant 1 g/min. Le taux d'oxydation maximal atteint avec l'ingestion de monosaccharides (ronds) varie autour de 1.0 à 1.1 g/min. Par contre, lorsque plusieurs monosaccharides sont combinés dans une même solution, le taux d'oxydation maximal atteint est supérieur d'environ 20 à 50% (carrés). Cette figure est constituée à partir des 23 études ayant rapporté l'oxydation de glucides exogènes pendant l'exercice recensées par Jeukendrup (2004). . . . . 70
- 4.4 Taux d'oxydation moyen rapporté dans les neuf études ayant comparé l'administration de différentes dose de glucose en fonction du taux d'ingestion. Chaque ligne représente la régression logarithmique pour les résultats d'une étude. L'erreur type de la régression est visible en gris pour les études ayant comparé plus de deux doses. . . . . 72
- 4.5 Taux d'oxydation moyen rapporté dans les neuf études ayant comparé l'administration de différentes dose de glucose en fonction du taux d'ingestion. La régression logarithmique pour l'ensemble des études est tracée ainsi que son erreur type ( $R^2$  ajusté = 0.412,  $p < 0.001$  ;  $y = 0.542 + 0.241 \ln(x)$ ). . . . . 73

- 4.6 Taux d'oxydation moyen rapporté en fonction du taux d'ingestion dans les 83 études ayant comparé l'administration de différentes doses de glucose. La régression logarithmique pour l'ensemble des études est tracée ainsi que son erreur type ( $R^2$  ajusté = 0.378,  $p < 0.001$ ). Quoique l'incertitude autour de la régression augmente avec l'ajout des autres études, la relation semble toutefois robuste et n'est pas affectée ( $y = 0.538 + 0.248 \ln x$ ). . . . . 74
- 4.7 Taux d'oxydation moyen rapporté en fonction de la consommation d'oxygène (représentatif de la puissance de travail) pour les 83 études ayant comparé l'administration de différentes dose de glucose. La régression polynomiale (quadratique) pour l'ensemble des études est tracée ainsi que son erreur type ( $R^2$  ajusté = 0.136,  $p < 0.001$  ;  $y = -0.476 + 0.780x - 0.144x^2$ ). . . . . 75
- 4.8 Taux d'oxydation du glucose exogène ( $T_{ox}$ ) prédit par la régression multiple incluant la consommation d'oxygène ( $VO_2$ , L/min) et le taux d'ingestion du glucose ( $T_{ing}$ , g/min), en fonction des valeurs réelles ( $R^2$  ajusté = 0.503,  $p < 0.001$  ;  $T_{ox} = -0.417 + 0.244 \ln(T_{ing}) + 0.779(VO_2) - 0.148(VO_2)^2$ ). La ligne d'identité est tracée comme aide visuel. . . . . 77
- 4.9 Surface tridimensionnelle représentant le taux d'oxydation du glucose exogène (en hauteur) en fonction de la consommation d'oxygène (en abscisse) et du taux d'ingestion du glucose (en ordonnée). On remarque que l'oxydation la plus grande est obtenue à des taux d'ingestion élevés mais à une puissance de travail modérée, soit de 1.5 à 3.0 L/min. . . . . 78

4.10	Relation entre la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie et la dose ingérée, exprimée en pourcentage de la dépense énergétique (%DE) ( $R^2 = 0.380$ , $p < 0.001$ , $y = -7.61 + 7.12 \ln(x)$ ).	80
4.11	Relation entre la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie et la puissance de travail relative ( $R^2 = 0.131$ , $p < 0.001$ , $y = -3.02 + 0.91x - 0.01x^2$ ).	81
4.12	Surface tridimensionnelle représentant la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie (%En) en relation avec la puissance de travail relative (%VO <sub>2</sub> max) et la dose de glucose ingérée en pourcentage de la dépense énergétique (%DE).	82
4.13	Surface tridimensionnelle représentant l'oxydation totale du glucose exogène en relation avec la durée d'observation et la dose totale de glucose ingérée.	85
5.1	Tirée de Costill et Saltin (1974). Effet de la température de la solution (A), de la concentration de glucose (B) et de la puissance de travail, exprimée en %VO <sub>2</sub> max (C), sur le volume de liquide demeurant dans l'estomac 15 min après une ingestion de 400 mL. Également ci-haut, l'influence du volume de la solution ingérée sur la vidange gastrique (D).	89
5.2	Tirée de Jeukendrup et Moseley (2008). Vidange gastrique de l'eau (WATER) et des solutions de glucose (GLU) et glucose-fructose (GLU+FRU) au cours de la période d'exercice.	90
5.3	Tirée de Rehrer et al. (1992). Dose ingérée, volume de solution vidangé et quantité de glucose exogène oxydée pour des solutions de glucose ayant des concentrations de 4.5% (4.5G) ou 17% (17G), et une solution de maltodextrine à 17% (17MD).	93

- 5.4 Tirée de Jeukendrup et Moseley (2008). Enrichissement plasmatique en deutérium ( $^2\text{H}$ ) après ingestion de 5 g de  $^2\text{H}_2\text{O}$  incorporé à l'eau (WATER) et des solutions de glucose (GLU) et glucose-fructose (GLU+FRU) au ingérées au temps 60. . . . . 98
- 5.5 Tirée de Jeukendrup et Moseley (2008). Enrichissement en  $^{13}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$  expiré après ingestion de 150 mg de  $^{13}\text{C}$ -acétate incorporé à l'eau (WATER) et des solutions de glucose (GLU) et de glucose-fructose (GLU+FRU) ingérées à la 60<sup>e</sup> minute d'exercice. . . . . 99
- 5.6 Tirée de Jeukendrup (2008). Taux d'oxydation du glucose et de mélanges de glucides en solution. Les barres de gauche indiquent le taux d'ingestion des glucides et les barres de droite leur taux d'oxydation pendant la même période d'exercice. La zone grise montre l'étendue maximale des taux d'oxydation, plafonnant à 1 g/min, ayant été rapporté avec l'ingestion de solutions composées exclusivement de monosaccharides. Lorsqu'un mélange de monosaccharides est ingéré à des taux d'ingestion élevés, les taux d'oxydation peuvent aisément atteindre 1 g/min et le taux rapporté le plus élevé a été obtenu avec un mélange de glucose-fructose (1.75 g/min). Composition des solutions : glu = glucose, fru = fructose, suc = saccharose, md = maltodextrine. . . . . 102
- 5.7 Tirée de Hawley et al. (1994b). Taux d'ingestion et d'infusion intraveineuse du glucose requis pour maintenir l'état euglycémique (5 mM) au cours de 125 minutes d'exercice à 70%  $\text{VO}_2\text{max}$ . . . . . 104

- 5.8 Tirée de Hawley et al. (1994b). Taux d'oxydation du glucose plasmatique au cours de 125 minutes d'exercice à 70%  $VO_2$ max, chez des sujets qui devaient ingérer du glucose (1.9 g/min, cercles vides) ou recevaient une infusion intraveineuse de glucose à taux variable (cercles pleins) de sorte à maintenir la glycémie à 5 mM. . . . . 104
- 5.9 Tirée de Hawley et al. (1994a). Taux d'oxydation du glucose plasmatique au cours de 125 minutes d'effort à 70%  $VO_2$ max, chez les sujets euglycémiques (5 mM, cercles vides) et hyperglycémiques (10 mM, cercles pleins). . . . . 105
- 6.1 Tirée de Harvey et al. (2007). Contribution de l'oxydation des protéines, lipides, glucose plasmatique et glycogène musculaire lors d'un exercice d'une durée de 75 min à 48 % $VO_2$ max (A) et 76 % $VO_2$ max (B). . . . . 109
- 6.2 Tirée de Harvey et al. (2007). Oxydation du glycogène musculaire, telle que mesurée par calorimétrie indirecte respiratoire couplée aux techniques de traçage, comparée à celle mesurée par les différences de concentration en glycogène musculaire pendant la période d'exercice à 48 et 76 % $VO_2$ max. . . . . 110
- 6.3 Tirée de Jeukendrup et al. (1999a). Contribution de l'oxydation des lipides, du glucose plasmatique et du glycogène musculaire pendant la dernière heure d'un exercice de 120 min à 50 % $VO_2$ max avec ingestion d'eau (FAST), d'une dose faible (LO-GLU ; 0.6 g/min) ou élevée (HI-GLU ; 3 g/min) de glucose pendant l'exercice. . . . . 112

- 6.4 Tirée de Jeukendrup et al. (1999b). Taux d'apparition du glucose provenant du tube digestif (Ra gut) ou du foie (HGP) sans ingestion de glucose (FAST), avec une ingestion d'une quantité modérée (LO-Glc, 0.6 g/min) ou élevée (HI-Glc, 2.95 g/min) de glucose pendant 120 minutes d'exercice à 50 %VO<sub>2</sub>max. . . . . 114
- 6.5 Tirée de Jeukendrup et al. (1999b). Contribution relative de l'oxydation des lipides, du glucose exogène, du glucose provenant du foie ou du glycogène musculaire sans ingestion de glucose (FAST), avec une ingestion d'une quantité modérée (LO-Glc, 0.6 g/min) ou élevée (HI-Glc, 2.95 g/min) de glucose pendant 120 minutes d'exercice à 50 %VO<sub>2</sub>max. 115
- 6.6 Tirée de Horowitz et al. (1997). Contribution relative de l'oxydation des lipides, du glycogène musculaire et du glucose plasmatique à jeun (FAST), avec une ingestion pré-exercice de 0.8 g/kg de glucose (GLUCOSE) ou de fructose (FRUCTOSE), ou encore l'ingestion de glucose combinée à l'infusion d'une émulsion de triglycérides (GLUCOSE+LIPID). Les contributions sont rapportées pour les oxydations entre la 20<sup>e</sup> et 30<sup>e</sup> minutes d'une période d'exercice de 60 minutes à une puissance correspondant à 40 %VO<sub>2</sub>max. . . . . 119

- 6.7 Tirée de Riddell et al. (2003). Contribution relative de l'oxydation des glucides endogènes (CHOendo), du glucose exogène (GLUex), des lipides (fat) et des protéines au cours d'une période d'exercice de 90 minutes à 60 %VO<sub>2</sub>max. Pendant l'effort, un placebo ou une solution de glucose (1.5 g/kg) était administrée à un groupe d'hommes ou de femmes. Les observations ont donc été effectuées dans quatre situations expérimentales : chez des hommes ingérant le placebo (A) ou la solution de glucose (B) et des femmes ingérant le placebo (C) ou la solution de glucose (D). La contribution de l'oxydation des protéines à la fourniture d'énergie était significativement plus faible dans les conditions où la solution de glucose était ingérée (B et D), et ce, indépendamment du sexe ( $p < 0.05$ ). . . . . 123
- 7.1 Respective contributions of protein, fat, exogenous glucose (GLUexo) and endogenous CHO (CHOendo) oxidation to the energy yield (mean); significantly different from leg exercise (\*) and from water ingestion (†). 135
- 7.2 Isotopic composition of expired CO<sub>2</sub> (<sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C) at rest, during arm and leg exercise, with ingestion of water or <sup>13</sup>C-glucose (mean ± SEM); significantly different from leg exercise (\*) and from water ingestion (†). Standard errors are included in the symbol for the conditions where water was ingested. . . . . 136
- 7.3 Plasma glucose, insulin and free fatty acid (FFA) concentrations at rest and during arm and leg exercise with ingestion of water or glucose (mean ± SEM); significantly different from leg exercise (\*) and from water ingestion (†). . . . . 138

- 7.4 Average contribution of protein, fat, endogenous CHO (CHOendo) and exogenous glucose oxidation (GLUexo) to the energy yield over the last 80 min of exercise. Left panels represent situations where the mixed diet was followed and right panels the high-CHO diet. Top panels represent situations where water was ingested and bottom panels with glucose ingestion during exercise. Dashed line at 50% is provided as a visual aid. See text for statistical comparisons. . . . . 159
- 7.5 Endogenous CHO (CHOendo) and exogenous glucose (GLUexo) oxidation rates over the last 80 min of exercise in the four situations: mixed diet (M) and high-CHO diet (H) with water or glucose ingestion during exercise. Data are presented as means with standard errors. \*Significant main effects on CHOendo and total CHO oxidation. . . . . 162
- 7.6 Isotopic enrichment of expired CO<sub>2</sub> for the mixed (top) and high-CHO (bottom panel) diets when water or glucose was ingested during exercise. Exercise started at min 0 for 120 min. Data are means with standard errors. \*Significantly higher than following the mixed diet; †than pre-ingestion. . . . . 163
- 7.7 Contribution of protein, fat, muscle glycogen, glucose from the liver and exogenous glucose oxidation over the 5-h exercise period. Values are means  $\pm$  SEM; significantly different than during the first hour of exercise only (\*), than from the previous time point (†). . . . . 185



- 7.8 Top panel: Isotopic composition of expired CO<sub>2</sub> (<sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C) at rest before breakfast ingestion, 30 min and immediately before and during the 5-h exercise period. Bottom panel: Plasma glucose isotopic enrichment and the contribution of exogenous glucose to plasma glucose. Values are means ± SEM; significantly different than before breakfast ingestion (\*), than at rest (†). . . . . 186
- 8.1 Relation allométrique entre le taux d'oxydation moyen du glucose exogène au cours de l'exercice sous-maximal et la masse corporelle chez l'Homme (homme, femme et enfant) et de petits animaux nectarivores (*Calypte anna*, *Selasphorus rufus* et *Glossophaga soricina*). La droite de régression peut être décrite par l'équation suivante :  $y = 0.0571x^{0.5553}$  et présente un coefficient de détermination de  $R^2 = 0.9889$ . À des fins de comparaison, la droite de régression pour les humains est également tracée (trait pointillé,  $y = 0.0154x^{0.8716}$ ,  $R^2 = 0.4737$ ). . . . . 210
- 8.2 Tirée de Welch et al. (2008). Contribution de l'oxydation des glucides exogènes à la fourniture d'énergie pour différentes espèces animales dont l'Homme (données tirées de Jentjens et al., 2004c), une espèce de chauve-souris (« Pallas' long-tongued nectar bat ») et deux espèces de colibri (Rufous et Anna). . . . . 212

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

%En	Contribution de l'oxydation du substrat à la fourniture d'énergie
APE	Atom Percent Excess
CHO	Glucides
CPT	Carnitine acyltransférase
DE	Dépense énergétique
HSL	Lipase hormono-sensible
MM	Masse maigre
PDB	Pee Dee Belemnite
Ra	Taux d'apparition
Rd	Taux de disparition
RER	Quotient d'échanges gazeux respiratoires
SEM	Erreur-type de la moyenne
SLGT1	Sodium-glucose transporter 1
VCO <sub>2</sub>	Volume de CO <sub>2</sub> produit
VO <sub>2</sub>	Volume d'oxygène consommé
VO <sub>2</sub> max	Consommation maximale d'oxygène

## REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier François Péronnet, qui par sa grande générosité m'a non seulement dirigé dans mes études pendant les sept dernières années, mais m'a également amené à pousser ma réflexion à un autre niveau. Sa disponibilité, sa rigueur et son professionnalisme font de lui un modèle duquel j'aspirerai toujours.

Je suis très reconnaissant envers Denis Massicotte qui m'a permis de m'intégrer au laboratoire de physiologie de l'exercice dès ma première année du baccalauréat. Merci de m'avoir toujours encouragé à poursuivre mes études. Je tiens également à remercier Carole Lavoie pour sa collaboration tout au long des travaux de la thèse.

J'aimerais exprimer toute ma reconnaissance envers mes parents. Qu'ils trouvent dans cette thèse un hommage à leur dévouement et à leur support inconditionnel.

Je remercie tous les sujets qui ont participé aux études, le personnel du Département de kinésiologie dont particulièrement Arthur Long qui m'a transmis ses connaissances avec professionnalisme. Merci à Marie-Ève Mathieu, ma réviseuse en titre et maintenant collègue pour plusieurs années j'espère.

Merci au personnel du Centre National Multisport Montréal pour leur support et leur compréhension. Merci à Alain Delorme pour les discussions qui me ramenaient toujours les idées sur le terrain. Je me dois de remercier les athlètes et les entraîneurs avec qui j'ai pu travailler dans les dernières années, ils ont suscité chez moi un questionnement qui m'a permis d'aiguiser mon intervention.

# CHAPITRE 1

## INTRODUCTION

### 1.1 Présentation des études expérimentales

Depuis 1984, le laboratoire de François Péronnet et Denis Massicotte a développé, avec la collaboration du Laboratoire de géologie isotopique et géochronologique (GEO-TOP) de l'Université du Québec à Montréal, une expertise dans l'étude du métabolisme des glucides à l'aide du traçage isotopique au  $^{13}\text{C}$  chez l'Homme. Le programme de recherche du laboratoire a porté principalement sur l'oxydation de substrats énergétiques exogènes et ses répercussions sur la réponse métabolique pendant ou après l'exercice prolongé. Les trois études rapportées dans cette thèse ont été effectuées au cours des cinq dernières années pendant lesquelles un passage direct de la Maîtrise au Doctorat a été effectué. Ces études, qui sont présentées au Chapitre 6, ont porté sur la comparaison de la contribution de l'oxydation des glucides exogènes à la fourniture d'énergie lors de l'exercice prolongé entre différents modes d'exercice (pédalage avec les membres supérieurs ou inférieurs), entre les sexes et lors de l'effort très prolongé, représentatif d'une randonnée pédestre d'une journée.

#### 1.1.1 Contribution de l'oxydation du glucose exogène : différences entre le pédalage avec les membres supérieurs ou inférieurs

Un grand nombre d'études ont décrit la contribution de l'oxydation des substrats à la fourniture d'énergie lors d'un effort de pédalage avec les membres supérieurs ou inférieurs à des pourcentages similaires de la puissance de travail maximale relative à la masse corporelle (Ahlborg et al., 1986; Aminoff et al., 1997; Helge et al., 2003, 2006; Jentjens et al., 2004b; Kiilerich et al., 2008) ou encore à un même pourcentage

du seuil ventilatoire (Yasuda et al., 2002, 2006). Knechtle et al. (2004; 2003) ont également comparé la contribution de l'oxydation des lipides chez des cyclistes entraînés effectuant un travail avec les membres inférieurs et, à une même puissance de travail relative spécifique, chez des athlètes en fauteuil roulant pour un travail avec les membres supérieurs. Les données recueillies de ces dix études montrent que la contribution de l'oxydation des glucides à la fourniture d'énergie (rapportée ou estimée à partir du quotient d'échanges gazeux respiratoires (Péronnet et Massicotte, 1991)) est généralement plus élevée au cours de l'exercice avec les membres supérieurs qu'avec les membres inférieurs. Ahlborg et al. (1986) ont également montré que l'extraction du glucose par les muscles effectuant le travail et la contribution de l'oxydation du glucose plasmatique à la fourniture d'énergie étaient toutes deux plus élevées au cours de l'exercice avec les membres supérieurs. De plus, l'ingestion de glucose immédiatement avant un effort de pédalage avec les membres supérieurs (Jung et Yamasaki, 2008) ou de canotage (Green et Bagley, 1972) chez des sujets non-handicapés, et avant un effort sur fauteuil roulant chez des athlètes paraplégiques (Jung et Yamasaki, 2008; Spendiff et Campbell, 2005), a été rapportée mener à un quotient d'échanges gazeux respiratoires et une oxydation des glucides plus élevés (même si de manière non-significative) (Jung et Yamasaki, 2008; Spendiff et Campbell, 2002, 2005), ainsi qu'à une amélioration de la performance (Green et Bagley, 1972; Spendiff et Campbell, 2002, 2005). Toutefois, dans ces études, la comparaison avec le travail des membres inférieurs et le devenir métabolique du glucose exogène, ainsi que la modification possible de l'oxydation des glucides endogènes, n'ont pas été décrits.

Dans la première étude de la thèse, la sélection des substrats fut comparée chez dix hommes effectuant un effort prolongé avec les membres inférieurs ou supérieurs avec ou sans ingestion de glucose pendant l'effort. À partir des données de la littérature, nous émettions l'hypothèse que la contribution relative de l'oxydation des glucides à la four-

niture d'énergie pourrait être plus élevée pendant l'effort avec les membres supérieurs. Nous postulons également que, lors de l'exercice avec les membres supérieurs, tel que généralement observé au cours de l'exercice avec les membres inférieurs, l'ingestion de glucose favoriserait son oxydation réduisant ainsi la contribution de l'oxydation des glucides endogènes. Finalement, à partir des observations de Ahlborg et al. (1986) montrant une plus grande contribution de l'oxydation du glucose plasmatique à la fourniture d'énergie avec les membres supérieurs, nous faisons l'hypothèse que lorsque le glucose était ingéré pendant l'effort, la contribution serait plus grande lors du travail avec les membres supérieurs que pour les membres inférieurs.

### **1.1.2 Contribution de l'oxydation du glucose exogène : différences entre les sexes**

Plusieurs études ont montré qu'en réponse à l'exercice prolongé à une puissance relative de travail donnée, les femmes utilisent davantage les lipides comme source d'énergie pendant l'effort que les hommes (Tarnopolsky, 2008a). Les effets séparés et combinés de la supplémentation en glucides sur la sélection de substrats avant et pendant l'exercice chez l'homme et la femme n'ont été étudiés que dans un nombre limité d'études et aucune comparaison directe entre les sexes n'est disponible. Toutefois, les modifications de la sélection des substrats lors de l'exercice prolongé chez les hommes et les femmes pourraient être différentes lorsque ceux-ci ont une alimentation riche en glucides (Spriet et Peters, 1998), lorsque des glucides sont ingérés pendant l'exercice (M'Kaouar et al., 2004; Riddell et al., 2003; Wallis et al., 2006), ou lorsque les deux méthodes de supplémentation sont combinées (Andrews et al., 2003). Une meilleure compréhension des différences de sélections des substrats entre les sexes pourrait aider à préciser les recommandations nutritionnelles pour les femmes actives et les athlètes féminines.

Le but de la deuxième étude de la thèse était donc de comparer les modifications de la sélection des substrats en réponse à une alimentation riche en glucides, à une sup-

plémentation en glucides pendant l'exercice ou à la combinaison des deux. Nous émettions l'hypothèse que l'alimentation riche en glucides ainsi que l'ingestion de glucides pendant l'exercice favoriseraient l'oxydation des glucides et que les effets de la supplémentation en glucides seraient plus notables chez les femmes que chez l'homme. Nous postulons également que la contribution de l'oxydation du glucose exogène serait plus grande chez la femme que chez l'homme, avec une plus grande réduction associée de l'oxydation des glucides endogènes indépendamment du contenu en glucides de l'alimentation. Finalement, plusieurs évidences montrent que les différences entre les sexes sont partiellement dues aux effets des estrogènes, qui favorisent l'oxydation des lipides pendant l'exercice (D'Eon et al., 2002; Devries et al., 2005; Hamadeh et al., 2005; Tarnopolsky, 2008a). Il y a toutefois peu de données décrivant la sélection des substrats au cours de l'exercice prolongé chez des femmes prenant régulièrement des anovulants, et donc supplémentées en estrogènes synthétiques, ou comparant les effets d'une alimentation riche en glucides ou de glucose ingéré pendant l'effort prolongé chez les femmes prenant des anovulants. À partir des données portant sur l'effet des estrogènes sur la sélection des substrats, nous émettions l'hypothèse que la prise d'anovulants chez les femmes pourrait favoriser l'oxydation des lipides, indépendamment du contenu en glucides de l'alimentation.

### **1.1.3 Contribution de l'oxydation d'amidon exogène : marche prolongée de 5 heures**

L'oxydation des glucides exogènes au cours de l'effort prolongé a été principalement décrite pour des puissances de travail d'intensité modérée à élevée ( $\sim 55-90\%$   $VO_2\max$ ) (Jeukendrup, 2004, 2008; Jeukendrup et Jentjens, 2000) typiques des efforts d'endurance pour lesquels l'ingestion de glucides est recommandée (Coyle, 2004; Jeukendrup, 2004; Rehrer, 2001). Toutefois, pour un grand nombre d'activités physiques, la puissance de

travail est beaucoup plus faible et soutenue pour des périodes très prolongées. Celles-ci comprennent les efforts requis par certaines activités militaires (Tharion et al., 2005), le travail industriel (Vaz et al., 2005), l'exercice associé aux activités récréatives ou de loisir (Ainsworth et al., 2000), et faisant partie d'habitudes de vie saines telles que la marche (Lee et Buchner, 2008). Dans ce type d'activité, les participants sont encouragés à ingérer des glucides, particulièrement si l'exercice est répété sur plusieurs journées (Ainslie et al., 2005). Toutefois, la sélection des substrats à des puissances de travail faibles ( $\sim 22-40\% \text{VO}_2\text{max}$  ;  $\text{VO}_2 < \sim 1.5 \text{ L/min}$ ) avec l'ingestion de glucides n'a été décrite que dans un nombre restreint d'études (Ahlborg et Felig, 1976, 1977; Ainslie et al., 2002; Péronnet et al., 2009; Pirnay et al., 1982). De plus, seulement deux de celles-ci ont rapporté le devenir métabolique des glucides ingérés et des glucides endogènes (Péronnet et al., 2009; Pirnay et al., 1982), et l'oxydation respective du glucose plasmatique et du glucose provenant du glycogène musculaire n'a été mesuré que dans une étude récente pour une période d'exercice comparativement courte (Péronnet et al., 2009).

Le but de la troisième étude de la thèse était donc de décrire la sélection des substrats au cours d'une marche prolongée (5 heures) sur tapis roulant, avec l'ingestion de glucose sous forme d'amidon intrinsèquement marqué avec du  $^{13}\text{C}$ , avant et pendant l'exercice. Le type de glucide utilisé et le protocole d'ingestion ont été choisis de sorte à reproduire les conditions d'ingestion pendant ce type d'exercice (Ainslie et al., 2005). Plusieurs évidences suggèrent qu'au cours de l'effort prolongé à une puissance de travail faible, sans ingestion de glucides, les sujets utilisent une grande proportion de lipides ( $\sim 60-85\% \text{En}$ ) (Ahlborg et Felig, 1976, 1977; Klein et al., 1994; Romijn et al., 1993, 2000; Weller et al., 1997) et très peu de glycogène musculaire (Romijn et al., 1993, 2000). Dans cette troisième étude de la thèse, à partir des observations effectuées à des puissances de travail similaires (Ahlborg et Felig, 1976, 1977; Krzentowski et al., 1984a; Péronnet et al., 2009; Pirnay et al., 1982), nous avons émis l'hypothèse qu'une fraction importante du



glucose ingéré serait oxydée et que les glucides, et non les lipides, seraient les principaux substrats oxydés.

## **1.2 Présentation de la revue de la littérature**

Etant donné la diversité des études incluses dans cette thèse et la variété de conditions expérimentales dans lesquelles l'oxydation des substrats exogènes a été décrite, il est difficile de chercher à couvrir dans la revue de la littérature l'ensemble des données disponibles pour chacun des thèmes abordés. La littérature concernant l'oxydation de substrats énergétiques exogènes et les répercussions sur la réponse métabolique, ainsi que sur l'utilisation des substrats endogènes à l'exercice prolongé, a fait l'objet de plusieurs revues (Coggan et Coyle, 1991; Hawley et al., 1992a; Jeukendrup, 2004, 2008; Jeukendrup et Jentjens, 2000; Péronnet et al., 1992b). Pour cette raison, la revue de littérature porte essentiellement sur l'oxydation de glucose, de maltose et des polymères de glucose, menant tous à une réponse métabolique similaire (mais différente des autres substrats exogènes tels que fructose, galactose, lactate, etc.). Ces substrats ont fait l'objet de 88 études sur les 117 recensées dans la thèse et donc couvrent un large éventail de conditions expérimentales. Les thématiques présentées dans la thèse se veulent une synthèse des différents aspects pouvant avoir une influence sur l'oxydation des glucides exogènes.

La revue de la littérature est divisée en cinq chapitres (en plus de cette Introduction et de la Discussion générale [Chapitre 7]). Le Chapitre 2 est une revue générale de l'oxydation des substrats exogènes et endogènes lors de l'exercice prolongé, présentant les considérations générales, les premières études portant sur l'oxydation des substrats exogènes et une vue d'ensemble des 117 études ayant mesuré l'oxydation de substrats exogènes dans une variété de situations expérimentales. Un chapitre (Chapitre 3) qui présente les études du lot abordant des aspects plutôt méthodologiques. Le chapitre sui-

vant (Chapitre 4) présente la compilation des 88 études recensées portant sur l'oxydation exogène de glucose, maltose et polymères de glucose, cherchant à en faire ressortir les principaux facteurs influençant l'oxydation de ces substrats. Les facteurs physiologiques pouvant limiter l'oxydation des substrats exogènes, principalement les glucides, sont ensuite présentés (Chapitre 5). Enfin, le dernier chapitre de la revue de la littérature (Chapitre 6) passe en revue la mesure dans laquelle l'ingestion de glucides exogènes et leur oxydation modifient la sélection des substrats endogènes : protéines, glucides vs lipides, et glucose provenant du foie vs glycogène musculaire.

## CHAPITRE 2

### OXYDATION DES SUBSTRATS LORS DE L'EXERCICE PROLONGÉ

#### 2.1 Sélection des substrats endo- et exogènes

##### 2.1.1 Substrats endogènes

En 1842, à la suite de la publication du livre de Liebig : « *Animal Chemistry or Organic Chemistry in its Application to Physiology and Pathology* », on croyait que la fourniture d'énergie à l'effort provenait exclusivement des protéines. Liebig y suggérait que puisque les analyses d'échantillons de muscles ne démontraient ni la présence de glucides ni de lipides, l'énergie nécessaire à leur contraction devait provenir de la dégradation des protéines elles-mêmes, qui résultait en la production et l'excrétion d'urée. Selon Liebig, les protéines constituaient alors le seul vrai nutriment, fournissant la machinerie de l'organisme ainsi que le carburant pour son travail (von Liebig, 1842).

Certains se sont opposés aux idées de Liebig mais la majorité des auteurs de l'époque s'y étaient convertis et elles sont demeurées la norme jusqu'à la publication de l'expérience de Fick et Wislicenus, en 1866 (Figure 2.1). Dans cette dernière, les deux auteurs suisses ont calculé l'énergie mécanique nécessaire pour effectuer l'ascension du mont Faulhorn (1956 mètres) et l'ont comparé, du mieux qu'ils le pouvaient à l'époque, à l'énergie fournie par la combustion d'une quantité de protéines équivalente à la quantité d'urée excrétée dans leur urine (Fick et Wislicenus, 1866). En utilisant le potentiel énergétique des protéines mesuré par Frankland (1866), le beau-frère de Fick, ils ont réalisé que l'énergie potentielle pouvant être fournie par les protéines était largement insuffisante pour effectuer cette ascension. Ils en ont conclu que l'énergie requise pour compléter ce type d'effort devait provenir de sources d'énergie additionnelles, possiblement

des glucides et/ou des lipides. On s'accorde aujourd'hui à penser que la contribution des protéines à la fourniture d'énergie est faible et ne dépasse pas 5 à 10% pour des exercices sous-maximaux (Rennie et al., 2006) (Figure 2.2). Pour cette raison, la plupart du temps elle est négligée quand on décrit la sélection des substrats énergétiques au cours de l'exercice prolongé.

Par la suite, à la fin du 19<sup>e</sup> et au début du 20<sup>e</sup> siècle, Zuntz (1897, 1901) et Krogh et Lindhard (1920), et un peu plus tard Christensen et Hansen (1939), ont montré qu'un mélange de glucides et de lipides était utilisé comme source d'énergie au repos et au cours de l'exercice. Puisque l'oxydation des glucides requiert de l'O<sub>2</sub> et produit du CO<sub>2</sub> en une proportion différente des lipides, ils ont mesuré le volume d'oxygène consommé (VO<sub>2</sub>) et la production de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) à partir des gaz expirés pour en déduire l'information sur l'utilisation des substrats. Le quotient d'échanges gazeux respiratoires (RER), estimé par le rapport VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>, est plus près de 0.7 ou de 1.0 lorsque des lipides ou des glucides sont oxydés, respectivement. Ces premières études montraient non seulement que les glucides et les lipides étaient utilisés comme source d'énergie pendant l'exercice, mais que la contribution relative de leur oxydation à la fourniture d'énergie était dépendante de l'intensité, de la durée de l'exercice, et de l'alimentation (Christensen et Hansen, 1939).

Comme cela sera largement confirmé par la suite, ces expériences montrent que la contribution de l'oxydation des glucides à la fourniture de l'énergie augmente avec la puissance du travail (Åstrand et Rodahl, 1977). Tel qu'illustré à la figure 2.3, la contribution de l'oxydation des glucides à la fourniture d'énergie est évidemment inversement proportionnelle à celle de l'oxydation des lipides. La contribution de l'oxydation des glucides diminue par contre avec la durée de l'exercice (Romijn et al., 1993) (Figure 2.4) et augmente, par exemple, quand les réserves de glycogène ont été préalablement augmentées par une diète avant l'exercice (et inversement) (Chen et al., 2008) et quand

### Protein as Fuel for Muscular Work

Observations of Fick and Wislicenus, on their climb to the Faulhorn, August 31, 1866:

	Fick	Wislicenus
<b>Measurements:</b>		
Body weight	66 kg	76 kg
Climb Brienzensee → Faulhorn	1956 m	1956 m
Work (in 6.3 hr)	129,000 mkg	149,000 mkg
N in urine during climb	3.3 g	3.1 g
Protein katabolized (N · 6.25)	20.6 g	19.4 g
<b>Results:</b>		
Katabolizable energy from protein, 4.8 kcal† per gram protein	99 kcal	93 kcal
Caloric equivalent of work $\frac{\text{mkg}}{427}$	302 kcal	349 kcal
With 20%‡ efficiency katabolizable energy required for work	1510 kcal	1745 kcal
Part of katabolizable energy spent for work furnished by protein	6.6%	5.4%

\* Fick, A., and J. Wislicenus, "Origin of Muscular Power," *London, Edinburgh and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, Vol. 41, fourth series, 485-503 (1866).

† Fick and Wislicenus used a factor of 6.73 kcal per gram protein estimated from C and H content of protein and using heat of combustion of C and H. They knew that this was too high an estimate, and thus safe for their conclusion.

‡ To be on the safe side, Fick and Wislicenus allowed an efficiency of 50%, which is too high.

Figure 2.1 – Expérience de Fick et Wislicenus (1866). Page numérisée du livre de Kleiber (1975).

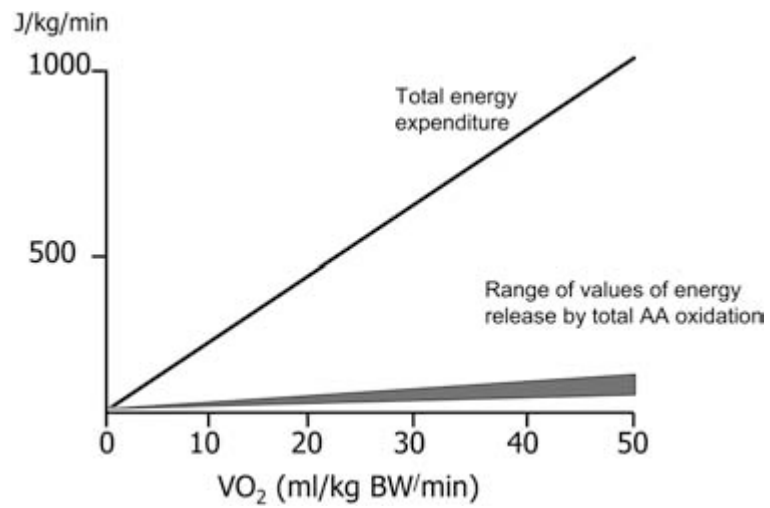


Figure 2.2 – Tirée de (Rennie et al., 2006). Contribution des protéines à la fourniture d'énergie selon l'intensité de l'exercice.

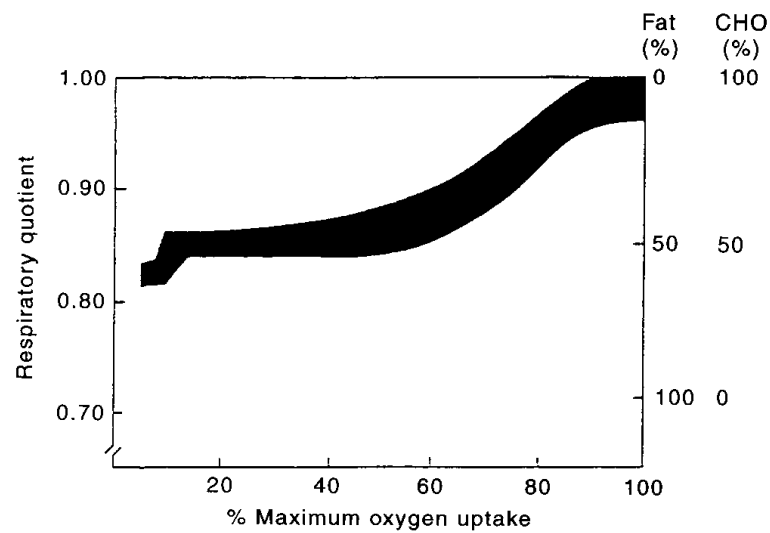


Figure 2.3 – Tirée de (Åstrand et Rodahl, 1977). Contribution des glucides et des lipides à la fourniture d'énergie selon l'intensité de l'exercice.

les sujets ingèrent des glucides avant (Achten et Jeukendrup, 2003) ou pendant l'exercice (Coyle et al., 1986). Bien que ceci ne soit pas universellement observé (Mittendorfer et al., 2002; Roepstorff et al., 2002), pour une puissance relative donnée, la contribution des glucides serait plus faible chez les femmes que chez les hommes (Horton et al., 1998; Tarnopolsky et al., 1990). Certains facteurs environnementaux modifient également ou peuvent modifier la sélection des substrats à l'exercice, comme la température chaude (Hargreaves et al., 1996) ou froide (Nimmo, 2004), l'altitude (Mazzeo, 2008) et la caféine (Graham et al., 2008). Par exemple, Hargreaves et al. (1996) ont rapporté une plus grande oxydation des glucides (122 vs 104 g) au cours d'un exercice sur ergocycle de 40 min à 65% du  $\text{VO}_2\text{max}$  à une température ambiante de 40°C en comparaison avec une situation contrôle (20°C). Finalement, il est bien établi que pour une puissance relative donnée, l'entraînement réduit la contribution des glucides et augmente celle des lipides à la fourniture de l'énergie (Holloszy et Coyle, 1984; Kiens et al., 1993).

### 2.1.2 Substrats exogènes

La contribution de l'utilisation de substrats ingérés avant l'exercice (i.e., dans les heures qui précèdent l'exercice) ou pendant l'exercice lui-même n'a pas retenu l'attention de la communauté scientifique avant 1973. Sa mesure nécessite l'utilisation d'isotopes du carbone ( $^{13}\text{C}$ ) pour tracer le devenir métabolique du substrat ingéré. Le principe de la méthode est simple. Le sujet ingère le substrat marqué dont l'enrichissement isotopique ( $R_{exo}$ ) est connu. S'il est absorbé et oxydé pendant la période d'observation, le  $\text{CO}_2$  fourni se trouve lui-même marqué (enrichissement =  $R_{\text{CO}_2}$ ). La masse de substrat qui a été effectivement oxydé ( $m$ , en g/min) pendant la période d'observation est :

$$m = \frac{V_{\text{CO}_2}(R_{\text{CO}_2}/R_{exo})}{k} \quad (2.1)$$

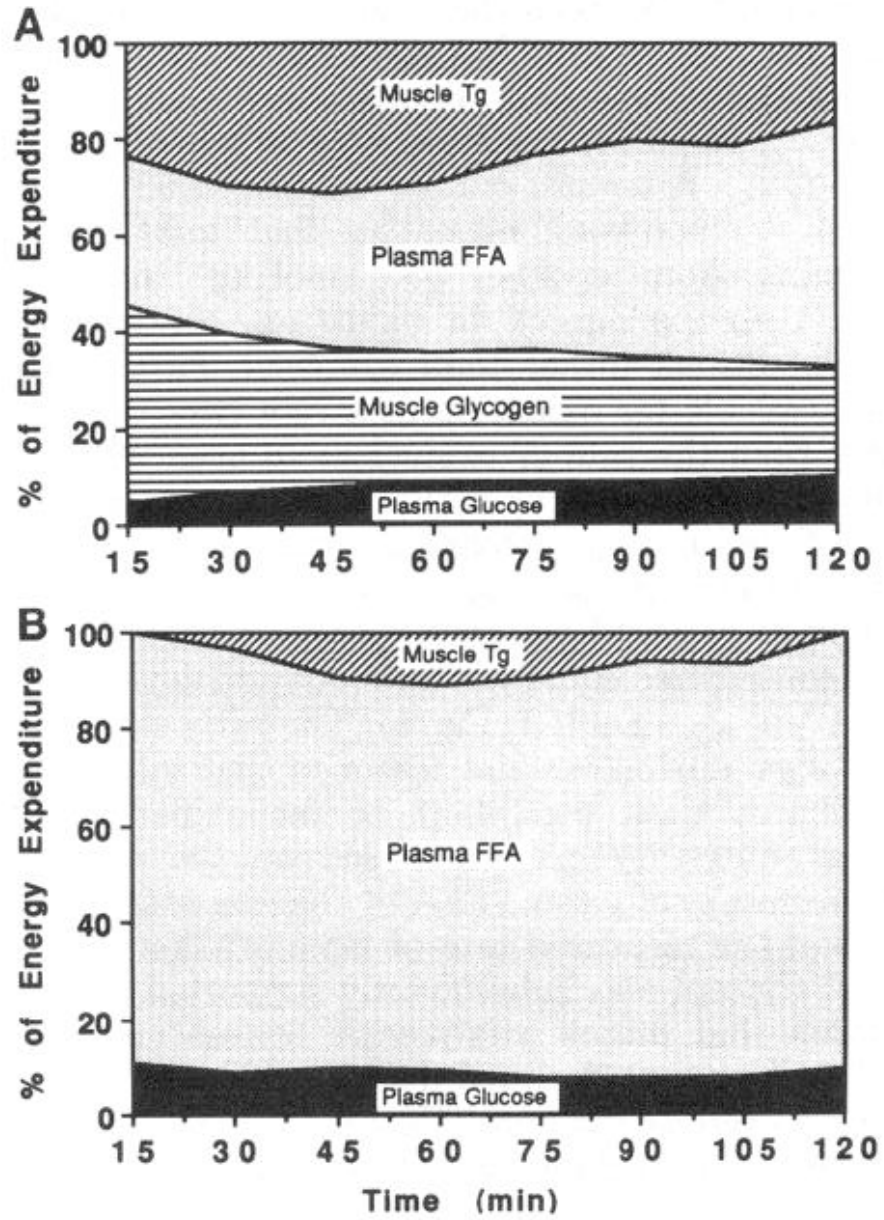


Figure 2.4 – Tirée de (Romijn et al., 1993). Contribution relative des substrats endogènes à la fourniture d'énergie lors d'un effort de 120 min à 65% et (A) et 25% (B) du  $VO_2\max$ .



Dans cette équation,  $V_{CO_2}$  est la production de  $CO_2$  à la bouche (L/min),  $R_{CO_2}$  et  $R_{exo}$  ont été définis ci-dessus, et  $k$  (L/g) correspond au volume de  $CO_2$  fourni par l'oxydation d'un gramme du substrat étudié. Sur le plan pratique, deux isotopes du carbone (sur les 16 connus) (Table 7.I) (Lide, 2001) peuvent être utilisés comme traceurs : le  $^{13}C$  qui est abondant ( $\sim 1\%$ ), stable et peut-être dosé avec une très grande précision par spectrométrie de masse ; le  $^{14}C$  qui est radioactif, a une longue demi-vie (5715 ans) et peut-être facilement dosé dans un compteur à scintillation.

### 2.1.3 Précautions et hypothèses pour le traçage des substrats exogènes

La mesure de l'oxydation de substrats exogènes à l'exercice par le traçage au  $^{13}C$  ou au  $^{14}C$  exige de respecter au moins une précaution et repose sur un certain nombre d'hypothèses qu'il est bon de rappeler.

La précaution est que, à l'exception du ou des atomes de  $^{13}C$  ou de  $^{14}C$  substitués au  $^{12}C$  dans le substrat, la molécule du traceur doit être strictement identique à la molécule tracée. Comme on le verra ce n'est pas toujours simple et cela n'a pas toujours été le cas (Decombaz et al., 1983; Hawley et al., 1991).

La première hypothèse est que le devenir métabolique du traceur suit bien celui de la substance tracée et qu'il n'y a pas d'effets isotopiques dans les mécanismes de transport ou les voies métaboliques, qui favoriseraient les molécules marquées ou exerceraient une ségrégation contre elles. Il n'existe pas de façon simple de vérifier cette hypothèse. On verra toutefois au Chapitre 3 que dans la seule expérience où le traçage au  $^{14}C$  et au  $^{13}C$  ont été comparés pour mesurer l'oxydation du glucose exogène (Moseley et al., 2005), les deux méthodes fournissent des résultats significativement différents. Ceci pourrait suggérer que le devenir métabolique du glucose marqué ne suit pas aussi fidèlement qu'on le suppose celui du glucose non-marqué.

La deuxième hypothèse est que seul le substrat marqué fournit du  $CO_2$  marqué, i.e.,

Isotope	Abondance naturelle (%)	Masse atomique (g)	Demi-vie
<sup>6</sup> C		12.0107	
<sup>8</sup> C		8.03768	$2.0 \times 10^{-21}$ s
<sup>9</sup> C		9.031040	127 ms
<sup>10</sup> C		10.0168532	19.3 s
<sup>11</sup> C		11.011433	20.3 min
<sup>12</sup> C	98.93	12.00000000	
<sup>13</sup> C	1.07	13.00335483	
<sup>14</sup> C		14.00324199	5715 a
<sup>15</sup> C		15.010599	2.45 s
<sup>16</sup> C		16.014701	0.75 s
<sup>17</sup> C		17.02258	0.19 s
<sup>18</sup> C		18.02676	0.09 s
<sup>19</sup> C		19.0353	0.05 s
<sup>20</sup> C		20.0403	0.01 s
<sup>21</sup> C		21.0493	< 0.03 s
<sup>22</sup> C		22.056	9 ms

Tableau 2.I – Isotopes du carbone. Adaptée de Lide (2001).

qu'il n'y a pas de modifications du bruit de fond du  $^{13}\text{C}$  ou du  $^{14}\text{C}$  dans le  $\text{CO}_2$  expiré dû à l'exercice lui-même ou à l'ingestion et l'oxydation du substrat. Ceci n'est pas un problème avec le  $^{14}\text{C}$  dont l'abondance naturelle est très faible par rapport aux doses utilisées pour marquer le substrat. Au contraire, le  $^{13}\text{C}$  est abondant et il est plus abondant dans les réserves de glycogène que dans les réserves de lipides (en raison d'effets isotopiques dans la synthèse des lipides) (DeNiro et Epstein, 1977). L'augmentation de la contribution de l'oxydation des réserves de glycogène à la fourniture de l'énergie conduit donc à une augmentation du bruit de fond du  $^{13}\text{C}$  dans le  $\text{CO}_2$  expiré, et ce, tant au repos qu'à l'exercice (Barstow et al., 1989). Cette augmentation est faible (2-3‰PDB), particulièrement pour des puissances de travail basses (Barstow et al., 1989; Gautier et al., 1996). De plus, par suite de différence dans l'abondance de  $^{13}\text{C}$  dans la chaîne alimentaire, elle est plus marquée chez les sujets vivants en Amérique du Nord qu'en Europe (Massicotte et al., 1993a; Wagenmakers et al., 1993a). Toutefois, bien que ceci ait pu être l'objet de discussions, elle a été observée par toutes les équipes qui se sont penchées sur cette question : la nôtre (Massicotte et al., 1992a; Péronnet et al., 1990), l'équipe de Liège (Gautier et al., 1996), l'équipe de Maastricht (Wagenmakers et al., 1993a) et celle de Birmingham qui en dérive (Hulston et al., 2009). Sur le plan pratique, elle a pour conséquence que l'utilisation de substrats dérivant de plantes possédant le cycle photosynthétique de Hatch-Slack et qui sont naturellement enrichies en  $^{13}\text{C}$  (Smith et Epstein, 1971), est à éviter. En effet, avec cet enrichissement dit naturel, le signal ( $R_{\text{CO}_2}$ ) peut être trop voisin du bruit de fond. Il peut donc être contaminé par l'augmentation du bruit de fond, même si on effectue une expérience sans ingestion de substrat pour mesurer cette augmentation et corriger le signal (ex. : Massicotte et al. (1993a)). C'est une précaution aujourd'hui universellement admise : à l'exception des substrats pour lesquels seuls des enrichissements naturels sont disponibles, tous les auteurs depuis 1990 utilisent un enrichissement artificiel du substrat en  $^{13}\text{C}$ , pour obtenir un signal très élevé et donc

s'affranchir des modifications du bruit de fond.

Les troisième et quatrième hypothèses sont que les isotopes du carbone ne sont pas perdus de façon irréversible (i.e., pendant la période d'observation) dans des produits dérivant du cycle de Krebs (troisième hypothèse) et que le CO<sub>2</sub> marqué n'est pas irréversiblement perdu dans le vaste pool de bicarbonate et surtout de carbonate des os où le temps de résidence du carbone est compté en jours, voire en semaines (Steele, 1955). Cette disparition du \*C pose un problème au repos où le recouvrement du \*CO<sub>2</sub> est inférieur à 100% (Wolfe et Jahoor, 1990). Toutefois, à l'exercice, les observations de Ruzzin et al. (2003), en utilisant du U-<sup>13</sup>C- et du 1,2-<sup>13</sup>C-glucose, et celle de Trimmer et al. (2001), par exemple, en utilisant du <sup>13</sup>C-bicarbonate administré par voie intraveineuse, montrent qu'il n'y a pas de perte de \*C dans le cycle de Krebs et que le recouvrement de \*CO<sub>2</sub> à la bouche est pratiquement égal à 100%. Par contre, les données de Pallikarakis et al. (1991) montrent que, compte tenu de la taille importante du pool de bicarbonate, l'équilibration de la composition isotopique du CO<sub>2</sub> produit dans les tissus et à la bouche est longue. Pour cette raison, il faut interpréter avec prudence les données calculées pendant les 20 ou 40 min qui suivent le début de l'exercice. Les premières études à utiliser les techniques de traçage pour marquer les substrats exogènes pendant l'exercice ont dû être confrontées à ce problème et bien d'autres, ces études seront présentées à la section suivante.

## **2.2 Premières études de l'oxydation de substrats exogènes (1973-1981)**

### **2.2.1 Étude de Costill et al. (1973)**

Le traçage avec des isotopes du carbone pour calculer la contribution de l'oxydation d'un substrat exogène ingéré avant ou pendant l'exercice à la fourniture de l'énergie a été utilisé pour la première fois par Costill et al. (1973) de l'Université de Muncie, en

Indiana (USA), dans un article publié en juin 1973. L'étude rapportée dans cet article a porté sur sept sujets sains ( $\text{VO}_2\text{max} = 59 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) travaillant sur tapis roulant (5 sujets) ou sur ergocycle (2 sujets) pendant 90 minutes à une intensité correspondant à 60-72 %  $\text{VO}_2\text{max}$  en ingérant 31.8 g de glucose en un seul bolus après 30 minutes d'exercice (disponibilité moyenne de 0.53 g/min). La mesure de l'enrichissement du glucose du plasma en  $^{14}\text{C}$  (après dérivatisation en gluconate de potassium) montre que le glucose marqué ingéré est absorbé et fournit environ 40% du glucose circulant pendant les 30 dernières minutes de l'exercice (Figure 2.5). Par contre, le volume de  $^{14}\text{CO}_2$  recouvré à la bouche est très faible par rapport à la quantité de  $^{14}\text{C}$  administrée sous forme de  $^{14}\text{C}$ -glucose (Figure 2.6). La quantité de glucose exogène qui est effectivement oxydée pendant la période d'observation ne dépasse donc pas 3 g, contribuant faiblement à la fourniture de l'énergie.

Costill et al. (1973) concluent de leurs observations que le glucose ingéré au cours de l'exercice est rapidement absorbé puisque le  $^{14}\text{C}$ -glucose apparaît dans la circulation 5 à 7 min après son ingestion. Ils suggèrent aussi que l'arrivée du glucose exogène dans la circulation inhibe sans doute la libération de glucose par le foie, puisque, au cours des 30 dernières minutes d'exercice, le glucose exogène représente 42% du glucose circulant alors que la glycémie n'augmente que de façon modeste. Costill et al. (1973) écartent l'hypothèse que le faible recouvrement du  $^{14}\text{C}$  dans le  $\text{CO}_2$  expiré est dû à sa dilution dans le pool de bicarbonate et ils estiment que la production de  $^{14}\text{CO}_2$  à la bouche suit sa production dans les tissus avec un délai de 5 min seulement. Bien que ce chiffre paraisse un peu faible (Pallikarakis et al., 1991), leur raisonnement est qualitativement correct. Les auteurs concluent donc que le glucose exogène n'est pas oxydé de façon importante au cours de l'exercice. Dans la mesure où le glucose exogène représente une portion importante du glucose circulant ( $\sim 42\%$  dans les dernières 30 min), et en assumant que le glucose marqué et non marqué sont oxydés dans les proportions respectives où ils se

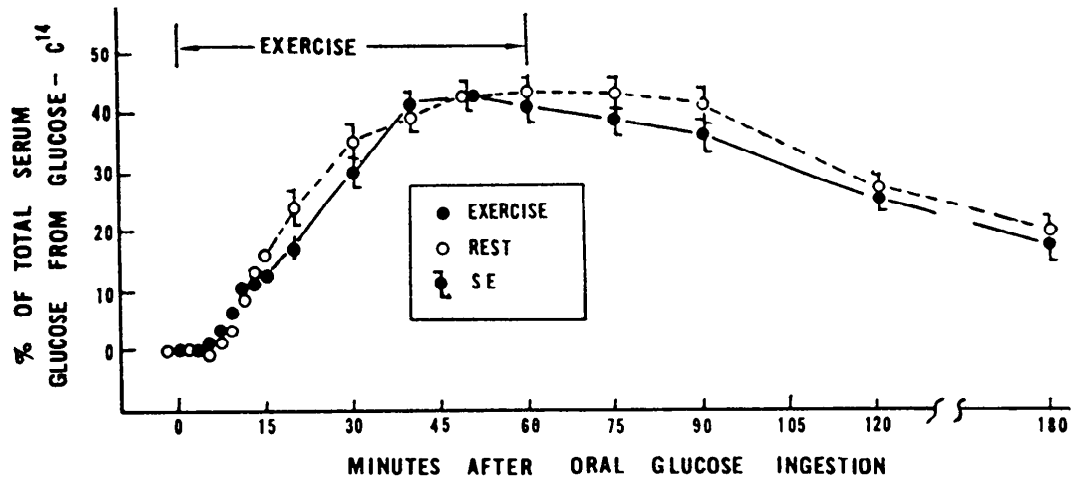


Figure 2.5 – Tirée de (Costill et al., 1973). Contribution du  $^{14}\text{C}$ -glucose ingéré à la fourniture du glucose circulant.

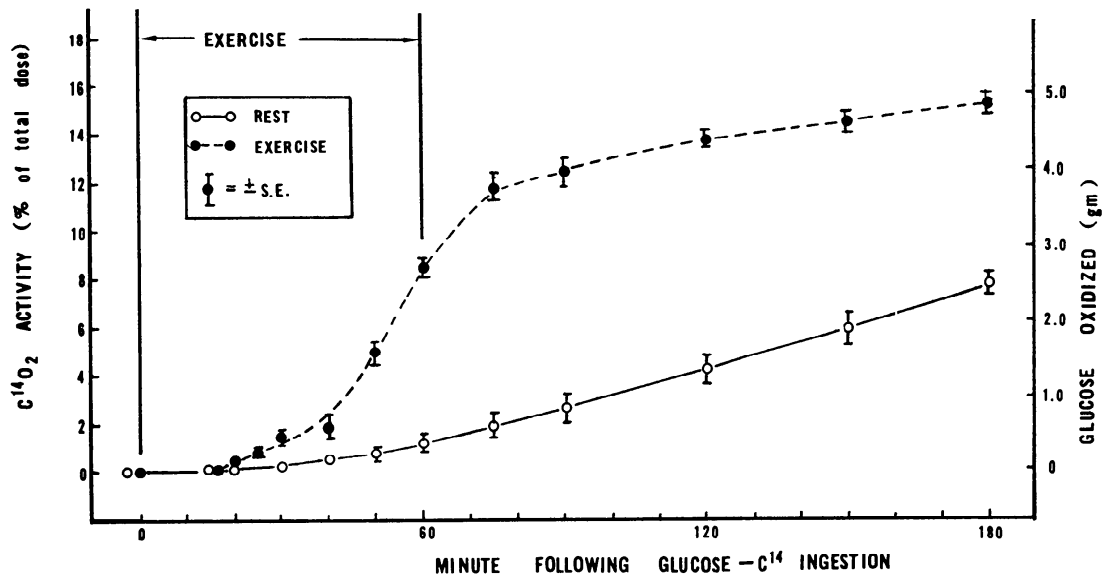


Figure 2.6 – Tirée de (Costill et al., 1973). Pourcentage de recouvrement du  $^{14}\text{CO}_2$  à la bouche.

trouvent dans la circulation, Costill et al. (1973) réalisent que ceci indique que l'oxydation du glucose circulant ne contribue que faiblement à la fourniture de l'énergie. Sur la base des données de la calorimétrie indirecte respiratoire au cours des dernières 30 min d'exercice (RER = 0.87 ; dépense énergétique = 13.8 kcal/min), du taux d'oxydation du glucose exogène (0.105 g/min) et du pourcentage du glucose circulant dérivant du glucose exogène (42%), ils calculent que l'oxydation du glucose exogène et du glucose circulant représentent respectivement 5.4 et 12.9% seulement des glucides oxydés, l'essentiel provenant donc du glycogène musculaire (87%). Ce résultat est corroboré par l'estimation de l'oxydation du glycogène musculaire qui est faite à partir des données obtenues par biopsie à l'aiguille dans une autre étude effectuée par cette équipe (Costill et al., 1971) (88%). Toutefois, dans ce calcul, la masse musculaire qui est estimée avoir été mise en jeu est considérable (20 kg). Si le calcul est effectuée avec une masse moindre (e.g., 10 kg) qui correspond mieux à la masse des muscles mis en jeu dans un exercice de course ou sur ergocycle (Costill et al., 1971), les données obtenues par biopsie à l'aiguille et par calorimétrie indirecte respiratoire et traçage sont difficiles à réconcilier.

Sur le plan pratique, Costill et al. (1973) concluent qu'il ne semble pas y avoir d'intérêt à ingérer du glucose au cours de l'exercice pour ce qui est du métabolisme du muscle, l'important étant plutôt de démarrer l'exercice avec de bonnes réserves de glycogène. Ils reconnaissent, toutefois, que l'ingestion de glucose semble réduire la libération de glucose par le foie et pourrait donc préserver les réserves de glycogène hépatique.

Comme on va le voir, de très nombreuses études conduites depuis 1973, y compris celles avec du  $^{14}\text{C}$ , montrent que le glucose ingéré pendant l'exercice est rapidement disponible pour l'oxydation et contribue significativement à la fourniture de l'énergie. L'échec de Costill et al. (1973) à observer ce phénomène est sans doute dû à un problème technique dans le dosage du  $^{14}\text{C}$ . Le dosage du  $^{14}\text{C}$  par scintillation n'est pas en

cause puisque le pourcentage de glucose circulant dérivant du glucose exogène, qui est calculé à partir de la radioactivité du glucose circulant après dérivatisation en gluconate de potassium (42% à la fin de l'exercice), correspond bien avec ceux qui seront mesurés plus tard, par d'autres équipes, aussi bien en utilisant le traçage au  $^{13}\text{C}$  qu'au  $^{14}\text{C}$  (Hawley et al., 1994a,b; Jeukendrup et al., 1999a). Le problème réside plutôt dans le dosage du  $^{14}\text{C}$  dans le  $\text{CO}_2$  expiré après absorption sur une base azotée (N-chlorosuccinimide). Les auteurs ont vérifié que l'absorption du  $\text{CO}_2$  était complète, mais, pour une raison ou pour une autre, ils n'ont pas pu extraire ou mesurer avec suffisamment de sensibilité le  $^{14}\text{C}$  qui s'y trouvait.

### **2.2.2 Étude de Van Handel et al. (1980)**

Il est impossible, 35 ans après l'étude de Costill et al. (1973), de spéculer sur la nature exacte du problème technique qui a été rencontré. Toutefois, on retrouve sans doute le même problème encore en 1980, dans une seconde étude sur cette question conduite par la même l'équipe (Van Handel et al., 1980). Dans celle-ci, six sujets sains bien entraînés ( $\text{VO}_2\text{max} = 65 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) ont effectué à deux reprises un exercice de 180 min à 50% $\text{VO}_2\text{max}$  en ingérant soit 10 g, soit 42 g de  $^{14}\text{C}$ -glucose en un bolus après 120 min d'exercice. Comme dans l'étude précédente (Costill et al., 1973), au cours de l'heure suivante, l'enrichissement en  $^{14}\text{C}$  du glucose du plasma montre que le glucose exogène contribue significativement au glucose circulant, et ceci de façon proportionnelle à la dose administrée (Tableau 2.II). En effet, avec la faible dose de glucose, la contribution qui passe par un pic dès la 30<sup>e</sup> min après l'ingestion n'est que de 27%. Avec la dose la plus élevée, elle plafonne à 67% au cours de la dernière demi-heure d'exercice. Toutefois, comme dans l'étude précédente, le recouvrement du  $^{14}\text{C}$  dans le  $\text{CO}_2$  est très faible et, de façon paradoxale, il est plus faible avec la dose de glucose la plus élevée qu'avec la dose la plus faible (8.9 et 6.4%, respectivement). L'oxydation du glucose exogène qui



est calculée est donc très faible, comme dans l'étude précédente (0.9 et 2.7 g avec les doses faible et forte, respectivement).

Van Handel et al. (1980) discutent de leurs résultats à la lumière des données rapportées concernant la vidange gastrique de solutions glucosées par divers auteurs, et concernant le devenir métabolique du glucose exogène décrit par cathétérisme du lit hépato-splanchnique par Ahlborg et Felig (1976). Ils reprennent les arguments déjà soulevés par Costill et al. (1973) et citent l'étude de Benadé et al. (1973a) mais non celles de Pirnay et al. (1977a,b). Comme on va le voir ci-dessous, ces études ont été publiées entre l'étude de Costill et al. (1973) et celle de Van Handel et al. (1980) et montrent, respectivement, que le saccharose et le glucose exogènes ingérés pendant l'effort sont effectivement oxydés. Van Handel et al. (1980) ne cherchent pas à expliquer pourquoi leurs résultats diffèrent de ceux de l'étude de Benadé et al. (1973a) qu'ils ne citent que pour rapporter l'observation que l'ingestion de glucides pendant l'exercice pourrait élever la lactatémie. À la suite de Costill et al. (1973), Van Handel et al. (1980) émettent l'hypothèse que le glucose apporté par des solutions diluées ou concentrées est absorbé par le tube digestif au cours de l'exercice de puissance modérée, que ceci pourrait réduire la libération de glucose par le foie mais que le glucose absorbé est sans doute préférentiellement capté par le foie, puisqu'il n'est que très peu oxydé. Sur le plan pratique, et comme Costill et al. (1973), ils doutent que l'ingestion de glucides au cours de l'exercice présente beaucoup d'intérêt pour des sujets ayant par ailleurs de bonnes réserves de glycogène, si ce n'est de maintenir les réserves de glycogène hépatique.

### **2.2.3 Étude de Bénadé et al. (1973)**

La première évidence expérimentale qu'un substrat énergétique exogène ingéré au cours de l'exercice pouvait être oxydé et contribuer à la fourniture de l'énergie a été publiée par des chercheurs de Johannesburg, en Afrique du Sud (Benadé et al., 1973a).

Trial: glucose solution	Time following glucose ingestion (min)						
	5	10	20	30	45	60	90
I 139 mmol/l	0.1 <sup>+</sup> ± 0.1	3.3 ± 0.9	16.6 ± 2.3	27.2 ± 4.1	24.5 ± 4.0	16.6 ± 3.0	12.0 ± 2.1
II 589 mmol/l	0.6 ± 0.3	4.5 ± 1.1	22.9 ± 3.1	45.2 <sup>++</sup> ± 5.3	59.8 <sup>++</sup> ± 5.9	67.1 <sup>++</sup> ± 5.8	67.0 <sup>++</sup> ± 6.0

\* Based on the SA of the ingested glucose load and the SA of the plasma gluconate derivate of blood glucose (16).  
+ Mean ± SE.  
++ Values significantly different ( $P < 0.05$ ) from trial I.

Tableau 2.II – Tiré de (Van Handel et al., 1980). Contribution du <sup>14</sup>C-glucose ingéré à la fourniture du glucose circulant.

Cet article est paru également en août 1973, soit deux mois seulement après la première étude de Costill et al. (1973).

Benadé et al. (1973a,b), qui travaillaient à la Chambre des Mines d'Afrique du Sud, s'intéressaient à des problèmes d'ergonomie. Ils avaient observé qu'au cours d'un exercice de 6 heures effectué à 47%VO<sub>2</sub>max (avec 10 min de repos par heure), l'ingestion de 100 g de saccharose après trois heures d'exercice se traduisait par une augmentation marquée de l'oxydation des glucides au cours des deux heures suivantes (Benadé et al., 1973b). La question était de savoir si cela correspondait à l'oxydation de glucides endogènes ou du saccharose administré. Pour le vérifier, Benadé et al. (1973a), dans une seconde étude publiée conjointement avec la première (et de façon surprenante avant la première), ont tracé le saccharose ingéré avec du saccharose uniformément enrichi avec du <sup>14</sup>C. Le traceur administré apparaît rapidement sous forme de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> à la bouche selon une cinétique très semblable à celle de l'augmentation du quotient respiratoire (Figure 2.7). Le rapport entre la quantité de <sup>14</sup>C administré sous forme de saccharose et récupérée sous forme de CO<sub>2</sub> à la bouche montre que pendant les trois dernières heures d'exercice, 44 g de saccharose ont été oxydés contribuant pour ~16% à la fourniture de l'énergie. L'oxydation des glucides totaux augmente d'une valeur semblable (on sait aujourd'hui que cela n'est qu'une coïncidence) et donc, sans modification notable de l'oxydation des glucides endogènes.

#### **2.2.4 Développement du traçage au <sup>13</sup>C**

À peu près à la même époque où Costill et al. (1973) aux États Unis et Benadé et al. (1973a,b) en Afrique du Sud introduisaient l'utilisation du <sup>14</sup>C pour mesurer l'oxydation de substrats énergétiques ingérés avant ou pendant l'exercice, une série de travaux conduits à l'Université de Liège, en Belgique, allait conduire au développement du traçage au <sup>13</sup>C (Duchesne et de Vorst, 1968).

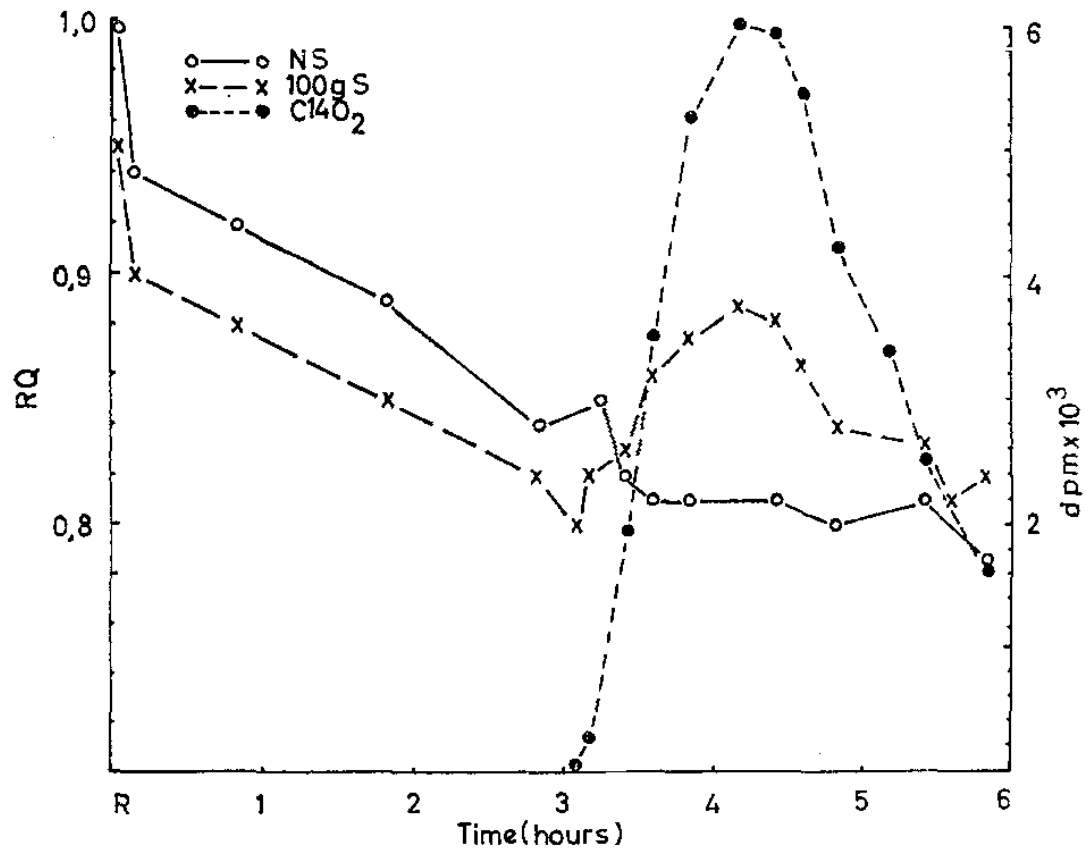


Figure 2.7 – Tirée de (Benadé et al., 1973a). Quotient d'échanges gazeux respiratoires et quantité de  $^{14}\text{CO}_2$  dans les gaz expirés. 100 g de saccharose étaient ingérés au début de la 4<sup>e</sup> heure d'exercice.

Les auteurs de ces études qui sont regroupés autour de Duchesne et de Lefèbvre, observent que le rapport isotopique ( $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ) du  $\text{CO}_2$  varie selon les espèces animales (Duchesne et de Vorst, 1968). Après avoir incorrectement attribué ces variations à des effets isotopiques différents d'une espèce à l'autre (Duchesne et al., 1968), ils s'aperçoivent qu'elles sont simplement dues à la variation de  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  dans la nourriture ingérée (Lacroix et al., 1971; Mosora et al., 1971). Celles-ci tiennent elles-mêmes à la proportion différente d'aliments appartenant à une chaîne alimentaire reposant sur le cycle photosynthétique de Calvin ou de Hatch-Slack. Cette observation leur suggère que l'on pourrait utiliser un substrat énergétique naturellement enrichi en  $^{13}\text{C}$ , le glucose provenant du maïs, par exemple, pour étudier son devenir métabolique à partir des variations du rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$ . En août 1973, ils présentent dans la revue *Science* la faisabilité de cette méthode de traçage isotopique en rapportant la cinétique de  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$  expiré au repos, suite à l'ingestion de 100 g de glucose de maïs chez six sujets sains (Lacroix et al., 1973) (Figure 2.8). En novembre de la même année, ils présentent à l'Académie de Sciences de Paris que cette cinétique est retardée et atténuée chez des sujets diabétiques de type 1 privés d'insuline (Figure 2.9), une observation compatible avec un retard de l'entrée du glucose dans les cellules (Duchesne et al., 1973). Suite à cette série d'expériences, Mosora et al. (1976) rapportent l'oxydation d'une charge de glucose naturellement enrichi en  $^{13}\text{C}$  au repos chez huit sujets sains (Table 2.III). On a aujourd'hui des raisons de penser que ces données surestiment l'oxydation réelle du glucose exogène en raison de la perte de  $^{13}\text{C}$  dans la voie de synthèse indirecte du glycogène (Folch et al., 2005). Toutefois, cette étude est la première à proposer un traitement quantitatif des données du rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$  expiré en utilisant une équation que l'on appelle parfois depuis l'équation de Mosora.

Il est bon de rappeler à ce point de l'exposé du développement des méthodes de traçage isotopique au  $^{13}\text{C}$  et de leur application à l'étude de l'oxydation de substrats

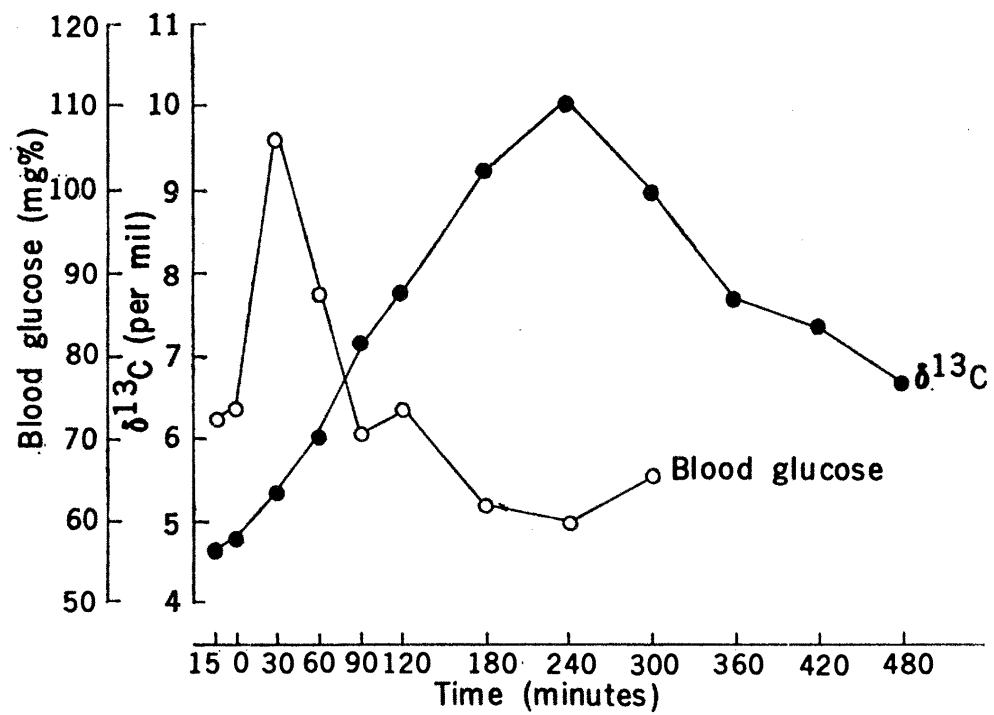


Figure 2.8 – Tirée de (Lacroix et al., 1973). Variations de la concentration de glucose plasmatique (ronds blancs) et du  $^{13}\text{CO}_2$  expiré (ronds noirs) à la suite de l'ingestion de 100 g de glucose au temps zéro.

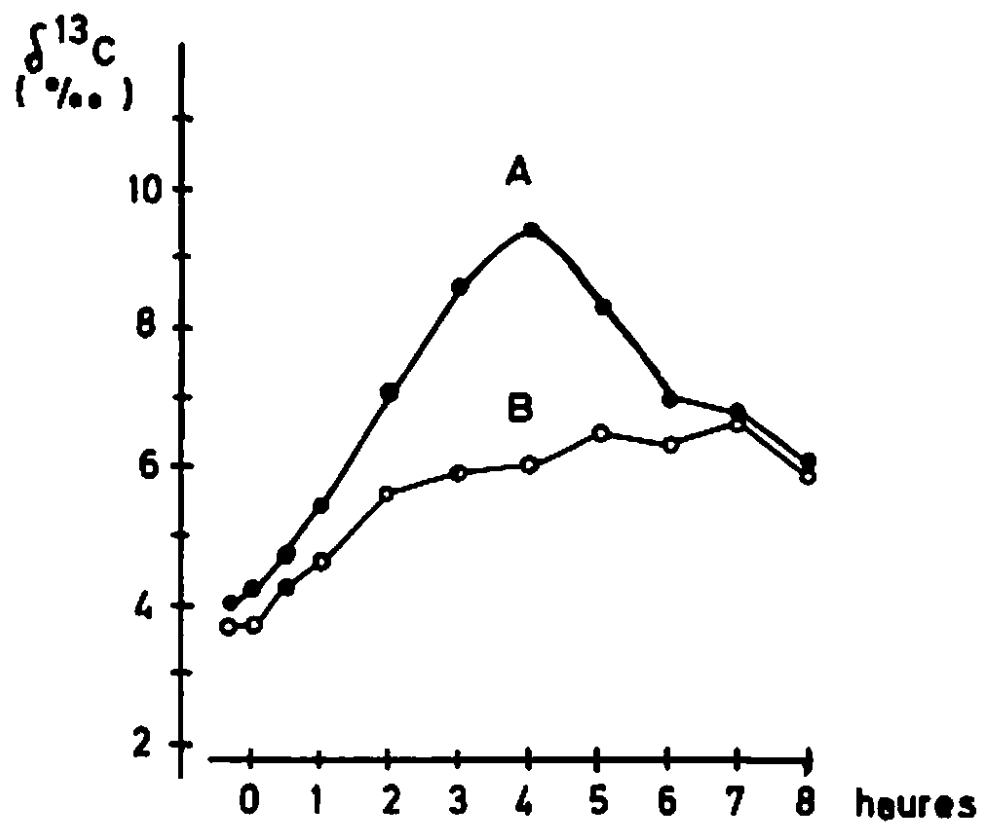


Figure 2.9 – Tirée de (Duchesne et al., 1973). Variations du  $\delta^{13}\text{CO}_2$  expiré à la suite de l'ingestion de 100 g de glucose chez des patients non-diabétiques (A) et diabétiques (B).

<b>Durée (h)</b>	<b>VCO<sub>2</sub> (mL/min)</b>	<b><sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C vs NBS 21</b>	<b>Oxydation du glucose exogène (g/h)</b>
0	222 ± 10	3.5 ± 0.2	1.26 ± 0.17
1	236 ± 13	5.4 ± 0.4	3.75 ± 0.26
2	247 ± 8	7.1 ± 0.3	5.70 ± 0.27
3	241 ± 11	8.1 ± 0.4	6.04 ± 0.31
4	227 ± 12	8.1 ± 0.4	5.24 ± 0.28
5	229 ± 19	7.2 ± 0.4	3.98 ± 0.32
6	223 ± 12	6.3 ± 0.5	2.68 ± 0.27
7	212 ± 12	5.5 ± 0.3	

Tableau 2.III – Production de CO<sub>2</sub> à la bouche, δ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> expiré (en comparaison au standard NBS 21) et oxydation de glucose exogène à la suite de l'ingestion de 100 g de glucose. Adaptée de Mosora et al. (1976).



énergétiques à l'exercice, comment on exprime habituellement l'enrichissement en  $^{13}\text{C}$  de substrats énergétiques et du  $\text{CO}_2$ . Pour des raisons pratiques, qui tiennent à ce que les rapports  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  utilisés et mesurés varient dans une fourchette étroite (1.08 à 1.10%), on exprime la plupart du temps l'enrichissement en  $^{13}\text{C}$  en delta pour mille (‰) par rapport au ratio  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  d'un standard. Le ratio absolu (R) de masse isotopique d'un échantillon, concept introduit par Urey (1947), est défini simplement par le ratio de la masse de  $^{13}\text{C}$  sur la masse de  $^{12}\text{C}$ . Le standard le plus souvent utilisé est le standard  $\text{PDB}_1$  du National Institute of Standards and Technology des États-Unis, un fossile de *Belemnitella americana* de la formation crétacée Pee Dee en Caroline du Sud, dont le rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  est de 0.0112372 (Craig, 1957). La correspondance entre le rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  et le delta pour mille par rapport au standard  $\text{PDB}_1$  est donnée par l'équation de Craig (1957) :

$$\delta^{13}\text{C PDB}_1(\text{‰}) = \left( \frac{R_{\text{échantillon}}}{R_{\text{standard}}} - 1 \right) \times 1000 \quad (2.2)$$

où  $R_{\text{échantillon}}$  est la valeur d'enrichissement de l'échantillon et  $R_{\text{standard}}$  est celle du standard. Le signe de la valeur de  $\delta^{13}\text{C}$  indique si l'échantillon a un rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  supérieur ou inférieur au standard  $\text{PDB}_1$ . Par exemple, un échantillon ayant une valeur de  $\delta^{13}\text{C}$  de -10‰ a une fraction  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  qui est 10 parties par mille (ou un pourcent) plus faible que le standard  $\text{PDB}_1$ . Le standard PDB n'est plus disponible mais d'autres standards ont été calibrés avec le  $\text{PDB}_1$ , permettant ainsi de continuer de rapporter des valeurs relatives au  $\text{PDB}_1$ .

En plus du  $\delta^{13}\text{C PDB}$ , il existe plusieurs autres indices de l'abondance relative d'isotopes stables qui sont utilisés couramment pour exprimer l'enrichissement du  $^{13}\text{C}$  dans les études de traçage. Par exemple, l'abondance fractionnelle (F) d'un isotope : le rapport de la masse de  $^{13}\text{C}$  sur la masse de carbone totale, est utile pour les calculs de masse isotopique. Le pourcentage atomique (atom %) est quant à lui fréquemment utilisé pour

exprimer des enrichissements dans des échantillons très enrichis en  $^{13}\text{C}$ . On l'obtient simplement en multipliant l'abondance fractionnelle par 100. Un indice similaire est le pourcentage atomique excédant (« atom % excess » ou APE), qui représente le niveau d'enrichissement d'un échantillon après l'administration d'un traceur ( $^{13}\text{C}$ ), en excès du niveau d'enrichissement du bruit de fond avant administration du traceur. On détermine ce dernier comme suit :

$$APE = (F_{\text{après administration}} - F_{\text{bruit de fond}}) \times 100 \quad (2.3)$$

Tous ces indices peuvent également s'appliquer à d'autres isotopes stables que celui du carbone.

### 2.2.5 Études de Pirnay et al. (1977)

À la suite de ses travaux sur le développement du traçage au  $^{13}\text{C}$ , l'équipe de Liège a rapporté en 1977 une première étude sur l'oxydation de glucose exogène ingéré pendant l'exercice prolongé. Les résultats de cette étude ont en fait été publiés deux fois, une première fois dans le *European Journal of Applied Physiology* (Pirnay et al., 1977a) et une autre fois dans le *Journal of Applied Physiology* (Pirnay et al., 1977b). Le protocole expérimental et les données obtenues sont présentées sous des formes un peu différentes, mais il s'agit très probablement de la même expérience : les auteurs sont les mêmes ; il y a le même nombre de sujets et leurs caractéristiques sont identiques ( $n = 7$  ; âge = 21 à 25 ans ; masse corporelle  $103.3 \pm 2.4\%$  du « poids idéal ») ; la réponse à l'exercice est également très similaire (fréquence cardiaque comprise entre 114 et 162 bpm ;  $\text{VO}_2$  compris entre 1.8 ou 1.9 et 2.1 L/min). De plus, à quelques dixièmes de grammes près, les quantités de glucose exogène oxydées sont identiques dans les deux articles et ceci sur une période d'exercice de 120 min ( $56.6 \pm 13.1$  (Pirnay et al., 1977b) et  $56.9 \pm$

12.1 g (Pirnay et al., 1977a)) comme de 240 min ( $94.9 \pm 4.2$  (Pirnay et al., 1977b) et  $94.8 \pm 4.2$  g (Pirnay et al., 1977a)). Trois sujets sur les sept ont effectué l'exercice de 240 min avec et sans ingestion de glucose (l'un d'entre eux étant d'ailleurs obligé de s'arrêter après 210 min d'exercice), les quatre autres n'ayant fait que le protocole avec l'ingestion de glucose (Pirnay et al., 1977a). De plus, dans l'article publié dans le *Journal of Applied Physiology* où seules les données observées avec ingestion de glucose sont rapportées, les détails du protocole et les données individuelles indiquent que trois sujets ont travaillé seulement 120 min, l'exercice de 240 min n'ayant été réalisé que par les quatre autres (Pirnay et al., 1977b). L'exercice, effectué après une nuit de jeûne, sur tapis roulant à une vitesse et une pente non précisées, correspondait à une intensité d'environ 50%VO<sub>2</sub>max. Après une période d'exercice de 15 min, les sujets ont ingéré en un seul bolus du glucose en solution dans 400 mL d'eau. La masse nominale du glucose administrée était de 100 g, toutefois il était partiellement hydraté et la masse réelle de glucose n'était que de 95 g. Comme le montre la figure 2.10, lorsque les sujets n'ingèrent pas de glucose la contribution de l'oxydation des protéines à la fourniture de l'énergie est faible ( $\sim 2-3\%$ ), et celles de l'oxydation des glucides et des lipides, respectivement, diminuent et augmentent au cours de l'exercice. Ces contributions (%En glucides / %En lipides) sont de  $\sim 45/55$  au cours de la première période de 15 min d'exercice et chutent à  $\sim 20/80\%$  entre la 180<sup>e</sup> et la 210<sup>e</sup> min d'exercice, respectivement (la sélection des substrats n'est pas indiquée au cours de la dernière demi-heure d'exercice que l'un des sujets n'a pas pu terminer). Lorsque le glucose est ingéré, la contribution de l'oxydation des protéines à la fourniture de l'énergie n'est pas modifiée. Celles de l'oxydation des glucides et des lipides, respectivement, diminuent et augmentent. Ainsi, entre la 30<sup>e</sup> et la 60<sup>e</sup> min où la contribution de l'oxydation des glucides passe par un maximum, elle est de 54%, contre 43% lorsque les sujets n'ingèrent pas de glucose, celles des lipides étant, respectivement, de 44 et 55% avec et sans ingestion de glucose. Entre la 180<sup>e</sup> et la 210<sup>e</sup>

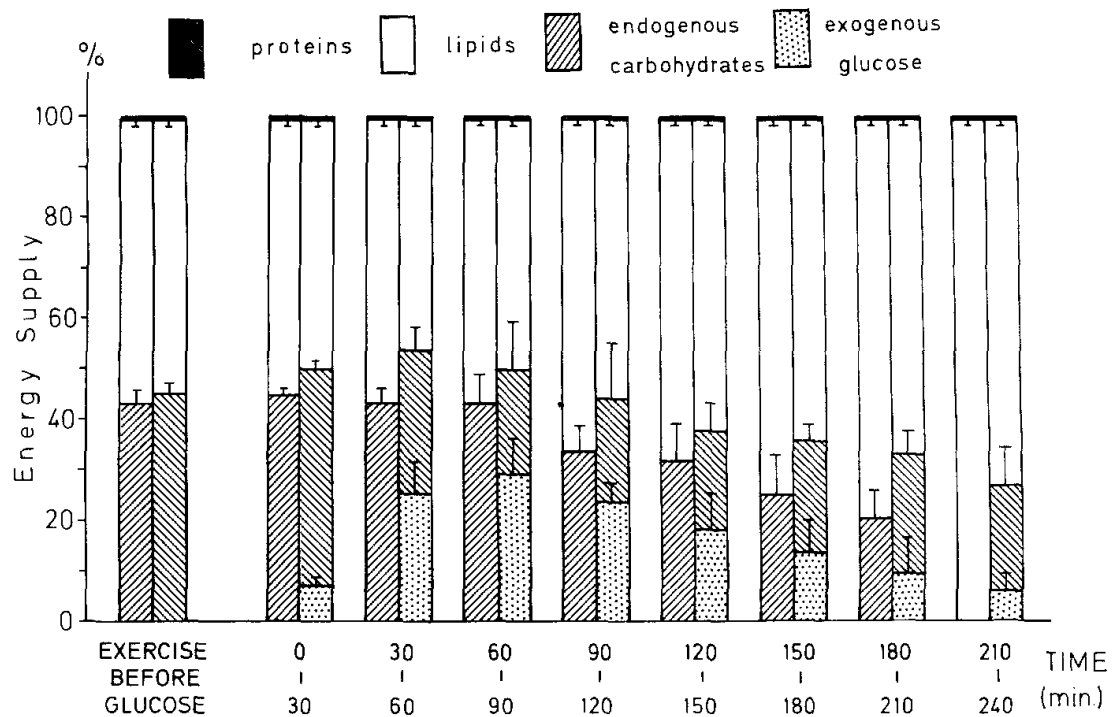


Figure 2.10 – Tirée de (Pirnay et al., 1977a). Contributions respectives de l'oxydation des substrats énergétiques à la fourniture d'énergie pendant l'exercice. Pour chaque période, la colonne de gauche correspond à la situation contrôle effectuée sans ingestion de glucose, la colonne de droite à la situation dans laquelle du glucose était ingéré au temps zéro.

min où les comparaisons peuvent être faites, la contribution de l'oxydation des glucides est encore de 33% (contre 65% pour celle des lipides).

L'augmentation de l'utilisation des glucides est due entièrement à l'oxydation du glucose exogène qui est manifeste dès la première demi-heure qui suit l'ingestion du glucose, passe par un pic entre la 60<sup>ème</sup> et la 90<sup>ème</sup> pour redescendre ensuite jusqu'à la fin de l'exercice. La quantité totale de glucose exogène oxydée pendant l'exercice est d'environ  $95 \pm 4.2$  g, soit  $\sim 0.4$  g/min, le pic du taux d'oxydation étant de  $0.65 \pm 0.17$  g/min entre la 60<sup>ème</sup> et la 90<sup>ème</sup> min d'exercice. En supposant une consommation d'oxygène ( $VO_2$ ) moyenne de 2 L/min (la valeur exacte n'est pas rapportée mais est comprise entre 1.8-1.9 et 2.1 L/min), soit  $\sim 10$  kcal/min, le %En fourni par l'oxydation du glucose exogène est de 15% sur l'ensemble de l'exercice ( $[0.4 \text{ g/min} \times 3.87 \text{ kcal/g}] / [2 \text{ L/min} \times 5 \text{ kcal/L}]$ ), comparativement au pic rapporté par Pirnay et al. (1977a) qui est de  $27.2 \pm 7.4\%$ . Exprimé en pourcentage de l'utilisation des glucides, l'oxydation du glucose exogène représente en moyenne 39% de l'oxydation des glucides totaux, le pic étant de 55% entre la 90<sup>ème</sup> et la 120<sup>ème</sup> min de l'exercice (Pirnay et al., 1977b).

Malgré l'augmentation de l'utilisation des glucides totaux, l'oxydation des glucides endogènes diminue. Sur la base de la sélection des substrats rapportée à la figure 2.10 avec ingestion d'eau, le %En fourni par l'oxydation des glucides totaux (et donc endogènes) est en moyenne de 33% entre la 30<sup>ème</sup> et la 210<sup>ème</sup> minute de l'exercice (les données ne sont pas rapportées pour la dernière demi-heure d'exercice, que seulement deux sujets ont complétée). Lorsque 100 grammes de glucose étaient ingérés, les données de la table 1 de l'article du *Journal of Applied Physiology* montrent que le %En moyen fourni par l'oxydation du glucose endogène sur les 240 minutes d'exercice est d'environ 23% ( $147.5 \text{ g}$  ou  $\sim 550 \text{ kcal}$ , pour une dépense énergétique de  $240 \text{ min} \times \sim 2 \text{ L/min} \times 5 \text{ kcal/L} = 2400 \text{ kcal}$ ), soit une réduction de 10% de la contribution de l'oxydation du glucose endogène à la fourniture de l'énergie.

Tel que mentionné ci-dessus et tel que discuté en détails par Péronnet et al. (1990), dans cette étude comme dans toutes les études qui utilisent un substrat exogène naturellement enrichi en  $^{13}\text{C}$ , le signal est de peu supérieur au bruit de fond (Figure 1 dans Pirnay et al. (1977b)) et il est contaminé par les modifications du bruit de fond dues à l'exercice, qui ne sont pas rapportées et pour lesquelles aucune correction n'est faite. Ceci a pour conséquence de surestimer l'oxydation du glucose exogène (Péronnet et al., 1990). En fait, la quantité totale de glucose exogène oxydée est égale en moyenne à la quantité administrée (95 g). Comme l'écart type est de 4 g, ceci indique que pour certains sujets, la quantité oxydée excède la quantité administrée.

### **2.3 Vue d'ensemble des études**

Depuis les premières études de Benadé et al. (1973a,b) et de Pirnay et al. (1977a,b) montrant l'oxydation de substrats exogènes au cours de l'exercice prolongé, plus d'une centaine d'études ont été publiées sur cette question. Le métabolisme des substrats exogènes, particulièrement celui des glucides (117 études) et plus particulièrement celui du glucose (90 études) et leur contribution à la fourniture de l'énergie au cours de l'exercice prolongé, sont en fait beaucoup mieux connus que ceux des substrats endogènes. Ceci tient principalement à deux raisons. La première est que les méthodes de traçage nécessaires pour décrire l'oxydation des substrats exogènes sont beaucoup moins invasives (voire non-invasives) que celles qui sont nécessaires pour décrire de façon détaillée la sélection des substrats endogènes : glycogène musculaire (Decombaz et al., 1985; Timmons et al., 2007b) et glucose du plasma (Bosch et al., 1994, 1996b; Hawley et al., 1994a,b); glucose circulant provenant du glycogène hépatique (Bosch et al., 1994, 1996b; Hawley et al., 1994a; Jeukendrup et al., 1999b; McConell et al., 1994) et de la gluconéogénèse (Trimmer et al., 2002); acides gras libres provenant des adipocytes et des réserves de triacylglycérols du muscle squelettique lui-même (Stellingwerff

et al., 2007). La seconde raison est que les glucides exogènes, notamment le glucose et ses polymères, ont des effets ergogènes au cours de l'exercice prolongé (Coggan et Coyle, 1991). Les recommandations nutritionnelles qui s'adressent aux sujets prenant part à des exercices prolongés les encouragent d'ailleurs à ingérer des glucides pendant leur effort (American Dietetic Association et al., 2009). Il y a donc eu un intérêt soutenu pour décrire comment les glucides exogènes étaient utilisés à l'exercice et comment ceci modifiait la sélection de substrats endogènes, notamment les réserves de glycogène. L'étude de l'oxydation d'autres substrats exogènes a aussi été souvent motivée par le fait que l'on pensait qu'ils pourraient également améliorer la performance lors des exercices prolongés.

La majorité des études portant sur l'oxydation de substrats exogènes à l'exercice prolongé se sont intéressées exclusivement au glucose (56 études) et parmi ces études, la plupart ont comparé l'ingestion de glucose à l'ingestion d'eau ou d'un placebo (30 études). Le glucose est aussi le substrat énergétique dont l'oxydation est la plus souvent prise comme référence pour comparer à celle d'autres substrats exogènes [fructose (Adopo et al., 1994; Burelle et al., 2006, 1997; Decombaz et al., 1985; Guezennec et al., 1989; Jandrain et al., 1993; Massicotte et al., 1994, 1986, 1989, 1990; Slama et al., 1989), galactose (Burelle et al., 2006; Leijssen et al., 1995), saccharose (Jentjens et al., 2005; Leese et al., 1996; Massicotte et al., 1996a), maltose (Hawley et al., 1992b), polymères de glucose (Guezennec et al., 1993, 1989; Jarvis et al., 1992; Johannsen et Sharp, 2007; Leese et al., 1996; Massicotte et al., 1989; Rehrer et al., 1992), triacylglycérols à chaîne moyenne (MCT) (Massicotte et al., 1992b; Satabin et al., 1987), ou à longue chaîne (LCT) (Satabin et al., 1987)], ou de mélanges de substrats exogènes [glucose + fructose (Adopo et al., 1994; Hulston et al., 2009; Jentjens et Jeukendrup, 2005; Jentjens et al., 2004b; Jeukendrup et al., 2006; Massicotte et al., 1996a; Riddell et al., 2001), glucose + saccharose (Jentjens et al., 2004c, 2005), glucose + fructose + saccharose

(Jentjens et al., 2004a, 2006), glucose + maltose (Jentjens et al., 2004c), glucose + lactate (Péronnet et al., 1997), glucose + MCT (Goedecke et al., 1999b; Jeukendrup et al., 1998)]. Toutefois, dans certaines études, l'oxydation d'autres substrats exogènes que le glucose a été décrite en la comparant à celle d'autres glucides [isomaltulose vs fructose (Achten et al., 2007), trehalose vs maltose (Venables et al., 2008), polymères de glucose + MCT vs MCT (Jeukendrup et al., 1995), polymères de glucose + MCT vs polymères de glucose (Jeukendrup et al., 1995), polymères de glucose + caséine vs MCT + caséine (Decombaz et al., 1983), polymères de glucose + fructose vs polymères de glucose (Rowlands et al., 2008; Wallis et al., 2005), polymères de glucose vs saccharose (Wagenmakers et al., 1993b)] ou sans la comparer : saccharose (Benadé et al., 1973a; Gerard et al., 1986), alanine (Korach-André et al., 2002), éthanol (Massicotte et al., 1993b; Sautier et al., 1982, 1988), glycérol (Massicotte et al., 2006), glucose + fructose (Péronnet et al., 1993b), glucose + saccharose (Timmons et al., 2003), glucose + glycérol (Burrelle et al., 2001), glucose + MCT (Goedecke et al., 1999a), polymères de glucose seuls (Bosch et al., 1994, 1996a,b; Hawley et al., 1991; Rowlands et al., 2009, 2005; Saris et al., 1993), ou avec du fructose (REF), ou des MCT (Jeukendrup et al., 1996).

Le  $^{13}\text{C}$ , qui n'émet pas de rayonnement ionisant, a été utilisé dans la plupart des études (98 contre 19 seulement pour le  $^{14}\text{C}$ ). Trois de celles-ci ayant été conduites en utilisant à la fois du  $^{14}\text{C}$  et du  $^{13}\text{C}$  et ceci afin de comparer les deux méthodes de traçage pour calculer l'oxydation du glucose exogène (Moseley et al., 2005) ou pour suivre le devenir métabolique de glucose et de fructose ingérés simultanément ( $^{13}\text{C}$ -glucose et  $^{14}\text{C}$ -fructose) (Jentjens et al., 2004b; Rowlands et al., 2008).

La très grande majorité des études ont été conduites chez des sujets sains. De façon surprenante, alors que l'on sait ou que l'on soupçonne que la sélection des substrats et l'oxydation des glucides exogènes à l'exercice pourraient être modifiées chez des sujets dont la tolérance au glucose est compromise, peu d'études ont été conduites chez le su-



jet obèse (Ravussin et al., 1980) et chez le sujet diabétique (Krzentowski et al., 1981; Riddell et al., 2000a; Robitaille et al., 2007). Il existe également peu de données systématiques sur l'effet du mode d'administration des glucides exogènes [bolus vs doses (Massicotte et al., 1996a); ingestion avant vs pendant l'exercice (Burelle et al., 1997; Caron et al., 2004; Krzentowski et al., 1984a); effet de la concentration de la solution ingérée (Jandrain et al., 1989; Jentjens et al., 2004b, 2006; Moodley et al., 1992)] sur leur oxydation. Un certain nombre d'études se sont penchées, par contre, sur l'effet de l'entraînement (Burelle et al., 1999; Jeukendrup et al., 1997; Krzentowski et al., 1984b; Péronnet et al., 2009; van Loon et al., 1999), de l'état nutritionnel (Ravussin et al., 1979), de certains facteurs environnementaux [froid (Galloway et al., 2001), chaud (Jentjens et al., 2006, 2002), hypoxie (Péronnet et al., 2006)] et de certains nutriment ou agents pharmacologiques dont on sait qu'ils interfèrent ou pourraient interférer avec la digestion et l'absorption des glucides et la sélection des substrats [acarbose qui inhibe les glucosidases (Gerard et al., 1986), sodium (Massicotte et al., 1996b) qui pourrait faciliter l'absorption du glucose par le « sodium-glucose transporter 1 » (SLGT1) (Jentjens et Jeukendrup, 2005), métoclopramide qui accélère la vidange gastrique (Massicotte et al., 1996b), acipimox qui bloque la lipolyse (Gautier et al., 1994); caféine (Desbrow et al., 2009; Hulston et Jeukendrup, 2008; Yeo et al., 2005)].

Avant 2003, toutes les études étaient effectuées chez le sujet masculin adulte. Cependant, depuis cette date plusieurs études ont été conduites chez le sujet féminin (M'Kaouar et al., 2004; Riddell et al., 2003; Timmons et al., 2007a; Wallis et al., 2006, 2007), chez des sujets jeunes (Riddell et al., 2000a,b, 2001; Timmons et al., 2003, 2007a,b) et des sujets âgés (Pirnay et al., 1995). En outre, tout récemment, une équipe travaillant en physiologie comparée a utilisé le traçage isotopique au  $^{13}\text{C}$  pour étudier la contribution du glucose ingéré à la fourniture de l'énergie au cours du vol sur-place (« hovering ») chez de petits animaux : deux types d'oiseaux-mouches (*Calypte anna* et *Selasphorus ru-*

*fus*) (Welch et al., 2006) et une chauve-souris nectarivore (*Glossophaga soricina*) (Voigt et al., 2008) qui ont des caractéristiques semblables par suite d'une évolution convergente.

Finalement, parmi les 117 études utilisant le traçage au  $^{13}\text{C}$  ou au  $^{14}\text{C}$  pour mesurer l'oxydation de substrats exogènes à l'exercice prolongé, 11 n'ont qu'un intérêt méthodologique. Ces articles seront brièvement exposés ci-dessous (Chapitre 3).

## CHAPITRE 3

### ÉTUDES MÉTHODOLOGIQUES

#### 3.1 Variation du bruit de fond du $^{13}\text{C}$

L'existence de différences dans le rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  des réserves de glycogène et des lipides avait été notée depuis longtemps (Smith et Epstein, 1971) en raison d'effets isotopiques qui ne sont pas entièrement élucidés. Plusieurs auteurs avaient rapporté qu'en réponse à l'exercice, sans ingestion de substrat, la modification de la sélection des substrats caractérisée par une augmentation de la contribution de l'oxydation des glucides à la fourniture d'énergie s'accompagnait d'une augmentation du  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$  expiré. Barstow et al. (1989) ont, entre autres, fait cette observation à partir de laquelle ils avaient même essayé, toutefois sans succès, d'évaluer la modification de la sélection des substrats à partir des modifications du  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$  expiré lors de l'exercice.

En 1990, Péronnet et al. (1990) ont montré que cette augmentation du bruit de fond du  $^{13}\text{C}$  dans le  $\text{CO}_2$  expiré pouvait entraîner une surestimation de l'oxydation du glucose (ou de tout autre substrat) exogène enrichi faiblement au dessus du niveau de base, comme le sont par exemple les substrats naturellement enrichis en  $^{13}\text{C}$ . Une étude conduite sur quatre sujets a confirmé expérimentalement ces craintes. En outre, et de façon erronée, le rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  rapporté dans cet article n'est pas exprimé par rapport au standard  $\text{PDB}_1$ , comme cela est généralement le cas, mais en ‰ alors qu'il s'agit en fait d'un pourcentage (Péronnet et Massicotte, 1991). Comme on le voit au tableau 3.I tirée de l'étude de Péronnet et Massicotte (1991), les valeurs de  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  exprimées en ‰ (qui sont en fait des rapports  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  exprimés sous forme de pourcentage) montrent qu'au repos le rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  est de 1.09916‰, soit  $-21.86 \delta\text{‰PDB}_1$ , tel qu'attendu chez des sujets vivant en Amérique du Nord (Massicotte et al., 1993a). En réponse à l'exercice

avec ingestion d'eau, le  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$  expiré s'élève de façon significative à 1.10018%, soit  $-20.95 \delta\text{‰PDB}_1$ . Cette variation du bruit de fond, qui est due à la modification des substrats endogènes oxydés, constitue une importante source d'erreur et peut entraîner la surestimation de l'oxydation du substrat marqué si la méthode de calcul utilisée se base sur l'équation de Mosora et al. (1981), telle que dans la plupart des études effectuées en Europe de l'Ouest à la fin des années 70 et dans les années 80. En effet, si le substrat marqué est enrichi à un niveau qui n'est pas très différent de celui des substrats endogènes (ce qui est le cas avec la plupart des substrats naturellement enrichis), la différence par simple arithmétique entre la valeur du rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$  expiré est davantage affectée par les variations de bruit de fond.

### **3.1.1 Méthode à deux niveaux d'enrichissement des substrats exogènes**

Afin de limiter les effets des variations du bruit de fond induits par l'exercice ou l'ingestion de substrat, Péronnet et al. (1990) proposent une méthode de calcul impliquant l'ingestion de substrat marqué à deux niveaux d'enrichissement distincts, ce qui nécessite l'ajout d'une situation expérimentale supplémentaire avec les mêmes conditions. Cette méthode s'avère plus précise, telle que vérifiée par une étude subséquente du même groupe, et suggère que les résultats rapportés par les études antérieurement conduites en Europe de l'ouest sont peut-être erronés (Massicotte et al., 1992a). Cette critique est toutefois contestée par Lefèbvre et al. (1991) qui suggère que cette surestimation, rapportée par Péronnet et al. (1990) et Massicotte et al. (1992a), pourrait être plus faible dans les études conduites en Europe de l'Ouest, où les habitants ont une alimentation plus pauvre en  $^{13}\text{C}$  que la diète nord-américaine typique. La faible surestimation n'induirait qu'une erreur que Lefèbvre et al. (1991) considèrent négligeable et donc la méthode de Péronnet et al. (1990) n'apporterait pas une précision supérieure lorsque les sujets participant à ces études s'alimentent avec une diète pauvre en  $^{13}\text{C}$ , tel qu'il est commun de le faire

	Subject No.				Mean $\pm$ SE
	1	2	3	4	
	$\dot{V}CO_2$ , l/min				
Rest	0.431	0.424	0.318	0.377	0.388 $\pm$ 0.026
Exercise-water	2.518	3.142	2.153	2.797	2.653 $\pm$ 0.210
<i>Expt I</i>	2.566	3.022	2.083	2.686	2.589 $\pm$ 0.194
<i>Expt II</i>	2.630	3.066	2.190	2.639	2.631 $\pm$ 0.179
	$^{13}C/C$ , ‰				
Rest	1.09960	1.09959	1.09594	1.10150	1.09916 $\pm$ 0.00116
Exercise-water	1.10115	1.10048	1.09735	1.10173	1.10018 $\pm$ 0.00098
<i>Expt I</i>	1.10269	1.10218	1.09954	1.10303	1.10186 $\pm$ 0.00080
<i>Expt II</i>	1.10437	1.10392	1.10109	1.10481	1.10355 $\pm$ 0.00084
	<i>Exogenous glucose oxidation, g</i>				
<i>Expt I</i> (ref = rest)	84	83	64	50	70 $\pm$ 8
(ref = exer)	47	58	42	43	48 $\pm$ 4
<i>Expt II</i> (ref = rest)	61	64	49	45	55 $\pm$ 5
(ref = exer)	43	53	37	42	44 $\pm$ 3
<i>Expt I</i> vs. <i>expt II</i> (Eq. 11)	39	47	29	42	39 $\pm$ 4
$RCO_{2\text{ endo}}$ (‰)	1.10146	1.10085	1.09812	1.10175	1.10055 $\pm$ 0.00083

Tableau 3.I – Tirée de (Péronnet et al., 1990). Production de  $CO_2$  à la bouche ( $\dot{V}CO_2$ ), rapport  $^{13}C/^{12}C$  du  $CO_2$  expiré et oxydation de glucose exogène pour les quatre sujets ainsi que la moyenne. Prendre note que, de manière erronée (Péronnet et al., 1991), le rapport  $^{13}C/C$  dans la table est plutôt un rapport  $^{13}C/^{12}C$  et qu'il devrait être exprimé en pourcentage (%) plutôt qu'en pour mille (‰).

en Europe de l'ouest. Massicotte et al. (1993a) ont par la suite confirmé cette hypothèse et montré que puisque les habitants d'Europe de l'ouest ont un apport plus faible en  $^{13}\text{C}$  dans leur alimentation, la différence entre la composition isotopique des glucides et des lipides endogènes est inférieure à celle des Nord-Américains, et par conséquent les variations du bruit de fond sont faibles en réponse à l'exercice modéré.

### **3.1.2 Méthode à très fort enrichissement des substrats exogènes**

Pour limiter les effets des variations du bruit de fond, Péronnet et al. (1990) avaient également suggéré d'enrichir les substrats exogènes à un niveau largement supérieur à celui des substrats endogènes. L'ajout d'une certaine quantité de traceur à la substance tracée permet d'enrichir le substrat à un niveau très différent des substrats endogènes et donc d'obtenir un rapport signal/bruit très élevé, réduisant ainsi les erreurs liées aux variations du bruit de fond. Péronnet et al. (1993a) ont vérifié cette hypothèse en comparant le protocole proposé précédemment, soit deux situations expérimentales avec l'ingestion de glucose marqué à deux niveaux d'enrichissement différents, à une situation où un traceur est ajouté au glucose administré ce qui lui donne un enrichissement de  $292 \delta\%_{\text{PDB}_1}$ . Cette valeur étant très largement supérieure à celle du niveau de base pré-exercice ( $-23 \delta\%_{\text{PDB}_1}$ ), ou même à celle observée pendant l'exercice ( $-21 \delta\%_{\text{PDB}_1}$ ), l'erreur pouvant être causée par les variations du bruit de fond est réduite à moins de 1%. Dans cette étude, l'oxydation du glucose exogène pendant la deuxième heure d'effort est similaire avec les deux méthodes (14.9 vs 13.0 g/60 min, respectivement, avec le protocole répété à deux niveaux d'enrichissement différents et dans la situation avec ingestion de glucose fortement enrichi). Les auteurs font la conclusion que l'utilisation de très hauts niveaux d'enrichissement permet donc de limiter les erreurs dues aux variations du bruit de fond et de précisément mesurer l'oxydation des substrats exogènes, et ce, tout en contribuant à réduire le nombre de situations expérimentales et de collectes

de gaz expirés.

### 3.2 Le « spiking »

Hawley et al. ont publié en 1991 une étude dans laquelle soit un polymère de glucose de 22 unités glycosyls ou de l'amidon était administré pendant un effort sur ergocycle de 90 min à 70 %VO<sub>2</sub>max (Hawley et al., 1991). Les solutions de glucides étaient marquées avec du <sup>14</sup>C-glucose et le taux d'oxydation de la solution d'amidon rapporté à la fin de la période d'exercice était très élevé (1.8 g/min) pour un mélange d'amylose et amylopectine, représentant le double du taux d'oxydation rapporté dans la même étude pour la solution isocalorique de polymères de glucose. Le taux d'apparition du <sup>14</sup>C dans le plasma pour la solution d'amidon était également plus élevé. Hawley et al. (1991) en concluent que la grande différence observée entre le taux d'oxydation des deux solutions était probablement due à la digestion ou l'absorption plus rapide de la solution contenant l'amidon. Il est toutefois difficile de croire que cela puisse expliquer l'ampleur de l'écart observé entre les taux d'oxydation des deux solutions.

Dans une étude effectuée quelques années plus tôt, dans laquelle des glucides naturellement enrichis en <sup>13</sup>C étaient administrés pendant 120 min d'exercice à 60 %VO<sub>2</sub>max, Guezennec et al. (1989) avaient rapporté un taux d'oxydation de l'amidon inférieur à celui du glucose ou de polymères de glucose en solution. Citant cette dernière étude, Péronnet et al. (1992a) ont en effet critiqué, dans une lettre à l'éditeur, l'étude de Hawley et al. (1991) et leur utilisation d'un traceur ayant une solubilité différente de la substance tracée, comme c'est le cas pour le <sup>14</sup>C-glucose et l'amidon. Cette lettre suggérait que Hawley et al. (1991) avaient fait une erreur méthodologique et que le taux d'oxydation rapporté pour la solution d'amidon était certainement erroné. L'expérience de Hawley et al. (1991) a été répétée par Saris et al. (1993) qui, dans des conditions similaires, a comparé l'oxydation de trois solutions : une contenant de l'amidon soluble (amylo-

pectine) naturellement enrichi en  $^{13}\text{C}$ , dans une seconde de l'amidon insoluble (24% d'amylose et 76% d'amylopectine) aussi naturellement enrichi en  $^{13}\text{C}$  et une autre, similaire à la dernière, mais à laquelle une quantité de traceur ( $^{13}\text{C}$ -glucose) a été ajoutée. Tel qu'attendu, l'oxydation de la solution d'amidon insoluble combinée au traceur a été rapportée équivalente à la solution d'amidon soluble et largement supérieure à celle de la solution d'amidon insoluble sans le traceur. Ces résultats suggèrent que l'ajout de traceur ( $^{13}\text{C}$ -glucose ou  $^{14}\text{C}$ -glucose, ayant une solubilité bien différente de l'amidon) à une solution d'amidon, mène à une digestion et une absorption du traceur largement supérieures et conduisent à la surestimation de l'oxydation exogène réelle. Cette erreur méthodologique a été répétée à quelques reprises par le même groupe de recherche (Bosch et al., 1994, 1996a,b; Moodley et al., 1992) et d'autres (Decombaz et al., 1983) sans toutefois perdurer. Le groupe de Hawley et al. (1991) ont en effet reconnu leur erreur dans une lettre à l'éditeur parue l'année suivante en réponse aux critiques de Péronnet et al. (1992a).

### 3.3 $^{13}\text{C}$ vs $^{14}\text{C}$

Les isotopes stables et radioactifs ont tous deux été utilisés pour mesurer l'oxydation de substrats exogènes. Parmi les 117 études rapportant l'oxydation de substrats exogènes revues dans le cadre de la thèse, 98 études ont administré des substrats marqués avec du  $^{13}\text{C}$  alors que 19 études ont utilisé du  $^{14}\text{C}$ . Dans les deux cas, les principes et les suppositions sont les mêmes, et les calculs dépendent soit de l'enrichissement ( $^{13}\text{C}$ ) ou de l'activité spécifique ( $^{14}\text{C}$ ) du traceur dans les glucides ingérés, de l'enrichissement ou de l'activité spécifique dans les gaz expirés, et du taux de production de  $\text{CO}_2$ . Les isotopes stables sont mesurés dans les solides et les gaz expirés par séparation et quantification selon leur rapport de masse à charge, et le rapport traceur/tracé obtenu par spectrométrie de masse. Les isotopes radioactifs sont mesurés, quant à eux, à la suite du piégeage



(« trapping ») d'une quantité de  $\text{CO}_2$  en solution mélangée à un liquide de scintillation. Le scintillateur absorbe la radiation et relâche l'énergie sous forme de photons qui sont ensuite détectés par un photomultiplicateur. La méthode utilisant le  $^{13}\text{C}$  est généralement considérée comme la norme puisque la mesure de l'activité spécifique du  $^{14}\text{C}$  semble plus propice à l'erreur que la mesure de l'enrichissement en  $^{13}\text{C}$  (Leijssen et Elia, 1996).

### 3.3.1 Étude de Moseley et al. (2005)

On pourrait penser que l'utilisation de deux traceurs puisse s'avérer utile afin de mesurer l'oxydation individuelle de deux substrats différents ingérés simultanément, sans avoir à recourir à plusieurs situations expérimentales avec un seul traceur, tel que précédemment suggéré (Adopo et al., 1994; Péronnet et al., 1993b). L'utilisation combinée de  $^{13}\text{C}$  et de  $^{14}\text{C}$  suppose toutefois que les deux méthodes sont équivalentes, et cette hypothèse n'avait jamais encore été vérifiée jusqu'à ce que Moseley et al. (2005) comparent directement l'oxydation de  $^{13}\text{C}$ -glucose et de  $^{14}\text{C}$ -glucose, ingérés dans une même solution, pendant 120 min d'exercice sur ergocycle à 50 % $\text{VO}_2\text{max}$ . Au cours de la période d'exercice, contrairement aux attentes, l'enrichissement du  $^{13}\text{CO}_2$  expiré qui est rapporté est systématiquement plus élevé, en proportion, que l'activité spécifique du  $^{14}\text{C}$  dans les gaz expirés (Figure 3.1). Ceci se traduit par une oxydation exogène significativement plus élevée (Figure 3.2) lorsque mesurée à partir de l'enrichissement du  $^{13}\text{CO}_2$  que par l'activité spécifique du  $^{14}\text{CO}_2$  expiré (77 vs 67 g oxydés sur les 120 minutes d'exercice, respectivement).

Les auteurs font quatre principales hypothèses pour expliquer la différence observée entre l'oxydation du glucose mesurée à l'aide des deux traceurs. Premièrement, ils suggèrent une sous-estimation possible des variations de l'enrichissement en  $^{13}\text{C}$  du bruit de fond. Seule de l'eau était ingérée dans la situation contrôle ce qui, tel que mentionné par Péronnet et al. (1990), ne permet pas d'obtenir un reflet précis des variations de

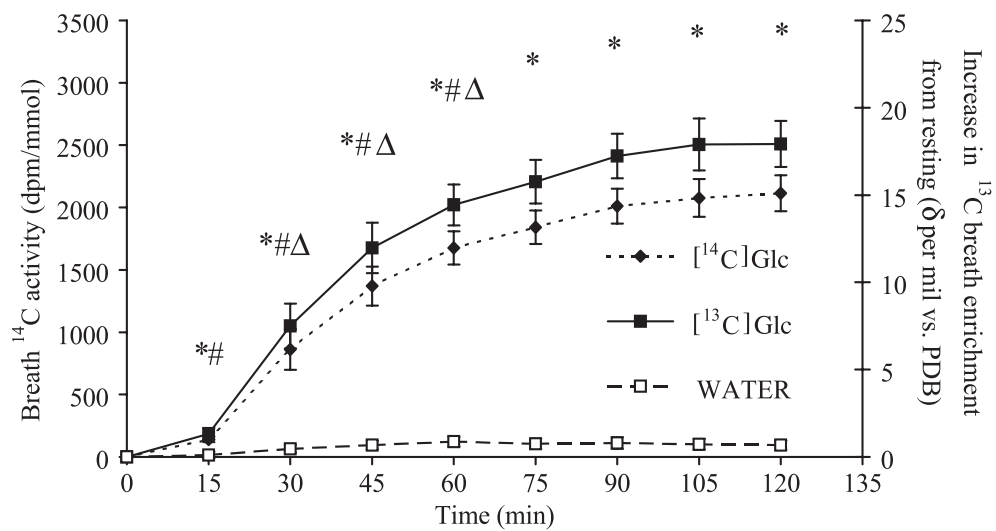


Figure 3.1 – Tirée de (Moseley et al., 2005). Activité spécifique du  $^{14}\text{CO}_2$  et du  $^{13}\text{CO}_2$  dans les gaz expirés pendant la période d'exercice.

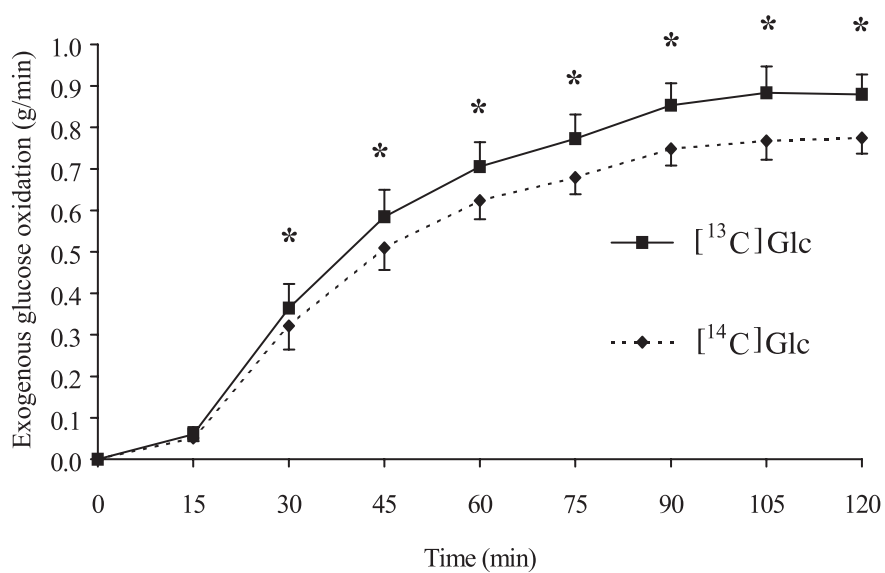


Figure 3.2 – Tirée de (Moseley et al., 2005). Oxydation du  $^{14}\text{C}$ - et du  $^{13}\text{C}$ -glucose exogène pendant la période d'exercice.

l'enrichissement du bruit de fond lorsque du glucose est ingéré. Toutefois, le glucose administré dans l'étude de Moseley et al. (2005) était fortement enrichi ( $45.2 \delta\%_{\text{PDB}_1}$ ), ce qui limite les erreurs dues aux variations de l'enrichissement du bruit de fond et ne permet certainement pas d'expliquer entièrement la différence de 15% observée entre l'oxydation du glucose exogène avec les deux traceurs.

Deuxièmement, les auteurs indiquent que le piégeage du  $^{14}\text{C}$  en solution pourrait être une source d'erreur et ainsi mener à la sous-estimation de l'activité spécifique du  $^{14}\text{CO}_2$  dans les gaz expirés et de l'oxydation du  $^{14}\text{C}$ -glucose. Toutefois, plusieurs précautions méthodologiques ayant été prises lors du piégeage ce qui laisse présager que les erreurs pouvant être occasionnées par cette étape de la méthode ne contribuent probablement qu'à une très faible proportion de la différence observée.

Troisièmement, les auteurs mentionnent que les calculs permettant de mesurer l'oxydation du glucose marqué prennent pour acquis que six molécules de  $\text{CO}_2$  sont produites par molécule de  $^{14}\text{C}$ -glucose ingérée, alors que cette supposition n'est pas nécessaire avec le  $^{13}\text{C}$ -glucose puisque la production de  $^{13}\text{CO}_2$  est liée à la quantité de carbone marqué dans la solution ingérée. L'oxydation de  $^{14}\text{C}$ -glucose reflétera donc, en partie, la capacité de marquer le glucose qui dans ce cas était marqué à 95% ce qui laisse place à une erreur de  $\leq 5\%$ .

La dernière hypothèse proposée par les auteurs pour expliquer la différence observée concerne le fractionnement isotopique. L'utilisation d'un traceur suppose que ce dernier comporte les mêmes propriétés physiques et métaboliques que la substance tracée. Cependant, le métabolisme du  $^{14}\text{C}$  implique le déplacement d'une masse supérieure que pour le  $^{13}\text{C}$  et le  $^{12}\text{C}$ , ce qui permet de croire que les traceurs pourraient être fractionnés différemment dans les voies métaboliques. Quoique quelques études n'aient pas rapporté de différence au repos lors de l'oxydation d'acides gras et de glucose chez le chien, il est possible que l'utilisation simultanée de  $^{13}\text{C}$  et de  $^{14}\text{C}$  amplifient les variations dans

leur passage dans les voies métaboliques. De plus, les études qui ont infusé du  $\text{HCO}_3$  chez l'Homme ou qui ont effectué des observations pendant l'exercice (qui augmente le flux de substrat marqué) n'ont pas rapporté de différence entre le recouvrement de traceurs. L'amplification des variations dans leur passage dans les voies métaboliques demeure donc l'hypothèse la plus plausible considérant la grande différence rapportée entre les deux méthodes de mesure et la faible contribution des autres sources d'erreurs mentionnée précédemment.

### **3.4 Oxydation respective de plusieurs substrats exogènes**

#### **3.4.1 Études utilisant le $^{13}\text{C}$ et le $^{14}\text{C}$ de manière simultanée**

La plupart des boissons énergétiques conçues pour alimenter les sportifs pendant l'effort contiennent deux glucides ou plus. Lorsque deux substrats sont ingérés simultanément il est possible, tel que mentionné précédemment, de mesurer leur oxydation respective en utilisant le marquage au  $^{13}\text{C}$  et au  $^{14}\text{C}$ . Plusieurs études ont administré des mélanges de glucides en solution pendant l'exercice (elles seront discutées à la section 5.3.2), mais seulement deux études ont utilisé cette méthode de double-traçage afin de suivre l'oxydation respective de fructose et soit de glucose (Jentjens et al., 2004b) ou de maltodextrine (Rowlands et al., 2008) exogène lors de l'effort prolongé. Jentjens et al. (2004b) ont comparé l'oxydation de différentes doses de glucose (1.2 et 1.8 g/min) à un mélange de U- $^{14}\text{C}$ -glucose et de U- $^{13}\text{C}$ -fructose (1.2 g/min de glucose + 0.6 g/min de fructose) lors de périodes d'exercice de 120 min à 63 % $\text{VO}_2\text{max}$ . Dans la situation où le glucose et le fructose étaient co-ingérés, Jentjens et al. (2004b) rapportent un taux d'oxydation exogène moyen, pendant la dernière heure d'exercice de 0.77 et 0.38 g/min, respectivement pour le U- $^{14}\text{C}$ -glucose et le U- $^{13}\text{C}$ -fructose. Dans cette condition, le taux d'oxydation du glucose exogène (0.75 g/min) n'est pas différent de celui observé lorsque

le glucose est ingéré seul en solution pour des taux d'ingestion de 1.2 ou 1.8 g/min. Par contre, la combinaison de glucose et de fructose permet d'atteindre un taux d'oxydation exogène qui est largement supérieur à celui atteint avec l'ingestion du glucose seul, augmentant la contribution des substrats exogènes de 19 à 29% (Figure 3.3).

Rowlands et al. (2008), quant à eux, ont mesuré l'oxydation exogène de différentes doses (0.5, 0.8 et 1.2 g/min) de  $^{14}\text{C}$ -fructose en co-ingestion avec 0.6 g/min de  $^{13}\text{C}$ -maltodextrine pendant 120 min d'exercice à 62 % $\text{VO}_2\text{max}$ . Ils ont rapporté une oxydation croissante du fructose exogène selon la dose ingérée (0.18, 0.27 et 0.36 g/min) sans que celle-ci modifie de manière significative l'oxydation du glucose exogène (0.54, 0.57 et 0.48 g/min vs 0.49 g/min pour le glucose ingéré seul). Le taux d'oxydation exogène maximal (0.84 g/min) fut atteint lorsque la dose modérée de fructose (0.8 g/min) était co-ingérée avec le glucose, la dose supplémentaire de fructose ne modifiant pas l'oxydation exogène totale (0.78 g/min). Ces observations indiquent la présence de facteurs pouvant limiter l'oxydation de substrats exogènes et seront discutés davantage au Chapitre 5.

### 3.4.2 Méthode de Péronnet et al. (1993)

Sachant que l'utilisation de  $^{14}\text{C}$  peut introduire une source d'erreur (voir section précédente), il est aussi possible de suivre l'oxydation de deux substrats exogènes sans avoir recours aux isotopes radioactifs en utilisant un seul isotope stable. La méthode proposée par Péronnet et al. (1993b) se base sur une série de situations expérimentales, pratiquement identiques, où seul le niveau d'enrichissement des substances tracées est modifié. Sachant que le volume de  $^{13}\text{CO}_2$  produit ( $V_{^{13}\text{CO}_2}$ ) correspond à la somme des volumes de  $\text{CO}_2$  émanant de l'oxydation des substrats endogènes ( $V_{^{13}\text{CO}_2 \text{ endo}}$ ) et exogènes ( $V_{^{13}\text{CO}_2 \text{ exo}}$ ) :

$$V_{^{13}\text{CO}_2} = V_{^{13}\text{CO}_2 \text{ endo}} + V_{^{13}\text{CO}_2 \text{ exo}} \quad (3.1)$$

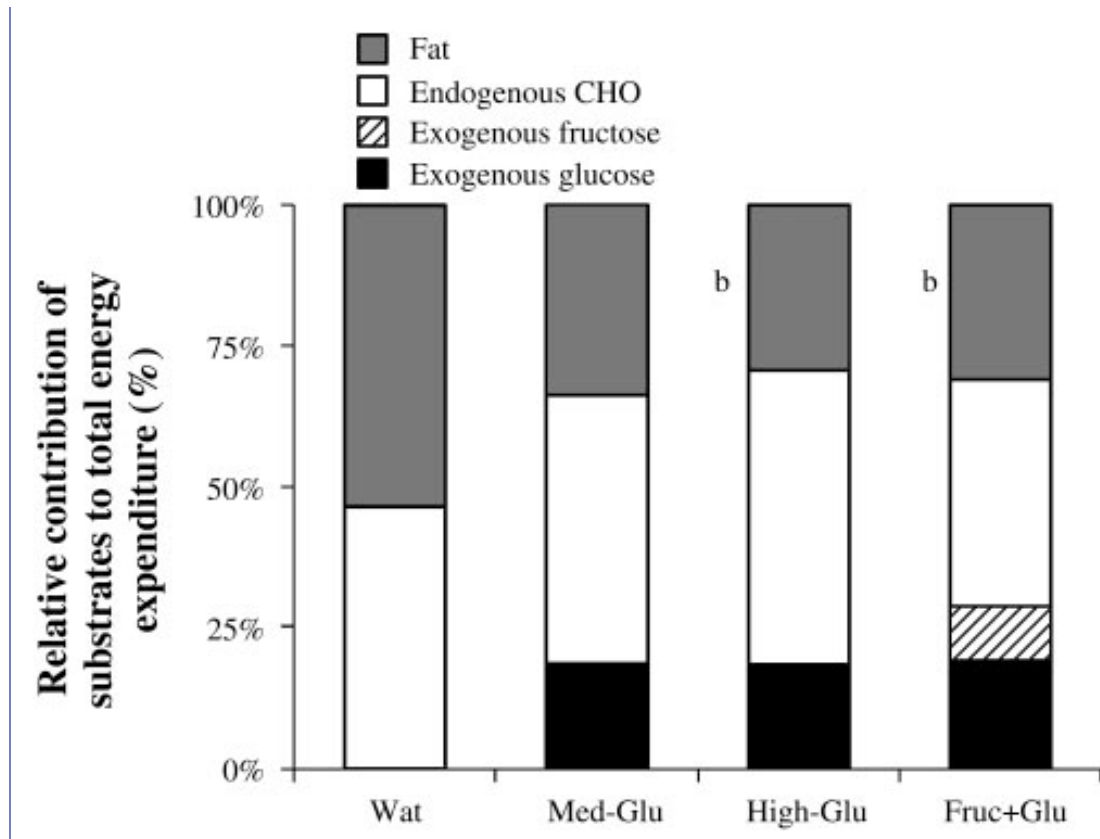


Figure 3.3 – Tirée de Jentjens et al. (2004b). Contribution relative des substrats à la fourniture d'énergie pendant la 2<sup>e</sup> heure d'exercice avec l'ingestion d'eau (Wat), de solutions contenant des quantités modérée (Med-Glu : 1.2 g/min) et élevée (High-Glu : 1.8 g/min) de glucose, et d'un mélange de glucose (0.6 g/min) et de fructose (Fruc+Glu : 1.2 g/min).

et en réorganisant l'équation 2.1 vue au chapitre précédent (en rappelant que  $m$  est la masse de substrat exogène oxydée,  $R_{CO_2}$  l'enrichissement des gaz expirés et  $R_{exo}$  celui du substrat ingéré), on obtient :

$$V_{CO_2} \cdot R_{CO_2} = V_{^{13}CO_2 \text{ endo}} + (m \cdot R_{exo} \cdot k) \quad (3.2)$$

L'équation 3.2 comprend maintenant deux inconnus ( $m$  et  $V_{^{13}CO_2 \text{ endo}}$ ) et peut être résolue à partir des résultats provenant de deux situations expérimentales (I et II) effectuées dans des conditions similaires mais avec deux valeurs d'enrichissement ( $R_{exo I}$  et  $R_{exo II}$ ) :

$$V_{CO_2} \cdot R_{CO_2 I} = V_{^{13}CO_2 \text{ endo}} + (m \cdot R_{exo I} \cdot k) \quad (3.3)$$

$$V_{CO_2} \cdot R_{CO_2 II} = V_{^{13}CO_2 \text{ endo}} + (m \cdot R_{exo II} \cdot k) \quad (3.4)$$

Les solutions de ce système d'équation sont comme suit :

$$m = V_{CO_2} \cdot \left( \frac{R_{CO_2 I} - R_{CO_2 II}}{k} \right) \quad (3.5)$$

$$V_{^{13}CO_2 \text{ endo}} = (V_{CO_2} \cdot R_{CO_2 I}) - (m \cdot R_{exo I} \cdot k) \quad (3.6)$$

Ce système d'équation peut être généralisé, théoriquement, afin de calculer les quantités oxydées d'un nombre de substrats exogènes ingérés simultanément, ayant des compositions isotopiques différentes et connues.

Cette méthode a permis à Péronnet et al. (1993b) de mesurer l'oxydation respective de glucose et de fructose ingéré simultanément en administrant à des sujets des solutions de glucose et de fructose à deux niveaux d'enrichissement différents ( $R_{exo}$  glucose = -24.1 et 4.6 et  $R_{exo}$  fructose = -10.9 et 3.6  $\delta\%_{13}C$  PDB<sub>1</sub>) lors de trois situations expérimentales avec la même quantité de substrat ingérée (15 g de glucose et 15 g de fructose)

et pour le même type d'effort (60 min à 65 %VO<sub>2</sub>max). Les auteurs ont rapporté une oxydation respective de 9.8 g de glucose et 5.7 g de fructose (total de 15.5 g, soit environ 50% de la dose ingérée), ce qui est en accord avec les résultats publiés par le même groupe avec 30 g de glucose ingérés (13 g oxydés). Cette méthode a été reproduite par la suite pour comparer l'oxydation d'un mélange de glucose et de fructose à une solution de glucose (Adopo et al., 1994). Cette étude sera discutée davantage au Chapitre 5 lorsque l'on abordera l'influence de l'absorption intestinale dans l'oxydation de substrats exogènes.

### **3.5 Analyse à haute résolution temporelle de l'oxydation du glucose exogène**

La calorimétrie indirecte respiratoire permet d'estimer la quantité de substrats oxydés à partir des échanges gazeux respiratoires et a été utilisée à maintes reprises depuis la fin du 18<sup>e</sup> siècle. Depuis 1973, tel que mentionné au Chapitre 2, elle a également été couplée aux techniques de traçage afin de mesurer l'oxydation de substrats exogènes. En général, cette méthode nécessite que la composition isotopique des gaz expirés soit déterminée en collectant, à plusieurs reprises pendant la période d'exercice, les gaz expirés dans des ballons ou des éprouvettes, et en mesurant le rapport <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C dans ceux-ci en utilisant la spectroscopie de masse.

#### **3.5.1 Étude de Röcker et al. (1996)**

Une variante novatrice de cette méthode, se basant sur l'analyse des gaz pulmonaires respiration-par-respiration (« breath-by-breath »), conjointement à une analyse par spectrométrie de masse rapide afin de suivre l'évolution du rapport isotopique à la fin de chaque expiration (« end-tidal ») pendant la période d'exercice, a été mise à l'épreuve par Röcker et al. (1996). La méthode modifiée leur a permis d'obtenir une résolution temporelle supérieure à la méthode traditionnelle. Afin de limiter les erreurs, les auteurs



ont respecté les précautions usuelles associées à ce type d'étude. Entre autres, dans le but de corriger pour les variations du rapport  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  dans le bruit de fond dans la situation contrôle, 30 g de glucose naturellement pauvre en  $^{13}\text{C}$  ( $-25 \delta_{\text{‰}}^{13}\text{C PDB}_1$ ) ont été administrés au début de la période d'exercice sur ergocycle (100 min à 90 % $\text{VO}_2\text{max}$ ). Lors de la situation expérimentale, les sujets ont cette fois ingéré 28.5 g de glucose pauvre combiné à 1.5 g de  $^{13}\text{C}$ -glucose (total de 30 g ;  $680 \delta_{\text{‰}}^{13}\text{C PDB}_1$ ) afin de suivre l'oxydation du glucose exogène. Röcker et al. (1996) ont rapporté une cinétique précise de l'oxydation du glucose exogène pendant l'exercice : l'oxydation du glucose exogène a débuté 10.5 minutes après son ingestion et a atteint son taux maximal à 53.1 minutes. Le taux d'oxydation maximal rapporté est de 0.36 g/min et 20.6 g de glucose ont été oxydés pendant la période d'exercice (68.6% de la dose ingérée).

Certaines des observations rapportées soulèvent toutefois certaines questions sur la méthode. La plus importante étant reliée au pic de glycémie, qui est observé à 30 minutes, soit 25 minutes plus tôt que le pic atteint par le taux d'oxydation maximal du glucose exogène (Figure 3.4). Les auteurs suggèrent que l'oxydation retardée s'explique possiblement par des limites de transport du glucose au muscle, quoique la raison la plus probable soit la dilution du  $^{13}\text{CO}_2$  dans le pool de bicarbonate. En effet, le taux de renouvellement du  $\text{CO}_2$  dans le pool de bicarbonate est moins rapide que dans le plasma, ce qui provoque un délai dans l'apparition du  $^{13}\text{CO}_2$  à la bouche (Pallikarakis et al., 1991). Les auteurs allèguent que l'effet tampon du pool de bicarbonate est négligeable dans ce cas puisque la puissance de travail est relativement élevée et que le renouvellement du  $\text{CO}_2$  est grandement accéléré. On peut toutefois croire que le pool de bicarbonate ne soit pas entièrement épuisé dès les premières minutes d'exercice et que son effet de tamponnage explique, du moins en partie, le délai observé. Les contraintes liées à cette méthode, ainsi que son intérêt limité, ont fait en sorte qu'elle n'a jamais été réutilisée et ne fut citée que cinq fois dans la littérature depuis sa publication.

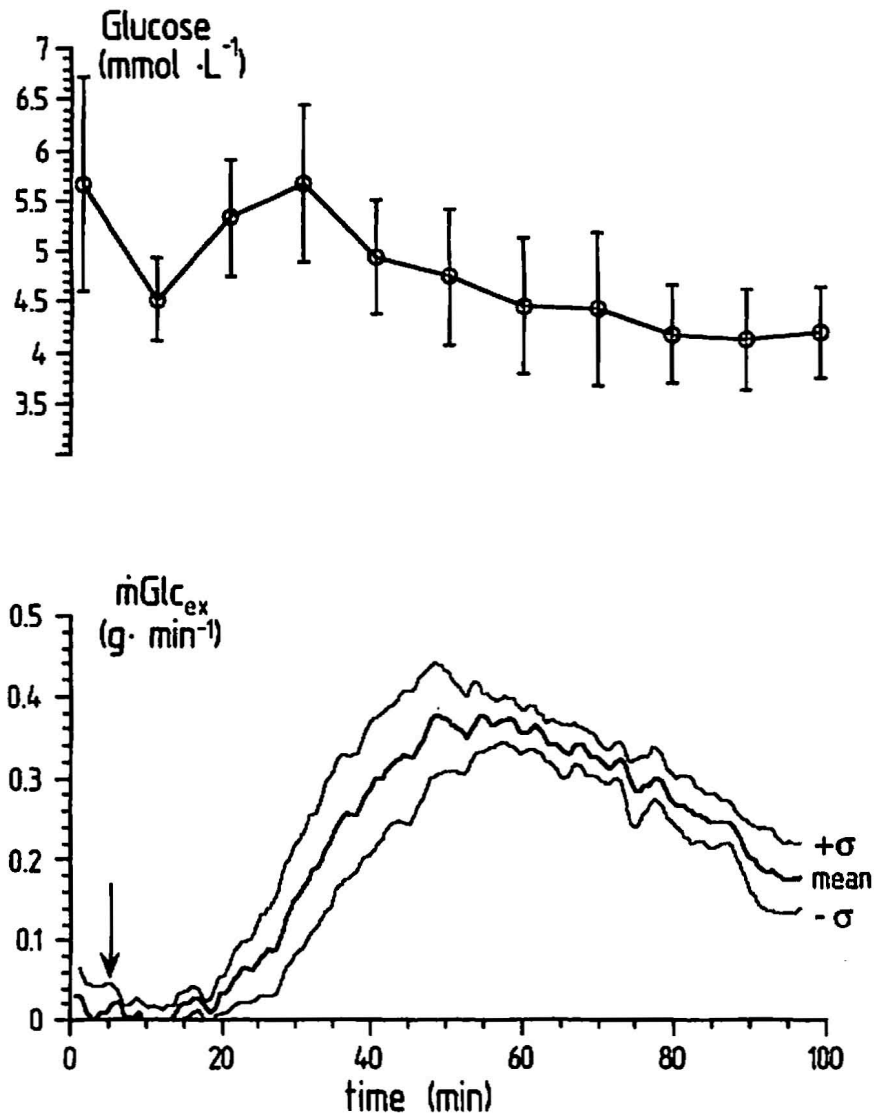


Figure 3.4 – Tirée de (Röcker et al., 1996). Glycémie (panneau supérieur) et taux d'oxydation du glucose exogène (panneau inférieur) lors de 100 min d'exercice à 90 % $\text{VO}_2$ max. Le moment où les 30 g de glucose étaient ingérés est indiqué par la flèche.

### 3.6 U-<sup>13</sup>C vs 1,2-<sup>13</sup>C

En plus des limites méthodologiques associées au traçage isotopique discuté dans ce chapitre, le recouvrement de marqueur, soit le <sup>13</sup>C ou le <sup>14</sup>C, sous forme de CO<sub>2</sub> à la bouche pourrait dépendre du site de marquage. Ceci pourrait limiter le recouvrement de marqueur dans les gaz expirés et ainsi sous-estimer l'oxydation de substrat marqué. En effet, l'isotope de carbone en position 3 (ou 4, dépendamment de la molécule de pyruvate suivie) sur la molécule de glucose procure le carbone 1 sur le pyruvate (Figure 3.5) (Wolfe, 1990). Lorsque celui-ci est décarboxylé en acétate, le carbone 1 sur le pyruvate procure, à son tour, le CO<sub>2</sub> marqué qui est complètement recouvert à la bouche à l'exercice (Trimmer et al., 2001). À l'inverse, les carbones 1 et 2 (ou 6 et 5) de la molécule de glucose fournissent, respectivement, les carbones 2 et 1 de l'acétate. Leur recouvrement, sous forme de CO<sub>2</sub> marqué à la bouche, a été montré comme incomplet lorsqu'ingéré sous forme d'acétate marqué en position 1 et 2 (Trimmer et al., 2001; Wolfe et Jahoor, 1990). Cette observation suggère que l'oxydation du glucose exogène marqué en position 1 et 2 pourrait être sous-estimée.

#### 3.6.1 Étude de Ruzzin et al. (2003)

Afin de vérifier cette hypothèse, Ruzzin et al. (2003) ont administré 1.75 g/kg de glucose uniformément marqué (U-<sup>13</sup>C-glucose) ou de glucose marqué en position 1 et 2 (1,2-<sup>13</sup>C-glucose) à des sujets qui étaient soumis à un effort sur ergocycle de 100 min à 63 %VO<sub>2</sub>max. Le recouvrement de <sup>13</sup>C (25.8 et 27.4% pendant la période d'exercice) et la quantité de glucose exogène oxydée (28.9 et 30.7 g, au cours de la dernière heure) n'étaient toutefois pas différents pour le 1,2-<sup>13</sup>C- et le U-<sup>13</sup>C-glucose, suggérant qu'il y avait peu de perte de <sup>13</sup>C dans le cycle tricarboxylique (Figure 3.6).

Au cours de l'exercice, le flux de substrats étant dirigé vers la mitochondrie à des fins d'oxydation est probablement beaucoup plus grand que celui orienté vers les inter-

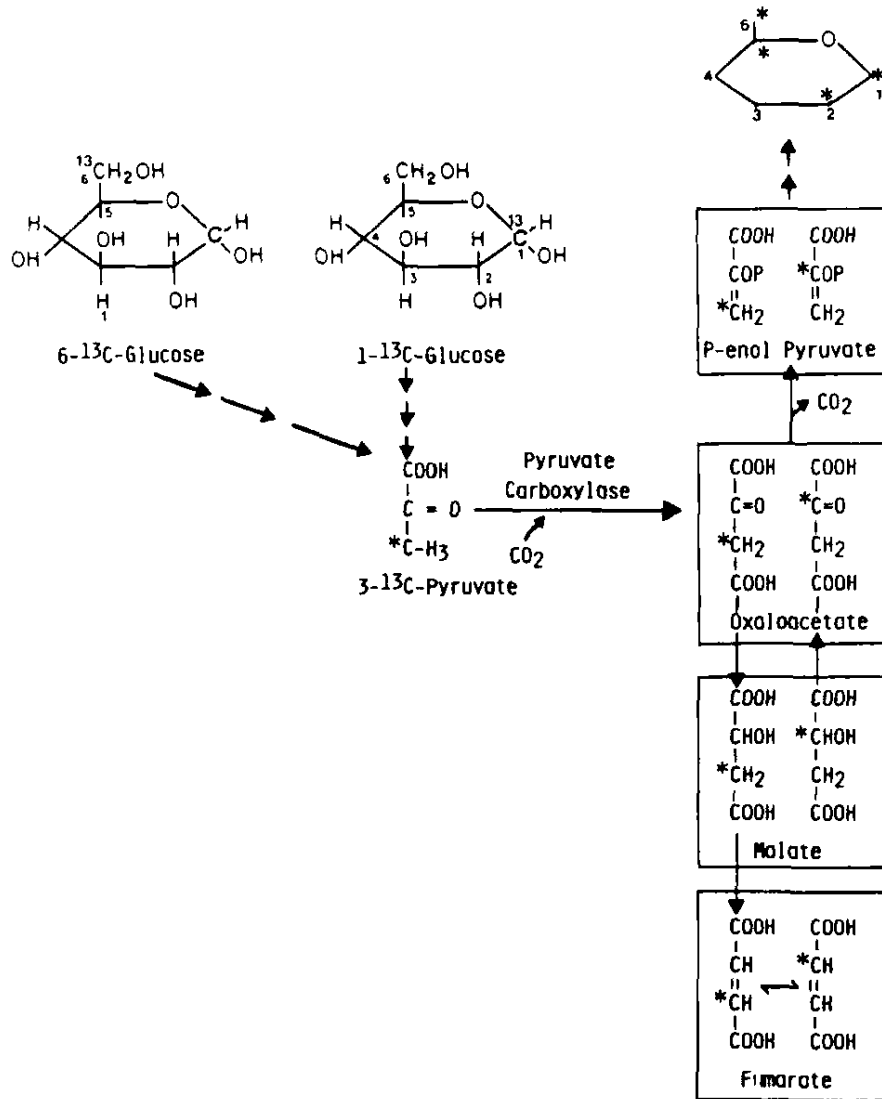


Figure 3.5 – Tirée de (Wolfe, 1990). Devenir des marqueurs isotopiques en position 1 (1-<sup>13</sup>C-glucose) et 6 (6-<sup>13</sup>C-glucose) dans le métabolisme du glucose.

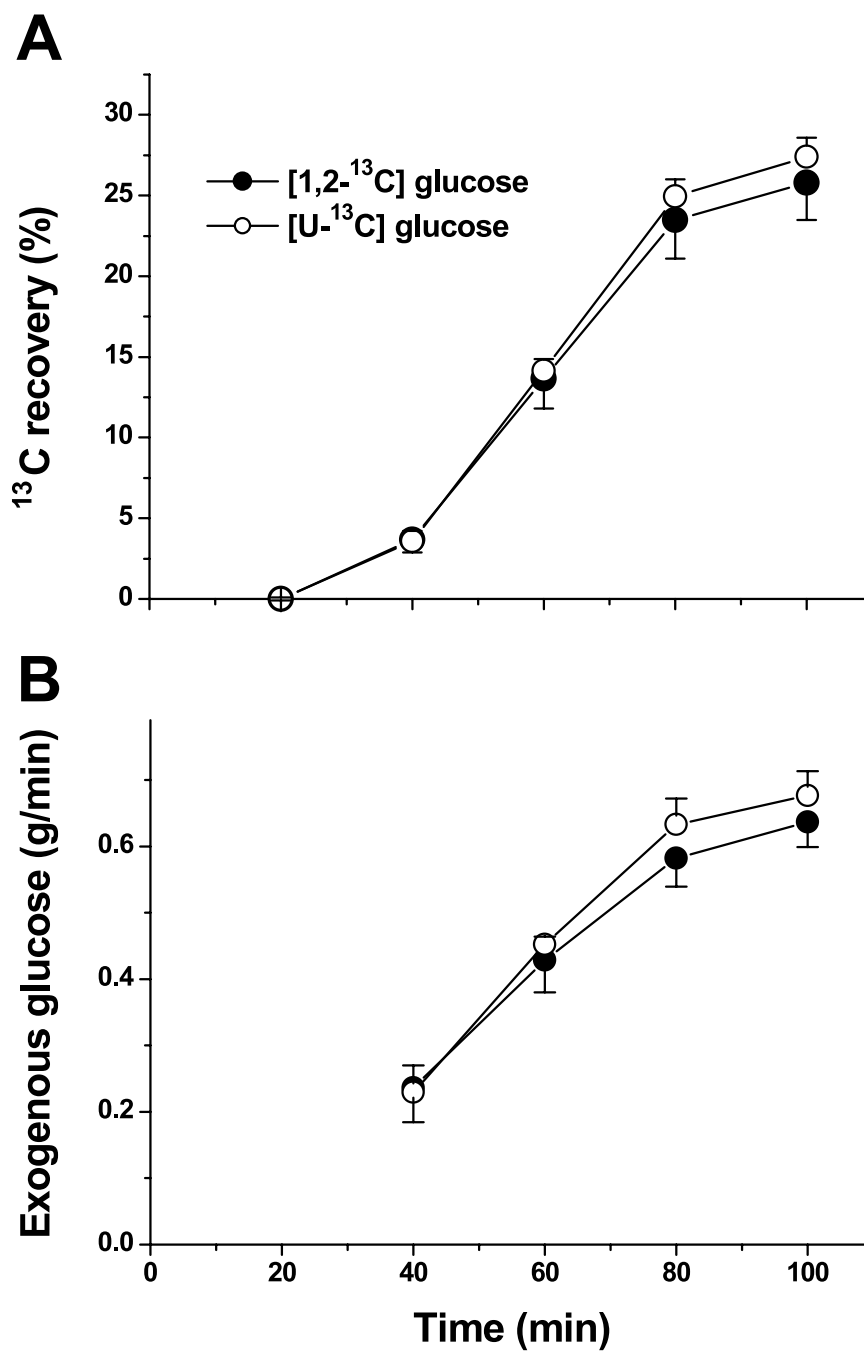


Figure 3.6 – Tirée de Ruzzin et al. (2003). Recouvrement du <sup>13</sup>C dans le CO<sub>2</sub> expiré à la bouche (% du <sup>13</sup>C ingéré) en réponse à l'exercice avec ingestion de 1,2-<sup>13</sup>C- ou de <sup>13</sup>C-glucose (A), et taux d'oxydation du glucose exogène à partir de la minute 40 de la période d'exercice (B).

médières du cycle tricarboxylique et les voies métaboliques sous-jacentes. Il est alors improbable qu'une portion significative de  $^{13}\text{C}$  entrant dans le cycle de l'acide citrique soit déviée vers ces voies métaboliques et soit ainsi « perdu », n'apparaissant pas dans les gaz expirés. D'un point de vue méthodologique, ces résultats indiquent que lorsqu'une grande quantité de  $^{13}\text{C}$ -glucose est ingérée et oxydée au cours de l'exercice, la production de  $^{13}\text{CO}_2$  à la bouche reflète adéquatement le flux de  $^{13}\text{C}$ -glucose entrant dans le cycle tricarboxylique, et que le flux oxydatif du glucose exogène peut être correctement mesuré, indépendamment de la position du marqueur sur la molécule de glucose.

## CHAPITRE 4

### OXYDATION DE GLUCOSE, MALTOSE ET AMIDON EXOGÈNES

#### 4.1 Considérations générales

Le maltose et l'amidon dont l'hydrolyse ne libère que du glucose dans l'intestin sont traités ici en même temps que le glucose, car, dans des conditions semblables lorsqu'ils sont ingérés avant ou pendant un exercice prolongé, ils sont oxydés au même taux que le glucose exogène lui-même. Dans le présent chapitre, par simplicité, le terme « glucose » peut désigner ces trois glucides, sauf lorsqu'une distinction doit être explicitement faite entre eux.

L'oxydation du glucose exogène au cours de l'exercice et ses effets sur l'oxydation des substrats endogènes peuvent être décrits de plusieurs façons. Une première façon consiste à rapporter les oxydations des divers substrats en masse par unité de temps. Bien que diverses unités aient été utilisées au cours des années (g/30 min ; mmol·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, etc.), actuellement les oxydations sont rapportées, en général, en g/min, comme c'est le cas, par exemple, dans le tableau 4.I emprunté à Wallis et al. (2007). Cette façon est commode lorsqu'il s'agit de comparer, pour une même puissance de travail et une même dépense énergétique par unité de temps, l'ingestion d'un placebo à l'ingestion de glucose, de deux substrats énergétiques différents, ou d'un même substrat à deux doses différentes, par exemple. Par contre, lorsque l'oxydation des substrats énergétiques est rapportée en valeur absolue (exemple : g/min), les comparaisons sont difficiles si la puissance de travail maintenue et donc la dépense énergétique par unité de temps est différente. C'est le cas, par exemple, pour un groupe de sujets ayant un VO<sub>2</sub>max donné, lorsqu'ils travaillent à des puissances relatives différentes, ou lorsque deux groupes de sujets ayant des VO<sub>2</sub>max différents (par exemple des sujets masculins et féminins, ou

des sujets jeunes et âgés) travaillent à des puissances relatives semblables. Dans ces cas là, il est préférable de rapporter l'oxydation du substrat exogène, comme celle des autres substrats, en pourcentages de contribution à la fourniture de l'énergie. On présente généralement la contribution de l'oxydation des substrats à la fourniture d'énergie soit sous forme de tableau, qui complète les valeurs absolues des oxydations (exemple : tableau 4.II tiré de Péronnet et al., 2009), soit le plus souvent, sous la forme d'histogrammes empilés qui permettent d'apprécier d'un coup d'œil les contributions des divers substrats à la fourniture de l'énergie et leurs modifications selon les conditions expérimentales (par exemple quand la dose de substrat ingéré est augmentée) (Wallis et al., 2007) (Figure 7.4), et ceci indépendamment des puissances absolue et relative auxquelles elles ont été faites. Pirnay et al. (1977a) avaient choisi de présenter leurs données de cette façon dès 1977. C'est aujourd'hui encore la façon la plus répandue de rapporter la sélection des substrats à l'exercice prolongé avec et sans ingestion de substrats, soit en montrant sa modification au cours du temps, soit la valeur moyenne pour l'ensemble de la période d'exercice. C'est principalement cette façon qui est adoptée ici pour rapporter et comparer les données de la littérature. Lorsque les données ne sont pas explicitement rapportées sous cette forme dans la publication originale, elles sont calculées à partir de la dépense énergétique (estimée à partir du  $\text{VO}_2$  en utilisant, par parcimonie, 5 kcal/L pour l'équivalent énergétique de l' $\text{O}_2$ ), et le potentiel énergétique des divers substrats (respectivement 3.72, 9.44 et 4.7 kcal/g pour le glucose, les lipides et les protéines). Par exemple, la contribution (%En) du glucose exogène à la fourniture de l'énergie est :



	WAT	LOW	MOD	HIGH
Respiratory exchange ratio	0.824 ± 0.010 <sup>b,c,d</sup>	0.843 ± 0.012 <sup>a,d</sup>	0.850 ± 0.013 <sup>a,d</sup>	0.873 ± 0.013 <sup>a,b,c</sup>
Total fat oxidation	0.59 ± 0.05 <sup>b,c,d</sup>	0.52 ± 0.04 <sup>a,d</sup>	0.48 ± 0.05 <sup>a,d</sup>	0.41 ± 0.05 <sup>a,b,c</sup>
Total carbohydrate oxidation	0.99 ± 0.06 <sup>b,c,d</sup>	1.15 ± 0.07 <sup>a,d</sup>	1.18 ± 0.09 <sup>a,d</sup>	1.37 ± 0.07 <sup>a,b,c</sup>
Endogenous carbohydrate oxidation				
Total	0.99 ± 0.06 <sup>b,c</sup>	0.82 ± 0.08 <sup>a,c</sup>	0.70 ± 0.07 <sup>a,b,d</sup>	0.89 ± 0.09 <sup>c</sup>
Estimated liver	0.42 ± 0.02 <sup>b,c,d</sup>	0.30 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.29 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.29 ± 0.03 <sup>a</sup>
Estimated muscle	0.57 ± 0.07	0.53 ± 0.08	0.41 ± 0.07 <sup>d</sup>	0.60 ± 0.09 <sup>c</sup>
Plasma glucose oxidation	0.42 ± 0.02 <sup>b,c,d</sup>	0.63 ± 0.04 <sup>a,c,d</sup>	0.76 ± 0.04 <sup>a,b</sup>	0.76 ± 0.06 <sup>a,b</sup>
Exogenous carbohydrate oxidation	—	0.33 ± 0.02 <sup>c,d</sup>	0.47 ± 0.03 <sup>b</sup>	0.47 ± 0.05 <sup>b</sup>

Tableau 4.I – Tiré de Wallis et al. (2007). Quotient d'échange gazeux respiratoire et taux d'oxydation moyen chez huit femmes pendant les dernières 30 min d'une période de 120 min d'exercice sur ergocycle à 60% VO<sub>2</sub>max. Elles devaient ingérer soit de l'eau (WAT) ou des solutions contenant des quantités faible (LOW, 0.5 g/min), modérée (MOD, 1.0 g/min) et élevée (HIGH, 1.5 g/min) de glucose enrichi en <sup>13</sup>C à chaque 15 min.

$$\%En = \frac{(\text{taux d'oxydation du glucose exogène en g/min} \times 3.72\text{kcal/g}) \times 100}{\dot{V}O_2 \text{ (L/min)} \times 5 \text{ kcal/L}} \quad (4.1)$$

Les deux principaux facteurs qui déterminent le taux d'oxydation du glucose, du maltose et de l'amidon exogènes, et leur contribution à la fourniture de l'énergie sont la quantité ingérée et la puissance relative de l'exercice (%VO<sub>2</sub>max).

#### 4.2 Effet de la dose de glucose ingérée

Neuf études ont explicitement décrit l'oxydation de glucose exogène pendant un exercice prolongé en fonction de la dose ingérée, en utilisant le traçage au <sup>13</sup>C (Caron et al., 2004; Galloway et al., 2001; Jentjens et al., 2004b; Jeukendrup et al., 1999a; Palikarakis et al., 1986; Rehrer et al., 1992; van Hamont et al., 2005; Wagenmakers et al., 1993b; Wallis et al., 2007) (Tableau 7.I). Une étude a aussi été conduite en utilisant le traçage au <sup>14</sup>C (Moodley et al., 1992), mais ces données ne sont pas incluses dans l'analyse en raison de deux limitations qui sont les suivantes. La première est que dans cette étude l'oxydation de polymères de glucose ayant une longueur de chaîne de 11 et de 22 résidus glycosyls, administrés à des doses croissantes de 67.5, 90 et 135 g a été comparée non seulement à celle du glucose mais aussi à celle du saccharose. Or l'hydrolyse du saccharose libère du glucose mais aussi du fructose, et le protocole et le plan expérimental utilisés ne permettent pas de comparer l'oxydation de chacun des substrats pour chacune des doses : l'effet de la dose n'est rapporté que pour les quatre substrats exogènes confondus. La deuxième limitation est que le glucose et le saccharose ont été tracés respectivement avec du U-<sup>14</sup>C-glucose et du U-<sup>14</sup>C-saccharose, comme cela est nécessaire si l'on veut s'assurer que le devenir métabolique du tracé est identique à celui du traceur. Par contre, les polymères de glucose ont été tracés avec du U-<sup>14</sup>C-glucose et

	Before	After
Protein (g)	12.7 ± 1.1	12.0 ± 2.4
<i>Energy yield (%)</i>	<i>9.7 ± 1.6</i>	<i>10.1 ± 1.3</i>
Fat (g)	9.2 ± 5.0	7.9 ± 3.8
<i>Energy yield (%)</i>	<i>16.7 ± 6.5</i>	<i>15.8 ± 6.7</i>
Total CHO (g of glucose)	105.4 ± 16.4	96.5 ± 8.4
<i>Energy yield (%)</i>	<i>73.5 ± 5.5</i>	<i>74.1 ± 6.5</i>
Exogenous glucose (g)	39.0 ± 6.4	37.3 ± 4.4
<i>Energy yield (%)</i>	<i>27.2 ± 3.1</i>	<i>28.7 ± 3.0</i>
Plasma glucose (g)	75.8 ± 6.9	53.5 ± 3.2*
<i>Energy yield (%)</i>	<i>52.9 ± 9.5</i>	<i>41.1 ± 3.6*</i>
Glucose from liver (g)	36.8 ± 6.9	16.2 ± 4.5*
<i>Energy yield (%)</i>	<i>25.6 ± 8.3</i>	<i>12.4 ± 4.0*</i>
Muscle glycogen (g of glucose)	29.9 ± 5.2	43.0 ± 6.4
<i>Energy yield (%)</i>	<i>20.9 ± 4.0</i>	<i>33.0 ± 4.5*</i>
Endogenous CHO (g of glucose)	66.7 ± 11.1	59.2 ± 9.0
<i>Energy yield (%)</i>	<i>46.6 ± 3.9</i>	<i>45.5 ± 7.5</i>

Tableau 4.II – Tiré de Péronnet et al. (2009). Oxydation des protéines, lipides et glucides (totaux, exogènes, endogènes, du plasma, du muscle et du foie) pendant les dernières 90 min d'une période de 120 min de marche à 3.7 km/h sur tapis roulant, avant et après une expédition de 20 jours en ski (415 km). Les oxydations sont rapportées en g de substrat oxydé pendant le période d'exercice ainsi qu'en pourcentage de contribution à la fourniture d'énergie totale. Lors de la marche sur tapis roulant, les sujets portaient un harnais relié à une charge de 3.5 kg et utilisaient des bâtons de marche, de sorte à obtenir une dépense énergétique similaire à celle estimée pendant l'expédition.

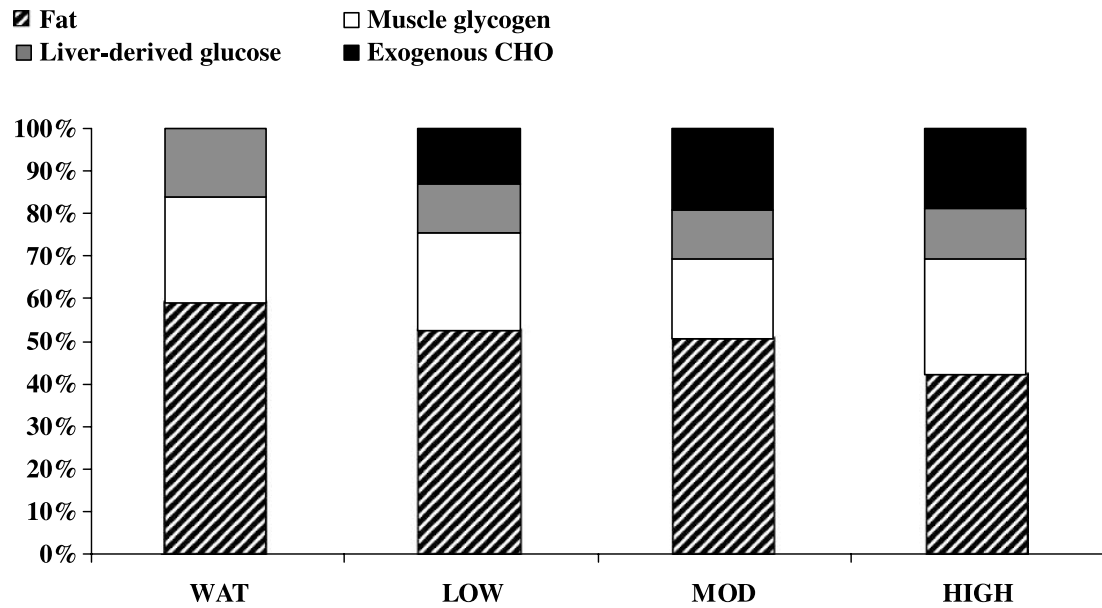


Figure 4.1 – Tirée de Wallis et al. (2007). Contribution relative des substrats à la fourniture d'énergie au cours des dernières 30 min d'une période de 120 min d'exercice à 60 % $\text{VO}_2\text{max}$ . Les huit participantes devaient ingérer, à toutes les 15 min pendant l'exercice, soit de l'eau (WAT) ou du glucose en solution à des taux d'ingestion faible (LOW), modéré (MOD) et élevé (HIGH).

non avec des  $^{14}\text{C}$ -polymères identiques. Comme cela a été discuté en détails au chapitre 3 à propos de l'étude de Hawley et al. (1991) sur l'oxydation de l'amidon, cette façon de procéder surestime sans doute l'oxydation des polymères de glucose. Ceci pourrait expliquer que dans l'étude de Moodley et al. (1992) les oxydations des polymères de glucose à 11 et 22 résidus glycosyls sont de  $\sim 30$  et  $\sim 50\%$  supérieures, respectivement, à celles du glucose et du saccharose, qui sont identiques.

Comme on le voit au tableau 4.III, dans les neuf études retenues qui ont décrit la relation entre l'ingestion et l'oxydation du glucose exogène, les conditions sont assez variables. Ainsi, la puissance relative varie de 45 à 80  $\% \text{VO}_2\text{max}$  ; la durée de l'exercice varie de 75 à 270 min ; les glucides ont été administrés sous forme de solutions contenant de 11 à 250 g de glucose par litre dont l'ingestion a été répartie de façon différente au cours de la période d'exercice d'une étude à une autre ; finalement, alors que la majorité des études a été conduite en ambiance thermique neutre, une étude a été conduite à une température de  $10^\circ\text{C}$  (Galloway et al., 2001). En outre, pour certaines études (Galloway et al., 2001; Pallikarakis et al., 1986; Rehrer et al., 1992; van Hamont et al., 2005; Wagenmakers et al., 1993b), l'oxydation du glucose exogène est rapportée pour l'ensemble de la période d'exercice (ce qui tend à sous estimer le taux d'oxydation en raison du délai entre la production de  $^*\text{CO}_2$  dans les tissus et à la bouche) ou en excluant une période allant jusqu'à 90 min après l'ingestion de la première dose de glucides. Cette grande variété de situations expérimentales explique que l'oxydation du glucose exogène varie de façon importante : de 0.05 à 1.37 g/min représentant de  $\sim 1$  à  $\sim 45\%$  de la fourniture de l'énergie.

Le taux d'oxydation du glucose exogène ne varie toutefois pas de façon aléatoire. Dans des analyses non-exhaustives de la littérature où de 19-23 études ont été recensées, Jeukendrup et Jentjens (2000) et Jeukendrup (2004) ont montré que le taux d'oxydation des glucides exogènes (glucose, fructose, saccharose, galactose, maltose, polymères de

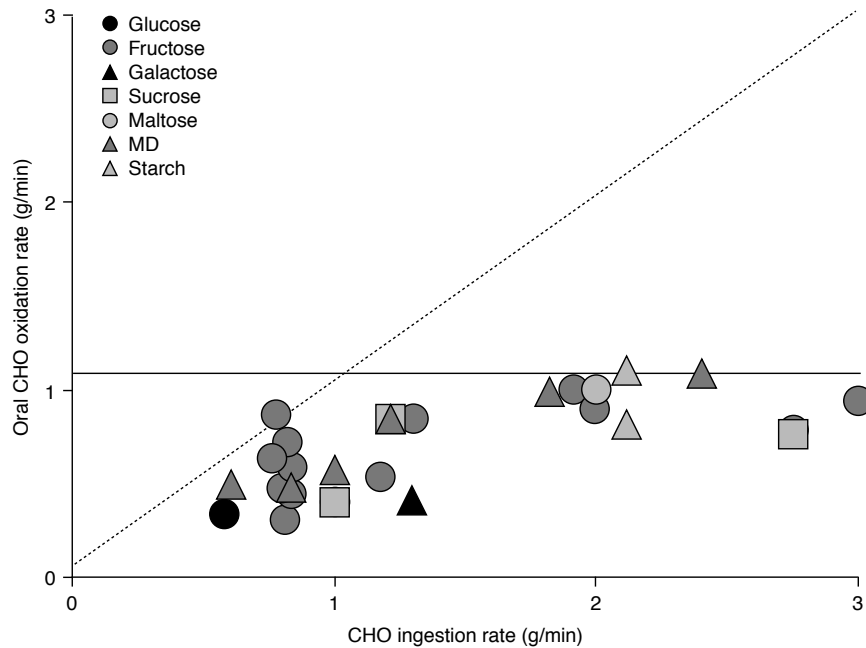


Figure 4.2 – Tirée de Jeukendrup et Jentjens (2000). Taux d'oxydation exogène maximal pour différents types de glucides en fonction du taux d'ingestion. Le fructose et le galactose semblent être oxydés à des taux relativement faibles tandis que le glucose, saccharose (sucrose), maltose et polymères de glucose (MD, starch) sont oxydés à des taux plus élevés. La ligne d'identité (pointillée) représente un taux d'oxydation égal au taux d'ingestion et la ligne horizontale représente le taux d'oxydation exogène maximal observé dans les 19 études recensées ( $\sim 1.1$  g/min).

Référence	VO <sub>2</sub> (L/min)	%VO <sub>2</sub> max	Durée (min)	Type de glucide ingéré	Dose (g)	Taux d'ingestion (g/min)	Concentration (g/L)
Pallikarakis et al. (1986)	1.38	45	270	Glucose	200	0.74	250
	1.38	45	270	Glucose	400	1.48	250
Rehrer et al. (1992)	3.45	70	80	Polymères	220	2.75	170
	3.64	70	80	Glucose	58	0.73	45
	3.64	70	80	Glucose	220	2.75	170
Wagenmakers et al. (1993b)	3.40	65	120	Polymères	72	0.60	40
	3.40	65	120	Polymères	145	1.21	80
	3.40	65	120	Polymères	217	1.81	120
	3.40	65	120	Polymères	289	2.41	160
Jeukendrup et al. (1999a)	2.58	50	120	Glucose	72	0.60	44
	2.58	50	120	Glucose	360	3.00	220
Galloway et al. (2001)	3.42	67	120	Glucose	50	0.42	20
	3.42	67	120	Glucose	110	0.92	60
	3.42	67	120	Glucose	160	1.33	120
Caron et al. (2004)	2.42	80	103	Glucose	30	0.29	167
	2.45	80	100	Glucose	89	0.89	157
	2.48	80	95	Glucose	178	1.88	160
Jentjens et al. (2004b)	3.09	63	120	Glucose	144	1.20	87
	3.09	63	120	Glucose	216	1.80	131
van Hamont et al. (2005)	3.82	80	75	Glucose	10	0.13	11
	3.82	80	75	Glucose	125	1.67	143
Wallis et al. (2007)	2.00	60	120	Glucose	60	0.50	32
	2.00	60	120	Glucose	120	1.00	64
	2.00	60	120	Glucose	180	1.50	96

Tableau 4.III – Études décrivant l'oxydation du glucose exogène en relation avec la dose ingérée.

glucose et mélanges de ceux-ci), en g/min, était relié au taux d'ingestion, également exprimé en g/min. Comme on le voit sur les figures 7.5 et 7.6 présentées par ces auteurs, la relation entre les deux variables est curvilinéaire, l'oxydation des glucides augmentant d'abord rapidement avec le taux d'ingestion puis plus lentement avec une tendance à plafonner autour d'une valeur d'environ 1 g/min qui est atteinte pour un taux d'ingestion de 2.4 g/min. Dans la figure rapportée par Jeukendrup (2004), le modèle utilisé pour estimer la relation entre le taux d'oxydation et le taux d'ingestion des glucides n'est toutefois pas indiqué.

Lorsque le taux d'oxydation du glucose exogène rapporté dans les neuf études du tableau 4.III est porté en fonction du taux d'ingestion moyen (en fait : la disponibilité, en g ingéré/durée de l'exercice en min), une relation dose-oxydation apparaît (Figure 4.4) pour toutes les études sauf celle de Jentjens et al. (2004b), pour laquelle le taux d'oxydation est identique (0.75 g/min) pour un taux d'ingestion de glucose de 1.2 et 1.8 g/min. De plus, pour les études dans lesquelles au moins trois doses ont été investiguées (Caron et al., 2004; Galloway et al., 2001; Wagenmakers et al., 1993b; Wallis et al., 2007), la relation entre taux d'ingestion et taux d'oxydation apparaît curvilinéaire (Figure 4.4). Lorsque toutes les données de ces neuf études sont analysées, le taux d'oxydation du glucose exogène augmente avec le taux d'oxydation selon une relation logarithmique. On observe que les valeurs prédites par la relation sont autour de 0.70-0.80 g/min pour les taux d'ingestion les plus élevés (Figure 4.5). Le coefficient de corrélation est de 0.41 ( $p < 0.001$ ). Le taux d'oxydation maximal calculé est plus bas que celui suggéré par Jeukendrup (2004), sans doute parce qu'il a utilisé le pic du taux d'oxydation rapporté plutôt que la valeur moyenne calculée sur l'ensemble de la période d'observation. Dans leur ensemble, lorsque les résultats des 83 études ayant rapporté une oxydation de glucose exogène sont évaluées en fonction du taux d'ingestion, on observe une relation similaire à celle de Jeukendrup (2004) avec toutefois une incertitude sur la régression ( $R^2$  ajusté =



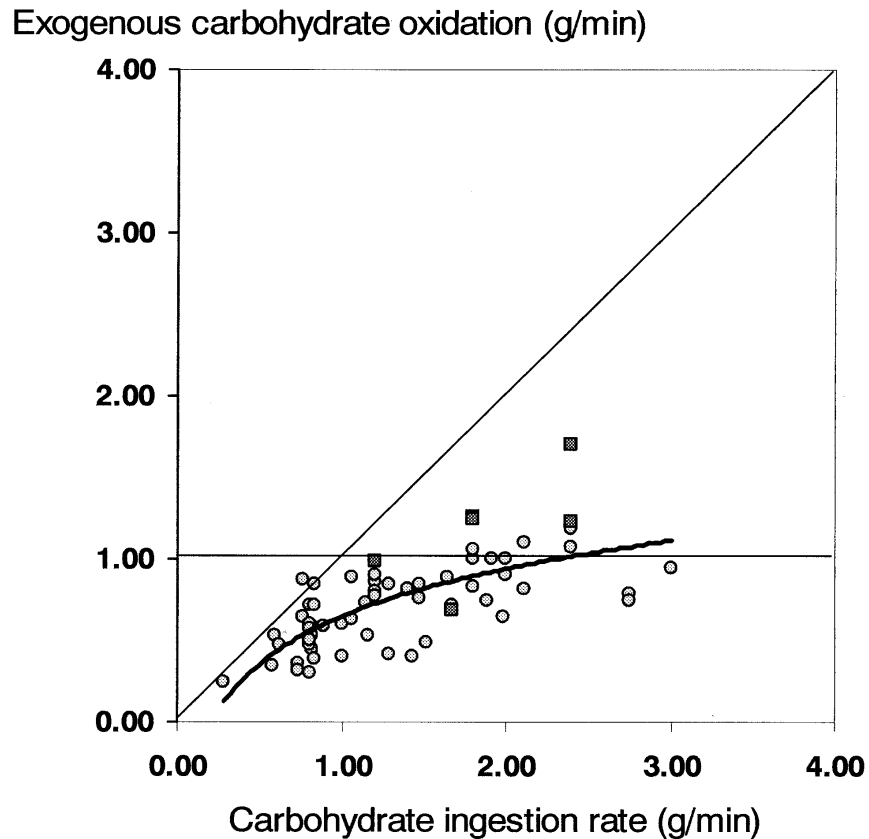


Figure 4.3 – Tirée de Jeukendrup (2004). Taux d'oxydation exogène maximal pendant l'exercice en fonction du taux d'ingestion des glucides. Chaque point représente le taux d'oxydation maximal rapporté pour un type de glucide en particulier. La ligne d'identité (pointillée) représente un taux d'oxydation égal au taux d'ingestion. En général, on observe une augmentation de l'oxydation avec le taux d'ingestion qui tend à plafonner à un taux d'ingestion approchant 1 g/min. Le taux d'oxydation maximal atteint avec l'ingestion de monosaccharides (ronds) varie autour de 1.0 à 1.1 g/min. Par contre, lorsque plusieurs monosaccharides sont combinés dans une même solution, le taux d'oxydation maximal atteint est supérieur d'environ 20 à 50% (carrés). Cette figure est constituée à partir des 23 études ayant rapporté l'oxydation de glucides exogènes pendant l'exercice recensées par Jeukendrup (2004).

0.378,  $p < 0.001$ ) (Figure 4.6).

### 4.3 Effet de la puissance de travail

La figure 4.6 montre que malgré la relation curvilinéaire statistiquement significative qui existe entre le taux d'ingestion et d'oxydation, pour un taux d'ingestion donné, le taux d'oxydation peut varier du simple au double. À titre d'exemple, dans l'étude de Rehrer et al. (1992), pour un taux d'ingestion de 0.73 g/min, le taux d'oxydation moyen était de 0.39 g/min alors que pour un taux d'ingestion légèrement inférieur (0.60 g/min), Jeukendrup et al. (1999a) a rapporté un taux d'oxydation étant plus du double, soit 0.90 g/min. Cette variation n'est pas entièrement aléatoire et peut s'expliquer au moins en partie par la puissance de travail développée. Même si la tendance n'est pas facilement identifiable, on peut en effet discerner, à la figure 4.7, que pour un taux d'ingestion donné, les taux d'oxydation les plus bas sont généralement observés à des puissances de travail faibles et élevées. La régression polynomiale des 83 études nous permet d'identifier des taux d'oxydation moyens de 0.37 et 0.49 g/min, respectivement pour des consommations d'oxygène de 1.5 et 3.5 L/min, mais s'élève à 0.57 g/min pour un  $VO_2$  de 2.5 L/min. La grande dispersion autour de la courbe de régression et le coefficient de corrélation de 0.136 seulement ( $p < 0.001$ ) étant dus, évidemment, à la grande variation du taux d'ingestion pour une puissance de travail donnée, les points correspondant aux taux d'ingestion les plus bas étant dans le bas du nuage de points et inversement. On peut noter que l'allure de la courbe pour la régression des 83 études est identique à la régression des neuf études citées plus haut. La corrélation est légèrement plus faible, demeurant toutefois significative ( $R^2 = 0.119$ ,  $p < 0.001$ ), lorsque le taux d'oxydation est porté en relation avec la puissance cette fois exprimée de manière relative au  $VO_{2max}$  ( $\%VO_{2max}$ ), ce qui semble le choix logique si l'on considère que la sélection des substrats est davantage affectée par la puissance relative de travail plutôt qu'absolue.

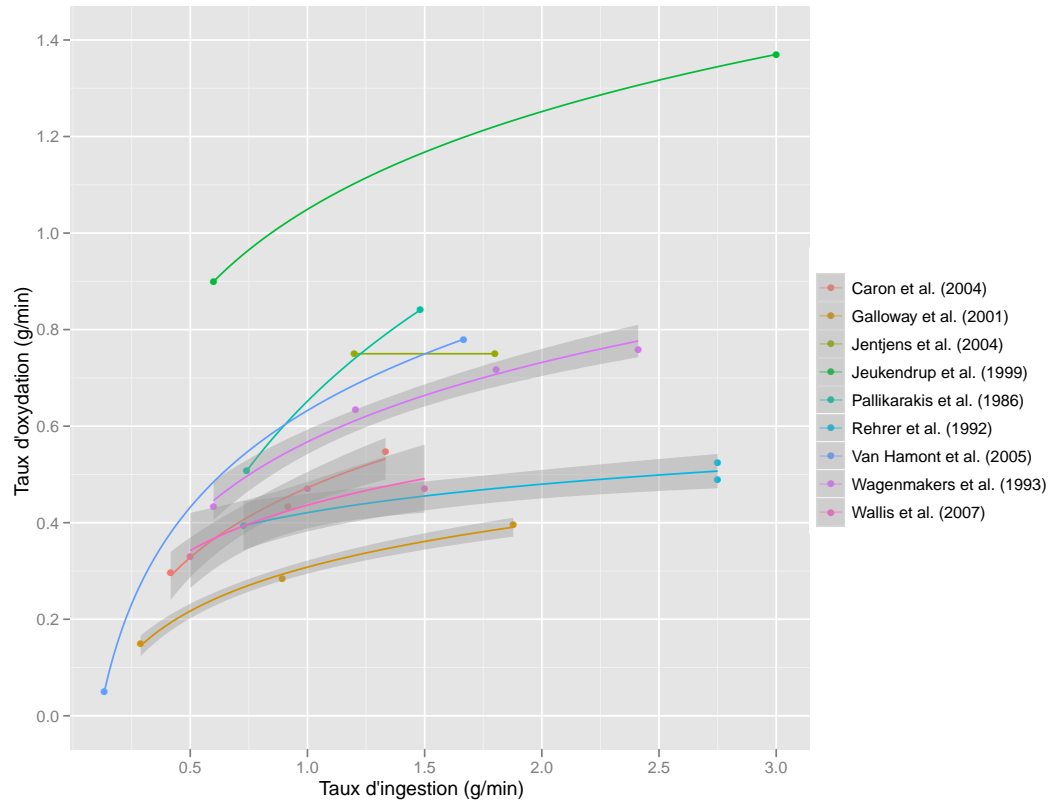


Figure 4.4 – Taux d’oxydation moyen rapporté dans les neuf études ayant comparé l’administration de différentes dose de glucose en fonction du taux d’ingestion. Chaque ligne représente la régression logarithmique pour les résultats d’une étude. L’erreur type de la régression est visible en gris pour les études ayant comparé plus de deux doses.

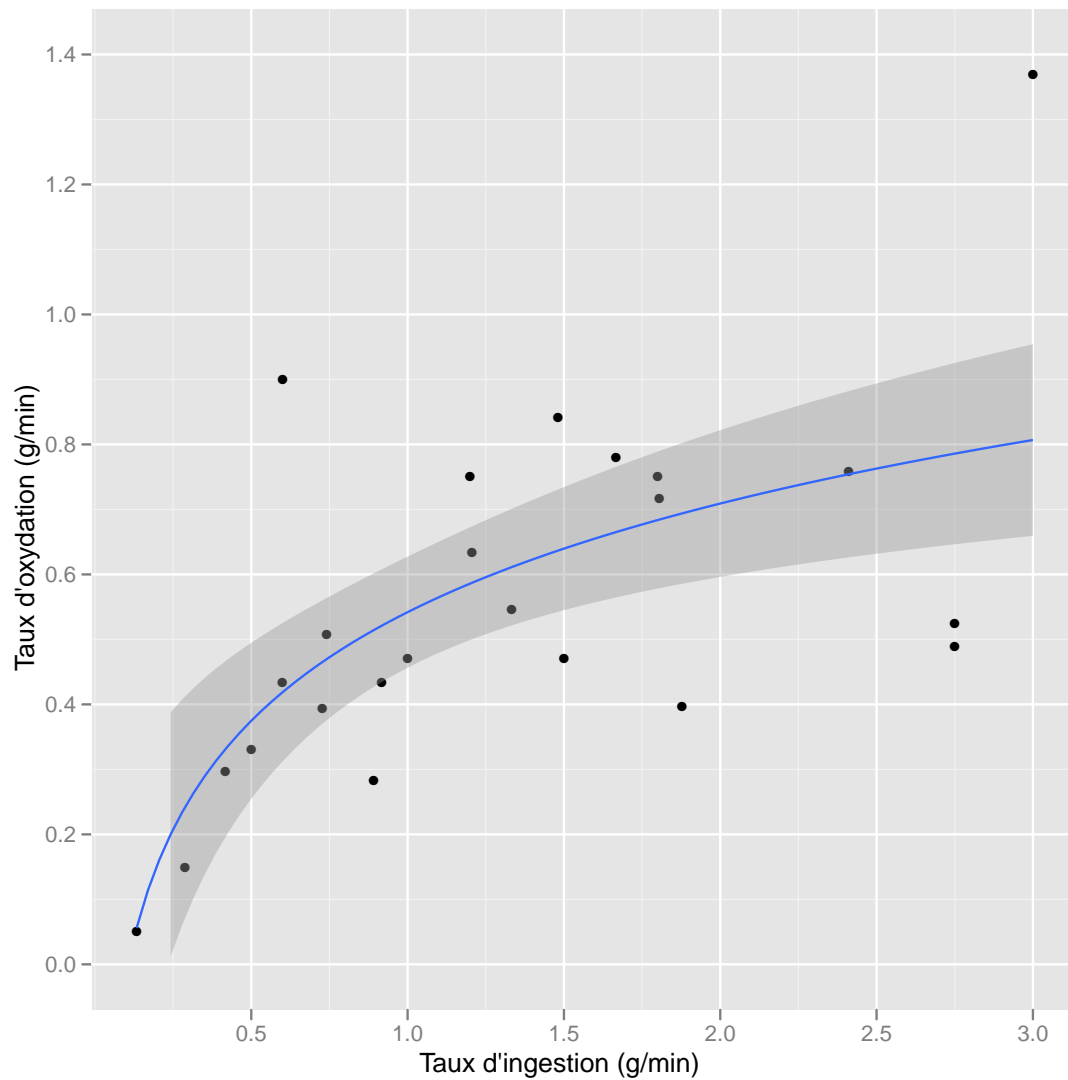


Figure 4.5 – Taux d'oxydation moyen rapporté dans les neuf études ayant comparé l'administration de différentes dose de glucose en fonction du taux d'ingestion. La régression logarithmique pour l'ensemble des études est tracée ainsi que son erreur type ( $R^2$  ajusté = 0.412,  $p < 0.001$  ;  $y = 0.542 + 0.241 \ln x$ ).

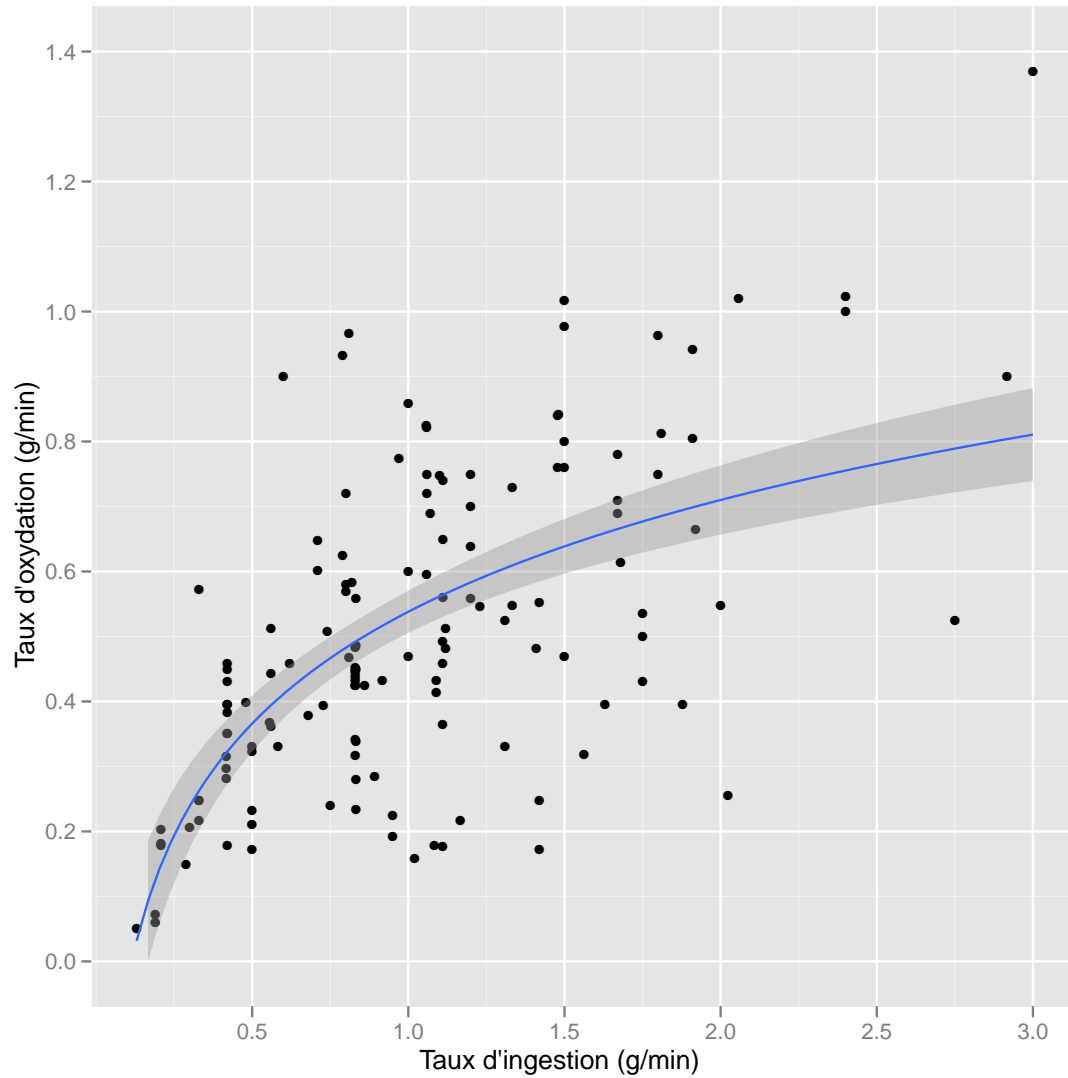


Figure 4.6 – Taux d’oxydation moyen rapporté en fonction du taux d’ingestion dans les 83 études ayant comparé l’administration de différentes doses de glucose. La régression logarithmique pour l’ensemble des études est tracée ainsi que son erreur type ( $R^2$  ajusté = 0.378,  $p < 0.001$ ). Quoique l’incertitude autour de la régression augmente avec l’ajout des autres études, la relation semble toutefois robuste et n’est pas affectée ( $y = 0.538 + 0.248 \ln x$ ).

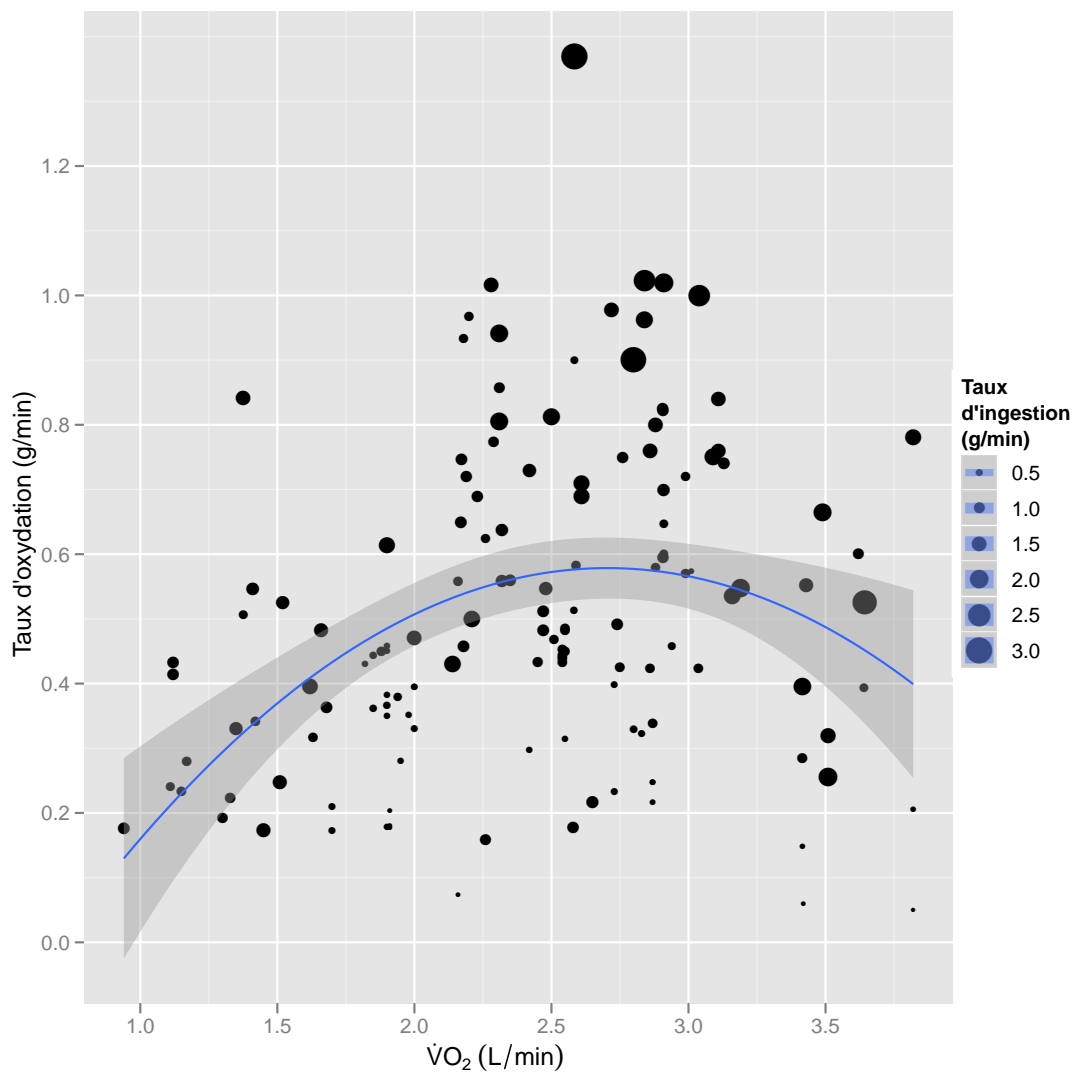


Figure 4.7 – Taux d’oxydation moyen rapporté en fonction de la consommation d’oxygène (représentatif de la puissance de travail) pour les 83 études ayant comparé l’administration de différentes dose de glucose. La régression polynomiale (quadratique) pour l’ensemble des études est tracée ainsi que son erreur type ( $R^2$  ajusté = 0.136,  $p < 0.001$  ;  $y = -0.476 + 0.780x - 0.144x^2$ ).

Compte tenu des relations décrites aux figures 4.6 et 4.7, une régression multiple a été calculée entre, d'une part, le taux d'ingestion du glucose et la consommation d'oxygène (variables indépendantes et non reliées entre elles), et d'autre part, le taux d'oxydation du glucose exogène (variable dépendante). Dans ce calcul, le logarithme du taux d'ingestion et le carré de la consommation d'oxygène ont été utilisés pour linéariser les relations décrites aux figures 4.6 et 4.7. Le coefficient de corrélation de la régression multiple est significatif ( $R^2 = 0.503$ ,  $p < 0.001$ ), plus de 50% de la variance du taux d'oxydation étant expliquée par celles du logarithme du taux d'ingestion et de la consommation d'oxygène portée au carré. La figure 4.8 montre la relation entre les valeurs prédites selon la régression multiple et les valeurs réelles. La figure 4.9 montre le diagramme de dispersion tridimensionnel décrivant la surface sur laquelle se trouvent les valeurs moyennes du taux d'oxydation en fonction du taux d'ingestion et de la consommation d'oxygène. Ce graphique, concrètement, montre que le taux d'oxydation du glucose exogène, pour une consommation d'oxygène donnée augmente de façon curvilinéaire avec la quantité de glucose ingérée, et, pour une quantité donnée ingérée, diminue quand la consommation d'oxygène atteint des valeurs supérieures à 2.5 L/min. Pour la situation extrême où la consommation d'oxygène est modérée et la quantité ingérée est importante, le taux d'oxydation est élevé.

#### **4.4 Contribution de l'oxydation du glucose à la fourniture d'énergie**

Une autre façon de décrire l'oxydation du glucose ingéré au cours de l'exercice est de calculer sa contribution à la fourniture de l'énergie. Cette façon présente l'avantage de permettre des comparaisons directes pour des exercices dont les puissances sont différentes, soit parce que les sujets travaillent à une puissance relative donnée mais ont des  $VO_2\text{max}$  différents, soit parce qu'ils ont des  $VO_2\text{max}$  semblables mais travaillent à des puissances relatives différentes. Il est ainsi plus facile de comparer la sélection des

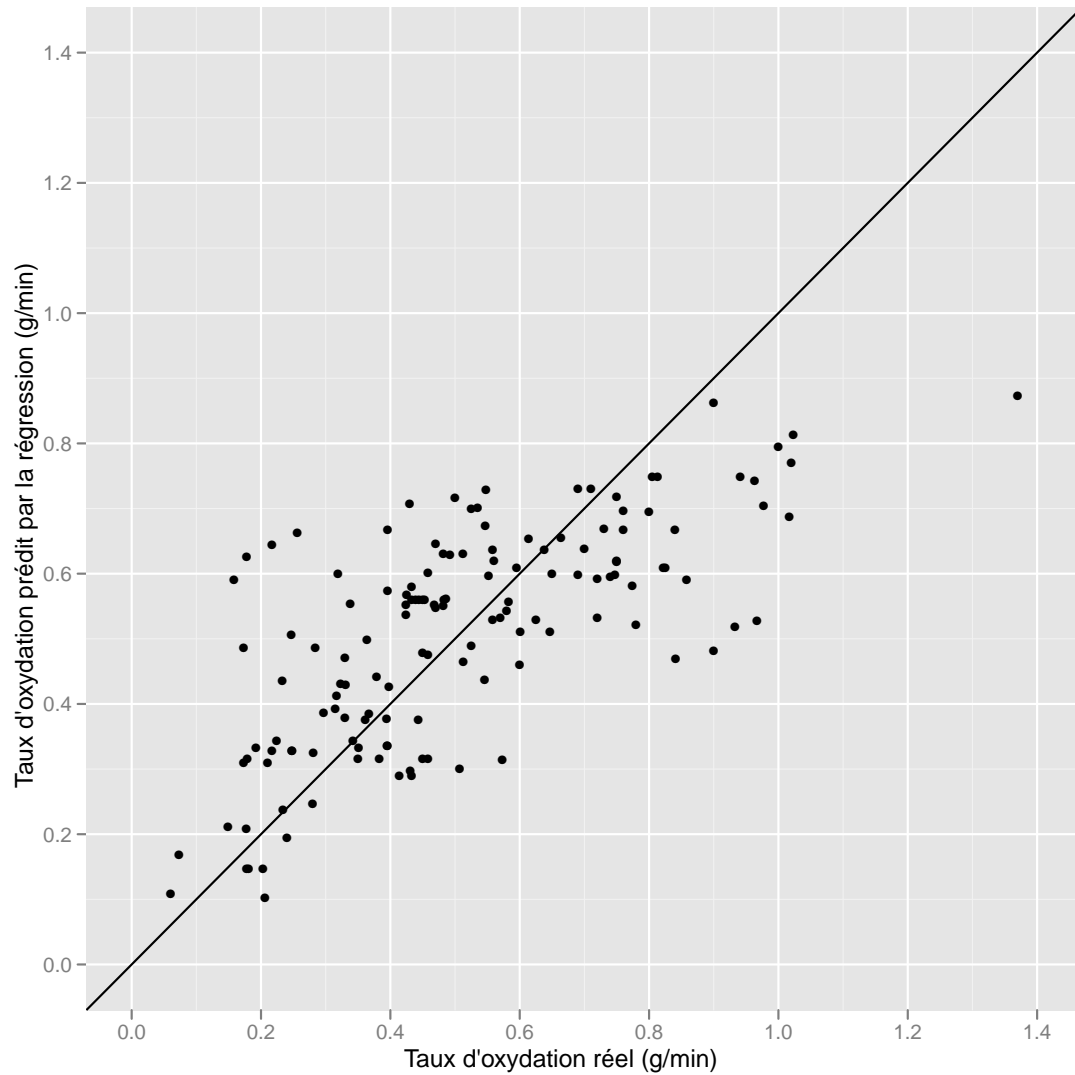


Figure 4.8 – Taux d'oxydation du glucose exogène ( $T_{ox}$ ) prédit par la régression multiple incluant la consommation d'oxygène ( $VO_2$ , L/min) et le taux d'ingestion du glucose ( $T_{ing}$ , g/min), en fonction des valeurs réelles ( $R^2$  ajusté = 0.503,  $p < 0.001$  ;  $T_{ox} = -0.417 + 0.244\ln(T_{ing}) + 0.779(VO_2) - 0.148(VO_2)^2$ ). La ligne d'identité est tracée comme aide visuel.



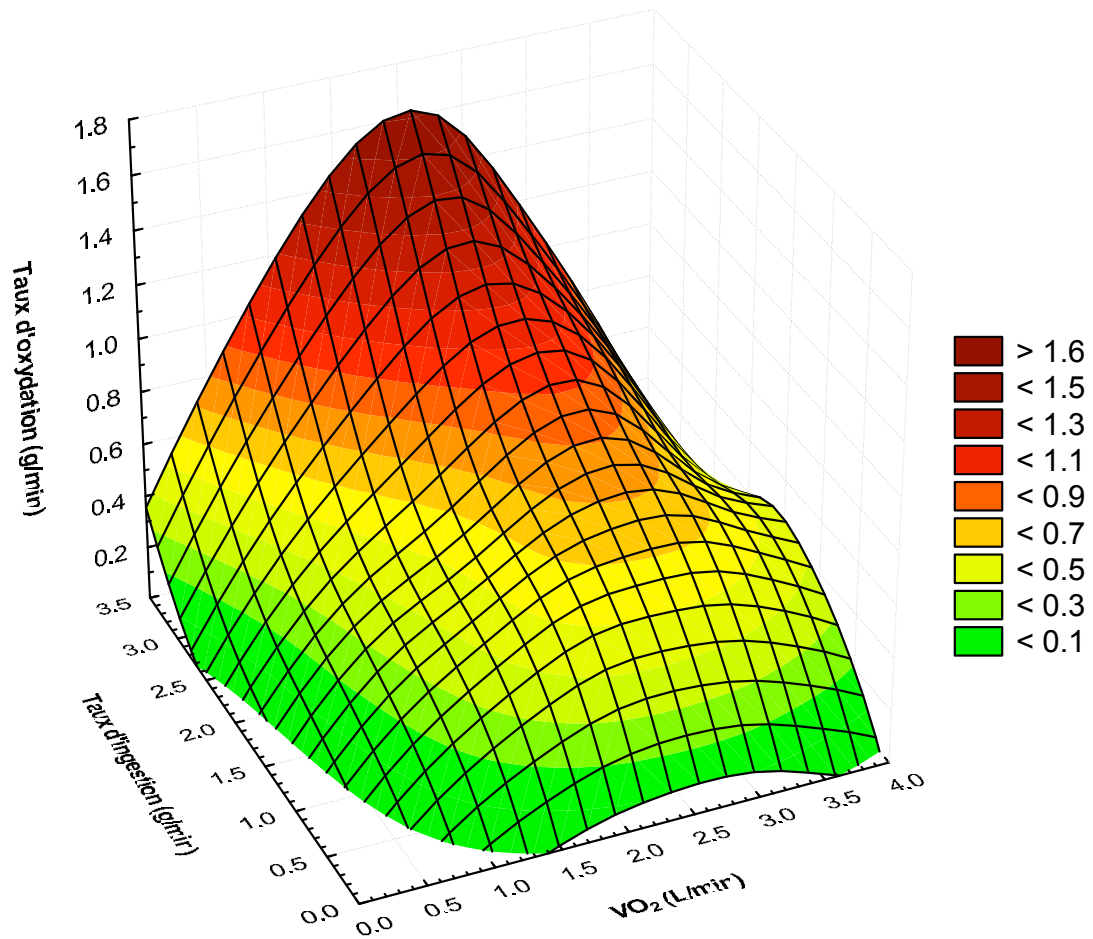


Figure 4.9 – Surface tridimensionnelle représentant le taux d'oxydation du glucose exogène (en hauteur) en fonction de la consommation d'oxygène (en abscisse) et du taux d'ingestion du glucose (en ordonnée). On remarque que l'oxydation la plus grande est obtenue à des taux d'ingestion élevés mais à une puissance de travail modérée, soit de 1.5 à 3.0 L/min.

substrats chez des individus d'âge, sexe et niveau d'entraînement différents.

La corrélation la plus forte avec la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie n'est pas le taux d'ingestion exprimé en valeur absolue (g/min), mais en pourcentage de la dépense énergétique (%DE) (Figure 4.10,  $R^2=0.380$ ,  $p < 0.001$ ). La relation entre la contribution de l'oxydation du glucose exogène et la puissance relative de travail est relativement similaire à celle décrite plus tôt entre la consommation d'oxygène et le taux d'oxydation moyen (Figure 7.7,  $R^2=0.131$ ,  $p < 0.001$ ). On peut toutefois discerner l'apparition d'un léger plateau dans la contribution de l'oxydation du glucose exogène pour des puissances de travail relatives faibles. Peu d'études ont décrit la sélection des substrats à des puissances faibles et les taux d'ingestion n'étaient pas très élevés. En administrant des doses de glucose plus importantes, on peut soupçonner que la contribution de son oxydation soit d'autant plus importante à des puissances relatives faibles.

Comme pour les valeurs absolues, on peut effectuer la régression multiple entre, d'une part, la quantité de glucose ingérée, en pourcentage de la dépense énergétique et la puissance relative de travail (% $VO_2$ max), et d'autre part la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie. À nouveau, le logarithme de la dose ingérée et le carré de la puissance relative ont été utilisés pour linéariser les relations décrites aux figures 4.10 et 7.7. Le coefficient de corrélation de la régression multiple est significatif ( $R^2 = 0.467$ ,  $p < 0.001$ ). La figure 7.8 montre le diagramme de dispersion tridimensionnel décrivant la surface sur laquelle se trouvent les valeurs moyennes du taux d'oxydation en fonction du taux d'ingestion et de la consommation d'oxygène. Ce graphique présente une surface similaire à celle de la figure 4.9 et montre une contribution de l'oxydation du glucose exogène plus importante pour des puissances relatives modérées et des doses fournissant d'importantes parties de la dépense énergétique.

Dans la majorité des études récentes, les substrats exogènes sont administrés à un

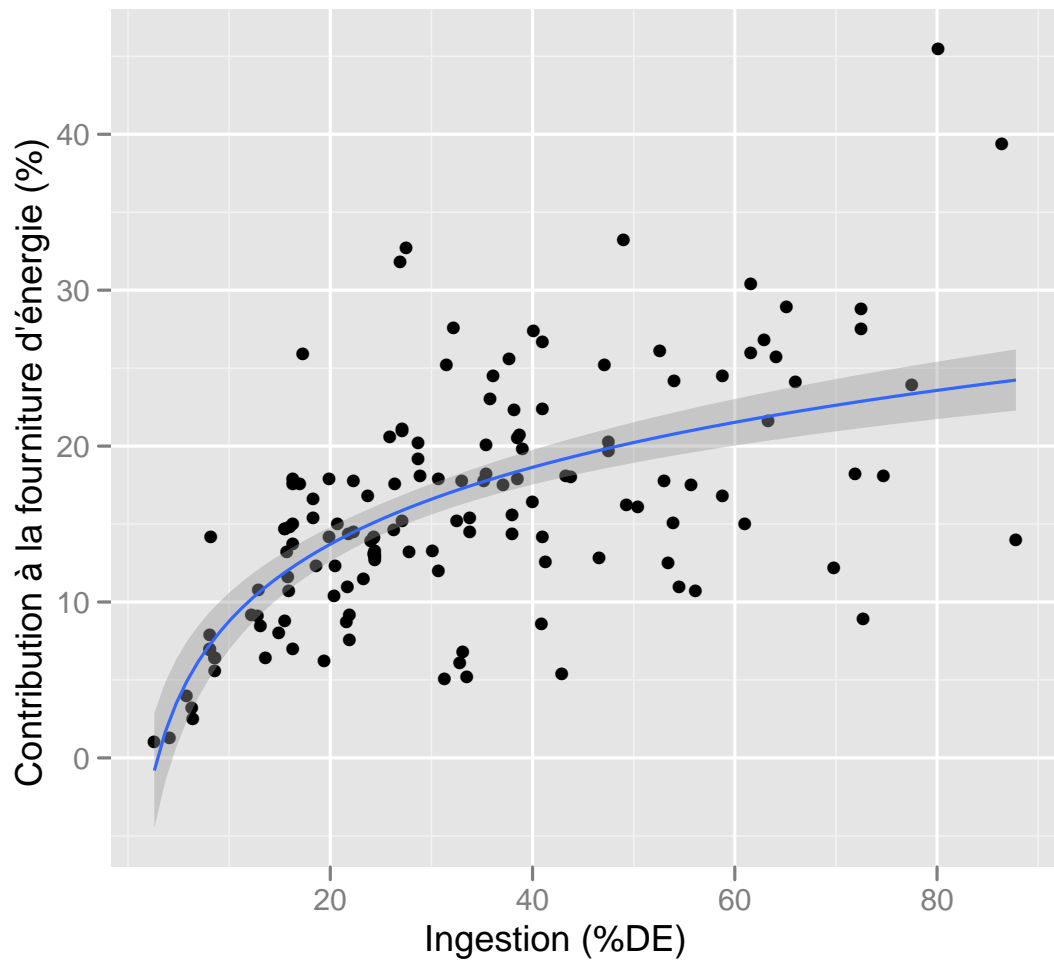


Figure 4.10 – Relation entre la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie et la dose ingérée, exprimée en pourcentage de la dépense énergétique (%DE) ( $R^2 = 0.380$ ,  $p < 0.001$ ,  $y = -7.61 + 7.12 \ln(x)$ ).

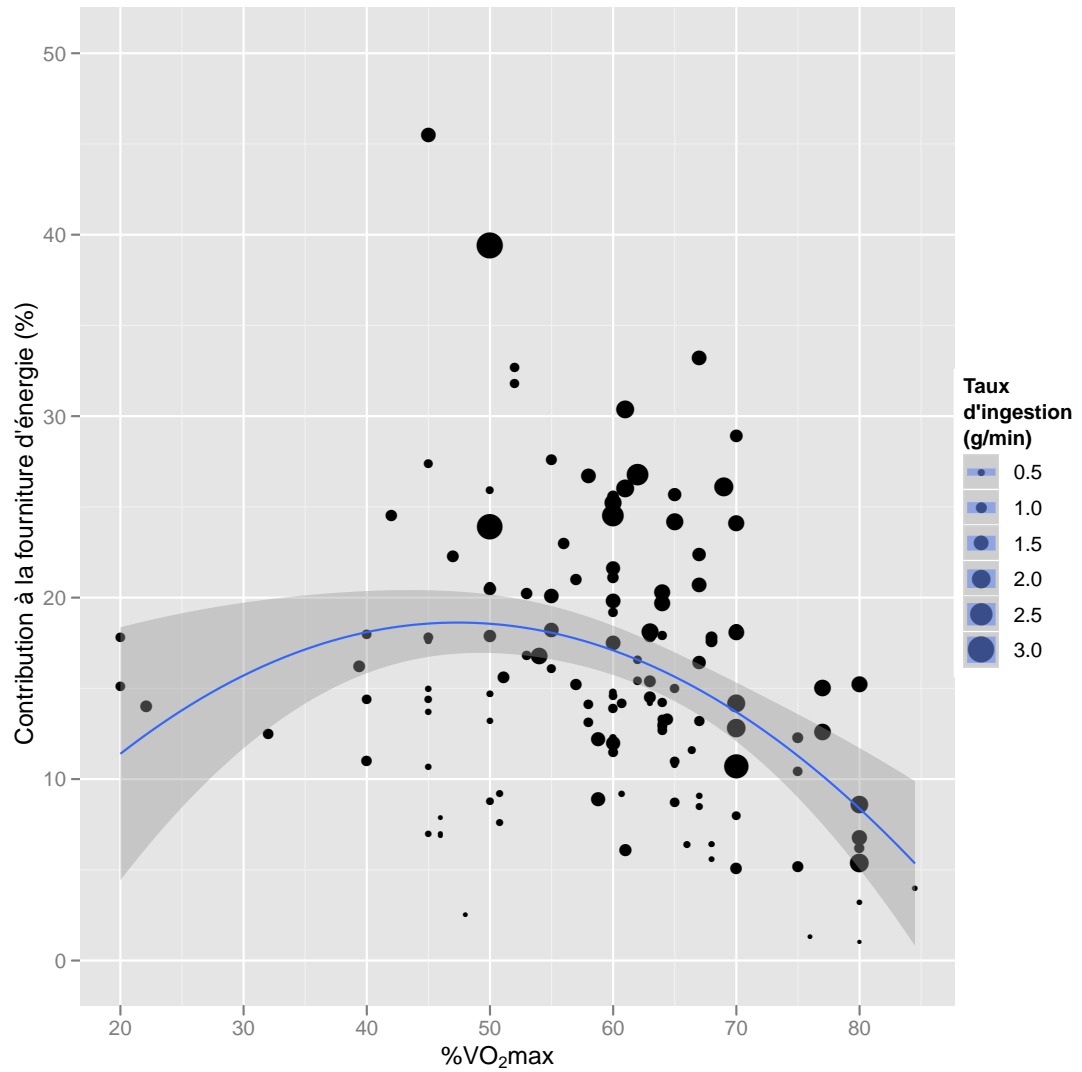


Figure 4.11 – Relation entre la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie et la puissance de travail relative ( $R^2 = 0.131$ ,  $p < 0.001$ ,  $y = -3.02 + 0.91x - 0.01x^2$ ).

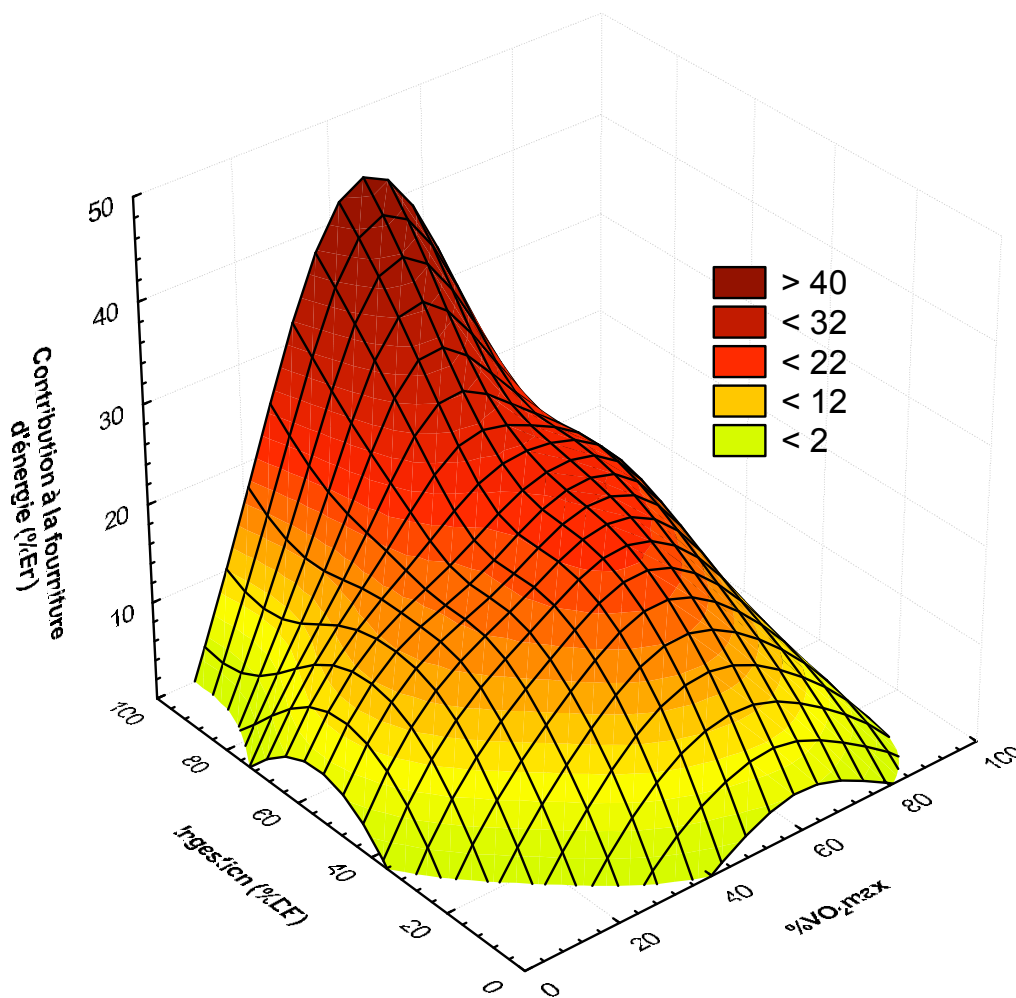


Figure 4.12 – Surface tridimensionnelle représentant la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie (%En) en relation avec la puissance de travail relative (%VO<sub>2</sub>max) et la dose de glucose ingérée en pourcentage de la dépense énergétique (%DE).

taux d'ingestion fixe pendant la période d'exercice en plusieurs fractions égales à toutes les 15 ou 20 minutes. Ces taux fixes sont généralement déterminés à partir de la durée d'effort (g/min) ou de la masse des individus (g/kg). Lorsque les sujets s'exercent à une puissance de travail relative comparable (même %VO<sub>2</sub>max), ils ne sont pas nécessairement à même puissance de travail absolue et donc, possiblement, n'ont pas la même dépense énergétique. Si la dépense énergétique est variable entre les sujets et que le taux d'administration exogène est fixe, on introduit probablement une variabilité additionnelle dans la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie. On peut se demander quel devrait être le mode d'ingestion préférable afin de comparer des groupes d'individus n'ayant pas la même dépense énergétique, et la réponse réside peut-être dans un mode d'administration qui est fonction de celle-ci. Si l'objectif est de comparer la contribution de l'oxydation à la fourniture d'énergie entre des groupes de sexe, âge et niveau d'entraînement différents, les doses de substrats exogènes devraient alors être administrées en fonction de la dépense énergétique individuelle.

Les autres facteurs, tels que la concentration de la solution ingérée, la durée d'exercice et l'état d'entraînement des sujets (VO<sub>2</sub>max), pouvant possiblement influencer l'oxydation de substrats exogènes et la contribution de celle-ci à la fourniture d'énergie, ont été pris en considération dans la présente analyse. Les corrélations simples observées avec le taux d'oxydation et la contribution à la fourniture d'énergie et les facteurs énumérés ci-haut étaient toutes très faibles (< 0.05). Même lorsqu'intégrés dans les régressions multiples, ces facteurs n'avaient pas d'influence significative sur l'oxydation du glucose exogène.

On peut toutefois noter que la régression multiple entre l'oxydation totale de glucose exogène pendant la période d'exercice (en grammes), la dose absolue administrée (en grammes) et la durée d'observation (en minutes) ont présenté le coefficient de corrélation ajusté le plus élevé parmi toutes les comparaisons ( $R^2 = 0.761$ ,  $p < 0.001$ ). Cette

observation s'explique par la loi de la conservation de la masse : plus la quantité de glucose ingérée est grande et que la période d'observation est prolongée, plus il est possible d'oxyder une grande quantité de ce glucose. Le diagramme de dispersion tridimensionnelle présenté à la Figure 4.13 permet de visualiser ces relations. Au cours d'une période d'exercice où l'ingestion de glucose a généralement pour but de fournir une partie de l'énergie requise à la contraction musculaire et de retarder l'apparition de la fatigue, cette dernière relation nous informe peu sur le mode d'ingestion permettant d'atteindre une oxydation du glucose exogène supérieure. Dans le prochain chapitre, nous verrons justement quels sont les facteurs pouvant limiter l'oxydation du glucose exogène et les conditions permettant d'augmenter celle-ci.

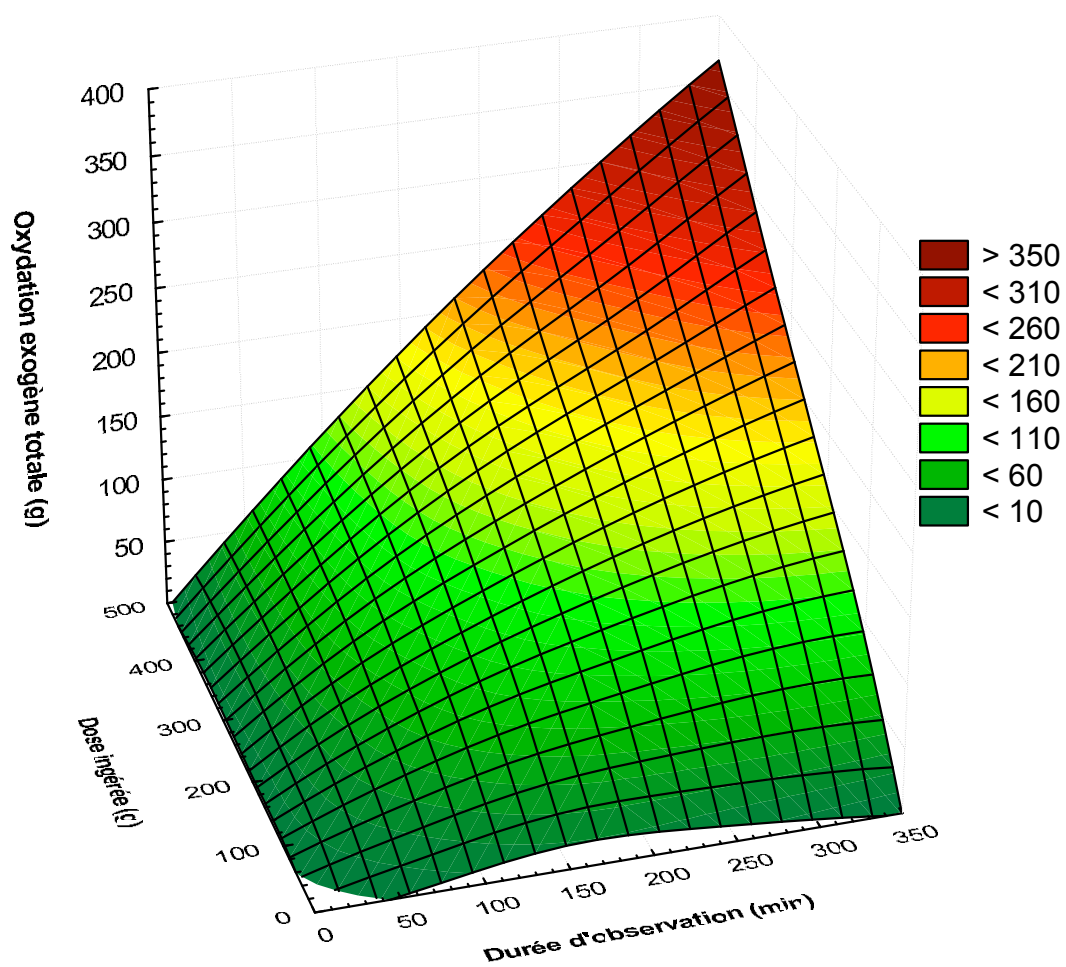


Figure 4.13 – Surface tridimensionnelle représentant l'oxydation totale du glucose exogène en relation avec la durée d'observation et la dose totale de glucose ingérée.



## CHAPITRE 5

### FACTEURS POUVANT INFLUENCER L'OXYDATION DES GLUCIDES EXOGENES

Les glucides ingérés doivent passer par une série d'étapes avant d'être mis en circulation et rendus disponibles pour les tissus et d'être éventuellement oxydés. Une fois ingérés, la digestion des glucides complexes débute dans la bouche lorsque ceux-ci entrent en contact avec l'amylase salivaire. Une fois avalés, les glucides descendent dans l'oesophage et se rendent dans l'estomac, où la digestion continue son cours mais moins rapidement, l'activité enzymatique de l'amylase étant réduite par le milieu acide. La vidange gastrique des glucides les mèneront au duodénum où ils seront davantage digérés avec l'ajout d'enzymes pancréatiques et passeront dans le jéjunum et l'iléon avant de transiter vers le colon. Lorsque suffisamment dégradés en glucides simples (glucose, fructose ou galactose), ils seront absorbés par les cellules de la membrane épithéliale du tube digestif. Chacune de ces étapes intermédiaires peuvent influencer la disponibilité des glucides, et par conséquent, leur oxydation. Ces facteurs seront discutés dans les sections suivantes.

#### 5.1 La vidange gastrique

L'efficacité par laquelle les glucides ingérés entrent dans la circulation systémique et sont, par le fait même, rendus disponibles aux tissus dépend de leur temps de transit et leur absorption par le système gastro-intestinal. L'une des premières observations rapportées sur l'effet de l'exercice sur le système digestif fut celle de William Beaumont, un chirurgien et physiologiste de l'époque qui traita une fistule gastrique provoquée par une blessure par balle chez un Canadien français nommé Alexis St-Martin, en 1833 (Beau-

mont et Beaumont, 1847). Beaumont et Beaumont conclurent que l'exercice modéré conduisait à une digestion saine et rapide. Ils conclurent toutefois que l'exercice intense et épuisant retardait la digestion (Beaumont et Beaumont, 1847).

### **5.1.1 Effet de l'exercice et des propriétés de la solution ingérée**

Au cours du siècle qui suivit, peu de changements ont été apportés à la compréhension des effets de l'exercice sur le système gastro-intestinal. Hellebrandt et Tepper (1934) ont confirmé les observations de Beaumont et rapporté que l'exercice à intensité faible à modérée n'avait pas d'effet significatif sur la vidange gastrique et pouvait même la faciliter. Ils ont noté qu'un effort épuisant, pouvant initialement inhiber la vidange gastrique, pouvait être accompagné d'une période d'activité gastrique accrue immédiatement après l'exercice. James B. Hunt, un pionnier dans le domaine de la vidange gastrique au repos, fut un des premiers à montrer l'action inhibitrice de l'ingestion d'une solution de glucides à concentration ou osmolalité élevée et l'effet stimulant d'un volume de liquide élevé sur la vidange gastrique (Hunt et Stubbs, 1975). En dépit d'une faible réaction initiale de la communauté scientifique, Costill et Saltin (1974) ont par la suite rapporté des résultats qui corroboraient ceux de Hunt et Stubbs (1975). Dans cette étude, qui a fortement influencé la première prise de position sur l'ingestion de liquide à l'effort prolongé de l'American College of Sports Medicine, Costill et Saltin (1974) ont observé les effets de la puissance et de la durée d'exercice ainsi que de la concentration de glucose, la température, l'osmolalité et le volume d'une solution sur la vidange gastrique (Figure 5.1). Les données rapportées montraient, entre autres, que la vidange gastrique pouvait être significativement réduite lorsque la concentration de glucose dans la boisson ingérée dépassait 139 mmol/L (~2.5%). Ces observations ouvrirent la porte à une croissance importante de la recherche sur la vidange gastrique des boissons énergétiques pour les sportifs contenant une variété de glucides (Lamb et Brodowicz, 1986; Murray,

1987). Plusieurs études qui ont suivi n'ont toutefois pas supporté les conclusions tirées sur l'effet de la concentration en glucides et de la température de la solution ingérée sur la vidange gastrique des liquides (Neufer et al., 1986; Rehrer et al., 1989).

On s'accorde maintenant pour dire que le volume d'ingestion est le facteur déterminant de sa vidange pendant l'effort et que les boissons énergétiques contenant une concentration de glucides jusqu'à 6-8% (indépendamment du type de glucide, de la densité énergétique et de l'osmolalité) ne réduisent pas la vidange gastrique de manière significative. En contrepartie, un volume gastrique très élevé peut avoir l'effet inverse et inhiber la vidange gastrique en plus de provoquer des sensations de détresse gastro-intestinale (Duchman et al., 1997). De plus, les boissons constituées seulement de glucose semblent produire un effet inhibiteur plus notable que les boissons formulées à partir d'une combinaison de glucides différents (glucose et fructose, sucrose, maltodextrine, etc.) (Murray, 1987). À titre d'exemple, dans une étude récente, Jeukendrup et Moseley (2008) ont comparé trois solutions : 1.5 g/min de glucose (8.6%), ou de glucose (5.7%) et fructose (2.9%) en solution, ou simplement d'eau, chez des sujets effectuant 120 min d'exercice à une puissance correspondant à 61 %VO<sub>2</sub>max. En mesurant la vidange gastrique par dilution de phénol rouge à l'aide d'un tube naso-gastrique, ils ont observé une vidange initialement plus rapide pour l'eau que pour les deux autres solutions. Toutefois, après 45 min d'effort, ils ont rapporté une vidange plus rapide pour la solution de glucose-fructose que celle de glucose seulement, tandis que la différence entre la solution de glucose-fructose et l'eau seulement n'était pas significative (Figure 5.2). Ces observations corroborent les données revues par Murray (1987) et suggèrent que la vidange gastrique d'une solution de glucose et de fructose est plus rapide que pour une solution de glucose seulement.

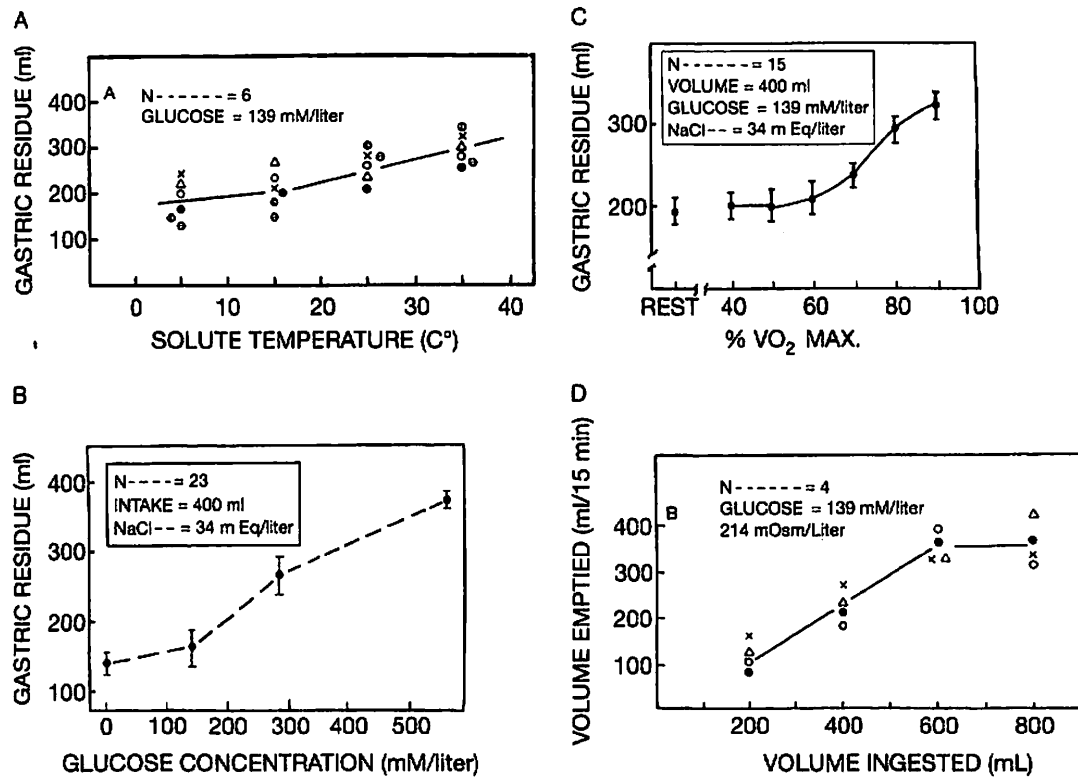


Figure 5.1 – Tirée de Costill et Saltin (1974). Effet de la température de la solution (A), de la concentration de glucose (B) et de la puissance de travail, exprimée en %VO<sub>2</sub>max (C), sur le volume de liquide demeurant dans l'estomac 15 min après une ingestion de 400 mL. Également ci-haut, l'influence du volume de la solution ingérée sur la vidange gastrique (D).

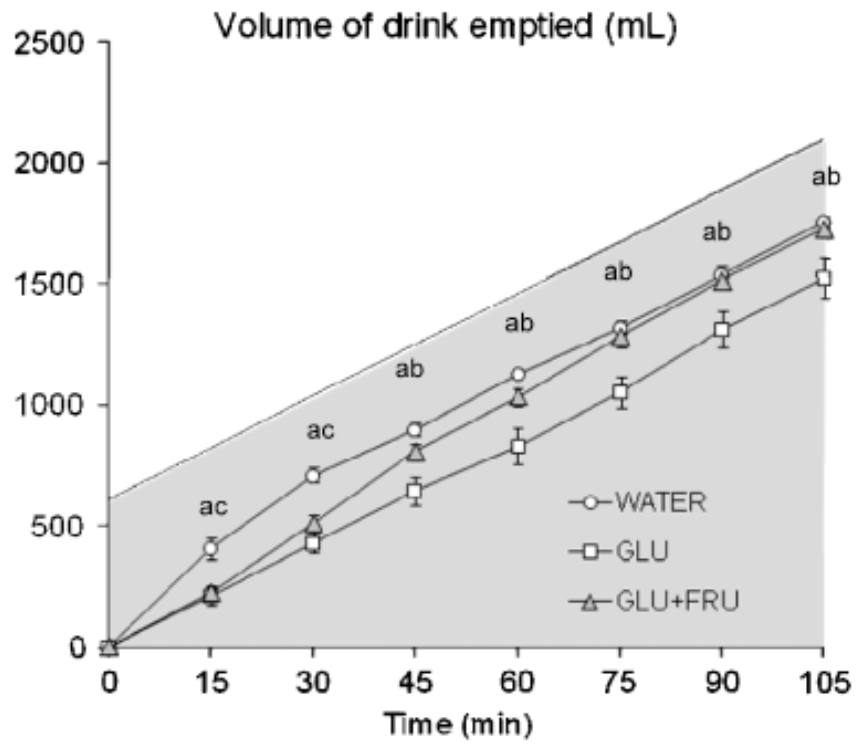


Figure 5.2 – Tirée de Jeukendrup et Moseley (2008). Vidange gastrique de l'eau (WATER) et des solutions de glucose (GLU) et glucose-fructose (GLU+FRU) au cours de la période d'exercice.

### **5.1.2 Effet de la métoclopramide**

Afin de voir si la vidange gastrique pouvait limiter la disponibilité et l'oxydation de glucose exogène, Massicotte et al. (1996b) ont administré à des sujets 10 mg de métoclopramide, 60 min avant le début d'une période de 120 min d'exercice à une puissance correspondant à 64 % $\text{VO}_2\text{max}$ , pendant laquelle 100 g de glucose enrichi en  $^{13}\text{C}$  était ingéré en quatre solutions (14.3%) à chaque 30 min. La métoclopramide est un anti-émétique couramment utilisé en médecine générale, il est aussi utilisé comme prokinétique pour stimuler la motilité gastrique et intestinale en facilitant les contractions gastriques et le péristaltisme du jéjunum et du duodénum. On pourrait croire que si la vidange gastrique limite de quelque façon l'oxydation du glucose exogène, l'ingestion de metoclopramide pourrait permettre de l'augmenter en favorisant la vidange gastrique. Massicotte et al. (1996b) n'ont toutefois pas observé de différence entre l'oxydation du glucose exogène rapportée dans la situation contrôle et la situation avec ingestion de metoclopramide (52-53 g). Ceci laisse croire que même lorsqu'une solution de glucose à concentration légèrement plus élevée que celle recommandée (14.3 vs 6-8%) est ingérée, la vidange gastrique ne limite pas de manière significative l'oxydation de glucose exogène. Dans cette étude la vidange gastrique n'avait toutefois pas été mesurée et donc on ne pouvait apprécier dans quelle mesure la métoclopramide pouvait directement affecter celle-ci.

### **5.1.3 Étude de Rehrer et al. (1992)**

Même si l'on croyait initialement que la principale limite à la disponibilité des substrats exogènes et leur oxydation était la vidange gastrique (Costill et Saltin, 1974), seulement deux études, toutes deux publiées en 1992, ont à la fois rapporté une mesure de vidange gastrique et d'oxydation de substrat exogène (Moodley et al., 1992; Rehrer et al., 1992). En administrant soit de l'eau, une solution de glucose à une concentration

de 4.5 g/100 mL, une autre à 17 g/100 mL ou de maltodextrine (17 g/100 mL) à des sujets effectuant un exercice de 80 min à 70 % $\text{VO}_2\text{max}$ , Rehrer et al. (1992) ont observé une vidange gastrique significativement inférieure pour les solutions à concentration plus élevée. Ils n'ont toutefois pas rapporté une oxydation exogène proportionnellement différente entre les différentes solutions (variant entre 31-42 g), et ce, même si la quantité ingérée était près de quatre fois supérieure pour les solutions à concentration élevée (Figure 5.3). Le type de glucide ingéré en solution (soit du glucose ou des polymères de glucose) n'a eu aucun effet sur la vidange gastrique. Sur la base des données rapportées précédemment (Murray, 1987), les observations montrant qu'une solution avec une concentration élevée de soluté peut réduire la vidange gastrique sans toutefois affecter l'oxydation du substrat exogène en valeur absolue n'ont pas été surprenantes. La quantité de substrat exogène oxydée était néanmoins largement inférieure pour la solution à concentration élevée, lorsqu'exprimée en pourcentage de la quantité ingérée (19 vs 54%, pour les solutions ayant une concentration de 17 et 4.5%). Cependant, la vidange gastrique ne limite probablement pas l'oxydation de substrats exogènes en soi, mais introduit un délai nécessitant une période d'exercice prolongée afin d'obtenir une oxydation équivalente.

#### **5.1.4 Étude de Moodley et al. (1992)**

Moodley et al. (1992) ont quant à eux utilisé un design d'étude complexe (design par blocs incomplets équilibrés) pour comparer l'oxydation de quatre types de solutions (glucose, saccharose et polymères de glucose à chaîne de 11 ou 22 résidus glycosyls) à trois différentes concentrations (7.5, 10 et 15%) lors de 90 min d'exercice à 70 % $\text{VO}_2\text{max}$ . Tel qu'observé précédemment, la solution de glucose et les solutions à concentration élevée (15%) étaient associées à une vidange plus faible que les autres solutions (~100 mL de moins sur les 90 min d'exercice). Cette vidange accélérée pour

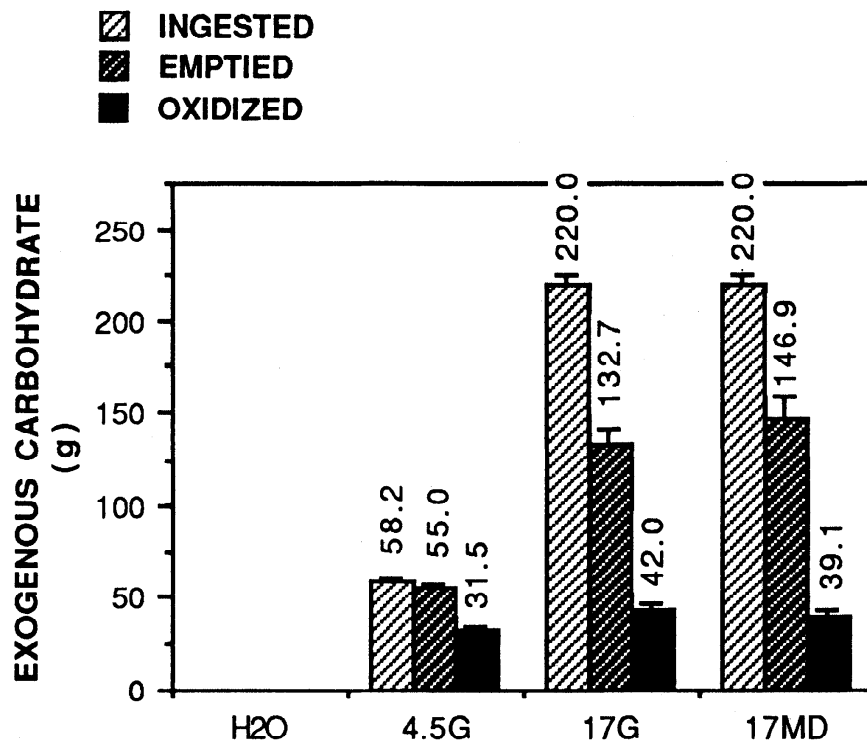


Figure 5.3 – Tirée de Rehrer et al. (1992). Dose ingérée, volume de solution vidangé et quantité de glucose exogène oxydée pour des solutions de glucose ayant des concentrations de 4.5% (4.5G) ou 17% (17G), et une solution de maltodextrine à 17% (17MD).



les solutions de polymères était associée à une plus grande oxydation exogène que pour les solutions de glucose ou de saccharose (~23 g vs 16 g sur les 90 min d'exercice) mais les investigateurs avaient « spiké » les solutions de polymères avec du  $^{14}\text{C}$ -glucose, une erreur méthodologique discutée plus tôt (section 3.2) qui surestime l'oxydation exogène. On ne peut donc pas affirmer, dans ce cas, que la plus grande vidange gastrique observée pour les solutions de polymères s'est traduite par une oxydation exogène supérieure. L'introduction de cette erreur méthodologique couplée au design complexe de l'étude limite l'interprétation de l'effet des différentes solutions sur l'oxydation exogène à partir de cette étude. La vidange gastrique peut certainement limiter l'apport en glucides au tube digestif, particulièrement lors d'efforts à haute intensité ou intermittents (Leiper et al., 2001, 2005). Cependant, la vidange gastrique ne semble généralement pas limiter l'oxydation des glucides exogènes lors d'efforts prolongés d'intensité modérée.

## **5.2 La motilité gastrique et intestinale**

La motilité de l'intestin grêle constitue un deuxième déterminant du temps de transit gastro-intestinal. La vidange gastrique est facilitée lorsque le ratio de l'activité contractile de l'estomac/duodénum est élevé. En effet, ceci engendre un gradient de pression favorable pour le transport d'une solution de l'estomac à l'intestin grêle. Non seulement la faible activité contractile de l'intestin grêle favorise le mouvement d'une solution à partir de l'estomac vers l'intestin grêle, mais elle augmente le temps de transit dans ce dernier. Puisque l'intestin grêle est le principal site d'absorption des nutriments, tous les facteurs pouvant augmenter le temps de transit dans cette section du système gastro-intestinal peuvent faciliter la disponibilité des nutriments aux tissus de l'organisme. Une forte activité contractile de l'intestin grêle mènera toutefois à l'effet opposé sur la vidange gastrique en la réduisant. Les études montrent en général que, dans l'intestin grêle, le temps de transit est allongé par l'exercice (Evans et al., 1983a; Moses et al., 1988),

particulièrement s'il est effectué à une puissance de travail suffisamment élevée (Cammack et al., 1982). Puisque la grande majorité des glucides sont absorbés dans l'intestin grêle, l'augmentation du temps de transit dans cette section devrait faciliter la mise en circulation des glucides ingérés et leur disponibilité. Tel que discuté plus tôt, l'administration de 10 mg de métoprolol 60 min avant le début d'une période d'exercice, qui devrait favoriser la motilité gastrique et intestinale, n'a toutefois pas eu d'effet sur l'oxydation de glucose exogène (Massicotte et al., 1996b).

### **5.3 L'absorption intestinale**

La structure et l'anatomie fonctionnelle de l'intestin grêle sont idéalement constituées afin de permettre l'absorption tout en bloquant le passage de substances potentiellement nocives. L'eau et les solutés liposolubles traversent la membrane basale de manière passive suivant les gradients de pressions osmotique, hydrostatique et de filtration qui entraînent le passage de ceux-ci de la lumière intestinale au côté séreux dans la lymphe ou la veine porte. Les solutés hydrosolubles tels que les monosaccharides, acides aminés et peptides utilisent des transporteurs ayant différents degrés de spécificité, encastrés dans les microvillosités des entérocytes. Ce transport est souvent lié au transport du sodium, qui joue un rôle clé dans l'absorption de plusieurs solutés organiques et inorganiques et, en tant que soluté transportable osmotiquement actif, a une grande influence sur l'absorption de l'eau (Maughan et Murray, 2001).

Dans les années soixante, la recherche sur l'absorption intestinale a été grandement marquée par une découverte n'étant pas reliée à la physiologie l'exercice, mais qui a par la suite eu une grande influence sur le domaine. Non seulement cette découverte a suscité un engouement pour la recherche sur la vidange gastrique et l'absorption intestinale, qui s'est poursuivie pendant plusieurs décennies, mais elle a été responsable de l'initiation d'une industrie de plusieurs milliards de dollars : les boissons énergétiques.

Cette découverte, attribuée à Crane (1962) à partir de ses travaux *in vitro*, était celle du cotransporteur sodium-glucose dans l'intestin grêle. Celle-ci mena au développement de solutions de réhydratation pour le traitement de la diarrhée dans les pays du tiers-monde, mais aussi aux travaux d'un groupe de recherche dirigé par Robert Cade, de l'Université de la Floride, portant sur la formulation d'une solution de glucose et d'électrolytes maintenant connue sous le nom de Gatorade. Malgré la consommation répandue des boissons énergétiques telles que Gatorade ou autres, depuis des décennies (et encore aujourd'hui), la majorité des entraîneurs, athlètes et sportifs du dimanche persistent à croire que le liquide idéal permettant le remplacement des liquides pendant l'exercice est l'eau. C'est du moins la recommandation typique des entraîneurs à leurs athlètes. Cette idée a suscité un intérêt marqué pour la recherche dans le but d'identifier une boisson idéale pour le remplacement des liquides avant, pendant et après l'exercice, et de proposer une alternative aux entraîneurs permettant d'améliorer les performances de leurs athlètes.

De plus en plus d'évidences suggèrent que l'absorption constitue le plus important facteur limitant l'oxydation des glucides exogènes (Jeukendrup, 2004). Duchman et al. (1997), utilisant la technique de perfusion segmentale à l'aide d'un tube à lumière triple, développée dans le laboratoire de Fordtran (Cooper et al., 1966) ont mesuré l'absorption de perfusions répétées d'une solution de glucose (6%) et d'électrolytes dans l'estomac et le duodénum. Ils ont estimé que le taux d'absorption intestinale maximal variait de 1.2 à 1.7 g/min. Ces mesures sont généralement effectuées sur environ 40 cm de l'intestin grêle et l'extrapolation à des taux d'absorption systémiques est problématique puisque différentes régions du tube digestif ont des capacités d'absorption variées (Maughan et Murray, 2001). Dues aux limitations des techniques mesurant directement l'absorption de glucose, seules des évidences indirectes supportent une limitation au niveau de l'absorption (Jeukendrup, 2004). L'évidence la plus probante vient probablement des études dans lesquelles on a administré différents types de glucides utilisant une variété de pro-

téines de transport afin d'être absorbés à travers la membrane épithéliale intestinale.

### 5.3.1 Effets de l'ingestion simultanée de différents glucides

Shi et al. (1995) ont suggéré que l'incorporation de deux ou trois différents glucides (glucose, fructose et sucrose) dans une même boisson pouvait augmenter l'absorption d'eau et de glucides indépendamment de l'osmolarité. Ceci est attribué aux différents mécanismes de transport à travers la paroi intestinale pour le glucose, le fructose et le sucrose (Shi et al., 1995). Les monosaccharides tels que le glucose et le galactose sont transportés par le transporteur de glucose discuté plus tôt nommé « sodium dependent glucose transporter 1 » ou SGLT1 ; le fructose est quant à lui transporté par le « glucose transporter 5 » ou GLUT5. Shi et al. (1995) rapportèrent en effet que le mélange de ces glucides pouvait réduire la compétition pour les transporteurs et augmenter l'absorption d'eau et de glucides. En rapportant l'apparition de deutérium dans le plasma afin de mesurer l'absorption d'eau, Jeukendrup et Moseley (2008) n'ont pas observé de différence lors de 120 min d'exercice à 61 %VO<sub>2</sub>max entre l'absorption d'eau et d'une solution de glucose-fructose (8.6%, 2.1 L), mais la solution de glucose était absorbée de manière significativement moins rapide (Figure 5.4). En incorporant un traceur indépendant (<sup>13</sup>C-acétate de sodium ; 150 mg) dans chacune des solutions, les auteurs ont également observé une oxydation plus rapide du traceur et son apparition sous forme de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> expiré avec l'ingestion d'eau et de la solution de glucose-fructose en comparaison avec celle de glucose (Figure 5.5). Cette observation concorde avec une plus grande absorption d'un mélange de glucose et de fructose en solution par rapport à une solution de glucose seul. Dans cette étude, l'oxydation des glucides exogènes n'a toutefois pas été rapportée.

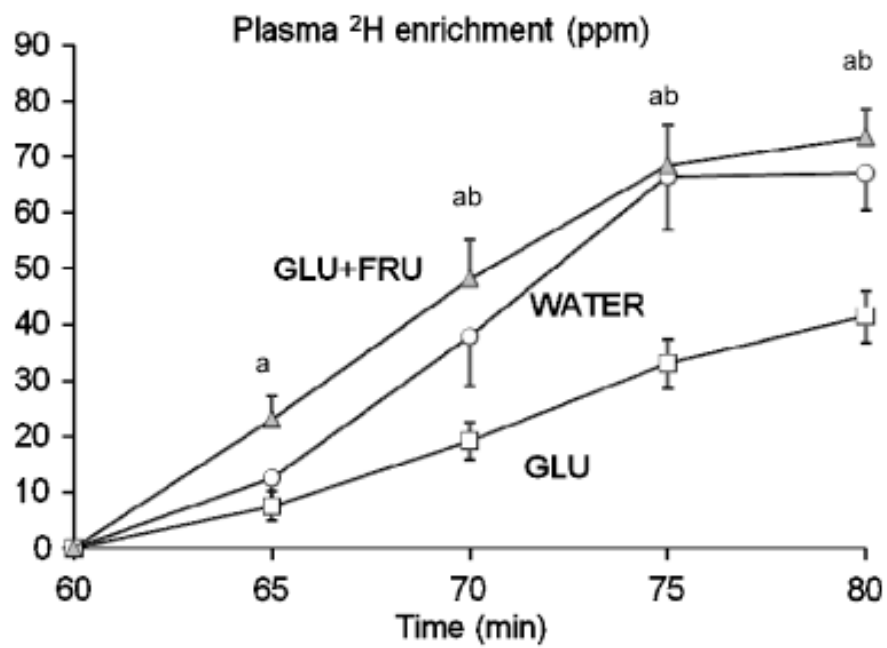


Figure 5.4 – Tirée de Jeukendrup et Moseley (2008). Enrichissement plasmatique en deutérium ( $^2\text{H}$ ) après ingestion de 5 g de  $^2\text{H}_2\text{O}$  incorporé à l'eau (WATER) et des solutions de glucose (GLU) et glucose-fructose (GLU+FRU) au ingérées au temps 60.

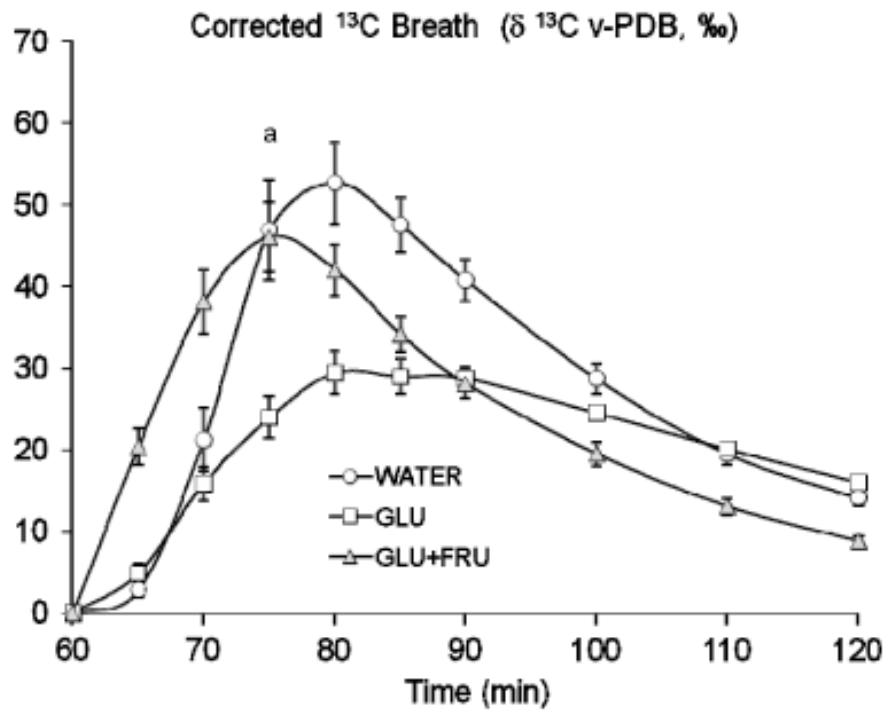


Figure 5.5 – Tirée de Jeukendrup et Moseley (2008). Enrichissement en  $^{13}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$  expiré après ingestion de 150 mg de  $^{13}\text{C}$ -acétate incorporé à l'eau (WATER) et des solutions de glucose (GLU) et de glucose-fructose (GLU+FRU) ingérées à la 60<sup>e</sup> minute d'exercice.

### 5.3.2 Oxydation exogène d'un mélange de glucides

Adopo et al. (1994) ont été les premiers à montrer que l'ingestion d'un mélange de glucose et de fructose permettait d'atteindre un taux d'oxydation exogène supérieur à celui obtenu par l'ingestion d'une quantité isoénergétique de glucose. Adopo et al. (1994) ont rapporté une quantité totale d'hexoses oxydée 21% plus grande avec le mélange de glucose-fructose qu'avec la solution de glucose seul. La quantité de glucides ingérée était toutefois relativement faible dans cette étude et donc, on ne pouvait déterminer si la saturation du transporteur SGLT1 pouvait être un facteur limitant l'oxydation exogène (Jeukendrup, 2008). Par la suite, différentes doses (variant de 1.2 à 2.4 g/min) de glucides mélangés ont été comparées dans plusieurs études conduites par le groupe de Birmingham (Jentjens et al., 2004a; Jentjens et Jeukendrup, 2005; Jentjens et al., 2004b, 2006, 2004c, 2005) (voir la figure 5.6 pour une comparaison de ces études) et une autre, plus récente, d'un groupe néo-zélandais (Rowlands et al., 2008). Dans deux de ces études, Jentjens et al. ont comparé l'oxydation de solutions de glucose-fructose (2005) et de glucose-fructose-saccharose (2004a) à celle d'une solution de glucose, toutes administrées à des taux d'ingestion élevés (2.4 g/min). Les taux d'oxydation maximaux atteints vers la fin de la période d'exercice étaient beaucoup plus élevés avec les solutions de mélanges d'hexoses ( $\sim 1.7$  g/min) que pour la solution de glucose ( $\sim 1.1$  g/min). Sur la période d'exercice de 150 min, c'est  $\sim 45$  g de plus qui étaient oxydés. Ces taux d'oxydation exogènes sont les plus hauts rapportés jusqu'à maintenant, toutes conditions confondues (voir Jeukendrup (2008) pour une revue). À titre de comparaison, le taux d'oxydation le plus élevé rapporté à la suite de l'ingestion d'une grande dose de glucose (3 g/min) est de 1.4 g/min (Jeukendrup et al., 1999a). L'introduction de maltose n'a toutefois pas le même effet puisque son hydrolyse procure deux molécules de glucose qui entrent en compétition pour le même transporteur intestinal, tandis que le saccharose, fournissant du glucose et du fructose qui utilisent des mécanismes de transport indé-

pendants (Jentjens et al., 2004c). Jentjens et al. (2004c) ont pu faire cette observation lorsqu'ils ont comparé une solution de glucose à des solutions de glucose-fructose ou de glucose-maltose (taux d'ingestion = 1.8 g/min). Le pic d'oxydation exogène rapporté n'était pas différent entre la solution de glucose ou de glucose-maltose ( $\sim 1$  g/min), mais celui de la solution de glucose-fructose étant significativement plus élevé ( $\sim 1.2$  g/min). Une étude récente de Hulston et al. (2009) montre toutefois qu'à un faible taux d'ingestion (0.8 g/min), l'oxydation exogène de solutions isoénergétiques de glucose et de glucose-fructose n'est pas différente, ce qui suggère qu'aux taux d'ingestion recommandés par l'ACSM (American Dietetic Association et al., 2009), les boissons énergétiques contenant du glucose ou un mélange de glucose-fructose ont une efficacité équivalente à fournir de l'énergie pendant l'exercice. Indirectement, ces résultats appuient néanmoins le rôle important de l'absorption dans l'oxydation de substrats exogènes.

### **5.3.3 Études par infusion intraveineuse de glucose**

En théorie, la prise de glucose par le muscle pourrait aussi être un facteur limitant l'oxydation de glucides exogènes. Mais il a été observé que le glucose apparaissant dans la circulation systémique pouvait être capté par le muscle à des taux similaires au taux d'apparition, et que 90 à 95% de ce glucose était oxydé à l'exercice (Coggan et Coyle, 1991; Jeukendrup et al., 1999a). Lorsqu'une dose plus importante de glucides était ingérée (3 g/min), Jeukendrup et al. (1999a) ont rapporté un taux d'apparition du glucose correspondant au tiers du taux d'ingestion (0.96 à 1.04 g/min) et donc que seulement une fraction du glucose ingéré entrait dans la circulation systémique. Par contre, tel qu'observé précédemment, une grande proportion du glucose mis en circulation était captée par les tissus (présumément en grande partie par le muscle) et 90-95% était oxydé. Jeukendrup et al. (1999a) en ont conclu que l'absorption constituait donc un facteur limitatif à l'oxydation du glucose exogène plutôt que d'autres facteurs intramusculaires



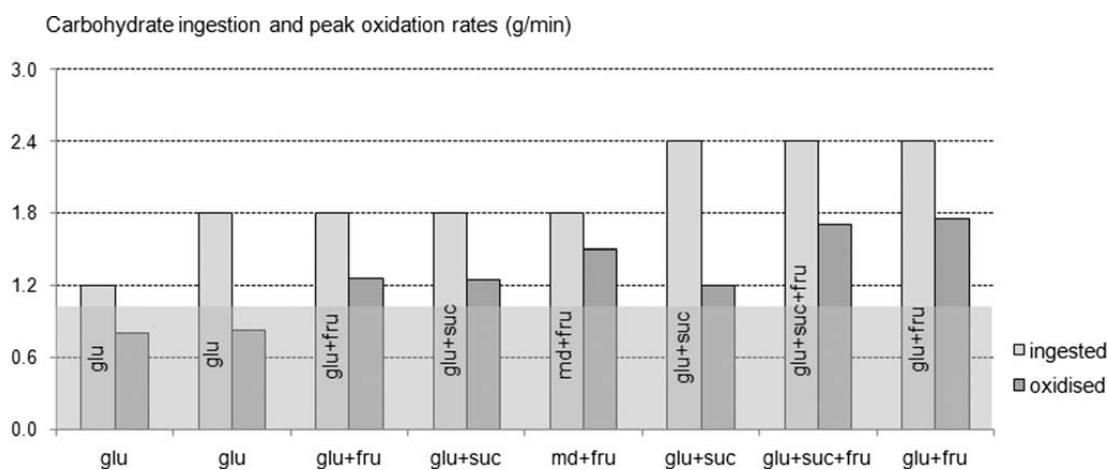


Figure 5.6 – Tirée de Jeukendrup (2008). Taux d'oxydation du glucose et de mélanges de glucides en solution. Les barres de gauche indiquent le taux d'ingestion des glucides et les barres de droite leur taux d'oxydation pendant la même période d'exercice. La zone grise montre l'étendue maximale des taux d'oxydation, plafonnant à 1 g/min, ayant été rapporté avec l'ingestion de solutions composées exclusivement de monosaccharides. Lorsqu'un mélange de monosaccharides est ingéré à des taux d'ingestion élevés, les taux d'oxydation peuvent aisément atteindre 1 g/min et le taux rapporté le plus élevé a été obtenu avec un mélange de glucose-fructose (1.75 g/min). Composition des solutions : glu = glucose, fru = fructose, suc = saccharose, md = maltodextrine.

(Jeukendrup et al., 1999a). Les études par infusion intraveineuse de glucose, en évitant complètement l'absorption intestinale, procurent des évidences supplémentaires à cette hypothèse. Une comparaison directe entre une ingestion de glucose et l'infusion d'une quantité de glucose, de sorte à maintenir les sujets euglycémiques pendant une période d'exercice (120 min à 70 % $\text{VO}_2\text{max}$ ), a été conduite par Hawley et al. (1994b). Dans cette étude, aucune différence quant à l'oxydation exogène n'a été rapportée entre les deux méthodes d'administration du glucose (Figure 5.8). La dose administrée était cependant beaucoup plus faible lorsqu'infusée (48 vs 240 g lorsqu'ingérée) et donc, on peut penser que pour une dose équivalente, l'oxydation exogène soit largement supérieure (Figure 5.7). Dans une autre étude publiée la même année, dans les mêmes conditions expérimentales, Hawley et al. (1994a) ont infusé une quantité beaucoup plus importante de glucose de sorte à maintenir les sujets en hyperglycémie (10 mM). Dans cette situation, le taux d'oxydation du glucose plasmatique a atteint des valeurs bien au delà de 1 g/min et s'approchait de 2 g/min (Hawley et al., 1994a) (Figure 5.9). Ce taux d'oxydation maximal est largement supérieur ( $\sim 2$  vs  $\sim 1.4$  g/min) à celui obtenu par Jeukendrup et al. (1999a) pour un taux d'ingestion similaire (3 g/min) au taux d'infusion maximal de Hawley et al. (1994a) (2.9 g/min), et consolide l'idée que, du moins à des taux d'ingestion élevés, l'absorption intestinale constitue un facteur limitant l'oxydation des glucides exogènes.

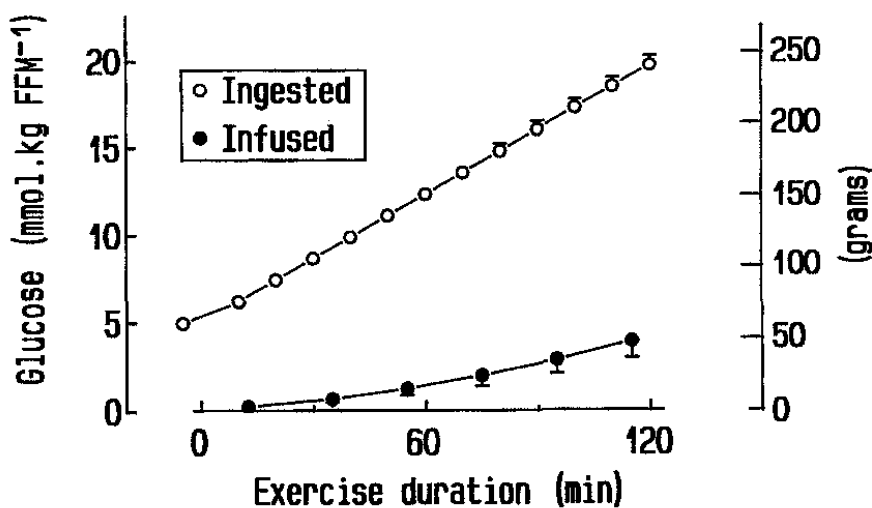


Figure 5.7 – Tirée de Hawley et al. (1994b). Taux d'ingestion et d'infusion intraveineuse du glucose requis pour maintenir l'état euglycémique (5 mM) au cours de 125 minutes d'exercice à 70% VO<sub>2</sub>max.

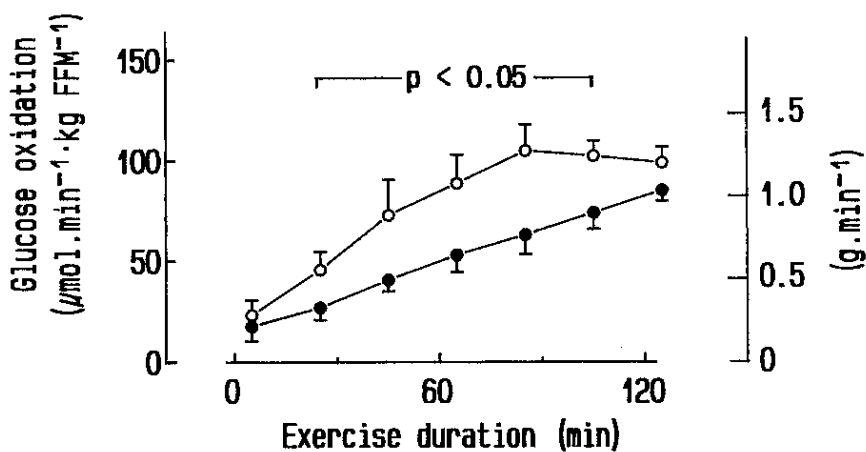


Figure 5.8 – Tirée de Hawley et al. (1994b). Taux d'oxydation du glucose plasmatique au cours de 125 minutes d'exercice à 70% VO<sub>2</sub>max, chez des sujets qui devaient ingérer du glucose (1.9 g/min, cercles vides) ou recevaient une infusion intraveineuse de glucose à taux variable (cercles pleins) de sorte à maintenir la glycémie à 5 mM.

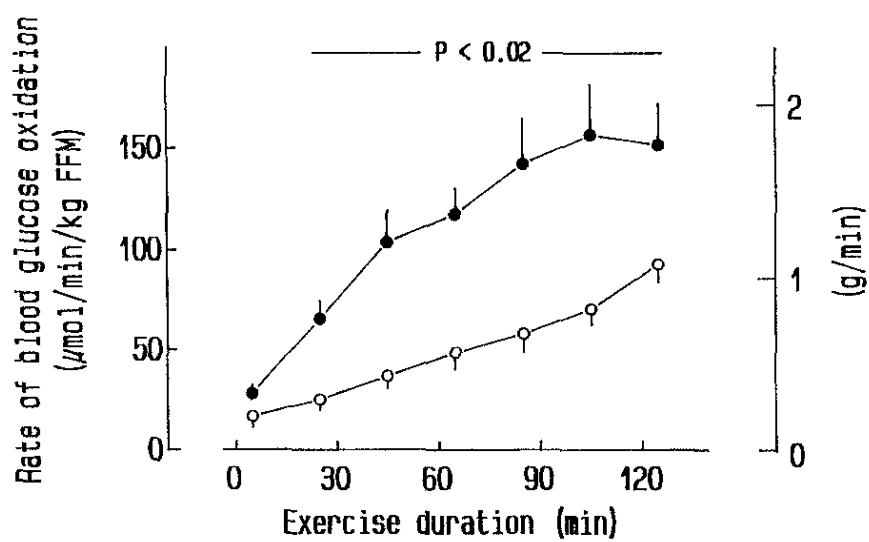


Figure 5.9 – Tirée de Hawley et al. (1994a). Taux d'oxydation du glucose plasmatique au cours de 125 minutes d'effort à 70%  $\text{VO}_2\text{max}$ , chez les sujets euglycémiques (5 mM, cercles vides) et hyperglycémiques (10 mM, cercles pleins).

## **CHAPITRE 6**

### **EFFET DE L'INGESTION DE GLUCOSE SUR LA SÉLECTION DES SUBSTRATS ENDOGÈNES**

#### **6.1 Oxydation des glucides de sources endogènes**

La sélection des substrats endogènes lors de l'exercice prolongé est grandement influencée la disponibilité de ceux-ci, en plus d'une multitude de facteurs métaboliques et hormonaux, et de facteurs externes tels que la durée, la puissance de travail et l'état d'entraînement (pour une revue, voir Holloszy et Kohrt, 1996). L'ingestion de glucides pendant l'exercice altère l'homéostasie du milieu et, en général, pour une dépense énergétique fixe, elle aura pour effet de réduire la contribution des substrats endogènes à la fourniture d'énergie. Comme on l'a vu au chapitre précédent, avec l'ingestion d'une dose suffisamment importante de glucose, et lors d'un effort à une puissance de travail faible à modérée, on observe une contribution significative des glucides exogènes à la fourniture d'énergie. Dans les prochaines sections, la modification de la contribution des sources d'énergie endogènes en réponse à l'ingestion de glucose sera discutée et les mécanismes potentiellement responsables seront abordés brièvement : lipides (acides gras libres ou triglycérides intramusculaires), glucides endogènes (glycogène musculaire ou glucose provenant du foie) ou protéines.

##### **6.1.1 Glycogène musculaire**

Afin de bien pouvoir apprécier les résultats des études ayant rapporté l'oxydation du glycogène musculaire au cours de l'exercice prolongé, il est important d'introduire d'abord les deux techniques qui sont principalement utilisées pour estimer celle-ci, car comme il en sera discuté ci-bas, les différences observées y sont grandement associées.

L'oxydation du glycogène musculaire au cours de l'exercice prolongé peut être estimée par la différence entre l'oxydation totale des glucides, mesurée par calorimétrie indirecte respiratoire, et l'oxydation du glucose plasmatique mesurée à l'aide des techniques de traçage (ex. : Bosch et al. (1993); Jeukendrup et al. (1999a); Romijn et al. (1993); van Loon et al. (2001); Wallis et al. (2006)). Dans ces études, l'oxydation du glucose plasmatique est présumée équivalente à son taux de disparition mesuré par infusion de  $^2\text{H}$ -glucose (Romijn et al., 1993; van Loon et al., 2001; Wallis et al., 2006) ou ce dernier est mesuré directement, en utilisant l'administration d'une très petite quantité (trace) de  $^{14}\text{C}$ -glucose (Bosch et al., 1993) ou de  $^{13}\text{C}$ -glucose (Jeukendrup et al., 1999a), à partir de l'enrichissement du glucose plasmatique et de la production de  $\text{CO}_2$  marqué. Lorsque du glucose est ingéré au cours de l'exercice, une méthode alternative permettant de mesurer l'oxydation du glucose plasmatique, et donc par différence, celle du glycogène musculaire, sans avoir recours à l'infusion de  $^3\text{H}$ -glucose ou de  $^2\text{H}$ -glucose, nécessite l'administration d'une petite quantité de  $^{13}\text{C}$ -glucose ou de  $^{14}\text{C}$ -glucose accompagnée de glucose non marqué (ex. : Derman et al. (1996); Jentjens et al. (2002); Péronnet et al. (1998)). Cette méthode a récemment été utilisée afin de comparer l'oxydation du glycogène musculaire mesurée à partir des techniques de traçage ou par différence de concentration mesurée par biopsies musculaires à l'aiguille dans le vaste latéral (Harvey et al., 2007). La méthode par biopsie a été abondamment utilisée, mais les résultats des études qui ont conjointement rapporté l'utilisation du glycogène musculaire utilisant cette technique et les techniques de traçage ne sont toutefois pas bien corrélés (Bosch et al., 1993; Febbraio et al., 2000b; van Loon et al., 2005a, 2001, 2005b). Dans leur étude, Harvey et al. (2007) ont bien montré la relation entre la puissance de travail et contribution de l'oxydation du glycogène musculaire à la fourniture d'énergie. Lors d'une période d'exercice de 75 minutes, la contribution de l'oxydation du glycogène musculaire augmenta de 49 %En à 48 % $\text{VO}_2\text{max}$  à 61 %En à 76 % $\text{VO}_2\text{max}$  (Figure

6.1). Dans cette étude, la mesure conjointe de l'utilisation du glycogène musculaire par biopsie à l'aiguille et à l'aide des techniques de traçage a permis de mettre en évidence la faible corrélation entre les deux techniques de mesures (Figure 6.2).

Les différences observées entre les résultats rapportés qui utilisent soit l'une ou l'autre des deux techniques peuvent être dues au fait que les deux approches ne mesurent pas exactement les mêmes phénomènes et qu'elles comportent toutes deux des limites techniques. L'oxydation du glycogène musculaire estimé par la différence entre l'oxydation totale des glucides et celle du glucose plasmatique comprend la portion oxydée passant par la navette du lactate (Brooks, 1986) mais non celle oxydée passant par les cycles glucose-alanine ou de Cori, qui sont comprises dans l'oxydation du glucose plasmatique (Tappy et al., 1995). Cette approche mesure donc non seulement l'oxydation du glycogène musculaire dans les muscles qui travaillent, mais également de ceux qui sont moins actifs ou inactifs, qui peuvent fournir du lactate aux muscles qui travaillent (Bosch et al., 1993). Ce phénomène ne peut être décrit à partir des changements de concentration en glycogène musculaire dans les muscles actifs.

L'économie (i.e. « sparing ») du glycogène musculaire qui, toutefois loin d'être universelle (voir Tsintzas et Williams (1998) pour une revue), est parfois observée lors de l'ingestion de glucides pendant l'exercice prolongé a souvent été mise de l'avant comme étant un des mécanismes pouvant prévenir l'apparition de la fatigue (Hargreaves, 1996). Sauf pour la réduction faible mais significative (3-5%) rapportée par Campbell et al. (2001), les études conduites utilisant les techniques de traçage montre que l'ingestion de glucides, à des taux variant de 0.6 à 3.0 g/min, ne modifie pas l'oxydation du glycogène musculaire (Febbraio et al., 2000a,b; Horowitz et al., 1999; Jentjens et al., 2006; Jeukendrup et al., 1999a; Rauch et al., 1995; Wallis et al., 2006). À titre d'exemple, lorsqu'une dose importante (3 g/min) de glucose fut administrée à des sujets effectuant 120 minutes d'exercice à 50 %VO<sub>2</sub>max, Jeukendrup et al. (1999a) n'ont pas observé de ré-

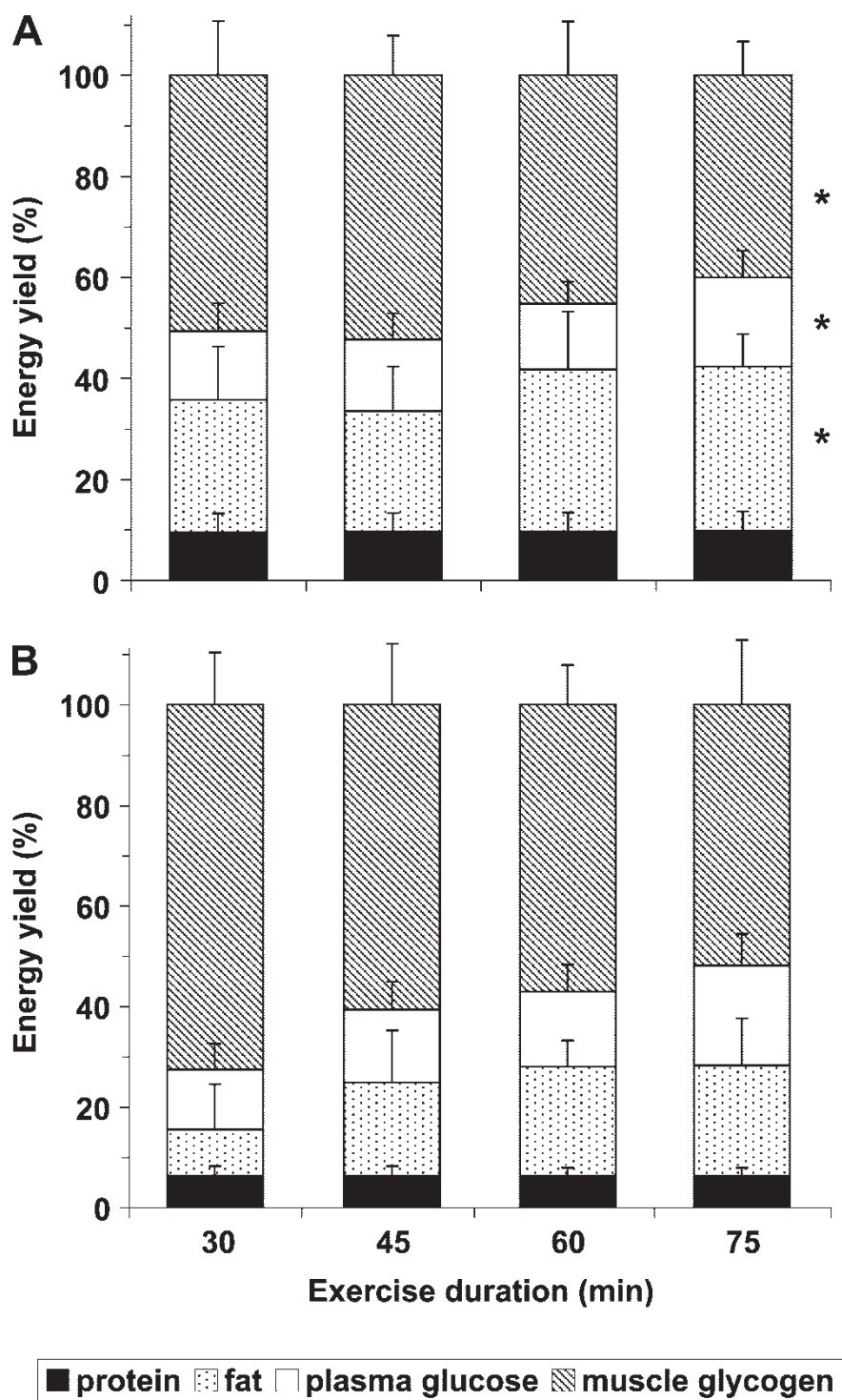


Figure 6.1 – Tirée de Harvey et al. (2007). Contribution de l'oxydation des protéines, lipides, glucose plasmatique et glycogène musculaire lors d'un exercice d'une durée de 75 min à 48 % $VO_2$ max (A) et 76 % $VO_2$ max (B).



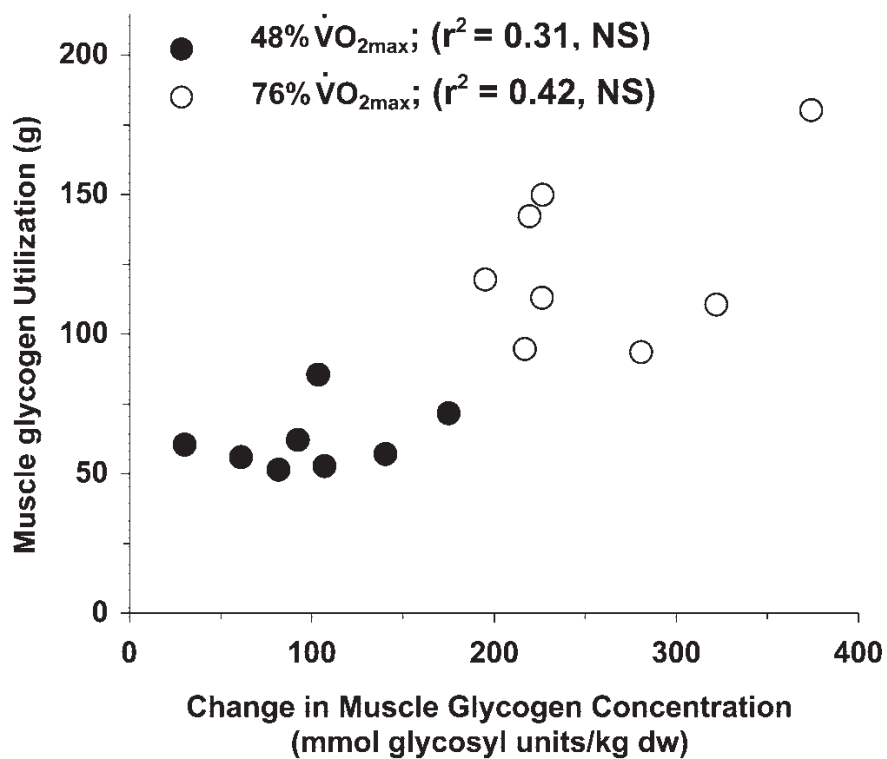


Figure 6.2 – Tirée de Harvey et al. (2007). Oxydation du glycogène musculaire, telle que mesurée par calorimétrie indirecte respiratoire couplée aux techniques de traçage, comparée à celle mesurée par les différences de concentration en glycogène musculaire pendant la période d'exercice à 48 et 76 % $\dot{V}O_{2max}$ .

duction significative de la contribution de l'oxydation du glycogène musculaire (Figure 6.3). L'ingestion d'une telle dose de glucose entraîne une importante sécrétion d'insuline qui, au repos, a un effet inhibiteur sur l'utilisation du glycogène musculaire (Danforth, 1965). Toutefois, à l'exercice, l'effet antiglycogénolytique de l'insuline est largement contrecarré par des signaux intracellulaires (Jensen et Lai, 2009) qui, en relation principalement avec la puissance de travail et l'état des stocks de glycogène musculaire, facilitent la glycogénolyse au cours de l'exercice.

### **6.1.2 Glucose provenant du foie**

L'ingestion de glucose pendant l'exercice est bien connue pour atténuer la réduction du glucose circulant observée lors de l'exercice prolongé et peut même augmenter la concentration de glucose plasmatique (Coggan et Coyle, 1991). L'augmentation de la disponibilité du glucose a pour effet d'atténuer la chute de la concentration plasmatique d'insuline, telle que mentionnée plus tôt, et la hausse du glucagon qui est occasionnée par l'exercice (Ahlborg et Felig, 1976). L'absence de réduction de la concentration d'insuline ainsi que l'augmentation réduite du glucagon limitent la libération de glucose par le foie (Hirsch et al., 1991; Wasserman et al., 1989) et sa contribution à la fourniture d'énergie est alors réduite. Jeukendrup et al. (1999b) ont montré, lors de 120 minutes d'exercice à 50 % $\text{VO}_2\text{max}$  avec une ingestion d'eau, ou d'une quantité modérée (0.6 g/min) ou importante (2.95 g/min) de glucose en solution, que cette réduction de la contribution du glucose provenant du foie était grandement reliée à la dose de glucose ingérée. En infusant du 6,6- $^2\text{H}$ -glucose en continu pendant l'exercice conjointement à l'ingestion de  $^{13}\text{C}$ -glucose, Jeukendrup et al. (1999b) ont pu estimer la production hépatique de glucose (en calculant la différence entre le taux d'apparition total du glucose à partir du 6,6- $^2\text{H}$ -glucose et celui du tube digestif à partir du  $^{13}\text{C}$ -glucose). Ils ont observé un taux d'apparition du glucose croissant avec la dose de glucose ingérée, mais plus la

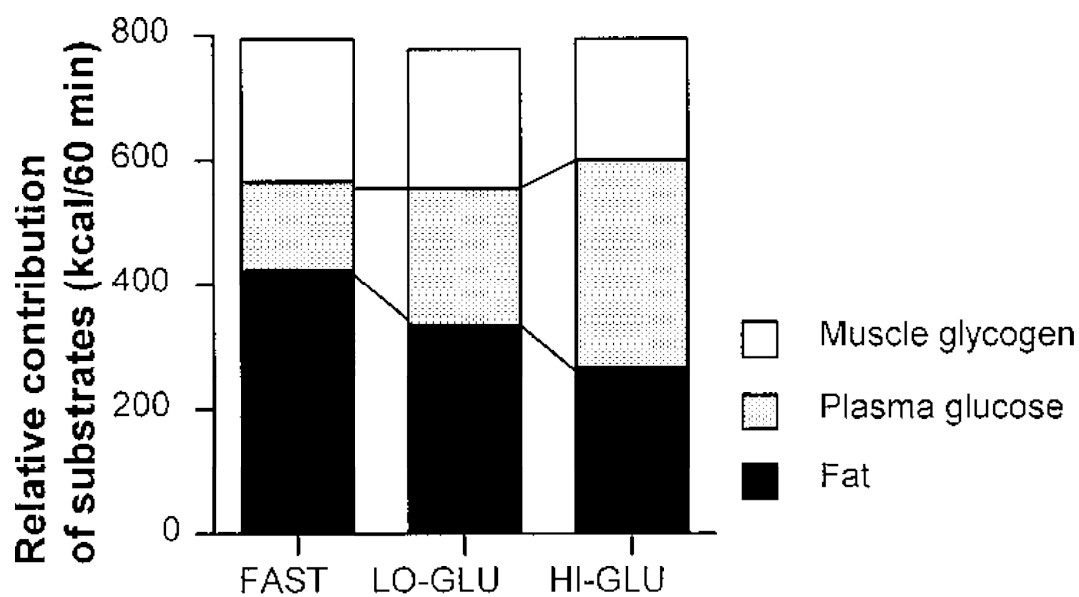


Figure 6.3 – Tirée de Jeukendrup et al. (1999a). Contribution de l'oxydation des lipides, du glucose plasmatique et du glycogène musculaire pendant la dernière heure d'un exercice de 120 min à 50 % $VO_2$ max avec ingestion d'eau (FAST), d'une dose faible (LO-GLU ; 0.6 g/min) ou élevée (HI-GLU ; 3 g/min) de glucose pendant l'exercice.

dose était importante, plus la contribution du glucose provenant de l'absorption par le tube digestif était importante et celle du foie réduite à une contribution presque nulle vers la fin de l'exercice (Figure 6.4).

Cette étude de Jeukendrup et al. (1999b) montre bien l'importante réduction de la contribution du glucose provenant du foie au taux d'apparition du glucose en circulation à la suite d'une ingestion modérée de glucose (0.6 g/min). Lorsqu'une dose massive de glucose est ingérée (2.95 g/min), Jeukendrup et al. (1999b) observent une suppression complète de la production hépatique de glucose sans modification de la contribution du glycogène musculaire : l'augmentation de la contribution des glucides à la fourniture d'énergie est entièrement due à l'oxydation du glucose exogène (Figure 6.5). Ces données corroborent celles de McConell et al. (1994) et Bosch et al. (1994) montrant des réductions de l'oxydation du glucose provenant du foie de 51-70% avec l'ingestion de 150-200 g de glucose pendant 120-180 minutes d'exercice à 70 %VO<sub>2</sub>max. L'étude de Jeukendrup et al. (1999b) est toutefois la première à montrer que l'ingestion d'une grande quantité de glucose pendant l'exercice pouvait entraîner une suppression complète de la production hépatique de glucose. La technique de traçage utilisée par Jeukendrup et al. (1999b) ne permet pas de distinguer la réduction de la glycolyse hépatique ou de la gluconéogénèse, il est fort probable que les deux soient inhibés. On peut néanmoins postuler que, dans ces conditions, la néoglucogénèse ne contribue qu'à une faible proportion de la production de glucose hépatique et donc que la réduction de cette dernière soit davantage une conséquence de l'inhibition de la glycolyse hépatique. La réduction complète ou quasi-complète de la production hépatique de glucose avec l'ingestion de glucose est probablement une conséquence de l'importante concentration d'insuline en réponse à l'augmentation de la glycémie.

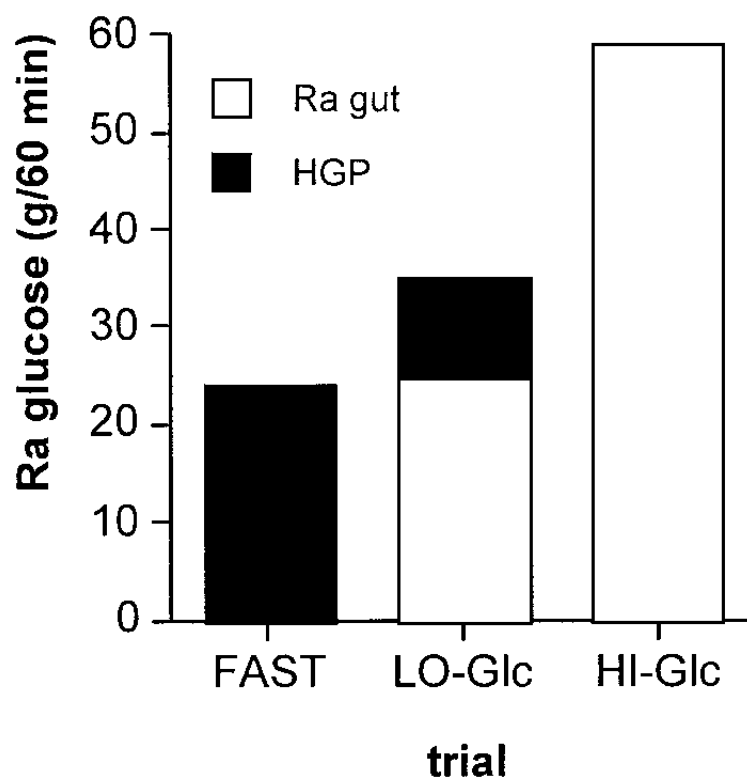


Figure 6.4 – Tirée de Jeukendrup et al. (1999b). Taux d'apparition du glucose provenant du tube digestif (Ra gut) ou du foie (HGP) sans ingestion de glucose (FAST), avec une ingestion d'une quantité modérée (LO-Glc, 0.6 g/min) ou élevée (HI-Glc, 2.95 g/min) de glucose pendant 120 minutes d'exercice à 50 %VO<sub>2</sub>max.

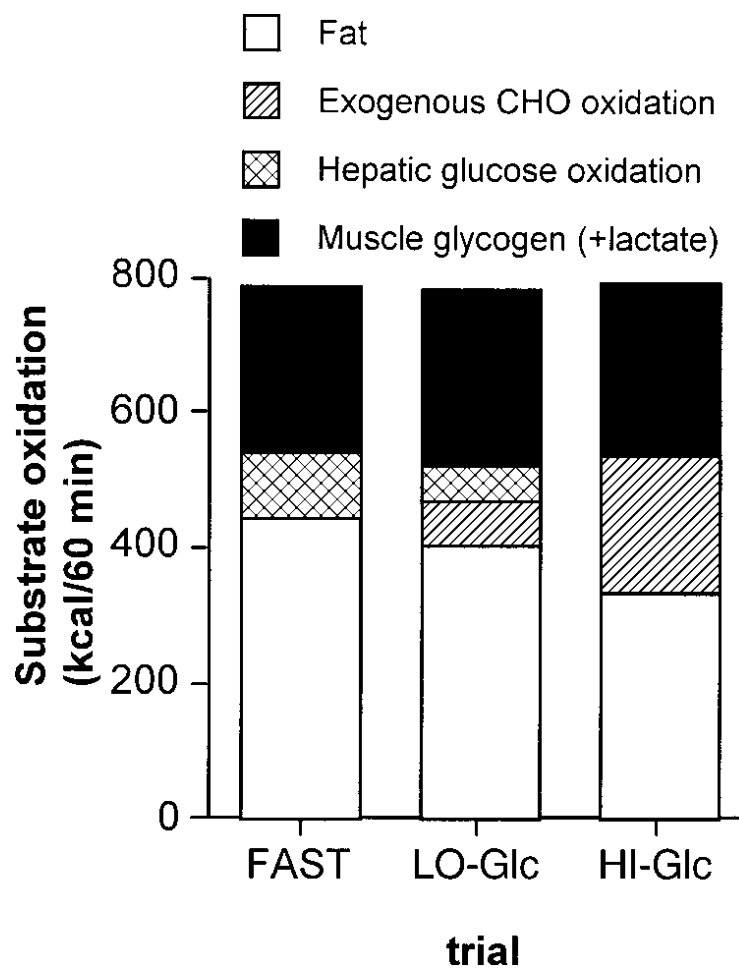


Figure 6.5 – Tirée de Jeukendrup et al. (1999b). Contribution relative de l'oxydation des lipides, du glucose exogène, du glucose provenant du foie ou du glycogène musculaire sans ingestion de glucose (FAST), avec une ingestion d'une quantité modérée (LO-Glc, 0.6 g/min) ou élevée (HI-Glc, 2.95 g/min) de glucose pendant 120 minutes d'exercice à 50 %VO<sub>2</sub>max.

## 6.2 Oxydation des lipides

La contribution de l'oxydation des lipides à la fourniture d'énergie au cours de l'exercice prolongé, avec ou sans ingestion de glucides, présente généralement une réponse miroir à celle des glucides. L'effet de l'ingestion de glucides pendant l'exercice sur l'oxydation des acides gras libres et des triglycérides intramusculaires n'a toutefois été rapporté que dans un nombre très restreint d'études (Coyle et al., 1997; Watt et al., 2004a). Dans une de ces études, Coyle et al. (1997) voulaient réfuter le concept classique de Randle (Garland et Randle, 1964; Randle et al., 1964) suggérant que l'augmentation de la concentration d'acides gras libres accroissait le pool d'acétyl-CoA et de citrate, ce qui inhibait la pyruvate déshydrogénase et la phosphofructokinase, et permettait une accumulation de glucose-6-phosphate, réduisant ainsi l'activité de l'hexokinase et l'entrée de glucose dans le muscle. Pour ce faire, Coyle et al. (1997) ont étudié des sujets à jeun ou ayant ingéré 1.4 g/kg de glucose (total de  $\sim 193$  g), 60 minutes et 10 minutes avant le début d'un exercice de 40 minutes à 50 % $VO_2$ max, de sorte à provoquer une hyperinsulinémie. Pendant l'exercice, ils ont infusé soit du 1- $^{13}C$ -palmitate ou du 1- $^{13}C$ -octanoate de sorte à estimer l'oxydation des acides gras libres et des triglycérides intramusculaires (utilisant les mêmes principes que discutés précédemment pour l'estimation de l'oxydation du glycogène musculaire et du glucose provenant du foie). L'infusion intraveineuse constante de 1- $^{13}C$ -palmitate ou de 1- $^{13}C$ -octanoate avait pour but de comparer l'oxydation d'un acide gras à chaîne moyenne (octanoate), ayant un transport dans la mitochondrie facilité (Groot et Hülsmann, 1973; Saggerson et Carpenter, 1981), avec un acide gras à chaîne longue (palmitate). L'oxydation du palmitate, dont le transport dans la mitochondrie est davantage limité par la carnitine acyltransférase (CPT) et inhibé par le malonyl-CoA que l'octanoate (Groot et Hülsmann, 1973; Saggerson et Carpenter, 1981), pourrait donc être plus affectée par une augmentation du flux glycolytique. Ce dernier menant à un accroissement du pool d'acétyl-CoA et de malonyl-CoA inhibant la

CPT (Saha et al., 1995). C'est en effet ce que Coyle et al. (1997) ont observé : l'ingestion de glucose a réduit de manière significative l'oxydation de 1-<sup>13</sup>C-palmitate (de 87 à 70% du 1-<sup>13</sup>C-palmitate oxydé) sans toutefois affecter celle du 1-<sup>13</sup>C-octanoate (~97% du 1-<sup>13</sup>C-octanoate oxydé). L'oxydation des triglycérides intramusculaires fut également réduite par l'ingestion de glucose (de 26 à 19 mg/min), suggérant que l'augmentation du flux glycolytique puisse avoir un effet inhibiteur sur l'oxydation des lipides quelle qu'en soit la source : sous forme d'acides gras libres ou de triglycérides intramusculaires.

Watt et al. (2004b) ont quant à eux estimé l'oxydation des acides gras libres et des triglycérides intramusculaires à partir de différences artériovoineuses lors de 120 minutes d'exercice à 60 %VO<sub>2</sub>max, avec ingestion de 16 g de glucose en solution ou un placebo. Contrairement à Coyle et al. (1997), Watt et al. (2004b) n'ont pas observé d'effet de l'ingestion de glucose sur l'oxydation des lipides. Ils ont toutefois rapporté une réduction de la prise d'acides gras par le muscle, mais les différences artériovoineuses à elles seules ne permettent pas de déterminer le devenir métabolique de ceux-ci. La différence entre les résultats de Coyle et al. (1997) et de Watt et al. (2004b) est donc difficile à réconcilier, mais s'explique probablement par un taux d'ingestion du glucose, un niveau d'entraînement des sujets et une intensité d'exercice plus faibles dans l'étude de Watt et al. (2004b) que dans celle de Coyle et al. (1997). Watt et al. (2004b) ont également effectué des biopsies musculaires afin de mesurer l'activité enzymatique de la lipase hormono-sensible (HSL) et en ont rapporté une réduction significative de l'activité avec l'ingestion de glucose pendant l'exercice. Watt et al. (2004b) expliquent cette dernière par la hausse de la concentration plasmatique d'insuline et la baisse de l'adrénaline induites par l'ingestion de glucose qui ont des effets régulateurs sur la lipolyse par l'entremise, entre autres, de cette enzyme.

Il est, à ce jour, bien établi que l'ingestion de glucides pendant l'exercice mène à une réduction de la lipolyse et de la contribution de l'oxydation des lipides à la four-



niture d'énergie (Horowitz et al., 1997) (Figure 6.6), mais les seules études disponibles ayant rapporté des estimations des contributions respectives de l'oxydation des acides gras libres plasmatiques et des triglycérides intramusculaires ne permettent pas d'établir un constat clair sur celles-ci. À partir des données de Coyle et al. (1997) et Watt et al. (2004b), on peut toutefois faire l'hypothèse que l'ingestion de glucides pendant l'exercice, en augmentant la disponibilité du glucose et le flux glycolytique, ainsi qu'en menant à une hyperinsulinémie, atténue la mobilisation des acides gras et possiblement leur oxydation. La diminution de l'activité de la lipase hormono-sensible contribue probablement aussi à la réduction de l'oxydation des triglycérides intramusculaires mais le lien n'est pas bien établi (van Loon, 2004).

### **6.3 Oxydation des protéines**

Comme on l'a vu au Chapitre 2, au 19<sup>e</sup> siècle, von Liebig (1842) affirmait que les protéines apportaient la majeure partie de l'énergie nécessaire pour la contraction musculaire. Près d'un siècle plus tard, les travaux de Cathcart (1925) ont suggéré plutôt le contraire et les nutritionnistes de l'époque ont alors cru que l'exercice n'avait que très peu d'effet sur le métabolisme des protéines. Cette idée fut si bien acceptée que très peu d'études portant sur l'oxydation des protéines à l'exercice ont été publiées pendant près de 50 ans (Åstrand et Rodahl, 1977). Dans plusieurs études plus récentes, la contribution de l'oxydation des protéines à la fourniture d'énergie au cours de l'exercice a été omise, en faisant l'hypothèse que celle-ci était constante et négligeable. Il y a toutefois plusieurs évidences qui suggèrent maintenant que le métabolisme des protéines est accru pendant l'exercice (Lemon et Mullin, 1980), mais les groupes de recherche ne s'entendent pas tous sur ce point et les opinions divergent. Certains ont rapporté que l'utilisation totale des protéines, au cours d'un effort d'une à deux heures à une intensité modérée, en comparaison avec le repos, augmentait (Goodman et Ruderman, 1982; Lemon et Mullin,

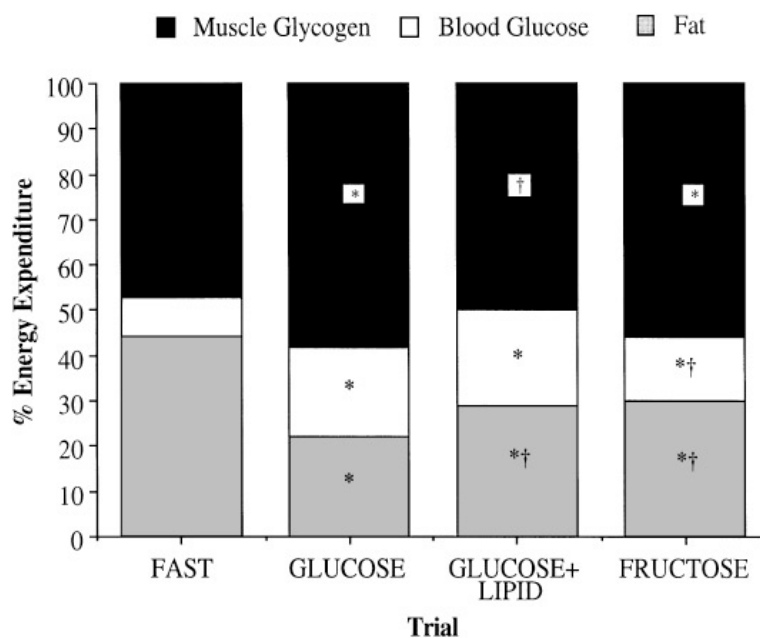


Figure 6.6 – Tirée de Horowitz et al. (1997). Contribution relative de l'oxydation des lipides, du glycogène musculaire et du glucose plasmatique à jeun (FAST), avec une ingestion pré-exercice de 0.8 g/kg de glucose (GLUCOSE) ou de fructose (FRUCTOSE), ou encore l'ingestion de glucose combinée à l'infusion d'une émulsion de triglycérides (GLUCOSE+LIPID). Les contributions sont rapportées pour les oxydations entre la 20<sup>e</sup> et 30<sup>e</sup> minutes d'une période d'exercice de 60 minutes à une puissance correspondant à 40 %VO<sub>2</sub>max.

1980; Lemon et Nagle, 1981), diminuait (Evans et al., 1983b) ou n'était pas modifiée (Wolfe, 1992). Ces résultats peuvent significativement affecter les calculs des contributions de l'oxydation des glucides et des lipides. Selon les estimations, la contribution des protéines comme source d'énergie lors de l'effort prolongé d'intensité modérée varie entre 1 et 15% de la fourniture d'énergie (Livesey et Elia, 1988).

Les méthodes utilisées pour mesurer l'oxydation des protéines, de même que les différences entre l'état nutritionnel des sujets participant dans ces études, pourraient expliquer les résultats contradictoires. Lemon et Mullin (1980) ont observé que la sueur contribuait significativement aux pertes d'azote au cours de l'exercice d'intensité modérée (61%  $\text{VO}_2\text{max}$ ) et, par conséquent, si seulement l'excrétion urinaire d'azote est mesurée pour estimer l'oxydation des protéines, cette dernière sera sous-estimée. Ils ont également rapporté une dégradation des protéines beaucoup plus importante (13.7 g/h ; 10.4 %En) lorsque l'exercice était conduit dans un état où la concentration en glycogène musculaire était faible plutôt que lorsque celle-ci était élevée (5.8 g/h ; 4.4 %En). Ces observations sont supportées par plusieurs études ayant rapporté une augmentation du métabolisme des protéines, au repos ou à l'effort, lorsque les réserves de glycogène musculaire sont insuffisantes ou déplétées (Lemon et Nagle (1981); Péronnet et al. (1998); Tsintzas et Williams (1998); Wagenmakers (1998)). Des évidences supplémentaires de protéolyse pendant l'effort proviennent des patients souffrant de la maladie de McArdle. La déficience en phosphorylase musculaire observée chez ces patients mène à une incapacité à faire la phosphorylase du glycogène musculaire, ce qui rend cette source d'énergie indisponible au cours de l'exercice. Wahren et al. (1973), Slonim et Goans (1985) et Wagenmakers et al. (1990) ont tous observés une augmentation de la production d'ammoniac au cours de l'exercice chez ces patients. Puisque la quantité d'ammoniac produite pendant l'effort est supérieure à la quantité libérée par la dégradation de l'AMP en IMP, certains auteurs ont suggéré que l'excédent provienne du métabolisme des acides

aminés (van Hall et al., 1995; Wagenmakers et al., 1990). Wagenmakers et al. (1991) ont fait une observation similaire chez des sujets entraînés effectuant un exercice de 120 minutes à 75%  $VO_2$ max, soit avec une concentration de glycogène musculaire initiale faible ou élevée. La concentration plasmatique d'ammoniac augmenta plus rapidement pendant l'exercice lorsque les réserves de glycogène étaient déplétées, tandis que les concentrations d'ATP, ADP, AMP et d'IMP dans le muscle actif n'étaient pas modifiées. Une augmentation significative de la concentration des enzymes impliquées dans la déamination des acides aminés fut également observée (Wagenmakers et al., 1991), ce qui pouvait suggérer une protéolyse accrue. Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que, dépendant de l'état nutritionnel, les protéines sont dégradées en acides aminés qui peuvent contribuer à la fourniture d'énergie pendant l'exercice.

Même s'ils ne s'attendaient pas à ce que l'ingestion de glucose pendant l'exercice affecte le métabolisme des protéines, c'est pourtant ce que van Hamont et al. (2005) ont observé. Dans cette étude, des sujets sains et entraînés ont effectué 75 minutes d'exercice à 80%  $VO_2$ max et ont soit ingéré une solution de glucose fournissant 1.67 g/min de  $^{13}C$ -glucose ou une petite dose de traceur pendant l'exercice. van Hamont et al. (2005) ont rapporté une oxydation des protéines, mesurée à partir de l'excrétion d'urée dans l'urine et dans la sueur, près de trois fois plus grande chez les sujets qui n'ingéraient pas la solution de glucose que chez ceux qui l'ingéraient (6.8 vs 18.8 g). Même si les protéines contribuaient seulement à une faible proportion de la fourniture d'énergie au cours de l'exercice (respectivement 2 et 6 %En, avec ou sans ingestion de glucose), la différence entre les deux situations était toutefois significative. Les calculs de l'oxydation des protéines à partir de l'excrétion d'urée peuvent sous-estimer la quantité de protéines oxydées (Lemon et Mullin, 1980), mais cette sous-estimation devrait être similaire dans les deux situations expérimentales. Cette différence entre l'oxydation des protéines dans les deux situations est particulièrement notable si l'on considère que les sujets n'avaient pas leur

réserves de glycogène musculaire déplétées et n'étaient pas à jeun. Depuis les travaux de Lemon et Mullin (1980), il était bien établi que la déplétion des réserves de glycogène musculaire augmentait l'oxydation des protéines pendant l'exercice. Seulement un nombre très limité d'études ont rapporté une réduction de l'oxydation des protéines avec l'ingestion de glucose pendant l'exercice, et ce sans déplétion préalable des réserves de glycogène musculaire (Bowtell et al., 2000; Davies et al., 1982; Riddell et al., 2003). Par exemple, Riddell et al. (2003) ont observé une très faible réduction, mais significative, de la contribution de l'oxydation des protéines chez des hommes et des femmes effectuant 90 minutes d'exercice à 60%  $\text{VO}_2\text{max}$ , lorsqu'une solution de glucose (1.5 g/kg) était ingérée pendant l'effort (avec et sans glucose respectivement, chez les hommes : 5.8 et 4.2 %En et chez les femmes : 6.8 vs 5.2 %En) (Figure 6.7). Ces données, ainsi que celles de Davies et al. (1982) et de Bowtell et al. (2000), corroborent les résultats de van Hamont et al. (2005) et suggèrent que l'oxydation des protéines, même dans un état nutritionnel normal, est réduite lorsque du glucose est ingéré pendant l'exercice.

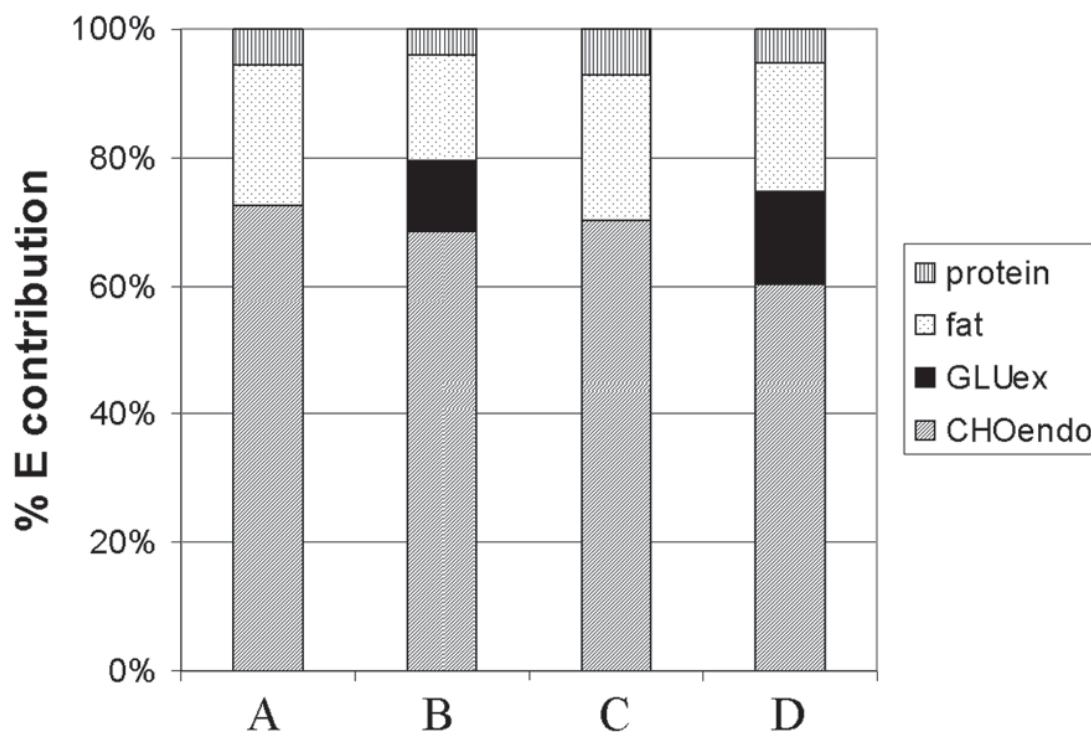


Figure 6.7 – Tirée de Riddell et al. (2003). Contribution relative de l'oxydation des glucides endogènes (CHOendo), du glucose exogène (GLUex), des lipides (fat) et des protéines au cours d'une période d'exercice de 90 minutes à 60 %VO<sub>2</sub>max. Pendant l'effort, un placebo ou une solution de glucose (1.5 g/kg) était administrée à un groupe d'hommes ou de femmes. Les observations ont donc été effectuées dans quatre situations expérimentales : chez des hommes ingérant le placebo (A) ou la solution de glucose (B) et des femmes ingérant le placebo (C) ou la solution de glucose (D). La contribution de l'oxydation des protéines à la fourniture d'énergie était significativement plus faible dans les conditions où la solution de glucose était ingérée (B et D), et ce, indépendamment du sexe ( $p < 0.05$ ).

## CHAPITRE 7

### ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

#### 7.1 Fuel selection during prolonged arm and leg exercise with $^{13}\text{C}$ -glucose ingestion

<sup>1</sup>Tremblay J, <sup>1</sup>Péronnet F, <sup>2</sup>Lavoie C, <sup>3</sup>Massicotte D

<sup>1</sup>Département de kinésiologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>2</sup>Département des sciences de l'activité physique, UQTR, Trois-Rivières, QC, Canada

<sup>3</sup>Département de kinanthropologie, UQÀM, Montréal, QC, Canada

Running title: Fuel selection during arm and leg exercise

Address for correspondence:

Jonathan Tremblay

Département de kinésiologie

Université de Montréal

C.P. 6128, succ. Centre-Ville

Montréal, QC, Canada, H3C 3J7

Tel.: +1 (514) 343-2038

Fax: +1 (514) 343-2181

#### GRANTS

Funded by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC).

**ABSTRACT**

**Purpose:** To compare fuel selection during prolonged arm (AE) and leg exercise (LE) with water or glucose ingestion. **Methods:** Ten subjects ( $\text{VO}_2\text{max}$ :  $4.77 \pm 0.20$  and  $3.36 \pm 0.15 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  for LE and AE, respectively) completed 120-min LE and AE at 50% of the mode-specific maximal power output ( $353 \pm 18$  and  $160 \pm 9 \text{ W}$ , respectively) with ingestion of water ( $22 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) or  $^{13}\text{C}$ -glucose ( $2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Substrate oxidation was measured using indirect respiratory calorimetry corrected for urea excretion and  $^{13}\text{CO}_2$  production at the mouth. **Results:** The contribution of protein oxidation to the energy yield (%En) was higher during AE than LE ( $\sim 8$  vs.  $\sim 4\%$ ) due to the lower energy expenditure and was not significantly modified with glucose ingestion. With water ingestion, the %En from carbohydrate (CHO) oxidation was not significantly different during LE and AE ( $64 \pm 2$  and  $66 \pm 2\%$ , respectively). Glucose ingestion significantly increased the %En from total CHO oxidation during AE ( $78 \pm 3\%$ ) but not during LE ( $71 \pm 2\%$ ). Exogenous glucose oxidation was not significantly different in AE and LE ( $56 \pm 4$  and  $65 \pm 3 \text{ g}$ , respectively) but the %En from exogenous glucose was higher during AE than LE ( $30 \pm 1$  and  $24 \pm 1 \%$ En) because of the lower energy expenditure. When glucose was ingested, the %En from endogenous CHO oxidation was significantly reduced during both AE ( $66 \pm 2$  to  $48 \pm 3\%$ ) and LE ( $64 \pm 2$  to  $47 \pm 3\%$ ) and was not significantly different in the two modes of exercise. **Conclusion:** The difference in fuel selection between AE and LE when water was ingested was modest with a slightly higher reliance on CHO oxidation during AE. The amount of exogenous glucose oxidized was lower but its %En was higher during AE due to the lower energy expenditure.

**KEYWORDS**

arm-cranking;  $^{13}\text{C}$ -labeling; indirect respiratory calorimetry; protein oxidation



## INTRODUCTION

Muscle groups in the upper-body are involved in several sports (swimming, rowing, kayaking, cross-country skiing, etc.), in repeated lifting and loading tasks, which are frequent in military, industrial and domestic activities, and in locomotion in disabled individuals. For this reason, several studies have compared the cardiorespiratory responses to arm and leg exercise (see (32) for a review). Fuel selection during arm exercise has also been described in several studies (2-5, 9, 10, 12, 19, 20, 22, 23, 35, 36, 39, 40). However, few of them have been conducted over exercise durations of more than 30 min (3, 12, 19, 35, 36), or with a comparison with leg exercise at similar percentages of the mode-specific  $\text{VO}_2\text{max}$  ( $\%MS\text{-VO}_2\text{max}$ ) (3-5, 9, 10, 12, 20, 22, 23) or of the ventilatory threshold (VT) (19, 35, 36, 39, 40). Data compiled from these studies show that the  $\%En$  from carbohydrate (CHO) oxidation (reported or estimated from the respiratory exchange ratio [RER]) was generally higher during arm than leg exercise. Ahlborg et al. (3) also showed that the fractional extraction of glucose across the exercising muscles and the contribution of plasma glucose to the energy yield were both higher during arm than leg exercise. In this respect, numerous studies have shown that CHO ingested immediately before and during leg exercise are readily available for oxidation, significantly contribute to the energy yield and increase endurance performance (14). However, there is a paucity of data on the effect of CHO supplementation on the metabolic response to prolonged upper-body exercise. Glucose ingestion immediately before arm exercise (19, 35, 36) and canoeing (8) in able-bodied subjects, and before wheelchair exercise in paraplegic athletes (19, 35, 36) has been shown to increase RER and CHO oxidation (albeit not significantly) and to slightly improve performance (19, 35, 36). However, in these studies no comparison was made with leg exercise and the metabolic fate of exogenous glucose, and possible changes in endogenous glucose oxidation were not measured.

The purpose of the present study was to compare fuel selection during prolonged

moderate arm and leg exercise (120 min at 50% of the corresponding maximal aerobic power output), in 10 male subjects without and with glucose ingestion ( $2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Total CHO and fat oxidation were measured using indirect respiratory calorimetry corrected for protein oxidation and the glucose ingested during the exercise period was artificially labeled with  $^{13}\text{C}$  to compute its oxidation rate. Based on data from the literature (see above), we hypothesized that the contribution of CHO oxidation to the energy yield (%En) would be slightly higher in arm than leg exercise. We also hypothesized that, as regularly observed during leg exercise (14), when glucose is ingested during arm exercise, exogenous glucose would be oxidized thus decreasing endogenous glucose oxidation. Finally, based on data from Ahlborg et al. (3) showing a higher %En from plasma glucose during arm than leg exercise, we hypothesized that when glucose is ingested the %En from exogenous glucose would be higher during arm and leg exercise.

## METHODS

*Subjects.* The experiment was conducted on 10 active male subjects ( $\sim 4\text{-}6$  hours of exercise per week: mainly cycling and running with occasional swimming and weightlifting;  $25.3 \pm 1.4$  years old, height:  $176.3 \pm 2.8$  cm; weight:  $75.6 \pm 3.6$  kg; mean  $\pm$  SEM) who gave their informed written consent to participate in this study, which was approved by the University of Montreal ethics committee on the use of human subjects in research. All the subjects had a normal glucose tolerance as shown by plasma glucose concentration following a 12-h fast ( $5.0 \pm 0.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) and 120 min following ingestion of 75 g of glucose in 300 mL of water ( $5.4 \pm 0.3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ). None of the subjects were smokers, heavy drinkers ( $< 3$  drinks $\cdot\text{week}^{-1}$ ), under medication, or taking recreational drugs.

*Experimental protocol.* Mode-specific maximal power output and MS- $\text{VO}_2\text{max}$  (cycling: Lifecycle 9500HR, Lifefitness, Schiller Park, IL; arm-cranking: Angio, Lode BV, Groningen, The Netherlands) were determined, one week apart, in a randomized coun-

terbalanced order using open circuit spirometry (MOXUS Metabolic Cart, AEI Technologies, Naperville, IL) with incremental continuous protocols. The subjects were positioned on the arm-cranking ergometer as described by Bhambani et al. (6), and were allowed a familiarization period on both ergometers. Following a 2-min warm-up (25 and 50 W for arm-cranking and cycling, respectively) the workload was incremented every 2 min by 15-20 W for arm and 30-45 W for leg exercise until volitional exhaustion. The subjects were then studied four times (at one-week intervals) during 120-min exercise periods at 50% of the mode-specific maximal power output. During the exercise period, the subjects ingested either 2 g·kg<sup>-1</sup> body mass of glucose dissolved in 20.1 mL·kg<sup>-1</sup> of water, or 20.1 mL·kg<sup>-1</sup> of water only. The drinks were given in seven doses (5.7 mL·kg<sup>-1</sup> 20 min before the beginning of exercise and 2.9 mL·kg<sup>-1</sup> every 20 min thereafter up to min 100). The total amounts of water and glucose administered were 1521 ± 73 mL and 153 ± 7 g. Two days before each experiment, the subjects followed a standardized diet (45 kcal·kg<sup>-1</sup>; 55% CHO, 30% fat and 15% proteins) and were fed pre-packaged meals for the dinner and breakfast preceding the experiment. The pre-packaged meals did not contain any food with a high <sup>13</sup>C content (e.g. corn, sugar cane), which may modify the background <sup>13</sup>C enrichment of expired CO<sub>2</sub>. In addition, during the three days preceding the tests, the subjects refrained from exercising and from drinking alcohol. The experiments, which were presented in a balanced random order among the subjects, were performed between 9:00 and 11:30 AM, 2h following the breakfast (~850 kcal, 55% CHO, 30% fat, 15% proteins) ingested at 7:00 AM.

The glucose ingested during the exercise period (Biopharm, Laval, Québec, Canada) was derived from corn (<sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C = -1.0‰ δ<sup>13</sup>C PDB) and was artificially enriched with U<sup>13</sup>C-glucose (<sup>13</sup>C/C > 99%, Isotec, Miamisburg, OH) to achieve a final isotopic composition close to 70‰ δ<sup>13</sup>C PDB: the actual value measured by mass spectrometry (see below) was 69.0‰ δ<sup>13</sup>C PDB.

*Measures and computations.* Measurements were made at rest before ingestion of exogenous glucose and every 20 min during the exercise period. Fat and CHO oxidation were computed from indirect respiratory calorimetry corrected for protein oxidation. For this purpose,  $VO_2$  and carbon dioxide production ( $VCO_2$ ) were measured using open circuit spirometry, and urea production was estimated from its concentration in urine and sweat, and from urine and sweat loss over the 120 min of exercise (24). Sweat loss was estimated from changes in body mass, taking into account fluid intake, mass loss through  $CO_2$  production, and water loss from the lungs. For the measurement of  $^{13}C/^{12}C$  in expired  $CO_2$ , 10-mL samples of expired gases were collected in vacutainers (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Finally, 10-mL blood samples were withdrawn through a catheter (Baxter Healthcare Corp., Valencia, CA) inserted into an antecubital vein at the beginning of the experiment, for the measurement of plasma glucose, free fatty acid, and insulin concentrations at rest before ingestion of the first dose of water or glucose, and at min 60 and 120. Plasma, urine and sweat samples were stored at  $-80^\circ C$  until analysis.

Protein oxidation and the associated amount of energy provided were estimated from the amount of urea excreted taking into account that 1 g of urea excreted corresponds to 2.9 g of protein oxidized, and that the energy potential of protein is  $4.70 \text{ kcal}\cdot\text{g}^{-1}$  (25). Fat and CHO oxidation were then computed from  $VO_2$  and  $VCO_2$ , in  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ , corrected for the volumes of  $O_2$  and  $CO_2$  corresponding to protein oxidation ( $1.010$  and  $0.843 \text{ L}\cdot\text{g}^{-1}$  respectively) (25):

$$\text{CHO (glucose, g}\cdot\text{min}^{-1}) = 4.58 VCO_2 - 3.23 VO_2 \quad (7.1)$$

$$\text{Fat (g}\cdot\text{min}^{-1}) = 1.70 (VO_2 - VCO_2) \quad (7.2)$$

The amount of energy provided by the oxidation of CHO and fat were computed from

their respective energy potential (18).

Measurements of  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in expired  $\text{CO}_2$  were performed by mass spectrometry (Prism, VG, Manchester, UK). The isotopic composition of ingested glucose (following combustion) and expired  $\text{CO}_2$  was expressed in ‰ difference by comparison with the PDB Chicago Standard:  $\delta^{13}\text{C PDB} = [(R_{\text{spl}} / R_{\text{std}}) - 1] \times 1000$ , where  $R_{\text{spl}}$  and  $R_{\text{std}}$  are the  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  ratio in the sample and standard (1.1237‰), respectively. The oxidation rate of exogenous glucose, in  $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , was computed as follows:

$$\text{Exogenous glucose} = \left( V\text{CO}_2 \times \frac{R_{\text{exp}} - R_{\text{ref}}}{R_{\text{exo}} - R_{\text{ref}}} \right) / k \quad (7.3)$$

where  $V\text{CO}_2$  (not corrected for protein oxidation) is in  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $R_{\text{exp}}$  is the observed isotopic composition of expired  $\text{CO}_2$ ,  $R_{\text{ref}}$  is the isotopic composition of expired  $\text{CO}_2$  when only water was ingested,  $R_{\text{exo}}$  is the isotopic composition of the exogenous glucose ingested, and  $k$  ( $0.7426 \text{ L}\cdot\text{g}^{-1}$ ) is the volume of  $\text{CO}_2$  provided by the complete oxidation of glucose. This computation is made based on the observation that in response to exercise,  $^{13}\text{C}$  provided from  $^{13}\text{C}$ -glucose is not irreversibly lost in pools of tricarboxylic acid cycle intermediates and/or bicarbonate, and that  $^{13}\text{CO}_2$  recovery in expired gases is, thus, complete or almost complete (34, 37). However, the  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in expired  $\text{CO}_2$  only slowly equilibrates with  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in the  $\text{CO}_2$  produced in tissues (28). To take into account this delay between  $^{13}\text{CO}_2$  production in tissues and at the mouth, the computations were only made during the last 80 min of the observation period, thus allowing for a 40-min equilibration period at the beginning of exercise.

Plasma glucose and free fatty acid concentrations were measured using spectrophotometric automated assays (Boehringer, Mannheim, Germany), while plasma insulin concentration was measured using an automated radioimmunoassay (KTSP-11001, Immunocorp Sciences, Montreal, QC, Canada). Urine and sweat urea concentrations were

measured using a Synchron Clinical System (CX7, Beckman, Anaheim, CA).

*Statistics.* Data are presented as mean  $\pm$  SEM. Comparisons were made using two-way (trial  $\times$  time) analysis of variance for repeated measurements (Statistica package; StatSoft, Tulsa, OK). The location of significant differences ( $p < 0.05$ ) was identified using post-hoc comparisons (Tukey HSD) when analysis of variance yielded a significant F ratio.

## RESULTS

The maximal power output ( $159.5 \pm 8.6$  vs.  $352.5 \pm 17.6$  W) and  $\text{VO}_2\text{max}$  ( $3.36 \pm 0.15$  vs.  $4.77 \pm 0.20$  L $\cdot$ min $^{-1}$ ) observed during arm exercise were lower than during leg exercise. In response to the 120-min exercise at 50% of the mode-specific maximal power output, the  $\text{VO}_2$  was stable over the exercise period and was not significantly modified when glucose was ingested (Table 7.I). The average  $\text{VO}_2$  sustained during the 120-min exercise period was significantly higher during leg than arm exercise and corresponded, respectively, to  $51.6 \pm 1.5\%$  and  $53.9 \pm 1.2\%$  MS- $\text{VO}_2\text{max}$  (not significantly different). The RER significantly decreased over the exercise period and was not significantly different when water was ingested in the two modes of exercise. Ingestion of glucose significantly increased RER during arm but not during leg exercise and, in this situation, the RER was significantly higher during arm than leg exercise. The amount of urea excreted in sweat and urine over the 120-min exercise period was not significantly different in the four experimental situations.

As shown in table 7.II, the amount of protein oxidized over the 120-min exercise period was not significantly different in the four experimental situations. However, the %En from protein oxidation was significantly higher during arm than leg exercise (Figure 7.1). The amounts of CHO and fat oxidized, which were significantly lower during arm than leg exercise because of the significantly lower energy expenditure, respectively

	Leg		Arm	
	Water	Glucose	Water	Glucose
Power output (W)	176.2 ± 8.8		79.2 ± 4.1*	
VO <sub>2</sub> (L·min <sup>-1</sup> )				
0-40 min	2.51 ± 0.11	2.61 ± 0.13	1.65 ± 0.07*	1.74 ± 0.11*
40-80 min	2.53 ± 0.11	2.59 ± 0.12	1.71 ± 0.07*	1.74 ± 0.09*
80-120 min	2.60 ± 0.11	2.57 ± 0.11	1.79 ± 0.09*	1.79 ± 0.11*
RER				
0-40 min	0.932 ± 0.01	0.930 ± 0.01	0.951 ± 0.01	0.954 ± 0.01*
40-80 min	0.905 ± 0.01	0.917 ± 0.01	0.914 ± 0.01	0.937 ± 0.01* <sup>†</sup>
80-120 min	0.883 ± 0.01	0.910 ± 0.01	0.893 ± 0.01	0.944 ± 0.01* <sup>†</sup>
Urea excreted (g)	5.37 ± 1.1	4.42 ± 1.7	5.84 ± 1.6	5.86 ± 1.0

Table 7.I: Power output, gas exchanges and urea excretion in response to 120 min of leg and arm exercise with and without ingestion of glucose (mean ± SEM); significantly different than leg exercise (\*), water ingestion (<sup>†</sup>) and the previous time interval (<sup>‡</sup>).

decreased and increased over the exercise period in all the experimental situations (Table 7.II). The %En from CHO oxidation, which was not significantly different between arm and leg exercise when water was ingested, significantly increased when glucose was ingested in arm exercise only (from  $66.3 \pm 1.9$  to  $78.6 \pm 2.6$  %En; Figure 7.1). In this situation, the %En from CHO oxidation was significantly higher in arm than leg exercise. The %En from fat oxidation was significantly lower in arm than leg exercise with both ingestion of water and glucose, and significantly decreased with glucose ingestion in arm but not leg exercise.

No significant difference was observed in  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in expired  $\text{CO}_2$  at rest before ingestion of the first dose of  $^{13}\text{C}$ -glucose in the two trials (background enrichment of expired  $\text{CO}_2$ : average value =  $-22.3 \pm 0.7\text{‰}$   $\delta^{13}\text{C}$  PDB,  $n = 20$ ) (Figure 7.2). The  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in expired  $\text{CO}_2$  progressively increased over the 120-min period of exercise, with higher values observed during arm than leg exercise over the last 60 min of exercise. When glucose was ingested, the peak oxidation rates of exogenous glucose ( $0.83 \pm 0.05$  and  $0.92 \pm 0.13$   $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , respectively in arm and leg exercise) and the total amount of exogenous glucose oxidized over the last 80 min of exercise were significantly lower during arm than leg exercise (Table 7.II). However, because of the lower energy expenditure during arm exercise, the %En from exogenous glucose oxidation over the last 80 min of the exercise period was significantly higher during arm than leg exercise (Figure 7.1).

Because of the lower energy expenditure, endogenous CHO oxidation was significantly lower during arm than leg exercise with and without glucose ingestion (Table 7.II). Glucose ingestion markedly reduced endogenous CHO oxidation in both arm and leg exercise ( $\sim 26\%$  reduction in both modes of exercise). When expressed in %En, the oxidation of endogenous CHO significantly decreased with glucose ingestion and was not significant different in the two modes of exercise (Figure 7.1).

Plasma glucose concentration remained stable over the exercise period when water



		Leg		Arm	
		Water	Glucose	Water	Glucose
Protein (g)	0-120 min	15.5 ± 1.1	12.8 ± 1.7	16.9 ± 1.6	16.9 ± 1.0
Fat (g)	0-40 min	10.0 ± 2.0	10.5 ± 2.0	3.6 ± 0.7*	3.4 ± 1.1*
	40-80 min	14.5 ± 1.8 <sup>‡</sup>	12.9 ± 1.7 <sup>‡</sup>	8.1 ± 1.1 <sup>*‡</sup>	5.4 ± 1.2 <sup>*†</sup>
	80-120 min	18.9 ± 2.0 <sup>‡</sup>	13.9 ± 1.8 <sup>†</sup>	10.9 ± 1.4 <sup>*‡</sup>	4.7 ± 1.2 <sup>*†</sup>
Total CHO (g)	0-40 min	100.4 ± 3.8	105.6 ± 7.3 <sup>†</sup>	71.3 ± 3.1*	76.1 ± 5.1*
	40-80 min	89.6 ± 3.5 <sup>‡</sup>	98.4 ± 5.5 <sup>†</sup>	62.1 ± 2.8 <sup>*‡</sup>	70.7 ± 5.2 <sup>*†</sup>
	80-120 min	81.4 ± 4.1 <sup>‡</sup>	94.3 ± 5.8 <sup>†</sup>	58.5 ± 4.6*	75.3 ± 6.2 <sup>*†</sup>
Exogenous glucose (g)	40-80 min	-	29.7 ± 2.1	-	23.9 ± 2.1*
	80-120 min	-	36.1 ± 1.5 <sup>‡</sup>	-	32.4 ± 2.0*
Endogenous glucose (g)	40-80 min	89.6 ± 3.5	68.7 ± 5.0 <sup>†</sup>	62.1 ± 2.8*	46.7 ± 4.1 <sup>*†</sup>
	80-120 min	81.4 ± 4.1 <sup>‡</sup>	58.4 ± 5.3 <sup>*‡</sup>	58.5 ± 4.6*	42.9 ± 5.0 <sup>*†</sup>
Energy expenditure (kcal)		1532 ± 64	1595 ± 78	1012 ± 40*	1064 ± 66*

Table 7.II: Substrate oxidation in response to 120 min of leg and arm exercise with and without ingestion of glucose (mean ± SEM); significantly different than leg exercise (\*), water ingestion (†) and the previous time interval (‡).

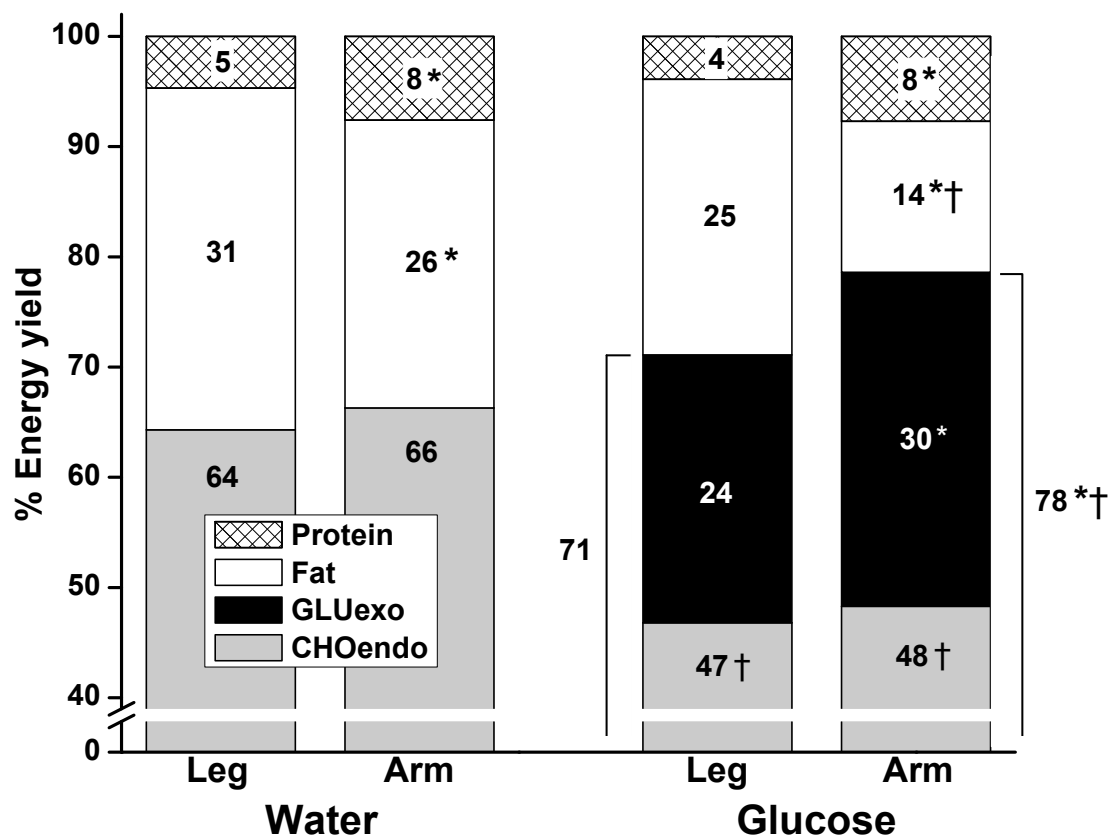


Figure 7.1: Respective contributions of protein, fat, exogenous glucose (GLUexo) and endogenous CHO (CHOendo) oxidation to the energy yield (mean); significantly different from leg exercise (\*) and from water ingestion (†).

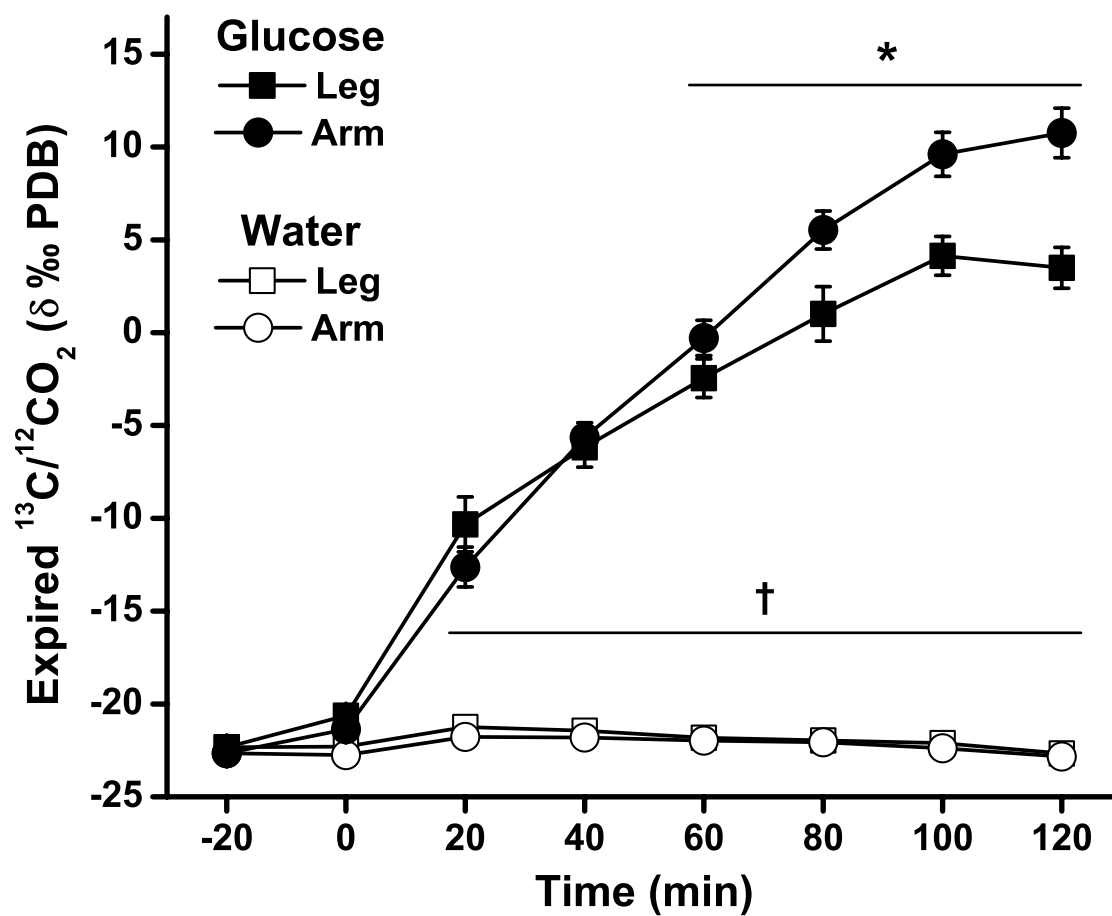


Figure 7.2: Isotopic composition of expired  $\text{CO}_2$  ( $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ) at rest, during arm and leg exercise, with ingestion of water or  $^{13}\text{C}$ -glucose (mean  $\pm$  SEM); significantly different from leg exercise (\*) and from water ingestion (†). Standard errors are included in the symbol for the conditions where water was ingested.

was ingested but significantly higher values were observed at min 60 and 120 with glucose ingestion (Figure 7.3) without any significant difference between the two modes of exercise. When water was ingested, the significant increase in plasma free fatty acid concentration in response to exercise was not significantly different in the two modes of exercise. Glucose ingestion blunted the response of plasma free fatty acid concentration to exercise with no significant difference between the two modes of exercise. Glucose ingestion also blunted the reduction in plasma insulin concentration observed during exercise with water ingestion, without any effect of the mode of exercise.

## DISCUSSION

Compilation of data from the literature suggest a slightly higher reliance on CHO oxidation during arm than leg exercise at similar %MS-VO<sub>2</sub>max or %VT in subjects exercising after a 12-h fast (average value: ~77 vs. ~67 %En) (3, 4, 9, 10, 12, 20, 22, 23, 39, 40). However, in some studies the statistical comparisons were not made or not reported (4, 22, 40), and, when reported, the difference in fuel selection was significant (3) or not (12, 23), or was not consistently significant over the range of workloads studied: at 50 but not at 30 and 75% MS-VO<sub>2</sub>max (5); at 60 and 70 but not at 50% MS-VO<sub>2</sub>max (20); at 90 but not at 70% of the VT (39). Taken together these results suggest that the difference in fuel selection sometimes reported between the two modes of exercise remains modest, could escape detection due to day to day variations in the metabolic response to exercise (18) and, in cross-sectional studies (e.g., (22, 23)), due to interindividual variation in the %En from fat and CHO oxidation at a given %VO<sub>2</sub>max (1, 38).

In the present experiment, the difference in fuel selection observed at similar %MS-VO<sub>2</sub>max during arm and leg exercise performed 2h following a breakfast rich in CHO, when water was ingested was also modest. The %En from protein oxidation was sig-

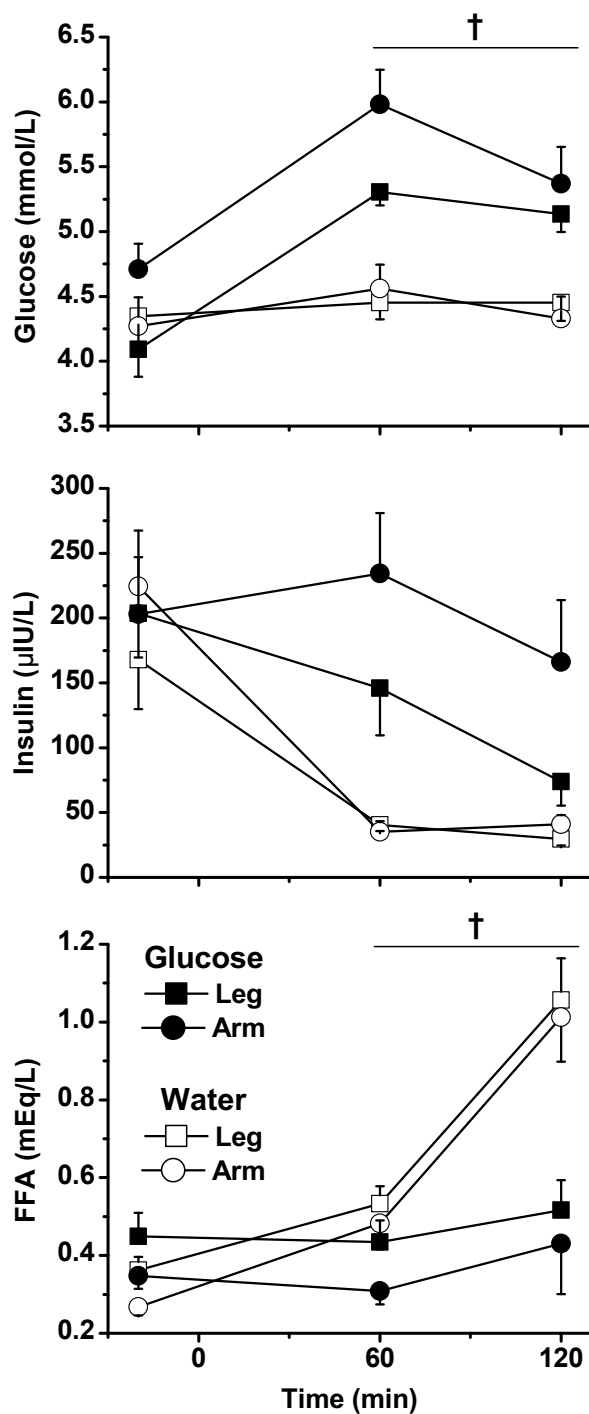


Figure 7.3: Plasma glucose, insulin and free fatty acid (FFA) concentrations at rest and during arm and leg exercise with ingestion of water or glucose (mean  $\pm$  SEM); significantly different from leg exercise (\*) and from water ingestion (†).

nificantly higher during arm than leg exercise ( $7.6 \pm 2.2$  vs.  $4.7 \pm 1.0\%$ ), but this was due to the fact that total energy expenditure was  $\sim 50\%$  higher during leg than arm exercise: the amount of protein oxidized over the 2h period of exercise was not significantly different in the two modes of exercise ( $\sim 15$  g). As for the lower %En from fat oxidation observed during arm than leg exercise, although the difference was statistically significant it remained very small and the compensatory increases in the %En from CHO oxidation was also small and did not reach statistical significance. In line with data in the literature, which have been discussed above, these observations suggest that for a given %MS-VO<sub>2</sub>max, in subjects exercising  $\sim 2$ h following a breakfast rich in CHO ( $\sim 125$  g of glucose), fuel selection does not differ markedly during arm and leg exercise with only a higher %En from protein oxidation during arm exercise, because of the lower absolute workload sustained, and a slight shift from fat to CHO oxidation.

Several studies have reported that plasma catecholamine concentrations at a given %MS-VO<sub>2</sub>max were higher during arm than leg exercise although the statistical comparison did not reach significance (3, 12) or was not reported (33). In the study by Ahlborg et al. (3) conducted at 30% MS-VO<sub>2</sub>max for 120 min, this was associated with a higher reliance on CHO oxidation ( $\sim 60$  vs.  $\sim 30\%$ En from CHO) during arm than leg exercise. However, in a subsequent experiment, these authors did not confirm this finding: plasma catecholamine concentrations were significantly lower during arm than leg exercise at 50 and 80 %MS-VO<sub>2</sub>max sustained for 30 min (2). In the present study, plasma catecholamine concentrations were not measured and no significant difference was observed in the contribution of endogenous CHO oxidation to the energy yield both with and without glucose ingestion during exercise. In addition, the respective contributions of muscle and liver glycogen to endogenous CHO oxidation were not measured. It is thus difficult to speculate on the possible role of the sympathetic system in the differential regulation of fuel selection during arm and leg exercise.

Changes in fuel selection due to glucose ingestion during arm exercise have been described by Spendiff et al. (35) and by Jung et al. (19). In the study by Spendiff et al. (35), the RER observed during a 60-min period of arm cranking at 65% MS-VO<sub>2</sub>max in young upper-bodied trained athletes was not significantly different with ingestion of a placebo or 48 g of glucose 20 min before the exercise. However, in a subsequent study conducted in wheelchair athletes, although this did not reach statistical significance, when compared to the value observed following ingestion of 24 g of glucose 20 min before exercise, the RER was higher when 72 g were ingested (0.91 vs. 0.88) (36), suggesting an increase in CHO oxidation with the amount of glucose ingested. In the study by Jung et al. (19), 1 g·kg<sup>-1</sup> of glucose was ingested immediately before a 60-min period of arm cranking at 80% of the mode-specific lactate threshold in middle-aged able-bodied and paraplegic subjects. Although the changes did not reach statistical significance, glucose ingestion decreased fat oxidation and increased CHO oxidation in able-bodied subjects, but increased fat oxidation and decreased CHO oxidation in paraplegic subjects.

In these studies by Spendiff et al. (35, 36) and Jung et al. (19), no comparison was made with leg exercise and the metabolic fate of exogenous glucose as well as possible changes in endogenous substrate oxidation were not measured. It is well documented that glucose ingested during leg exercise is readily available for oxidation and significantly contributes to the energy yield, reducing the reliance on endogenous CHO stores (14), with (13, 17) or without (26) any change in total CHO oxidation. Data compiled by Jeukendrup (14) indicate that in this mode of exercise, for an ingestion rate of ~1.25 g·min<sup>-1</sup> such as used in the present experiment (150 g over a 2-h period), the average peak oxidation rate of exogenous glucose is ~0.75 g·min<sup>-1</sup>, with values ranging from ~0.53 to ~1.0 g·min<sup>-1</sup>. The peak oxidation rate of 0.92 ± 0.13 g·min<sup>-1</sup> observed in the present experiment is in good agreement with these data. Over the last 80 min of leg exercise,

$65.1 \pm 3.5$  g of exogenous glucose were oxidized contributing 24 %En, increasing total CHO oxidation from  $171 \pm 7$  g to  $193 \pm 11$  g (64 to 71 %En) and reducing endogenous CHO from  $171 \pm 7$  g to  $128 \pm 10$  g (64 to 47 %En). These changes in CHO oxidation did not modify protein oxidation but decreased fat oxidation from  $33 \pm 4$  g to  $27 \pm 3$  g (31 to 25 %En). When compared to these figures, the amount of glucose ingested that was actually oxidized during arm exercise over the last 80 min was significantly 14% lower ( $56.3 \pm 3.9$  g or an oxidation rate of  $0.83 \pm 0.05$  g·min<sup>-1</sup>). This could be due, at least in part, to the lower absolute workload sustained. Indeed, the oxidation rate of exogenous glucose during exercise increases not only with the ingestion rate (14) but, for a given ingestion rate, with  $\text{VO}_2$  (7, 29, 30). However, because of the smaller energy expenditure during arm than leg exercise the %En from exogenous glucose oxidation was significantly higher ( $30 \pm 1$  vs.  $24 \pm 1$  %En). As observed during leg exercise, exogenous glucose oxidation increased total CHO oxidation (from  $66 \pm 2$  to  $78 \pm 3$  %En) and decreased endogenous CHO (from  $66 \pm 2$  to  $48 \pm 3$  %En) and fat oxidation (from  $26 \pm 2$  to  $14 \pm 2$  %En) without modifying protein oxidation.

These data show that the effect of glucose ingestion on fuel selection is very similar during arm and leg exercise at the same %MS- $\text{VO}_2$ max. The main difference was the %En from exogenous glucose, which was slightly but significantly higher during arm than leg exercise. As recently summarized by Kiilerich et al. (21) this can hardly be explained by differences in fiber type, blood flow and oxygen delivery or by differences in mRNA expression, protein content and/or activity of enzymes involved in fat or CHO oxidation between arm and leg muscles (9, 11, 27, 31). As mentioned above, this could be due in part to the lower energy expenditure during arm than leg exercise. Although this remains a matter of debate, the limiting factor for exogenous glucose oxidation could be the rate of glucose absorption (15, 16). Under the hypothesis that glucose absorption was similar during the two modes of exercise, this would translate into a higher avail-



ability of plasma glucose with respect to the energy expenditure during arm than leg exercise. In support to this explanation, plasma glucose and insulin concentrations were similar in the two modes of exercise when water was ingested, an observation which is line with data from Ahlborg et al. (3) and Richter et al. (33). In contrast, although this did not reach statistical significance, both plasma glucose and insulin concentrations were higher when glucose was ingested during arm than leg exercise.

In summary, the difference in fuel selection observed between the two modes of exercise when water was ingested was modest with a slightly higher reliance on CHO oxidation during arm than leg exercise. When glucose was ingested, the amount of exogenous glucose oxidized was lower but its contribution to the energy yield was higher during arm than leg exercise. This could simply be due to the lower energy expenditure during arm than leg exercise at the same MS-VO<sub>2</sub>max.

**REFERENCES**

1. Achten J, Gleeson M, and Jeukendrup AE. Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(1):92-7.
2. Ahlborg G, and Jensen-Urstad MD. Metabolism in exercising arm vs. leg muscle. *Clinical physiology (Oxford, England).* 1991;11(5):459-68.
3. Ahlborg G, Wahren J, and Felig P. Splanchnic and peripheral glucose and lactate metabolism during and after prolonged arm exercise. *J Clin Invest.* 1986;77(3):690-9.
4. Aminoff T, Smolander J, Korhonen O, and Louhevaara V. Cardiorespiratory and subjective responses to prolonged arm and leg exercise in healthy young and older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1997;75(4):363-8.
5. Aminoff T, Smolander J, Korhonen O, and Louhevaara V. Prediction of acceptable physical work loads based on responses to prolonged arm and leg exercise. *Ergonomics.* 1998;41(1):109-20.
6. Bhambhani YN, Eriksson P, and Gomes PS. Transfer effects of endurance training with the arms and legs. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23(9):1035-41.
7. Burelle Y, Peronnet F, Charpentier S, Lavoie C, Hillaire-Marcel C, and Massicotte D. Oxidation of an oral [<sup>13</sup>C]glucose load at rest and prolonged exercise in trained and sedentary subjects. *J Appl Physiol.* 1999;86(1):52-60.
8. Green L, and Bagley R. Ingestion of a Glucose Syrup Drink during long distance canoeing. *Br J Sports Med.* 1972;6(3-4):125-8.
9. Helge JW, Damsgaard R, Overgaard K, Andersen JL, Donsmark M, Dyrskog SE, Hermansen K, Saltin B, and Daugaard JR. Low-intensity training dissociates metabolic from aerobic fitness. *Scand J Med Sci Sports.* 2008;18(1):86-94.

10. Helge JW, Lundby C, Christensen DL, Langfort J, Messonnier L, Zacho M, Andersen JL, and Saltin B. Skiing across the Greenland icecap: divergent effects on limb muscle adaptations and substrate oxidation. *J Exp Biol.* 2003;206(Pt 6):1075-83.
11. Helge JW, Overgaard K, Damsgaard R, Sørensen K, Andersen JL, Dyrskog SE, Hermansen K, Saltin B, and Wojtaszewski JF. Repeated prolonged whole-body low-intensity exercise: effects on insulin sensitivity and limb muscle adaptations. *Metab. Clin. Exp.* 2006;55(2):217-23.
12. Hooker SP, Wells CL, Manore MM, Philip SA, and Martin N. Differences in epinephrine and substrate responses between arm and leg exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1990; 22(6):779-84.
13. Jentjens RL, Moseley L, Waring RH, Harding LK, and Jeukendrup AE. Oxidation of combined ingestion of glucose and fructose during exercise. *J Appl Physiol.* 2004; 96(4):1277-84.
14. Jeukendrup AE. Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition.* 2004;20(7- 8):669-77.
15. Jeukendrup AE, and Jentjens RL. Oxidation of carbohydrate feedings during prolonged exercise: current thoughts, guidelines and directions for future research. *Sports Med.* 2000;29(6):407-24.
16. Jeukendrup AE, Raben A, Gijzen AP, Stegen JH, Brouns F, Saris WH, and Wagenmakers AJ. Glucose kinetics during prolonged exercise in highly trained human subjects: effect of glucose ingestion. *J Physiol.* 1999;515 (Pt 2):579-89.
17. Jeukendrup AE, Saris WH, Brouns F, Halliday D, and Wagenmakers AJ. Effects of carbohydrate (CHO) and fat supplementation on CHO metabolism during prolonged exercise. *Metab. Clin. Exp.* 1996;45(7):915-21.

18. Jeukendrup AE, and Wallis GA. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med.* 2005;26 Suppl 1:S28-37.
19. Jung W, and Yamasaki M. Effect of pre-exercise carbohydrate ingestion on substrate consumption in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2008. In press.
20. Kang J, Robertson RJ, Goss FL, DaSilva SG, Suminski RR, Utter AC, Zoeller RF, and Metz KF. Metabolic efficiency during arm and leg exercise at the same relative intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(3):377-82.
21. Kiilerich K, Birk JB, Damsgaard R, Wojtaszewski JF, and Pilegaard H. Regulation of PDH in human arm and leg muscles at rest and during intense exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(1):E36-42.
22. Knechtle B, Müller G, and Knecht H. Optimal exercise intensities for fat metabolism in handbike cycling and cycling. *Spinal Cord.* 2004;42(10):564-72.
23. Knechtle B, Müller G, Willmann F, Eser P, and Knecht H. Comparison of fat oxidation in arm cranking in spinal cord-injured people versus ergometry in cyclists. *Eur J Appl Physiol.* 2003;90(5-6):614-9.
24. Lemon PW, and Mullin JP. Effect of initial muscle glycogen levels on protein catabolism during exercise. *J Appl Physiol.* 1980;48(4):624-9.
25. Livesey G, and Elia M. Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(4):608-28.
26. Massicotte D, Peronnet F, Brisson GR, Bakkouch K, and Hillaire-Marcel C. Oxidation of a glucose polymer during exercise: comparison with glucose and fructose. *J Appl*

- Physiol. 1989;66(1):179-83.
27. Mygind E. Fibre characteristics and enzyme levels of arm and leg muscles in elite cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports*. 1995;5(2):76-80.
  28. Pallikarakis N, Sphiris N, and Lefebvre PJ. Influence of the bicarbonate pool and on the occurrence of  $^{13}\text{CO}_2$  in exhaled air. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1991;63(3-4):179-83.
  29. Pirnay F, Crielaard JM, Pallikarakis N, Lacroix M, Mosora F, Krzentowski G, Luyckx AS, and Lefebvre PJ. Fate of exogenous glucose during exercise of different intensities in humans. *J Appl Physiol*. 1982;53(6):1620-4.
  30. Pirnay F, Scheen AJ, Gautier JF, Lacroix M, Mosora F, and Lefebvre PJ. Exogenous glucose oxidation during exercise in relation to the power output. *Int J Sports Med*. 1995;16(7):456-60.
  31. Plomgaard P, Penkowa M, Leick L, Pedersen BK, Saltin B, and Pilegaard H. The mRNA expression profile of metabolic genes relative to MHC isoform pattern in human skeletal muscles. *J Appl Physiol*. 2006;101(3):817-25.
  32. Richardson RS, Secher NH, Tschakovsky ME, Proctor DN, and Wray DW. Metabolic and vascular limb differences affected by exercise, gender, age, and disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(10):1792-6.
  33. Richter EA, Kiens B, Saltin B, Christensen NJ, and Savard G. Skeletal muscle glucose uptake during dynamic exercise in humans: role of muscle mass. *Am J Physiol*. 1988;254(5 Pt 1):E555-61.
  34. Ruzzin J, Peronnet F, Tremblay J, Massicotte D, and Lavoie C. Breath [ $^{13}\text{CO}_2$ ] recovery from an oral glucose load during exercise: comparison between [ $^{13}\text{C}$ ] and

- [1,2-13C]glucose. *J Appl Physiol.* 2003;95(2):477-82.
35. Spendiff O, and Campbell IG. The effect of glucose ingestion on endurance upper-body exercise and performance. *Int J Sports Med.* 2002;23(2):142-7.
  36. Spendiff O, and Campbell IG. Influence of pre-exercise glucose ingestion of two concentrations on paraplegic athletes. *J Sports Sci.* 2005;23(1):21-30.
  37. Trimmer JK, Casazza GA, Horning MA, and Brooks GA. Autoregulation of glucose production in men with a glycerol load during rest and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(4):E657-68.
  38. Venables MC, Achten J, and Jeukendrup AE. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol.* 2005;98(1):160-7.
  39. Yasuda N, Ruby BC, and Gaskill SE. Substrate utilization during arm and leg exercise relative to the ventilatory threshold in men. *J Sports Med Phys Fitness.* 2002;42(4):403-8.
  40. Yasuda N, Ruby BC, and Gaskill SE. Substrate oxidation during incremental arm and leg exercise in men and women matched for ventilatory threshold. *J Sports Sci.* 2006;24(12):1281-9.

## **7.2 Carbohydrate supplementation and sex differences in fuel selection during exercise**

<sup>1</sup>Tremblay J, <sup>1</sup>Péronnet F, <sup>2</sup>Lavoie C, <sup>3</sup>Massicotte D

<sup>1</sup>Département de kinésiologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>2</sup>Département des sciences de l'activité physique, UQTR, Trois-Rivières, QC, Canada

<sup>3</sup>Département de kinanthropologie, UQÀM, Montréal, QC, Canada

Running title: Sex differences in fuel selection

Address for correspondence:

Jonathan Tremblay

Département de kinésiologie

Université de Montréal

C.P. 6128, succ. Centre-Ville

Montréal, QC, Canada, H3C 3J7

Tel.: +1 (514) 343-2038

Fax: +1 (514) 343-2181

### **GRANTS**

Funded by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC).

**ABSTRACT**

**Purpose:** To compare the effects of a high-CHO diet (80% as CHO) and glucose ingestion ( $2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) during exercise (120 min, 57%  $\text{VO}_2\text{max}$ ) on fuel selection in women taking (W+OC) or not (W-OC) oral contraceptives and in men (six in each group). **Methods:** Substrate oxidation was measured using indirect respiratory calorimetry in combination with a tracer technique to compute the oxidation of exogenous ( $^{13}\text{C}$ -glucose) and endogenous CHO. **Results:** In the control situation (mixed diet with water ingestion during exercise), the percent contribution to the energy yield (%En) of CHO oxidation was higher in men than in women (62 vs. 53 %En). The high-CHO diet and glucose ingestion during exercise separately increased the %En from CHO oxidation in both men (+12%) and women (+24%) and the sex difference observed in the control situation disappeared. However, the increase in the %En from total CHO oxidation observed when glucose was ingested during exercise and when combined with a high-CHO diet was larger in women than in men (+47 vs. +17 %En). This was not due to a higher %En from exogenous glucose oxidation in women, for which no sex difference was observed (25 and 27 %En in men and women), but to a smaller decrease in endogenous glucose oxidation. No significant difference in fuel selection was observed between W+OC and W-OC. **Conclusion:** The increase in total CHO oxidation following the high-CHO diet was not different between sexes. Glucose ingestion during exercise, separately and combined to the high-CHO diet, had a greater effect in women than in men; this was mostly due to the smaller reduction in endogenous CHO oxidation.

**KEYWORDS**

women; oral contraceptives;  $^{13}\text{C}$ -glucose; diet; indirect respiratory calorimetry



## INTRODUCTION

Several studies have shown that in response to prolonged exercise at a given relative workload ( $\%VO_2\text{max}$ ), when compared to men, women rely more on fat and less on carbohydrate (CHO) oxidation (32, 36). The separate and combined effects of CHO supplementation before and during exercise on fuel selection in men (26, 40) or women (1) have been investigated in a limited number of studies with no direct comparison between sexes. However, changes in fuel selection during prolonged exercise could be slightly different in men and women following a high-CHO diet (33), when CHO are ingested during exercise (24, 28, 38), and when both CHO supplementation procedures are combined (1). In the study by Tarnopolsky et al. (33), when compared to a mixed-diet, the increased contribution of CHO oxidation to the energy yield ( $\%En$ ) following a high-CHO diet was larger in women (from 69 to 75  $\%En$ , vs. 84 to 83  $\%En$  in men). In the few studies that reported exogenous glucose oxidation in women during exercise (24, 28, 38), the  $\%En$  from glucose ingestion was consistently  $\sim 2\text{-}4\%$  higher in women than in men, and when compared to a control situation with water ingestion, both a larger increase in total CHO oxidation (38) and a greater reduction in endogenous CHO oxidation (28) were reported in women. Finally, the increase in  $\%En$  from CHO oxidation due to the combined effect of a high-CHO diet and CHO ingestion during exercise was lower in the study by Andrews et al. (1) in women (+12  $\%En$ , from 59 to 71  $\%En$ ) than in the study by Widrick et al. (40) in men (+22  $\%En$ , from 62 to 84  $\%En$ ). Taken together, these results suggest that women might respond differently than men to a high-CHO pre-exercise diet and/or glucose supplementation during exercise when these procedures are used separately or in combination. A better understanding of sex differences in fuel selection during prolonged exercise with CHO supplementation could help refine nutritional recommendations for recreationally active women and female athletes.

The purpose of the present experiment was, thus, to compare changes in fuel se-

lection during exercise in response to a high-CHO pre-exercise diet, glucose ingestion during exercise and the combined effects of both procedures in men and women. We hypothesized that both the high-CHO diet and/or glucose ingestion during exercise would increase CHO oxidation, and that the effects of CHO supplementation on CHO oxidation could be higher in women than in men. We also hypothesized that the %En from exogenous glucose oxidation could be higher in women than in men with a greater associated reduction in endogenous CHO oxidation following both diets. Finally, consistent data show that the sex difference in fuel selection is partly due to the effect of estrogens, which favor fat oxidation during exercise (12, 13, 15, 20). However, there are only limited data on fuel selection during prolonged exercise in women taking oral contraceptives (OC) and thus supplemented with synthetic estrogens (see (5) for a recent review), and we are not aware of any study comparing the effect of a high-CHO diet and/or glucose ingestion on fuel selection during prolonged exercise in women taking OC. For this reason, in the present experiment, the effects of the CHO supplementation procedures, separately and combined, were compared in women regularly taking triphasic OC (W+OC) or not (W-OC) and in men. Based on data concerning the effect of estrogens on fuel selection during exercise we hypothesized that, when compared to W-OC, W+OC would rely more on fat and less on CHO oxidation in the control (water ingestion following a mixed diet) and the three experimental situations.

## **METHODS**

*Subjects.* Six men and 12 nulliparous women (Table 7.III) gave their informed written consent to participate in this study, which was approved by the University of Montreal ethics committee on the use of human subjects in research. The six women in the W-OC group had never taken any OC or had stopped for at least one year and, at the time of experiment, had regular menstrual cycles lasting between 25 and 35 days ( $29 \pm$

1 days; mean  $\pm$  SEM). The six women in the W+OC group had been taking triphasic OC for at least one year. All subjects were moderately active (2-6 h $\cdot$ week<sup>-1</sup>), and, as shown in table 7.III, had normal plasma glucose concentrations following a 12-h fast as well as 120 min following ingestion of 75 g of glucose in 300 mL of water. None of the subjects were smokers, heavy drinkers (< 3 drinks $\cdot$ week<sup>-1</sup>), under medication (except for OC), or taking recreational drugs.

*Experimental protocol.* Fat-free mass (FFM) was measured using bio-impedancemetry (Tanita SBF-521, Tokyo, Japan). Maximal oxygen consumption (VO<sub>2</sub>max) and experimental workload on the cycle ergometer (Ergomeca GP400, La Bayette, France) were determined for each subject using open circuit spirometry (MOXUS Metabolic Cart, AEI Technologies, Naperville, IL) during a preliminary test session. The subjects were then studied four times (at approximately two-week intervals for men and one-month intervals for women) during 120-min exercise periods at 50% of the maximal power output (Table 7.III) corresponding to  $\sim$ 57% VO<sub>2</sub>max. The women were studied between six to 10 days following the onset of menses, depending on the length of the cycle, i.e., during the mid-follicular phase (17). During the exercise period, the subjects ingested either 2 g $\cdot$ kg<sup>-1</sup> body mass of glucose dissolved in 20 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> of water, or 20 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> of water only. The drinks were given in six doses (5.7 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> 20 min before the beginning of exercise and 2.85 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> every 20 min thereafter up to min 80, i.e., in the glucose trial: 0.570 g $\cdot$ kg<sup>-1</sup> of glucose 20 min before the beginning of exercise and 0.285 g $\cdot$ kg<sup>-1</sup> every 20 min thereafter). The two trials (water and glucose ingestion) were conducted either following two days of a mixed diet (45 and 40 kcal $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ day<sup>-1</sup> for men and women respectively;  $\sim$ 55% CHO, 30% fat and 15% proteins) or two days of a hypercaloric (53 and 48 kcal $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ day<sup>-1</sup>, i.e., a 9-kcal $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ day<sup>-1</sup> supplementation) and high-CHO diet (80% CHO, 10% fat and 10% proteins). As shown by Tarnopolsky et al. (34), in women, an hypercaloric diet is needed to increase muscle glycogen stores. The

high-CHO diet was introduced immediately following a 90-min exercise bout at  $\sim 70\%$   $\text{VO}_2\text{max}$  on the cycle ergometer, conducted between  $\sim 9:00$  and  $\sim 11:00$  AM, 48 hours before the experimental protocol in order to favor CHO storage. The subjects were provided with prepackaged meals that did not contain any food with a high  $^{13}\text{C}$  content (e.g. corn, sugar cane) which may modify background  $^{13}\text{C}$  enrichment of expired  $\text{CO}_2$ . In addition, during the two days preceding the tests, the subjects refrained from exercising and from drinking alcohol. The experiments, which were presented in a balanced random order among the subjects, were performed between 9:00 and 11:30 AM following a standard breakfast (mixed diet:  $\sim 15.0$  and  $13.3$  kcal.kg $^{-1}$ , high-CHO diet:  $\sim 17.5$  and  $16.2$  kcal.kg $^{-1}$ , for men and women respectively) ingested between 7:00 and 8:00 AM.

The glucose ingested during the exercise period (Biopharm, Laval, Quebec, Canada) was derived from corn ( $^{13}\text{C}/^{12}\text{C} = -11.03$  ‰  $\delta^{13}\text{C}$  PDB) and was artificially enriched with U- $^{13}\text{C}$ -glucose ( $^{13}\text{C}/\text{C} > 99\%$ , Isotec, Miamisburg, OH) in order to achieve a final isotopic composition close to  $70\%$   $\delta^{13}\text{C}$  PDB: the actual value measured by mass spectrometry was  $68.4$  ‰  $\delta^{13}\text{C}$  PDB.

*Measures and computations.* Measurements were made at rest before ingestion of exogenous glucose and every 20 min during the exercise period. Fat and CHO oxidation were computed from indirect respiratory calorimetry corrected for protein oxidation. For this purpose,  $\text{VO}_2$  and  $\text{CO}_2$  production ( $\text{VCO}_2$ ) was measured using open circuit spirometry (5-min collection period), and urea production was estimated over the exercise period as previously described (22). Briefly, urea excretion over the 120 min of exercise was estimated from its concentration in urine and sweat, and from urine and sweat loss. Sweat loss was estimated from changes in body mass, taking into account fluid intake, mass loss through  $\text{CO}_2$  production, and water loss by the lungs. For the measurement of  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in expired  $\text{CO}_2$ , 10-mL samples of expired gases were collected in vacutainers (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Finally, 10-mL blood samples were withdrawn

through a catheter (Baxter Health Care Corp., Valencia, CA) inserted into an antecubital vein at the beginning of the experiment, for the measurement of plasma glucose, free fatty acid, and insulin concentrations at min 60 and 120. Plasma, urine and sweat samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis.

Protein oxidation and the associated amount of energy provided were computed from the amount of urea excreted taking into account that 1 g of urea excreted corresponds to 2.9 g of protein oxidized, and that the energy potential of protein is  $4.70 \text{ kcal}\cdot\text{g}^{-1}$  (22). CHO and fat oxidation were then computed from  $\text{VO}_2$  and  $\text{VCO}_2$ , in  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ , corrected for the volumes of  $\text{O}_2$  and  $\text{CO}_2$  corresponding to protein oxidation (20):

$$\text{CHO (glucose, g}\cdot\text{min}^{-1}) = 4.58 \text{ VCO}_2 - 3.23 \text{ VO}_2 \quad (7.4)$$

$$\text{Fat (g}\cdot\text{min}^{-1}) = 1.70 (\text{VO}_2 - \text{VCO}_2) \quad (7.5)$$

Measurements of  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in expired  $\text{CO}_2$  was performed by mass spectrometry (Prism, VG, Manchester, UK) and the values were expressed in ‰ difference by comparison with the PDB Chicago Standard:  $\text{‰ } \delta^{13}\text{C PDB} = [(\text{Rspl}/\text{Rstd}) - 1] \times 1000$ , where  $\text{Rspl}$  and  $\text{Rstd}$  are the  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  ratio in the sample and standard (1.1237 ‰), respectively. The oxidation rate of exogenous glucose, in  $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , was computed as follows:

$$\text{Exogenous glucose} = \left( \text{VCO}_2 \times \frac{\text{Rexp} - \text{Rref}}{\text{Rexo} - \text{Rref}} \right) / k \quad (7.6)$$

where  $\text{VCO}_2$  (not corrected for protein oxidation) is in  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $\text{Rexp}$  is the observed isotopic composition of expired  $\text{CO}_2$ ,  $\text{Rref}$  is the isotopic composition of expired  $\text{CO}_2$  with water ingestion following the corresponding diet,  $\text{Rexo}$  is the isotopic composition of the exogenous glucose ingested, and  $k$  ( $0.7462 \text{ L}\cdot\text{g}^{-1}$ ) is the volume of  $\text{CO}_2$  provided by the complete oxidation of glucose. This computation is made based on the observa-

tion that in response to exercise,  $^{13}\text{C}$  provided from  $^{13}\text{C}$ -glucose is not irreversibly lost in pools of tricarboxylic acid cycle intermediates and/or bicarbonate, and that  $^{13}\text{CO}_2$  recovery in expired gases is, thus, complete or almost complete (29, 35). However, the  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in expired  $\text{CO}_2$  only slowly equilibrates with the  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in the  $\text{CO}_2$  produced in tissues (27). In order to take this delay between  $^{13}\text{CO}_2$  production in tissues and at the mouth into account, the computations were only made during the last 80 min of the observation period, thus allowing for an equilibration period of 40 min from the start of exercise.

Energy expenditure, the amount of energy provided by the oxidation of protein, CHO and fat, and the respective contributions of these substrates were computed from the amounts oxidized and their respective energy potential (20).

Plasma glucose and free fatty acid concentrations, were measured using spectrophotometric automated assays (Boehringer, Mannheim, Germany), while plasma insulin concentration was measured using an automated radioimmunoassay (KTSP-11001, Immunocorp Sciences, Montreal, QC, Canada). Urine and sweat urea concentrations were measured using a Synchron Clinical System (CX7, Beckman, Anaheim, CA, USA).

*Statistics.* Data are presented as mean  $\pm$  SEM. Inter-group differences in physical and fitness characteristics of subjects, as well as fuel selection in the control situation (mixed diet and water ingestion) were compared using one-way analysis of variance (ANOVA) (Statistica package, StatSoft, Tulsa, OK). The effects of diet and glucose ingestion during exercise were compared using three-way ANOVA for independent (group) and repeated measurements (diet and ingestion). The combined effect of the high-CHO diet and glucose ingestion during exercise was compared to the three other trials using a two-way ANOVA for independent (group) and repeated measurements (trial). Tukey's HSD post-hoc tests were used to identify the location of significant differences ( $p < 0.05$ ) when the analysis of variance yielded a significant F ratio. Cohen's  $f$

was used as a measure of effect size in analysis of variance with three or more comparisons (small, medium and large effect sizes: 0.1, 0.25 or 0.40, respectively) and Cohen's  $d$  was reported for pairwise comparisons (small, medium and large effect sizes: 0.20, 0.50 and 0.80, respectively) (10). Post-hoc power analyses were also performed to estimate the probability of type II error when failing to reject the null hypothesis and to compute the sample size required to achieve a power of 0.80.

## RESULTS

As shown in table 7.III, the height and body mass were significantly larger in men than in both W-OC and W+OC, while percent body fat was significantly lower. Absolute maximal workload (W) and  $\text{VO}_2\text{max}$  ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ) were also significantly higher in men than in women. When corrected for body mass, the  $\text{VO}_2\text{max}$  ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) was also significantly  $\sim 28\%$  higher in men than women. As generally reported (25), the sex difference in  $\text{VO}_2\text{max}$  was smaller  $\sim 10\%$  but remained significant when corrected for FFM ( $p = 0.025$ ). No significant difference was found for any variable between W-OC and W+OC.

Oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ), which was stable over the exercise period in the three groups and in the four experimental situations, and urea excretion, were not different in any group and no difference was observed following either the high-CHO diet or glucose ingestion during exercise (Table 7.IV). The respiratory exchange ratio (RER) was significantly lower ( $p = 0.037$ ,  $f = 0.477$ ) in women than in men in the control situation (water ingestion following the mixed diet) and, there were significant main effects for diet ( $p < 0.001$ ,  $f = 1.228$ ) and glucose ingestion ( $p < 0.001$ ,  $f = 1.482$ ), as RER increased in all groups both following the high-CHO diet and when glucose was ingested during exercise (Table 7.IV). Furthermore, following both diets, the increase in RER with glucose ingestion was larger in women than in men (ingestion  $\times$  group

interaction,  $p = 0.034$ ,  $f = 0.358$ ).

When corrected for FFM, no significant difference in protein oxidation was observed in any group and was not modified by either the high-CHO diet or glucose ingestion during exercise. The %En from protein oxidation was not significantly different between the three groups in the control situation and was not modified in any of the three experimental situations (2.5-4.0 %En, figure 7.4). As shown in figure 7.5, the oxidation rate of CHO was significantly higher in men than in women (main effect,  $p = 0.049$ ,  $f = 0.532$ ). The high-CHO diet increased the oxidation rate of CHO (main effect,  $p = 0.001$ ,  $f = 0.963$ ) without any sex difference. Glucose ingestion during exercise also increased the oxidation rate of CHO (main effect,  $p < 0.001$ ,  $f = 1.254$ ) but the increase was larger in women than in men (group  $\times$  ingestion interaction,  $p = 0.033$ ,  $f = 0.330$ ) (Figure 7.5). Changes in the oxidation rate of fat were the mirror image of that of total CHO (data not shown).

The isotopic enrichment of expired CO<sub>2</sub> immediately before ingestion of the first dose of <sup>13</sup>C-glucose, was slightly but significantly higher following the high-CHO than the mixed diet ( $-22.1 \pm 0.8$  vs.  $-24.4 \pm 1.1$ ‰  $\delta^{13}\text{C}$  PDB, pooled data,  $n = 18$ ) but was not significantly different between the three groups (Figure 7.6). This value increased markedly following ingestion of <sup>13</sup>C-labelled glucose during exercise (main effects of time and ingestion). No significant difference was observed between the three groups for the response of <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C in expired CO<sub>2</sub> during the exercise period, and the values were not significantly different following the high-CHO and the mixed diet.

The oxidation rate of exogenous glucose over the last 80 min of exercise was not significantly different in any group and was not modified by either the high-CHO diet or glucose ingestion during exercise (Figure 7.5). Over the last 80 min of exercise the cumulative amounts of exogenous glucose oxidized following the mixed and high-CHO diet were, respectively, 64.0 and 63.5 g in men ( $\sim 47\%$  of the amount ingested) and 45.1



		Men	W-OC	W+OC	
Age	years	25.3 ± 1.3	24.7 ± 0.8	24.6 ± 1.2	
Height	cm	177.0 ± 3.6*	162.3 ± 1.6	162.8 ± 3.2	
Body mass	kg	69.3 ± 1.4*	57.8 ± 2.2	55.6 ± 3.5	
Body fat	%	8.2 ± 1.5*	21.8 ± 1.7	19.6 ± 1.0	
Fat-free mass (FFM)	kg	63.9 ± 1.6*	45.0 ± 1.0	44.0 ± 1.7	
VO <sub>2</sub> max	L·min <sup>-1</sup>	4.28 ± 0.12*	2.84 ± 0.18	2.63 ± 0.18	
	mL·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	61.8 ± 1.6*	49.2 ± 2.4	47.6 ± 1.9	
	mL·kgFFM <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	67.0 ± 0.9*	62.3 ± 2.5	59.5 ± 1.9	
Maximal workload	W	282.2 ± 7.6*	196.1 ± 11.6	178.9 ± 12.2	
Plasma glucose					
	Fasting	mmol·L <sup>-1</sup>	4.97 ± 0.12	5.01 ± 0.25	5.18 ± 0.13
	2h after of 75g glucose	mmol·L <sup>-1</sup>	4.85 ± 0.08*	6.17 ± 0.33	6.40 ± 0.34

Table 7.III: Subjects characteristics (mean ± SEM, n = 6); \*significantly different than W-OC and W+OC ( $p < 0.05$ ).

		Diet	Ingestion	Men	W-OC	W+OC
VO <sub>2</sub> (mL·kgFFM <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	Mixed		Water	36.68 ± 0.63	35.74 ± 0.73	37.07 ± 1.15
			Glucose	36.88 ± 0.51	36.04 ± 1.09	36.37 ± 1.12
	High-CHO		Water	36.78 ± 0.72	35.46 ± 0.81	35.22 ± 1.93
			Glucose	37.66 ± 0.58	35.82 ± 1.28	34.71 ± 1.43
RER	Mixed		Water	0.889 ± 0.007 <sup>†</sup>	0.872 ± 0.012	0.858 ± 0.009
			Glucose*	0.908 ± 0.008	0.899 ± 0.016 <sup>‡</sup>	0.898 ± 0.007 <sup>‡</sup>
	High-CHO*		Water	0.913 ± 0.007	0.899 ± 0.009	0.888 ± 0.012
			Glucose*	0.919 ± 0.011	0.925 ± 0.012 <sup>‡</sup>	0.923 ± 0.010 <sup>‡</sup>
Urea (mg·kgFFM <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	Mixed		Water	0.568 ± 0.053	0.628 ± 0.148	0.679 ± 0.104
			Glucose	0.540 ± 0.077	0.412 ± 0.048	0.585 ± 0.102
	High-CHO		Water	0.462 ± 0.088	0.509 ± 0.048	0.473 ± 0.054
			Glucose	0.585 ± 0.153	0.477 ± 0.039	0.422 ± 0.042

Table 7.IV: Respiratory gas exchanges and urea excretion over the exercise period (mean ± SEM); significantly main effects of diet or glucose ingestion (\*), different than W-OC and W+OC (main effect of group, <sup>†</sup>) and group × ingestion interaction (<sup>‡</sup>).

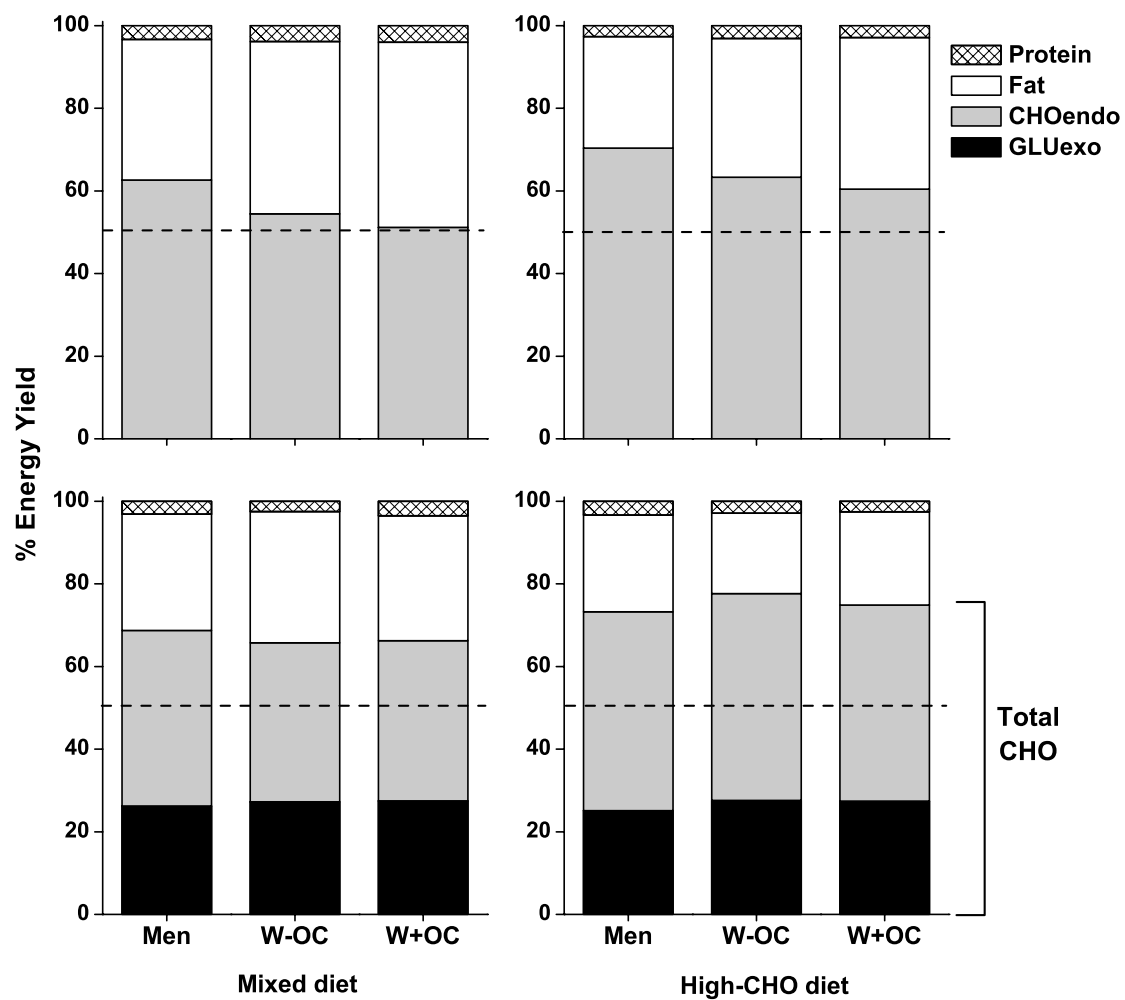


Figure 7.4: Average contribution of protein, fat, endogenous CHO (CHOendo) and exogenous glucose oxidation (GLUexo) to the energy yield over the last 80 min of exercise. Left panels represent situations where the mixed diet was followed and right panels the high-CHO diet. Top panels represent situations where water was ingested and bottom panels with glucose ingestion during exercise. Dashed line at 50% is provided as a visual aid. See text for statistical comparisons.

and 46.0 g in women (not significantly different in W-OC and W+OC;  $\sim 43\%$  of the amount ingested), contributing between 24.9 and 27.4% to the energy yield (Figure 7.4). The high-CHO diet significantly increased endogenous CHO oxidation (main effect,  $p < 0.001$ ,  $f = 1.147$ ). Glucose ingestion during exercise significantly reduced endogenous glucose oxidation in the three groups (main effect,  $p < 0.001$ ,  $f = 2.463$ ; Figure 7.5), but the reduction observed when glucose was ingested was larger in men than in women (ingestion  $\times$  group interaction,  $p = 0.024$ ,  $f = 0.203$ ). In the control situation, the %En from fat and CHO oxidation were not significantly different in W-OC and W+OC but these values were significantly different for both groups of women (pooled data) than in men (%En from fat:  $p = 0.037$ ,  $d = 1.412$ ; %En from CHO:  $p = 0.018$ ,  $d = 1.624$ ) (Figure 7.4). Both the high-CHO diet and glucose ingestion during exercise significantly decreased and increased, respectively, the %En from fat ( $p < 0.001$ ,  $f = 1.201$ ;  $p < 0.001$ ,  $f = 1.360$ , respectively for the main effect of diet and ingestion) and CHO oxidation ( $p < 0.001$ ,  $f = 1.250$ ;  $p < 0.001$ ,  $f = 1.456$ , respectively) in all groups. These changes in the %En from fat and CHO oxidation were significantly larger in women than in men (ingestion  $\times$  group interactions,  $p = 0.008$  and  $f = 0.42$ ;  $p = 0.028$  and  $f = 0.37$ , respectively, for the %En from fat and CHO oxidation). The high-CHO diet significantly increased the %En from total and endogenous CHO oxidation in all groups (main effects,  $p$ -values  $< 0.001$ ,  $f$ -values  $\sim 1.27$ ). The %En from endogenous CHO oxidation significantly decreased in all groups when glucose was ingested during exercise (main effect,  $p < 0.001$ ,  $f = 2.55$ ), and this decrease was larger in men than in women (ingestion  $\times$  group interaction,  $p = 0.046$ ,  $f = 0.22$ ). Finally, no difference in the %En from exogenous glucose oxidation was observed between the three groups ( $p = 0.592$ ,  $f = 0.27$ ) or between the two diets ( $p = 0.793$ ,  $f = 0.07$ ).

Table 7.V shows the average plasma glucose, free fatty acid and insulin concentration over the last hour of exercise. Plasma glucose concentration was significantly

higher when glucose was ingested during exercise in all groups (main effect,  $p = 0.001$ ,  $f = 1.02$ ). In response to exercise, plasma free fatty acid concentration was significantly higher in women than in men (main effect,  $p = 0.041$ ,  $f = 0.73$ ) and was significantly reduced following the high-CHO diet (main effect,  $p = 0.001$ ,  $f = 0.95$ ) and with glucose ingestion (main effect,  $p < 0.001$ ,  $f = 1.79$ ) in the three groups. Plasma free fatty acid concentration was significantly higher in women than in men when glucose was ingested during exercise (group  $\times$  ingestion interaction,  $p = 0.042$ ,  $f = 0.30$ ). The significant difference in plasma free fatty acid concentration observed between the mixed and high-CHO diet when water was ingested disappeared when glucose was ingested during exercise (diet  $\times$  ingestion interaction,  $p = 0.019$ ,  $f = 0.59$ ). Plasma insulin concentration was not significantly different in men and women during exercise in the control situation, and was not significantly modified by the high-CHO diet with water ingestion. In contrast, insulin concentration was significantly higher when glucose was ingested during exercise following both diets (main effect,  $p < 0.001$ ,  $f = 3.03$ ).

## DISCUSSION

In the present experiment, the difference in the %En from CHO oxidation in the control situation between men and women (62 vs. 53 %En) was similar to the average value compiled from 25 studies reviewed by Tarnopolsky (32) (69 vs. 59 %En, at an average of 57%  $VO_2$ max) or reported by Venables et al. (36) (63 vs. 54 %En, at 56%  $VO_2$ max). Several mechanisms could explain this sex difference in fuel selection during exercise. As reviewed by Kiens et al. (21), higher intramyocellular lipid (IMCL) content, and higher mRNA and protein levels of muscle lipoprotein lipase and of several lipid-binding proteins have been reported in women than in men. This has, however, not been consistently shown to translate to higher IMCL utilization in women (14, 21). Burke et al. (4) and Loucks (23) have also shown that the amount of CHO in the diet is lower in women than in men. This could partly explain the higher reliance on fat

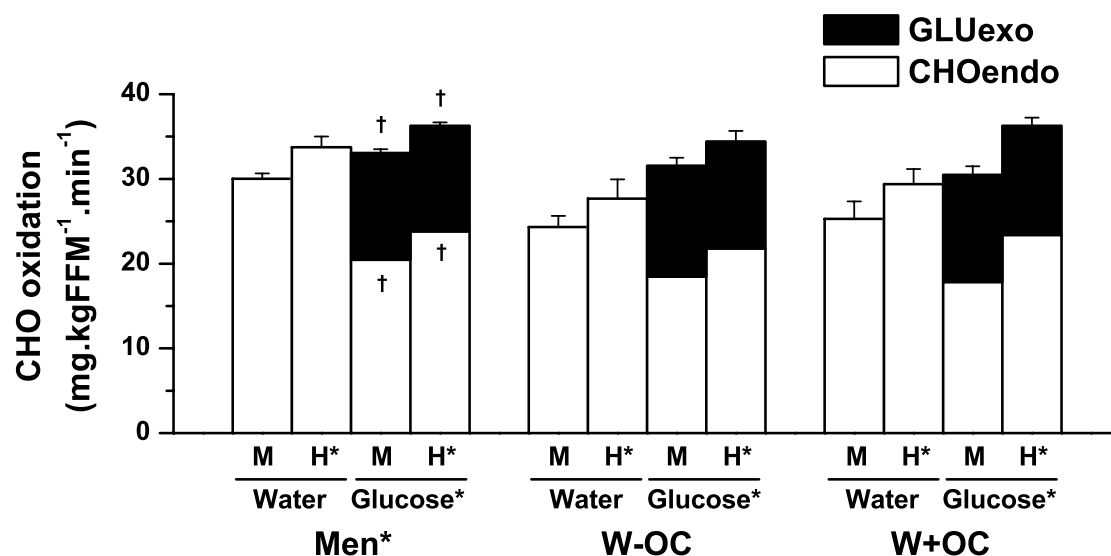


Figure 7.5: Endogenous CHO (CHOendo) and exogenous glucose (GLUexo) oxidation rates over the last 80 min of exercise in the four situations: mixed diet (M) and high-CHO diet (H) with water or glucose ingestion during exercise. Data are presented as means with standard errors. \*Significant main effects on CHOendo and total CHO oxidation.

	Diet	Ingestion	Men	W-OC	W+OC
Glucose (mmol·L <sup>-1</sup> )	Mixed	Water	4.37 ± 0.18	4.12 ± 0.17	4.02 ± 0.21
		Glucose*	4.74 ± 0.26	4.26 ± 0.34	4.38 ± 0.20
	High-CHO	Water	4.02 ± 0.17	4.11 ± 0.16	3.93 ± 0.19
		Glucose*	4.44 ± 0.26	4.64 ± 0.26	4.43 ± 0.24
FFA (mEq·L <sup>-1</sup> )	Mixed	Water	0.271 ± 0.075 <sup>†</sup>	0.630 ± 0.123	0.535 ± 0.144
		Glucose*	0.119 ± 0.022 <sup>†</sup>	0.147 ± 0.026 <sup>‡</sup>	0.159 ± 0.026 <sup>‡</sup>
	High-CHO*	Water	0.246 ± 0.095 <sup>†</sup>	0.344 ± 0.105	0.356 ± 0.134
		Glucose*	0.097 ± 0.021 <sup>†</sup>	0.110 ± 0.027 <sup>‡</sup>	0.079 ± 0.021 <sup>‡</sup>
Insulin (pmol·L <sup>-1</sup> )	Mixed	Water	49.6 ± 11.1	35.8 ± 4.6	32.6 ± 5.3
		Glucose*	107.2 ± 19.5	108.0 ± 22.1	76.2 ± 10.5
	High-CHO	Water	49.7 ± 10.4	51.8 ± 14.0	37.1 ± 7.0
		Glucose*	98.2 ± 11.9	115.4 ± 16.6	106.2 ± 13.3

Table 7.V: Average plasma glucose, FFA and insulin concentrations over the last hour of exercise (mean ± SEM); significantly main effects of diet or glucose ingestion (\*), different than W-OC and W+OC (main effect of group, <sup>†</sup>) and group × ingestion interaction (<sup>‡</sup>).

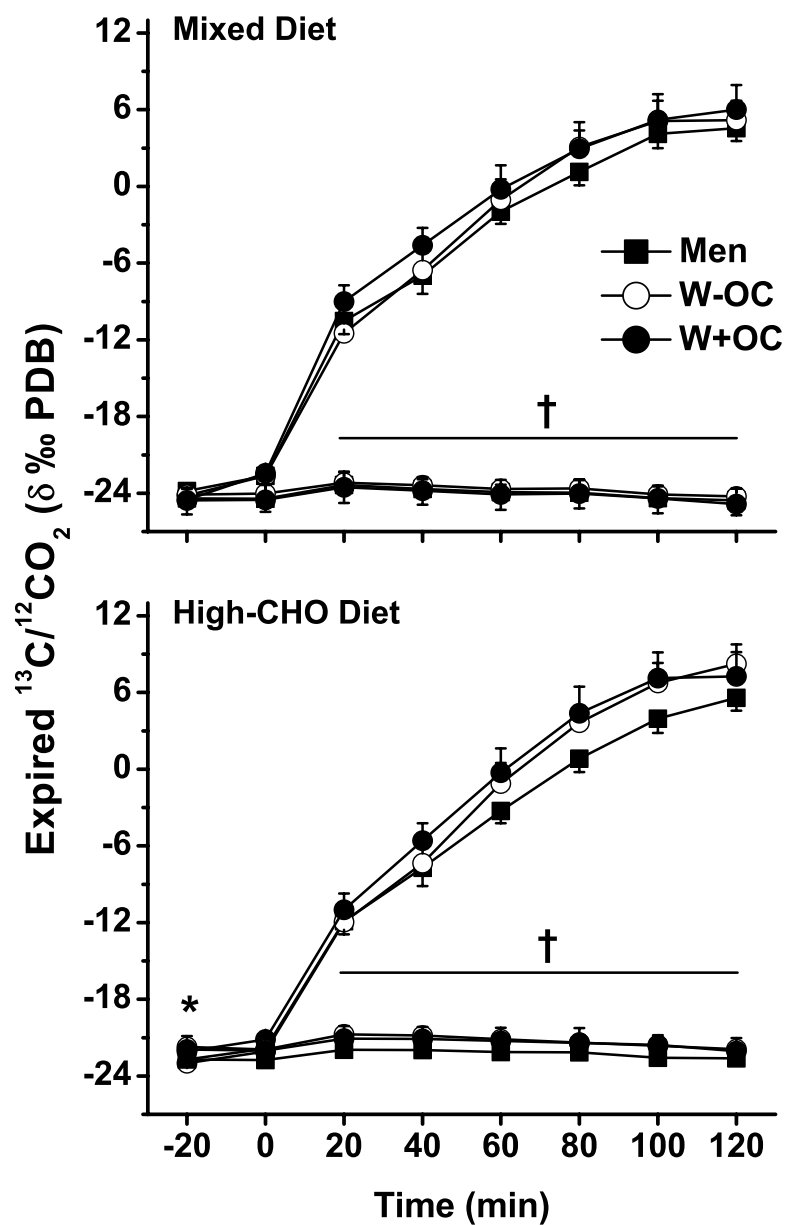


Figure 7.6: Isotopic enrichment of expired  $\text{CO}_2$  for the mixed (top) and high-CHO (bottom panel) diets when water or glucose was ingested during exercise. Exercise started at min 0 for 120 min. Data are means with standard errors. \*Significantly higher than following the mixed diet; † than pre-ingestion.

oxidation generally observed in women. However, in the present experiment, with an amount of CHO in the mixed diet (control situation) corresponding to the recommendation by Burke et al. (4) (5-7 g of CHO·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) in both men and women (6.4 and 5.7 g of CHO·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, respectively), the sex difference in fuel selection during prolonged exercise remained. This provides experimental support to the hypothesis that the sex difference in fuel selection is due in part to the effect of estrogens. It is well established that estrogens favor fat utilization and reduce muscle glycogenolysis during exercise (2, 3, 11, 32). In this respect, Suh et al. (31) have suggested that synthetic estrogens, as contained in OC, could have a larger effect than naturally occurring estrogens on fuel selection during exercise. However, the few studies in which fuel selection was described in women regularly taking triphasic OC did not report any difference with W-OC (8, 18, 31) (see also Burrows et al. (5) for review). In the present experiment, the %En from CHO oxidation was slightly lower in W+OC than W-OC (51 and 54 %En), but this difference did not reach statistical significance (F-ratio = 3.305,  $p = 0.215$ ,  $df = 10$ ) and the effect size was small ( $d = 0.398$ ). A post-hoc analysis showed that this comparison was underpowered (power = 0.096) but that the number of subjects required to rule out a type II error would be difficult to achieve in this type of experiment ( $\alpha = 0.05$ , power = 0.8,  $n = 202$ ).

### **Effect of the high-CHO diet**

In men, CHO oxidation during prolonged exercise increases with the amount of CHO in the diet (see e.g., (30), for review). In line with this observation, in the present experiment in men, CHO oxidation significantly increased when the CHO content in the diet increased from 55 to 80% of the energy intake (main effect, figure 7.5; e.g. from 30.0 to 33.7 mg·kgFFM<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) when no glucose was ingested. In women, the effect of a pre-exercise high-CHO diet on fuel selection during prolonged exercise has been

described in only two studies (33, 37). In the study by Walker et al. (37), no comparison was made with men, but a significant increase in CHO oxidation (from 51.6 to 59.7 mg·kgFFM<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) was also observed during ~110-min time-trials at ~80% VO<sub>2</sub>max, following a high-CHO diet. In the study by Tarnopolsky et al. (33), the %En from CHO oxidation, in women, increased from 69 to 75% during a 60-min exercise at 75% VO<sub>2</sub>max following four days of a high-CHO diet. In contrast, this diet did not modify the %En from CHO oxidation in men (84 and 83%, respectively, following the diet low and high in CHO). Based on these observations we expected that in the present experiment the effect of the high-CHO diet on fuel selection during exercise could be higher in women than in men, but the results observed do not support this hypothesis. Indeed, the effect of the high-CHO diet on the increase in %En from CHO oxidation was not significantly different (main effect) in men and in women both when water (from 62 to 70 %En in men and 53 to 62 %En in women [pooled data]) and glucose were ingested during exercise (from 68 to 73 %En in men and 65 to 75 %En in women [pooled data]). The high-CHO diet also resulted in similar increases in %En from CHO oxidation in W-OC and W+OC, with water and glucose ingestion. Taken together, these observations indicate that when compared to fuel selection following a mixed diet, the increase in %En from CHO oxidation following a high-CHO diet is similar in men and W-OC and W+OC, both when water or glucose are ingested during exercise.

### **Effect of glucose ingestion during exercise**

Ingestion of CHO during exercise also increases CHO oxidation in men (see (9) for review) and in W-OC subjects (1, 6, 16, 28, 38, 39). A direct comparison of CHO ingestion during exercise on the %En from total CHO oxidation between men and women was only made by Harger-Dimitrovich et al. (16), Riddell et al. (28) and Wallis et al. (38). In the study by Riddell et al. (28), no sex difference was observed for the increase in %En



from CHO oxidation when glucose was ingested during exercise (73 to 79 %En and 70 to 75 %En, in men and women respectively). In contrast, this increase was larger in men than in women in the study by Harger-Dimitrovich et al. (16) (46 to 69 %En and 55 to 70 %En, respectively), but smaller in the study by Wallis et al. (38) (50 to 60 %En and 40 to 54 %En, in men and women respectively). In the present experiment, the increase in %En from CHO oxidation when glucose was ingested during exercise was also higher in women (both in W-OC and W+OC) than in men CHO (group  $\times$  ingestion interaction). These differences between results from Harger-Dimitrovich et al. (16) and Riddell et al. (28) on one hand, and those from Wallis et al. (38) and the present experiment on the other hand, may be due to differences in the amount of CHO ingested. When corrected for FFM, in the study by Wallis et al. (38) (21.5 and 28.0 mg $\cdot$ kgFFM<sup>-1</sup> $\cdot$ min<sup>-1</sup> in men and women, respectively), as well as in the current study (18.0 and 21.1 mg $\cdot$ kgFFM<sup>-1</sup> $\cdot$ min<sup>-1</sup> in men and women, respectively), the amount of CHO ingested was about 17-30% larger in women than in men. The ingestion rates were relatively similar or equal in the study by Riddell et al. (28) (14.5 and 15.5 mg $\cdot$ kgFFM<sup>-1</sup> $\cdot$ min<sup>-1</sup>, in men and women, respectively) and Harger-Dimitrovich et al. (10.0 mg $\cdot$ kgFFM<sup>-1</sup> $\cdot$ min<sup>-1</sup> for both sexes).

### **Exogenous CHO oxidation**

A large number of studies have described exogenous glucose oxidation during exercise in men (see e.g. (19) for review), but a comparison between men and women was only made by M'Kaouar et al. (24), Riddell et al. (28) and Wallis et al. (38). In these three studies, when compared to the value observed in men (11-24 %En), the %En from exogenous glucose oxidation was consistently higher in women (14-26 %En). Although this sex difference did not reach statistical significance, the effect size computed from results reported by Wallis et al. (38) and Riddell et al. (28), is moderate to large (Cohen's  $d = 0.76$  and  $0.94$ , respectively). Results from the present experiment are in line with

these observations. The %En from exogenous glucose oxidation was also slightly but not significantly higher in women (pooled) than in men with small to large effect size, both following the mixed (27 vs. 26 %En;  $d = 0.34$ ) and high-CHO diet (27 vs. 25 %En;  $d = 0.80$ ). Based on data from Riddell et al. (28), Wallis et al. (38), M'Kaouar et al. (24) and the present experiment, post-hoc analyses revealed that none of these studies had sufficient statistical power to firmly conclude that exogenous glucose oxidation during exercise is not different in men and women. The number of subjects required to rule out a type II error, again, largely exceeds the actual sample size in this type of study ( $\sim 50$ -300 vs. 6-8 subjects). It should be recognized, as already discussed for total CHO oxidation, that the consistently higher %En from exogenous glucose oxidation observed in women than in men [15 vs. 11% in Riddell et al. (28); 26 vs. 24% in M'Kaouar et al. (24); 22 vs. 18% in Wallis et al. (38); and 27 vs. 26% in the present study] could be due to the higher dose ingested when expressed in  $\text{mg}\cdot\text{kgFFM}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Finally, all the studies reporting exogenous glucose oxidation during exercise in women have been conducted in W-OC. Estrogens, particularly synthetic estrogens in OC (31) have been shown to decrease the rate of plasma glucose appearance and disappearance during exercise (7, 13, 31). Thus, it could have been suspected that the uptake and oxidation rate of exogenous glucose would be lower in W+OC. Results from the present experiment do not confirm this hypothesis and suggest that triphasic OC have only a limited effect, if any, on the metabolic fate of exogenous glucose during exercise.

### **Endogenous CHO oxidation**

In men, when CHO are ingested during exercise, the increase in total CHO oxidation (see above), is entirely due to the oxidation of exogenous CHO, which reduces endogenous CHO oxidation (19). In the study by Riddell et al. (28), when glucose was ingested during exercise, there was a trend for a greater reduction in endogenous CHO oxidation

in women than in men (-10 vs. -4 %En;  $p = 0.05$ ). This trend for a sex difference in endogenous CHO oxidation was not confirmed in the study by Wallis et al. (38) (-8 %En in both men and women) and cannot be ascertained from the study by M'Kaouar et al. (24) in which no situation with water ingestion was included. Results from the present experiment show that, as expected, glucose ingestion significantly reduced the %En from endogenous CHO oxidation. In addition, a significant group  $\times$  ingestion interaction was present, and post-hoc comparisons indicated that the effect of glucose ingestion on the %En from endogenous CHO oxidation was larger in men than in women, following both diets. As a result, the significant difference in %En from endogenous CHO oxidation observed between men and women when water was ingested (62 %En in men vs. 54 and 51 %En in W-OC and W+OC following the mixed diet; 70 %En in men vs. 63 and 60 %En in W-OC and W+OC following the high-CHO diet), disappeared when glucose was ingested during exercise (38-42 and 47-50 %En, following the mixed and high-CHO diet, respectively).

Taken together, these observations indicate that when compared to fuel selection when water is ingested during exercise, the decrease in %En from endogenous CHO oxidation when glucose is ingested is lower in W-OC and W+OC than in men, both following the mixed and high-CHO diet.

### **High-CHO diet combined with glucose ingestion**

The combined effects of a high-CHO diet and of CHO ingestion during exercise on fuel selection have only been described by Widrick et al. (40), in men (~120 min of cycling at 75%  $VO_2$ max), and by Andrews et al. (1), in women (~135 min of cycling at 69%  $VO_2$ max). In these studies, as observed in the present study, when compared to the control situation, the %En from CHO oxidation was markedly and significantly increased when the two procedures of CHO supplementation were combined: from 62

to 84 %En (40) and from 59 to 71 %En (1). However, in the study by Widrick et al. (40) this effect was entirely due to the high-CHO diet: no further increase in the %En from CHO oxidation was observed when CHO ingestion was combined to the high-CHO diet. In the study by Andrews et al. (1), although the %En from CHO oxidation, when both the high-CHO diet and glucose ingestion were combined, was higher than when glucose was ingested following the mixed diet (67 and 71 %En), this did not reach statistical significance. These results could suggest that the %En from CHO oxidation is more sensitive to changes in the diet in men and to CHO ingestion during exercise in women.

In the present study, as discussed above, when compared to the control situation, both the high-CHO diet and glucose ingestion during exercise separately increased the %En from CHO oxidation (main effects). A further significant increase was observed when these two procedures were combined without any difference between the three groups (main effect of trial without interaction). Differences between results from studies by Widrick et al. (40) and Andrews et al. (1), and the present experiment could be due to differences in the diet and the rate of CHO ingestion. In the study by Widrick et al. (40), the comparison was made between a low- and a high-CHO diet and the amount of glucose ingested during exercise was low ( $12.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). This could explain that the effect of CHO supplementation on fuel selection was entirely due to the high-CHO diet with no additional effect of glucose ingestion. In contrast, in the study by Andrews et al. (1) as well as in the present study, the comparison was made between a mixed and high-CHO diet. However, the glucose ingestion rate was much larger in the study by Andrews et al. (1) than in the present experiment ( $25.0$  and  $16.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , respectively). This could explain that in the present experiment, but not in that from Andrews et al. (1), a cumulative effect of the two modes of CHO supplementation was observed.

**Summary**

In the present experiment, following a mixed diet with water ingestion during exercise, the %En from CHO oxidation was higher in men than in both W-OC and W+OC. Supplementation with CHO, either through a pre-exercise high-CHO diet or glucose ingestion during exercise, increased the %En from CHO in both men and women and the sex difference observed in the control situation disappeared. However, the increase in the %En from total CHO oxidation observed when glucose was ingested during exercise and when combined with a high-CHO diet was larger in women than in men. This was not due to a higher %En from exogenous glucose oxidation in women, for which no sex difference was observed, but was due to a smaller decrease in endogenous glucose oxidation. Finally, no difference in fuel selection was observed between the two groups of women, except for a slightly but not significantly lower reliance on CHO oxidation in W+OC than W-OC in the control situation.

**REFERENCES**

1. Andrews, J., D. Sedlock, M.G. Flynn, J. Navalta, and H. Ji. Carbohydrate loading and supplementation in endurance-trained women runners. *J Appl Physiol.* 95:584-590, 2003.
2. Ashley, C.D., M.L. Kramer, and P. Bishop. Estrogen and substrate metabolism: a review of contradictory research. *Sports Med.* 29:221-227, 2000.
3. Bunt, J.C. Metabolic actions of estradiol: significance for acute and chronic exercise responses. *Med Sci Sports Exerc.* 22:286-290, 1990.
4. Burke, L.M., G. Cox, N. Culmings, and B. Desbrow. Guidelines for daily carbohydrate intake: do athletes achieve them? *Sports Med.* 31:267-299, 2001.
5. Burrows, M., and C.E. Peters. The influence of oral contraceptives on athletic performance in female athletes. *Sports Med.* 37:557-574, 2007.
6. Campbell, S.E., D.J. Angus, and M.A. Febbraio. Glucose kinetics and exercise performance during phases of the menstrual cycle: effect of glucose ingestion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 281:E817-825, 2001.
7. Carter, S.L., S. McKenzie, M. Mourtzakis, D.J. Mahoney, and M.A. Tarnopolsky. Short-term 17beta-estradiol decreases glucose R(a) but not whole body metabolism during endurance exercise. *J Appl Physiol.* 90:139-146, 2001.
8. Casazza, G.A., K.A. Jacobs, S.-H. Suh, B.F. Miller, M.A. Horning, and G.A. Brooks. Menstrual cycle phase and oral contraceptive effects on triglyceride mobilization during exercise. *J Appl Physiol.* 97:302-309, 2004.
9. Coggan, A.R., and E.F. Coyle. Carbohydrate ingestion during prolonged exercise: effects on metabolism and performance. *Exerc Sport Sci Rev.* 19:1-40, 1991.

10. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates, 1988.
11. D'Eon, T., and B. Braun. The roles of estrogen and progesterone in regulating carbohydrate and fat utilization at rest and during exercise. *J Womens Health Gend Based Med*. 11:225-237, 2002.
12. D'Eon, T.M., C. Sharoff, S.R. Chipkin, D. Grow, B.C. Ruby, and B. Braun. Regulation of exercise carbohydrate metabolism by estrogen and progesterone in women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 283:E1046-1055, 2002.
13. Devries, M.C., M.J. Hamadeh, T.E. Graham, and M.A. Tarnopolsky. 17beta-estradiol supplementation decreases glucose rate of appearance and disappearance with no effect on glycogen utilization during moderate intensity exercise in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 90:6218-6225, 2005.
14. Devries, M.C., S.A. Lowther, A.W. Glover, M.J. Hamadeh, and M.A. Tarnopolsky. IMCL area density, but not IMCL utilization, is higher in women during moderate-intensity endurance exercise, compared with men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 293:R2336-2342, 2007.
15. Hamadeh, M.J., M.C. Devries, and M.A. Tarnopolsky. Estrogen supplementation reduces whole body leucine and carbohydrate oxidation and increases lipid oxidation in men during endurance exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 90:3592-3599, 2005.
16. Harger-Domitrovich, S.G., A.E. McClaghry, S.E. Gaskill, and B.C. Ruby. Exogenous Carbohydrate Spares Muscle Glycogen in Men and Women during 10 h of Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 39:2171-2179, 2007.
17. Hilgers, T., and A. Bailey. *Natural family planning*. II. Basal body temperature and estimated time of ovulation. *Obstet Gynecol*. 55:333-339, 1980.

18. Jacobs, K.A., G.A. Casazza, S.-H. Suh, M.A. Horning, and G.A. Brooks. Fatty acid reesterification but not oxidation is increased by oral contraceptive use in women. *J Appl Physiol.* 98:1720-1731, 2005.
19. Jeukendrup, A.E. Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition.* 20:669-677, 2004.
20. Jeukendrup, A.E., and G.A. Wallis. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med.* 26 Suppl 1:S28-37, 2005.
21. Kiens, B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev.* 86:205-243, 2006.
22. Livesey, G., and M. Elia. Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am J Clin Nutr.* 47:608-628, 1988.
23. Loucks, A.B. Low energy availability in the marathon and other endurance sports. *Sports Med.* 37:348-352, 2007.
24. M'Kaouar, H., F. Peronnet, D. Massicotte, and C. Lavoie. Gender difference in the metabolic response to prolonged exercise with [<sup>13</sup>C]glucose ingestion. *Eur J Appl Physiol.* 92:462-469, 2004.
25. Mitchell, J.H., C. Tate, P. Raven, F. Cobb, W. Kraus, R. Moreadith, M. O'Toole, B. Saltin, and N. Wenger. Acute response and chronic adaptation to exercise in women. *Med Sci Sports Exerc.* 24:S258-265, 1992.



26. Neuffer, P.D., D.L. Costill, W.J. Fink, J.P. Kirwan, R.A. Fielding, and M.G. Flynn. Effects of exercise and carbohydrate composition on gastric emptying. *Med Sci Sports Exerc.* 18:658-662, 1986.
27. Pallikarakis, N., N. Sphiris, and P. Lefebvre. Influence of the bicarbonate pool and on the occurrence of  $^{13}\text{CO}_2$  in exhaled air. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 63:179-183, 1991.
28. Riddell, M.C., S. Partington, N. Stupka, D. Armstrong, C.D. Rennie, and M.A. Tarnopolsky. Substrate utilization during exercise performed with and without glucose ingestion in female and male endurance trained athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 13:407-421, 2003.
29. Ruzzin, J., F. Peronnet, J. Tremblay, D. Massicotte, and C. Lavoie. Breath [ $^{13}\text{CO}_2$ ] recovery from an oral glucose load during exercise: comparison between [U- $^{13}\text{C}$ ] and [1,2- $^{13}\text{C}$ ]glucose. *J Appl Physiol.* 95:477-482, 2003.
30. Spriet, L.L., and S.J. Peters. Influence of diet on the metabolic responses to exercise. *Proc Nutr Soc.* 57:25-33, 1998.
31. Suh, S.-H., G.A. Casazza, M.A. Horning, B.F. Miller, and G.A. Brooks. Effects of oral contraceptives on glucose flux and substrate oxidation rates during rest and exercise. *J Appl Physiol.* 94:285-294, 2003.
32. Tarnopolsky, M.A. Sex differences in exercise metabolism and the role of 17-beta estradiol. *Med Sci Sports Exerc.* 40:648-654, 2008.
33. Tarnopolsky, M.A., S.A. Atkinson, S.M. Phillips, and J.D. MacDougall. Carbohydrate loading and metabolism during exercise in men and women. *J Appl Physiol.* 78:1360-1368, 1995.

34. Tarnopolsky, M.A., C. Zawada, L. Richmond, S.L. Carter, J. Shearer, T.E. Graham, and S.M. Phillips. Gender differences in carbohydrate loading are related to energy intake. *J Appl Physiol.* 91:225-230, 2001.
35. Trimmer, J.K., G.A. Casazza, M.A. Horning, and G.A. Brooks. Autoregulation of glucose production in men with a glycerol load during rest and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 280:E657-668, 2001.
36. Venables, M.C., J. Achten, and A.E. Jeukendrup. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol.* 98:160-167, 2005.
37. Walker, J., G.J.F. Heigenhauser, E. Hultman, and L.L. Spriet. Dietary carbohydrate, muscle glycogen content, and endurance performance in well-trained women. *J Appl Physiol.* 88:2151-2158, 2000.
38. Wallis, G.A., R. Dawson, J. Achten, J. Webber, and A.E. Jeukendrup. Metabolic response to carbohydrate ingestion during exercise in males and females. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 290:E708-715, 2006.
39. Wallis, G.A., S.E. Yeo, A.K. Blannin, and A.E. Jeukendrup. Dose-response effects of ingested carbohydrate on exercise metabolism in women. *Med Sci Sports Exerc.* 39:131-138, 2007.
40. Widrick, J.J., D.L. Costill, W.J. Fink, M.S. Hickey, G.K. McConell, and H. Tanaka. Carbohydrate feedings and exercise performance: effect of initial muscle glycogen concentration. *J Appl Physiol.* 74:2998-3005, 1993.

### 7.3 Fuel selection during a 5-hour walk with ingestion of $^{13}\text{C}$ -starch

<sup>1</sup>Tremblay J, <sup>1</sup>Péronnet F, <sup>2</sup>Lavoie C, <sup>3</sup>Massicotte D

<sup>1</sup>Département de kinésiologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>2</sup>Département des sciences de l'activité physique, UQTR, Trois-Rivières, QC, Canada

<sup>3</sup>Département de kinanthropologie, UQÀM, Montréal, QC, Canada

Running title: Fuel selection during prolonged walking

Address for correspondence:

Jonathan Tremblay

Département de kinésiologie

Université de Montréal

C.P. 6128, succ. Centre-Ville

Montréal, QC, Canada, H3C 3J7

Tel.: +1 (514) 343-2038

Fax: +1 (514) 343-2181

### GRANTS

Funded by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC).

**ABSTRACT**

Subjects engaged in prolonged exercise at low workload (<40 %VO<sub>2</sub>max) are encouraged to ingest carbohydrate (CHO) along with water before and during exercise but there is currently few data on the contribution of ingested CHO to the energy yield in this situation. In this study, 7 healthy young men (25.6±1.6 yo; 77.7±1.9 kg; mean±SEM) ingested a pre-exercise meal (~800 kcal; 50% CHO) ~2h before a 5-h treadmill walk (5.1 km/h, 1.05±0.04 L/min) with 5-min breaks every 30 min during which they ingested 30 g of CHO (total of 354 g; along with water ad libitum and cheese). The CHO were ingested in the form of starch (pasta) intrinsically labelled with <sup>13</sup>C and the contribution of substrate oxidation to the energy yield (%En) was computed using indirect calorimetry corrected for urea excretion combined with <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C measurements in expired CO<sub>2</sub> and plasma glucose. Protein oxidation contributed 8.3±0.6 %En, while fat and carbohydrate (CHO) oxidation provided 35.7±3.9 and 55.9±3.9 %En. Plasma glucose was the main source of CHO (45.0±2.2 %En) with a large contribution from exogenous glucose (39.0±1.7 %En) and much smaller contributions from glucose from the liver (7.3±1.4 %En) and muscle glycogen (7.3±1.4 %En). These results show that, in contrast to what is observed in fasted subjects without CHO ingestion during exercise (Romijn et al., J Appl Physiol 2000 88(5):1707), CHO (including exogenous CHO) supply a very large %En when ingested before and at regular interval during prolonged exercise.

**KEYWORDS**

glucose, carbon isotopes, calorimetry, plasma glucose, muscle glycogen

## INTRODUCTION

Exogenous carbohydrate (CHO) oxidation during exercise has mainly been studied at moderate to high workload ( $\sim 55-90\%$  of the maximal oxygen consumption [ $VO_2\text{max}$ ]) (21-23) typical of endurance events in which CHO ingestion increases performance and is recommended (13, 22, 39). However, in a large number of physical activities the workload is much lower but is sustained for very prolonged periods. These include exercise performed during some military activities (43), farming and industrial work (46), as well as exercises in which people engage during leisure and recreation (6), and as part of a healthy lifestyle, such as walking (28). In these types of activities, the subjects are also encouraged to ingest CHO particularly if the exercise is repeated over several days (5). However, fuel selection at low workload ( $\sim 22-40\% VO_2\text{max}$ ;  $VO_2 <$  about 1.5 L/min) with CHO ingestion has been described in a limited number of studies (1, 2, 4, 35, 38), only two of them have described the metabolic fate of the CHO ingested and the oxidation of endogenous CHO (35, 38), and the respective oxidation of plasma glucose and glucose released from muscle glycogen has only been measured in a recent study from our laboratory over a comparatively short period of exercise (35).

The purpose of this study was, thus, to describe fuel selection during prolonged treadmill walking at low workload with ingestion of glucose under the form of starch intrinsically labelled with  $^{13}\text{C}$  two hours before (100 g of glucose) and during the exercise period (324 g of glucose). The type of CHO utilized and the pattern of ingestion were chosen to mimic food ingestion during this type of exercise (5). Protein, fat and CHO oxidation were computed using urea excretion in urine and indirect respiratory calorimetry, and the oxidation of exogenous glucose, plasma glucose, glucose released from the liver and from muscle glycogen was computed from calorimetry data,  $^{13}\text{CO}_2$  production at the mouth, and  $^{13}\text{C}$  enrichment of plasma glucose (14, 20, 37). Consistent data indicate that during prolonged exercise at low workload, when no CHO are ingested, the

subjects rely heavily on fat oxidation (~60-85% of the energy yield [%En]) (1, 2, 26, 40, 41, 48) and that no muscle glycogen is used (40, 41). In the present experiment, based on observations made at similar workloads (1, 2, 27, 35, 38) we hypothesized that a large percentage of the glucose ingested will be oxidized and that CHO, not fat, will be the major substrate oxidized.

## METHODS

*Subjects.* The experiment was conducted on seven active male subjects (~4-6 hours of exercise per week:  $25.6 \pm 1.6$  years old;  $179.1 \pm 0.9$  cm;  $77.7 \pm 1.9$  kg;  $VO_{2max} = 4.24$  L/min; means  $\pm$  SEM) who gave their informed written consent to participate in this study that was approved by the University of Montreal ethics committee on the use of human subjects in research. All the subjects had a normal glucose tolerance, as shown by plasma glucose concentration following a 12-h fast ( $4.6 \pm 0.1$  mmol/L) as well as 120 min following ingestion of 75 g of glucose in 300 mL of water ( $5.8 \pm 0.4$  mmol/L). None of the subjects were smokers, heavy drinkers (< 3 drinks/week), under medication, or taking recreational drugs.

*Experimental protocol.*  $VO_{2max}$  was determined between seven and 10 days before the experiment on a treadmill (Quinton Q65, Bothell, WA) at 0% slope with an incremental continuous protocol using open circuit spirometry (MOXUS Metabolic Cart, AEI Technologies, Naperville, IL). On the day of the experiment, the subjects walked for 5 hours on the treadmill at 0% slope and 5.1 km/h with 5-min rest periods every 30 min: total walking time = 255 min; distance covered = 21.675 km. The exercise was performed between 9 AM and 3 PM, two hours following a ~800-kcal pre-exercise meal with 100 g of glucose under the form of starch (48% of the energy intake), 25 g of fat and 22 g of protein (29 and 23% of the energy intake). Two days before the experiment, the subjects followed a standardized diet (40 kcal/kg; 55% CHO, 30% fat and 15% pro-

teins) and were fed a pre-packaged meal for the dinner preceding the experiment. The pre-packaged meal did not contain any food with a high  $^{13}\text{C}$  content (e.g. corn, sugar cane), which may modify the background  $^{13}\text{C}$  enrichment of expired  $\text{CO}_2$ . In addition, during the three days preceding the tests, the subjects refrained from exercising and from drinking alcohol. The subjects ingested 30 g of glucose under the form of starch 30 min and immediately before the start of exercise and during every rest period throughout the exercise period. The glucose ingested in the breakfast and during exercise was administered under the form of  $^{13}\text{C}$  enriched pasta (Panzani, Marseille, France). For this purpose, approximately 0.55% of the semolina in the pasta was derived from durum wheat grown in an atmosphere containing 0.1%  $\text{CO}_2$  artificially enriched in  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{CO}_2/\text{CO}_2$ , ~11%; Eurisotop, France; actual  $^{13}\text{C}/\text{C}$  of the grains, 11.1%) (10). The average final  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in the cooked pasta was 26.7‰  $\delta^{13}\text{C}$  versus the PDB Chicago Standard. This high  $^{13}\text{C}$ -enrichment of exogenous glucose provides a strong signal in expired  $\text{CO}_2$ , and allows the neglect of changes in background enrichment of expired  $\text{CO}_2$  observed from rest to exercise (36), which remains very small at low workload (18). The total amount of pasta ingested was 546 g (128 g for breakfast; 38 g, 30 min and immediately before exercise and at each of the nine rest periods) containing 382 g of starch (70%) corresponding to 424 g of glucose (162 g of starch = 180 g of glucose) (85 g for breakfast; 25 g, 30 min and immediately before exercise. and at each of the nine rest periods). The pasta was boiled for 7 minutes in water (100 g pasta per liter with 7 g of table salt per liter) and was administered with 60 g of cheese/100 g of dry pasta. The cheese did not add significant amount of CHO (0.01 g/g of cheese) but provided an additional ~4.6 kcal/g of energy (0.33 and 0.30 g/g of fat and protein, respectively). Water was also provided ad libitum (average intake =  $1.72 \pm 0.25$  L over the exercise period).

*Measures and computations.* Measurements were made at rest before exercise and over the last 5 min preceding each rest periods. Fat and CHO oxidation were computed

from indirect respiratory calorimetry corrected for protein oxidation. For this purpose,  $VO_2$  and carbon dioxide production ( $VCO_2$ ) were measured using open circuit spirometry, and urea production was estimated from its concentration in urine and from urine loss over the five hours of exercise (29) (urea excretion in sweat was neglected because sweat loss was small). For the measurement of  $^{13}C/^{12}C$  in expired  $CO_2$ , 10-mL samples of expired gases were collected in vacutainers (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Finally, 10-mL blood samples were withdrawn through a catheter (Baxter Healthcare Corp., Valencia, CA) inserted into an antecubital vein at the beginning of the experiment, for the measurement of plasma glucose, insulin and free fatty acid concentrations, and  $^{13}C/^{12}C$  in plasma glucose. Blood samples were withdrawn 30 min and immediately before the beginning of exercise, and every 30 min thereafter. Between samplings, the catheter was kept patent by a slow infusion of sterile isotonic saline. Plasma and urine samples were stored at  $-80^\circ C$  until analysis.

Protein oxidation and the associated amount of energy provided were estimated from the amount of urea excreted taking into account that 1 g of urea corresponds to 2.9 g of protein oxidized, and that the energy potential of protein is 4.70 kcal/g (30). Fat and CHO oxidation were then computed from  $VO_2$  and  $VCO_2$ , in L/min, corrected for the volumes of  $O_2$  and  $CO_2$  corresponding to protein oxidation (25):

$$\text{CHO (glucose, g}\cdot\text{min}^{-1}) = 4.58 VCO_2 - 3.23 VO_2 \quad (7.7)$$

$$\text{Fat (g}\cdot\text{min}^{-1}) = 1.70 (VO_2 - VCO_2) \quad (7.8)$$

The amount of energy provided by the oxidation of protein, CHO and fat were computed from their respective energy potential (25).

Plasma glucose  $^{13}C/^{12}C$  was measured as previously described (9). Briefly, plasma glucose was separated by double bed ion exchange chromatography (AG 50WX8 H+



and AG 1X8 chloride, 200400 mesh, Biorad, Mississauga, ON, Canada) after deproteinization with barium hydroxide and zinc sulfate (0.3 N). The eluate was evaporated to dryness (Virtis Research Equipment, New York, NY, USA) and combusted (60 min, 400°C with copper oxide), and the CO<sub>2</sub> was recovered for analysis.

Measurements of <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C in expired CO<sub>2</sub> and in CO<sub>2</sub> from combustion of plasma glucose, and of the glucose ingested in the solution (following evaporation) were performed by mass spectrometry (Prism, VG, Manchester, UK). The isotopic composition of ingested glucose, expired CO<sub>2</sub> and plasma glucose was expressed in ‰ difference by comparison with the PDB Chicago Standard: ‰ δ <sup>13</sup>C PDB = [(Rspl / Rstd) - 1] x 1000, where Rspl and Rstd are the <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C ratio in the sample and standard (1.1237 ‰), respectively.

The oxidation rate of exogenous glucose, in g/min, was computed as follows:

$$\text{Exogenous glucose} = VCO_2 \times \left( \frac{R_{exp} - R_{ref}}{R_{exo} - R_{ref}} \right) / k \quad (7.9)$$

where VCO<sub>2</sub> (not corrected for protein oxidation) is in L/min, R<sub>exp</sub> is the observed isotopic composition of expired CO<sub>2</sub>, R<sub>ref</sub> is the isotopic composition of expired CO<sub>2</sub> at rest before ingestion of the pre-exercise meal, R<sub>exo</sub> is the isotopic composition of the starch ingested, and k = 0.7426 L/g is the volume of CO<sub>2</sub> provided by the complete oxidation of glucose. Based on the isotopic composition of plasma glucose observed (R<sub>glu</sub>), the oxidation rate of plasma glucose (g/min) was also computed (20, 37):

$$\text{Plasma glucose (g/min)} = VCO_2 \times \left( \frac{R_{exp} - R_{ref}}{R_{glu} - R_{ref}} \right) / k \quad (7.10)$$

The oxidation of glucose released from the liver was, then, computed as the difference between plasma and exogenous glucose oxidation, while the oxidation of glucose derived from muscle glycogen (g of glucose/min), either directly or through the lactate

shuttle (8), was computed as the difference between the rate of CHO oxidation (eq. 1) and of plasma glucose (eq. 7.10). These computations are made based on the observation that in response to exercise,  $^{13}\text{C}$  provided from  $^{13}\text{C}$ -glucose is not irreversibly lost in pools of tricarboxylic acid cycle intermediates (42) and/or bicarbonate (44), and that  $^{13}\text{CO}_2$  recovery in expired gases is, thus, complete or almost complete. In addition, in the present experiment, the first dose of  $^{13}\text{C}$ -glucose was ingested in the breakfast, allowing for a 2-h equilibration period between  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in expired  $\text{CO}_2$  and  $\text{CO}_2$  produced in tissues (34). The computations were thus made from the beginning of exercise assuming that the portion of labelled starch ingested in the breakfast and which was transiently stored under the form of liver and/or muscle glycogen during the two hours before the beginning of exercise, was small (see the Discussion section).

Plasma glucose, lactate and free fatty acid concentrations were measured using spectrophotometric automated assays (Boehringer Mannheim, Germany), while plasma insulin concentration was measured using an automated radioimmunoassay (KTSP-11001, Immunocorp Sciences, Montreal, QC, Canada). Urea concentration in urine was measured using a Synchron Clinical System (CX7, Beckman, Anaheim, CA).

*Statistics.* Data are presented as mean  $\pm$  SEM. Comparisons were made using one-way analysis of variance for repeated-measures (Statistica package; StatSoft, Tulsa, OK, USA). Tukey's HSD post-hoc test was used to identify the location of significant differences ( $p < 0.05$ ) when the analysis of variance yielded a significant F ratio.

## RESULTS

Over the 5-hour period of exercise,  $27.7 \pm 1.8$  g of protein were oxidized ( $582 \pm 156$  mL of urine with an average urea concentration of  $349 \pm 53$  mmol/L) contributing  $8.3 \pm 0.6\%$  to the energy yield (%En) (Figure 7.7). As shown in table 7.VI, the  $\text{VO}_2$  was stable while the respiratory exchange ratio (RER) increased over the exercise period. Fat

and CHO oxidation, respectively, decreased and increased from the beginning to the end of exercise providing 40 and 51 %En during the first hour and 30 and 62 %En during the last hour of exercise (Figure 7.7).

Figure 7.8 shows the  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in expired  $\text{CO}_2$  before ingesting the first dose of  $^{13}\text{C}$ -starch and over the exercise period, as well as the  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in plasma glucose and the percentage of plasma glucose derived from the  $^{13}\text{C}$ -starch ingested (beginning at min 30 before exercise). The  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  ratio in expired  $\text{CO}_2$  observed 30 min and immediately before the beginning of exercise was significantly different than the basal value (before breakfast) and further significantly increased over the exercise period. The  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in plasma glucose ranged between 8.7 and 11.4‰  $\delta^{13}\text{C}$  PDB over the exercise period, exogenous glucose contributing 77-93% to plasma glucose.

Table 7.VI also shows the oxidation of glucose from various sources during exercise: exogenous glucose and plasma glucose (both computed directly, eq. 3 and 4), glucose released from the liver (computed as the difference between plasma glucose and exogenous glucose), endogenous glucose (computed as the difference between total CHO and exogenous glucose), and glucose released from muscle glycogen, which is oxidized directly or after conversion into lactate (which is the difference between total CHO and plasma glucose). The average oxidation rate of exogenous and plasma glucose significantly increased from the first to the last hour of exercise (exogenous glucose: from  $0.38 \pm 0.03$  to  $0.67 \pm 0.02$  g/min, contributing  $28.8 \pm 1.6$  and  $47.5 \pm 1.1$  %En; plasma glucose: from  $0.32 \pm 0.02$  to  $0.73 \pm 0.02$  g/min, contributing  $32.5 \pm 1.9$  and  $51.9 \pm 1.8$  %En, respectively). In contrast, the oxidation rates of glucose released from the liver (from  $0.08 \pm 0.01$  to  $0.06 \pm 0.02$  g/min;  $9.1 \pm 1.0$  and  $4.2 \pm 1.4$  %En) and from muscle glycogen (from  $0.08 \pm 0.03$  to  $0.15 \pm 0.05$  g/min;  $8.9 \pm 5.0$  and  $10.2 \pm 3.8$  %En) were not significantly modified during the exercise period.

Plasma glucose, lactate, free fatty acid and insulin concentrations before and during

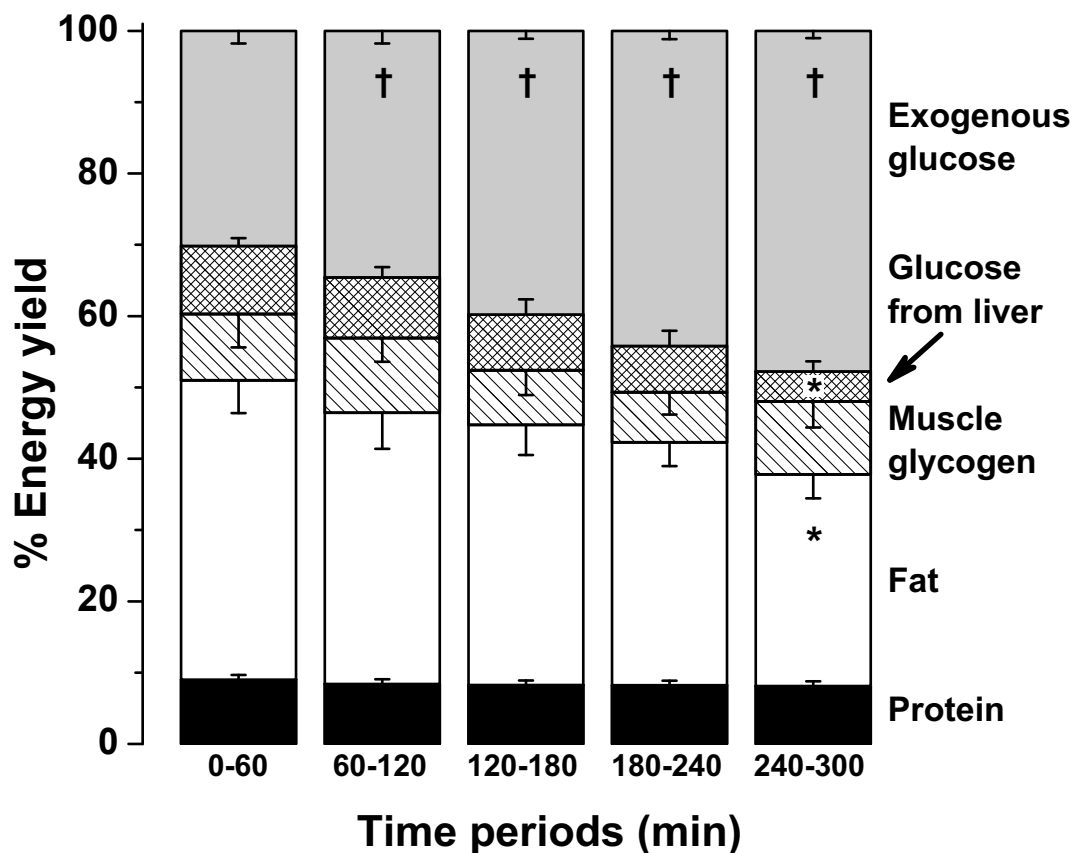


Figure 7.7: Contribution of protein, fat, muscle glycogen, glucose from the liver and exogenous glucose oxidation over the 5-h exercise period. Values are means  $\pm$  SEM; significantly different than during the first hour of exercise only (\*), than from the previous time point (†).

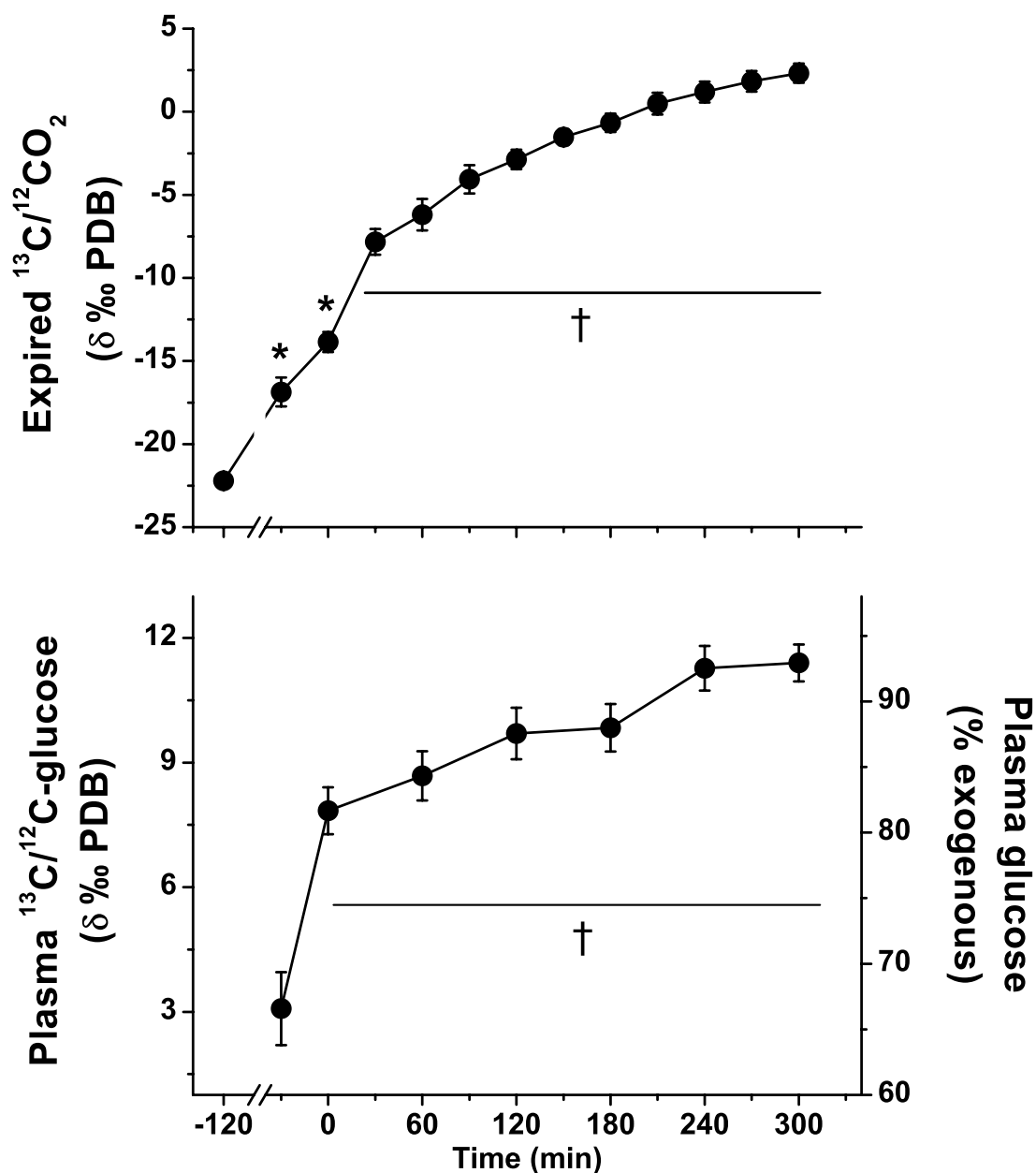


Figure 7.8: Top panel: Isotopic composition of expired  $\text{CO}_2$  ( $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ) at rest before breakfast ingestion, 30 min and immediately before and during the 5-h exercise period. Bottom panel: Plasma glucose isotopic enrichment and the contribution of exogenous glucose to plasma glucose. Values are means  $\pm$  SEM; significantly different than before breakfast ingestion (\*), than at rest ( $\dagger$ ).

Time intervals (min)	0-60	60-120	120-180	180-240	240-300	Total
VO <sub>2</sub> (L/min)	1.02 ± 0.04	1.04 ± 0.04	1.06 ± 0.03	1.06 ± 0.04	1.08 ± 0.04	
RER	0.860 ± 0.014	0.866 ± 0.015	0.871 ± 0.013	0.879 ± 0.010*	0.892 ± 0.010*	
Fat (g)	12.7 ± 1.6	12.4 ± 1.8	12.0 ± 1.6	11.2 ± 1.3	10.0 ± 1.3*	58.3 ± 7.4
Carbohydrate (g)	40.3 ± 3.7	42.8 ± 3.9	44.9 ± 3.3	47.5 ± 3.0*	52.4 ± 3.1*	227.9 ± 17.9
Exogenous glucose (g)	22.8 ± 1.6	27.9 ± 1.2 <sup>†</sup>	32.6 ± 1.0 <sup>†</sup>	36.4 ± 1.3 <sup>†</sup>	39.9 ± 1.3 <sup>†</sup>	159.5 ± 5.2
Plasma glucose (g)	19.2 ± 1.3	34.4 ± 2.2 <sup>†</sup>	38.6 ± 2.1 <sup>†</sup>	41.4 ± 1.6*	43.7 ± 1.3*	177.4 ± 7.4
Endogenous glucose (g)	17.6 ± 2.8	14.9 ± 3.3	12.4 ± 3.4	11.1 ± 3.1*	12.5 ± 3.4	68.4 ± 6.2
Liver glucose (g)	4.9 ± 0.7	6.6 ± 1.2	6.0 ± 1.7	5.1 ± 1.7	3.8 ± 1.2	26.4 ± 2.6
Muscle glycogen (g)	4.7 ± 1.7	8.4 ± 2.7	6.3 ± 2.8	6.0 ± 2.7	8.7 ± 3.1	34.4 ± 5.1
Energy (kcal)	306 ± 13	312 ± 12	317 ± 12	319 ± 12	326 ± 12	1581 ± 59

Table 7.VI: Gas exchanges, substrate oxidation and energy expenditure during the exercise period. Data presented as means ± SEM. Values identified are significantly different than from the first hour only (\*) or than from the previous time point (†).

the exercise period, are shown in table 7.VII. Plasma glucose and lactate concentrations were not modified, whereas free fatty acid concentration was significantly higher during the exercise period. When compared to the value observed 30 min before the beginning of exercise, plasma insulin concentration significantly increased following ingestion of the 30-g dose of glucose but was significantly lower throughout the exercise period.

## DISCUSSION

During prolonged exercise at low workload (25-45 %VO<sub>2</sub>max), the %En from CHO oxidation is low (~15-45 %En) (1-3, 26, 40, 41, 48) but is higher when glucose is ingested (~37-73 %En) (1, 2, 4, 35, 38). For example, in the studies by Ahlborg and Felig conducted at 30 %VO<sub>2</sub>max for 240 min, when compared to the control situation, when 200 g of glucose were ingested before (2) or during exercise (1) the %En from CHO was increased from ~30 to ~55% (taking into account a ~10%En from protein oxidation). Ainslie et al. (4) also showed that over a 450-min treadmill walk at ~40 %VO<sub>2</sub>max, the %En from CHO oxidation increased with the amount of CHO ingested (~19, 29 and 37 %En, respectively, with a ~2250-kcal meal with ~10, 53 and 75% energy from CHO). Data from the present experiment are well in line with these previous findings. The %En from CHO oxidation (56 %En over the exercise period) was higher than that reported by Ainslie et al. (4) probably because the amount of exogenous CHO available was higher (~1.4 vs. 1.0 g of glucose/min, taking into account the pre-exercise meal). A much larger %En from CHO oxidation was reported by Péronnet et al. (35) over a 2-h period of exercise with ingestion of 130 g of glucose (73 %En). This could be because of difference in the glycemic index (GI) of the CHO ingested. In the study by Péronnet et al. (35) the subjects ingested a glucose solution (GI = 100) while in the present experiment, the glucose was ingested under the form of pasta and cheese. Starch in pasta has a much lower glycemic index than glucose (61 (19)), and the addition of

	<b>Time (min)</b>	<b>-30</b>	<b>0</b>	<b>60</b>	<b>120</b>	<b>180</b>	<b>240</b>	<b>300</b>
Glucose (mmol/L)		5.2 ± 0.3	5.4 ± 0.4	5.1 ± 0.4	5.4 ± 0.4	5.2 ± 0.3	5.4 ± 0.3	5.1 ± 0.3
Lactate (mmol/L)		0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1
Free fatty acid (mmol/L)		0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.01	0.20 ± 0.02*	0.22 ± 0.01*	0.23 ± 0.01*	0.22 ± 0.01*	0.23 ± 0.02*
Insulin (pmol/L)		184 ± 35 <sup>†</sup>	343 ± 46 <sup>†</sup>	114 ± 20	147 ± 28	132 ± 18	142 ± 28	125 ± 16

Table 7.VII: Plasma glucose, lactate, free fatty acid and insulin concentrations at rest and during the exercise period. Data presented as means ± SEM. Values identified are significantly different than pre-exercise values (\*) or than at any other time point (†).



protein and fat under the form of cheese further reduces its GI (e.g., 27 in the study by Henry et al. (19)), at least in part because the rate of gastric emptying decreases with the fat content and the caloric density of the meal (see (11) for a review). In support to this explanation, in the present experiment both plasma glucose and insulin concentrations over the exercise period remained low in spite of the large amount of CHO ingested. Several studies conducted at moderate to high workloads have indeed shown that CHO oxidation during exercise was higher following a high- than a low-GI meal (15, 47, 49) (e.g., ~335 vs. ~427 g over a 2.5-h exercise period following a low- and high-GI meal (15)).

Data from Pirnay et al. (38) and Péronnet et al. (35) as well as those from the present experiment show that when glucose was ingested, the high oxidation rate of total CHO was mainly due to the large amount of exogenous glucose oxidized. Over the 5-h exercise period, the exogenous glucose oxidized (160 g) provided 39 %En while endogenous CHO oxidation provided only 17 %En (70% of the energy from CHO oxidation was provided by exogenous glucose). The exogenous glucose oxidation rate averaged 0.53 g/min over the exercise period, which is lower than the values predicted from the data compiled by Jeukendrup et al. (22) for the present ingestion rate. This could be due to the comparatively low workload sustained: for a given ingestion rate, data from Pirnay et al. (38) show that exogenous glucose oxidation is smaller at low than high  $\text{VO}_2$ . In the present experiment, because of the low energy expenditure, from min 0 to 120, exogenous glucose oxidation contributed 32 %En, which is slightly higher than the value observed (27 %En) in a previous experiment conducted for two hours at similar workload and glucose ingestion rate (35). This probably stems from the fact that, in this previous study, the first dose of  $^{13}\text{C}$ -glucose was ingested 30 min before exercise, while in the present experiment it was ingested two hours before exercise, under the form of  $^{13}\text{C}$ -starch. As a consequence,  $^{13}\text{C}$ -glucose was more readily available, contributing 65%

to plasma glucose immediately before exercise vs. only  $\sim 25\%$  in the study by Péronnet et al. (35). Because of the steady increase in exogenous glucose oxidation over the 5-h exercise period, the %En from exogenous glucose oxidation peaked at 48 %En in the last hour of exercise. Although, the workload sustained was slightly higher than in the present experiment ( $\sim 45\% \text{VO}_2\text{max}$  and  $\sim 1.8 \text{ L of O}_2/\text{min}$ ) very similar value was reported by Pallikarakis et al. (33) over the last hour of a 4.5-h exercise period with ingestion of 400 g of glucose (49 %En).

The %En from the oxidation of glucose released from the liver and from muscle glycogen over the 5-h exercise period were similar (7 and 9 %En, respectively) and much lower than that from exogenous glucose oxidation. The observation of a low %En of glucose released from the liver is in line with results from Bosch et al. (7), McConell et al. (31) and Jeukendrup et al. (24) showing that liver glucose output is reduced and low when CHO are ingested during exercise, can even be totally suppressed with a very high glucose ingestion rate ( $\sim 3 \text{ g/min}$ ) (24). In contrast, studies using either muscle biopsy or tracer techniques suggest that muscle glycogen utilization is not modified when CHO are ingested during exercise (15, 24, 45). A large body of evidence shows that muscle glycogen is a major energy substrate during prolonged exercise at moderate to high workloads (see review (12)), however, except for the studies by Romijn et al. (40, 41) and Péronnet et al. (35), few data are available during prolonged exercise at low workload. In the studies by Romijn et al., which were performed following a 12-h fast without CHO ingestion during exercise, no muscle glycogen oxidation was observed over a 60- or 120-min period of exercise at  $\sim 25\% \text{VO}_2\text{max}$  in men (40) and women (41), respectively. In contrast, in the study by Péronnet et al. (35), in which the subjects ingested a breakfast 2 hours before exercise and 1.1 g of glucose/min during the exercise period, the %En from muscle glycogen oxidation averaged 21 %En. Results from the present experiment confirm that, in fed subjects, during prolonged exercise at low work-

load with glucose ingestion, muscle glycogen does contribute to the energy yield but the contribution observed was lower (9 %En) than that reported by Péronnet et al. (35).

As mentioned in the Methods section, in the present experiment, a portion of the  $^{13}\text{C}$ -glucose ingested in the breakfast, which was oxidized during the exercise period, could have been transiently stored under the form of liver and/or muscle glycogen during the two hours before the beginning of exercise. Consequently,  $^{13}\text{CO}_2$  production at the mouth could have overestimated the oxidation of glucose ingested 30 min before and during exercise (designated here as “exogenous glucose”) and underestimated endogenous glucose oxidation (i.e., glucose released from the liver and/or muscle glycogen). We believe, however, that the error made in the computation of exogenous and endogenous CHO oxidation due to the transient storage of glucose provided by the starch in the breakfast is low. For example, in the study by Normand et al. (32), following ingestion of  $\sim 1.3$  g/kg of glucose in the form of pasta with 0.26 g/kg of cheese (75 g of glucose and 15 g of fat in 57-kg subjects), the absorption rate of exogenous glucose at rest did not exceed  $2.77 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (32). Based on these data, it could thus be estimated that in the present experiment, with a similar amount ingested (100 g of glucose with 25 g of fat in the form cheese:  $\sim 1.3$  and 0.32 g/kg, respectively, in 77.7-kg subjects),  $\sim 26$  g of glucose were absorbed over the 2-h period between the breakfast and the beginning of exercise. In addition, a portion of the labelled glucose absorbed could be directly oxidized (16) and the glycogen synthesized through the indirect pathway is impoverished in  $^{13}\text{C}$  (17). The end result is that probably only a small percentage of the  $^{13}\text{C}$  ingested in the breakfast was transiently stored as  $^{13}\text{C}$ -glycogen before the beginning of exercise.

In summary, results from the present experiment showed that when CHO availability was increased by ingesting a pre-exercise meal rich in CHO two hours before exercise, combined with CHO ingestion 30 min before and during exercise at 25 % $\text{VO}_2\text{max}$ , CHO oxidation provided 56 %En vs. only 36 and 8 %En from fat and protein oxidation, re-

spectively, over the five hours of exercise. The large contribution of CHO oxidation to the energy yield was mainly due to the oxidation of exogenous glucose, which provided 39 %En. The contribution of endogenous oxidation was smaller (17 %En) with similar contributions from the oxidation of glucose released from the liver (7 %En) and muscle glycogen (9 %En).

**REFERENCES**

1. Ahlborg G, and Felig P. Influence of glucose ingestion on fuel-hormone response during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 41: 683-688, 1976.
2. Ahlborg G, and Felig P. Substrate utilization during prolonged exercise preceded by ingestion of glucose. *Am J Physiol* 233: E188-194, 1977.
3. Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, Hendler R, and Wahren J. Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. *J Clin Invest* 53: 1080-1090, 1974.
4. Ainslie PN, Abbas K, Campbell IT, Frayn KN, Harvie M, Keegan MA, MacLaren DP, Macdonald IA, Paramesh K, and Reilly T. Metabolic and appetite responses to prolonged walking under three isoenergetic diets. *J Appl Physiol* 92: 2061-2070, 2002.
5. Ainslie PN, Campbell IT, Lambert JP, MacLaren DP, and Reilly T. Physiological and metabolic aspects of very prolonged exercise with particular reference to hill walking. *Sports Med* 35: 619-647, 2005.
6. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR, and Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 32: S498-504, 2000.
7. Bosch AN, Dennis SC, and Noakes TD. Influence of carbohydrate ingestion on fuel substrate turnover and oxidation during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 76: 2364-2372, 1994.

8. Brooks GA. The lactate shuttle during exercise and recovery. *Med Sci Sports Exerc* 18: 360-368, 1986.
9. Burelle Y, Peronnet F, Charpentier S, Lavoie C, Hillaire-Marcel C, and Massicotte D. Oxidation of an oral [<sup>13</sup>C]glucose load at rest and prolonged exercise in trained and sedentary subjects. *J Appl Physiol* 86: 52-60, 1999.
10. Chagvardieff P, Dimon B, Souleimanov A, Massimino D, Le Bras S, Pean M, and Louche-Teissandier D. Effects of modified atmosphere on crop productivity and mineral content. *Adv Space Res* 20: 1971-1974, 1997.
11. Clegg M, and Shafat A. Conference on "Multidisciplinary approaches to nutritional problems". Postgraduate Symposium. The role of fat in gastric emptying and satiety: acute and chronic effects. *Proc Nutr Soc* 68: 89-97, 2009.
12. Conlee RK. Muscle glycogen and exercise endurance: a twenty-year perspective. *Exerc Sport Sci Rev* 15: 1-28, 1987.
13. Coyle EF. Fluid and fuel intake during exercise. *J Sports Sci* 22: 39-55, 2004.
14. Derman KD, Hawley JA, Noakes TD, and Dennis SC. Fuel kinetics during intense running and cycling when fed carbohydrate. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 74: 36-43, 1996.
15. Febbraio MA, Keenan J, Angus DJ, Campbell SE, and Garnham AP. Preexercise carbohydrate ingestion, glucose kinetics, and muscle glycogen use: effect of the glycemic index. *J Appl Physiol* 89: 1845-1851, 2000.
16. Folch N, Peronnet F, Massicotte D, Duclos M, Lavoie C, and Hillaire-Marcel C. Metabolic response to small and large <sup>13</sup>C-labelled pasta meals following rest or exercise in man. *Br J Nutr* 85: 671-680, 2001.

17. Folch N, Peronnet F, Péan M, Massicotte D, and Lavoie C. Labeled CO<sub>2</sub> production and oxidative vs nonoxidative disposal of labeled carbohydrate administered at rest. *Metab Clin Exp* 54: 1428-1434, 2005.
18. Gautier JF, Pirnay F, Jandrain BJ, Lacroix M, Mosora F, Scheen AJ, and Lefebvre PJ. Endogenous substrate oxidation during exercise and variations in breath <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 74: 133-138, 1993.
19. Henry C, Lightowler H, Kendall F, and Storey M. The impact of the addition of toppings/fillings on the glycaemic response to commonly consumed carbohydrate foods. *European journal of clinical nutrition* 60: 763-769, 2006.
20. Jentjens RL, Wagenmakers AJ, and Jeukendrup AE. Heat stress increases muscle glycogen use but reduces the oxidation of ingested carbohydrates during exercise. *J Appl Physiol* 92: 1562-1572, 2002.
21. Jeukendrup AE. Carbohydrate feeding during exercise. *Eur J Sport Sci* 8: 77-86, 2008.
22. Jeukendrup AE. Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition* 20: 669-677, 2004.
23. Jeukendrup AE, and Jentjens RL. Oxidation of carbohydrate feedings during prolonged exercise: current thoughts, guidelines and directions for future research. *Sports Med* 29: 407-424, 2000.
24. Jeukendrup AE, Wagenmakers AJ, Stegen JH, Gijsen AP, Brouns F, and Saris WH. Carbohydrate ingestion can completely suppress endogenous glucose production during exercise. *Am J Physiol* 276: E672-683, 1999.

25. Jeukendrup AE, and Wallis GA. Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med* 26 Suppl 1: S28-37, 2005.
26. Klein S, Coyle EF, and Wolfe RR. Fat metabolism during low-intensity exercise in endurance-trained and untrained men. *Am J Physiol* 267: E934-940, 1994.
27. Krzentowski G, Jandrain BJ, Pirnay F, Mosora F, Lacroix M, Luyckx AS, and Lefebvre PJ. Availability of glucose given orally during exercise. *J Appl Physiol* 56: 315-320, 1984.
28. Lee IM, and Buchner DM. The importance of walking to public health. *Med Sci Sports Exerc* 40: S512-518, 2008.
29. Lemon PW, and Mullin JP. Effect of initial muscle glycogen levels on protein catabolism during exercise. *J Appl Physiol* 48: 624-629, 1980.
30. Livesey G, and Elia M. Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am J Clin Nutr* 47: 608-628, 1988.
31. McConell GK, Fabris S, Proietto J, and Hargreaves M. Effect of carbohydrate ingestion on glucose kinetics during exercise. *J Appl Physiol* 77: 1537-1541, 1994.
32. Normand S, Khalfallah Y, Louche-Pelissier C, Pachiaudi C, Antoine JM, Blanc S, Desage M, Riou JP, and Laville M. Influence of dietary fat on postprandial glucose metabolism (exogenous and endogenous) using intrinsically (13)C-enriched durum wheat. *Br J Nutr* 86: 3-11, 2001.
33. Pallikarakis N, Jandrain BJ, Pirnay F, Mosora F, Lacroix M, Luyckx AS, and Lefebvre PJ. Remarkable metabolic availability of oral glucose during long-duration exercise



- in humans. *J Appl Physiol* 60: 1035-1042, 1986.
34. Pallikarakis N, Sphiris N, and Lefebvre PJ. Influence of the bicarbonate pool and on the occurrence of  $^{13}\text{CO}_2$  in exhaled air. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 63: 179-183, 1991.
  35. Peronnet F, Abdelaoui M, Lavoie C, Marrao C, Kerr S, Massicotte D, and Giesbrecht G. Effect of a 20-day ski trek on fuel selection during prolonged exercise at low workload with ingestion of  $(^{13}\text{C})$ -glucose. *Eur J Appl Physiol* 2009.
  36. Peronnet F, Massicotte D, Brisson GR, and Hillaire-Marcel C. Use of  $^{13}\text{C}$  substrates for metabolic studies in exercise: methodological considerations. *J Appl Physiol* 69: 1047-1052, 1990.
  37. Peronnet F, Rhéaume N, Lavoie C, Hillaire-Marcel C, and Massicotte D. Oral  $^{13}\text{C}$ -glucose oxidation during prolonged exercise after high- and low-carbohydrate diets. *J Appl Physiol* 85: 723-730, 1998.
  38. Pirnay F, Crielaard JM, Pallikarakis N, Lacroix M, Mosora F, Krzentowski G, Luyckx AS, and Lefebvre PJ. Fate of exogenous glucose during exercise of different intensities in humans. *J Appl Physiol* 53: 1620-1624, 1982.
  39. Rehrer NJ. Fluid and electrolyte balance in ultra-endurance sport. *Sports Med* 31: 701-715, 2001.
  40. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, and Wolfe RR. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol* 265: E380-391, 1993.
  41. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Rosenblatt J, and Wolfe RR. Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *J Appl Physiol* 88:

- 1707-1714, 2000.
42. Ruzzin J, Peronnet F, Tremblay J, Massicotte D, and Lavoie C. Breath  $^{13}\text{CO}_2$  recovery from an oral glucose load during exercise: comparison between U- $^{13}\text{C}$  and 1,2- $^{13}\text{C}$ -glucose. *J Appl Physiol* 95: 477-482, 2003.
  43. Tharion WJ, Lieberman HR, Montain SJ, Young AJ, Baker-Fulco CJ, Delany JP, and Hoyt RW. Energy requirements of military personnel. *Appetite* 44: 47-65, 2005.
  44. Trimmer JK, Casazza GA, Horning MA, and Brooks GA. Autoregulation of glucose production in men with a glycerol load during rest and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E657-668, 2001.
  45. Tsintzas OK, and Williams C. Human muscle glycogen metabolism during exercise. Effect of carbohydrate supplementation. *Sports Med* 25: 7-23, 1998.
  46. Vaz M, Karaolis N, Draper A, and Shetty P. A compilation of energy costs of physical activities. *PHN* 8: 1153-1183, 2005.
  47. Wee SL, Williams C, Tsintzas OK, and Boobis L. Ingestion of a high-glycemic index meal increases muscle glycogen storage at rest but augments its utilization during subsequent exercise. *J Appl Physiol* 99: 707-714, 2005.
  48. Weller AS, Millard CE, Stroud MA, Greenhaff PL, and Macdonald IA. Physiological responses to cold stress during prolonged intermittent low- and high-intensity walking. *Am J Physiol* 272: R2025-2033, 1997.
  49. Wu CL, Nicholas C, Williams C, Took A, and Hardy L. The influence of high-carbohydrate meals with different glycaemic indices on substrate utilisation during subsequent exercise. *Br J Nutr* 90: 1049-1056, 2003.

## CHAPTER 8

### DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION

Dans cette section, nous avons choisi de discuter de certains aspects qui n'ont pas été présentés dans la discussion des études expérimentales et qui, au terme de la thèse, nous semblent essentiels d'aborder. Ces aspects dérivent tous d'un thème principal qui est la comparaison de l'oxydation des substrats entre groupes d'individus ayant des caractéristiques différentes. Sous le thème des comparaisons intergroupes, les aspects liés à la comparaison de différentes modalités d'exercice seront également abordés.

#### **8.1 Ingestion et oxydation de substrats exogènes : comparaisons intergroupes**

L'oxydation des substrats pendant l'exercice prolongé a fait l'objet d'un très grand nombre d'études au cours du dernier siècle. Dans la très grande majorité de ces études, des sujets sains, de sexe masculin, effectuant un exercice sur bicyclette ergométrique ou sur tapis roulant à une puissance modérée à élevée, ont été utilisés pour décrire la réponse métabolique à l'ingestion de substrats exogènes. En proportion, seul un nombre limité d'études ont décrit cette réponse chez d'autres populations (femmes, enfants, populations symptomatiques, sujets entraînés, etc.) ou encore en utilisant des modes d'exercice moins courants (travail des membres supérieurs, intermittent, à la marche, etc.). L'interprétation des différences ou de l'absence de différence observée entre les groupes ou les conditions dans ces études est parfois compliquée. Pour simplifier les comparaisons, l'investigateur doit tenter de contrôler le mieux possible les variables indépendantes pouvant influencer la ou les variables dépendantes. Dans les études où la variable dépendante est le taux d'oxydation exogène, on tente généralement de contrôler la puissance relative de travail et le taux d'ingestion du substrat. Les méthodes utilisées pour contrôler les

variables indépendantes (ou la façon de les exprimer) peuvent toutefois grandement influencer l'interprétation des résultats observés. Deux de ces comparaisons, qui ont entre autres chacune fait l'objet d'une étude expérimentale dans le cadre de la thèse, sont la comparaison de l'oxydation des substrats, avec ou sans ingestion de glucides, entre les sujets de sexe féminin et masculin et lors d'un effort avec les membres supérieurs ou inférieurs. Elles seront discutées dans les sections suivantes.

### **8.1.1 Comparaison de différents modes d'exercice**

De façon générale, la puissance de travail pouvant être maintenue pendant une période prolongée lors d'un effort qui n'est pas couramment pratiqué varie, en grande partie, selon l'aisance avec laquelle il est effectué. Cette « aisance », que l'on peut définir de manière opérationnelle par le rendement mécanique externe, sera grandement affectée par les coordinations intra- et intermusculaires qui sont généralement améliorées par l'entraînement spécifique (Neptune et al., 2009). Par exemple, un cycliste ou un coureur, même entraîné, ne pourra soutenir une puissance de travail absolue avec les membres supérieurs équivalente à celle soutenue par un kayakiste. Cette différence est en partie due à la masse musculaire impliquée qui, pour un effort avec les membres supérieurs, chez des sujets de masse corporelle similaire et indépendamment de l'état d'entraînement, est significativement inférieure à celle impliquée lors du travail des membres inférieurs ( $\sim 3-4$  vs  $8-10$  kg). Pour cette raison, même un kayakiste entraîné ne pourra généralement pas produire la même puissance de travail avec les bras qu'avec les jambes. Afin de comparer la réponse métabolique entre deux modes d'exercice différents (dans notre cas le pédalage avec les membres inférieurs ou supérieurs), les investigateurs imposent souvent aux sujets une même puissance relative de travail dans les deux modes d'exercice étudiés. Puisque la puissance mécanique maximale pouvant être produite avec les membres supérieurs est plus faible que celle pouvant l'être par les membres inférieurs

(Sawka, 1986), la puissance absolue à une même puissance relative avec les membres supérieurs est donc bien en deçà de celle produite avec les membres inférieurs. Cette puissance mécanique plus faible est associée à une dépense énergétique qui est également plus faible et qui mène à des taux d'oxydation des substrats qui, pour une même puissance relative, sont moins élevés lors du travail avec les membres supérieurs. C'est en effet ce qui a été observé dans la première étude expérimentale de la thèse, dans laquelle le taux d'oxydation moyen des glucides est de 0.75 g/min, sur les 120 min d'effort à une puissance correspondant à 53 % $\text{VO}_2\text{max}$  avec les membres inférieurs, et de 0.53 g/min pour l'effort avec les bras à la même puissance relative. Ces observations sont similaires à plusieurs autres rapportées dans les études comparant ces deux modes d'exercice (Ahlborg et al., 1986; Aminoff et al., 1997; Helge et al., 2008, 2003; Hooker et al., 1990; Kang et al., 1997; Knechtle et al., 2003; Yasuda et al., 2002, 2006) mais ne permettent pas de porter un jugement sur la sélection des substrats. Il est attendu que lorsque la masse musculaire impliquée est plus importante le coût énergétique soit plus élevé et donc l'oxydation absolue des substrats suive le coût énergétique.

Afin de mieux comparer les différences métaboliques entre les deux modes d'exercice, van Hall et al. (2003) et Richter et al. (1988) proposèrent de rapporter la puissance de travail et, indirectement, les taux d'oxydation des substrats par kilogramme de masse musculaire participant à l'effort. L'estimation de la masse musculaire impliquée dans un effort des membres supérieurs ou inférieurs est néanmoins très difficile à évaluer. Même en mesurant la masse musculaire segmentaire en utilisant une méthode sophistiquée (imagerie par résonance magnétique nucléaire, absorptiométrie à rayons X biphotonique, etc.), on ne peut estimer correctement la contribution de celle-ci à la production d'énergie mécanique. Une solution simple, qui a été présentée au Chapitre 4 de la thèse, consiste à rapporter l'énergie fournie par l'oxydation des substrats en pourcentage de la fourniture d'énergie totale. Lorsque qu'on rapporte l'oxydation des substrats pour les

deux modes d'exercice en question, après un jeûne de 12h, on observe généralement une contribution de l'oxydation des glucides à la fourniture d'énergie qui est plus élevée pour le travail des membres supérieurs que pour les membres inférieurs ( $\sim 77$  vs  $67$  %En) (Ahlborg et al., 1986; Aminoff et al., 1997; Helge et al., 2008, 2003; Hooker et al., 1990; Kang et al., 1997; Knechtle et al., 2003; Yasuda et al., 2002, 2006). Dans la plupart de ces études, toutefois, seul le quotient d'échanges gazeux respiratoires est rapporté et pour quelques-unes les taux d'oxydation des substrats, mais aucune ne rapporte l'oxydation en pourcentage de la fourniture d'énergie. De plus, la grande majorité de ces études considèrent la contribution de l'oxydation des protéines comme négligeable et soit l'omettent complètement ou utilisent un taux d'oxydation fixe correspondant aux valeurs de repos. Comme on l'a vu au Chapitre 5, la contribution de l'oxydation des protéines varie typiquement entre 5-15% de la fourniture d'énergie et dépend surtout de la puissance de travail absolue. La puissance étant généralement plus faible lors du travail des membres supérieurs, on peut s'attendre à une contribution des protéines plus importante que lors du travail avec les membres inférieurs. C'est en effet ce que nous avons rapporté dans la première étude expérimentale de la thèse, la contribution de l'oxydation des protéines à la fourniture d'énergie était respectivement de 5 et 8%En, lors de l'exercice avec les membres supérieurs et inférieurs. Dans cette même étude, la contribution des glucides à la fourniture d'énergie était similaire pour les deux modes d'exercice, et la contribution des lipides légèrement plus faible lors de l'exercice avec les membres supérieurs (Figure 6.1). La mesure de l'oxydation des substrats chez des sujets ayant une alimentation pré-exercice normale (contrairement à la majorité des études où les sujets sont à jeun), en considérant à juste titre celle des protéines, nous a ainsi permis de rapporter une contribution de l'oxydation des substrats énergétiques à la fourniture d'énergie qui n'est pas très différente entre l'exercice des membres supérieurs ou inférieurs.

### **8.1.1.1 Oxydation du glucose exogène**

Dans le cadre de la thèse et des études expérimentales qui y sont présentées, nous nous intéressons principalement à l'ingestion de glucose et son effet sur le métabolisme énergétique. Dans la première étude expérimentale de la thèse, nous avons observé une plus grande contribution de l'oxydation du glucose exogène lors de l'exercice avec les membres supérieurs que les membres inférieurs (30 vs 24 %En, Figure 6.1). Bien que plusieurs facteurs puissent affecter l'oxydation des substrats exogènes un de ceux-ci pourrait être la dose de glucose ingérée. Dans cette étude, 2 g/kg de glucose ont été administrés aux sujets pour les deux modes d'exercice alors que l'on sait que la masse musculaire effectuant le travail est plus faible pour l'exercice avec les bras. Assumant une absorption équivalente du glucose, la dose par kilogramme de masse musculaire est ainsi près du double lors de l'exercice avec les bras (considérant une masse musculaire des membres supérieurs et inférieurs respectivement de 4 et 8 kg). De sorte à contrôler pour la différence de masse musculaire impliquée (cette dernière étant difficile à évaluer), il serait possible d'administrer la dose de glucose en fonction de la dépense énergétique encourue pendant l'exercice. Cette réflexion est supportée par la régression multiple présentée au Chapitre 3, montrant que sur les 83 études recensées, la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie est plus fortement corrélée avec la dose lorsqu'elle est exprimée en pourcentage de la dépense énergétique. Cette suggestion pourrait également s'appliquer aux comparaisons entre groupes d'individus comportant des caractéristiques différentes. Une de ces comparaisons, qui est toujours d'actualité, est la comparaison entre les sexes.

### **8.1.2 Comparaison entre les sexes**

Avec l'augmentation de la participation des femmes aux compétitions sportives d'envergure et dans les métiers physiquement exigeants, la comparaison de la réponse phy-

siologique et des performances physiques entre l'homme et la femme suscite un intérêt grandissant de la communauté scientifique. Une grande partie des résultats provenant de ces études sont toutefois difficiles à interpréter car la manière d'exprimer la variable dépendante en contrôlant pour les variables indépendantes diffère selon les études. En conséquence, il est parfois difficile d'attribuer les différences observées, dans une variété de variables physiologiques, aux différences liées au sexe. La comparaison du  $\text{VO}_2\text{max}$  entre les hommes et les femmes constitue un exemple commun dans lequel plusieurs études ont présenté des différences plus ou moins grandes entre les sexes selon la façon d'exprimer le  $\text{VO}_2\text{max}$  (Cureton, 1981). Plusieurs études comparant la réponse physiologique à l'exercice chez l'homme et la femme ont utilisé le  $\text{VO}_2\text{max}$  exprimé soit : en valeur absolue (L/min), en fonction de la masse corporelle ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) ou de la masse maigre (MM;  $\text{mL}\cdot\text{kg MM}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) pour faire une comparaison équitable entre les sexes ou montrer la similarité de capacité cardiorespiratoire (Sparling, 1980). On ne s'entend toutefois pas toujours sur la façon d'exprimer le  $\text{VO}_2\text{max}$  de sorte à bien comparer les hommes et les femmes et les différences entre les sexes varient grandement selon l'expression utilisée.

#### **8.1.2.1 Exemple de la puissance aérobie maximale**

Les hommes ont généralement une puissance aérobie ( $\text{VO}_2\text{max}$ ) absolue qui est plus élevée que les femmes ( $\sim 56\%$ ), mais ils sont aussi plus massifs et une plus grande proportion de leur masse corporelle est constituée de muscle qui participe à la production d'énergie mécanique (Sparling, 1980). Chez les femmes, la masse grasse occupe une plus grande proportion de leur masse totale, mais n'est pas active. Lorsque l'on compare le  $\text{VO}_2\text{max}$  entre les sexes en contrôlant pour leur masse totale ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), la différence est réduite mais demeure apparente ( $\sim 28\%$ ) (Sparling, 1980). Les comparaisons entre les sexes utilisant un mode d'exercice où la masse corporelle est supportée (course



à pied, marche, etc.) doivent contrôler pour celle-ci puisque la consommation d'oxygène en est dépendante, quel que soit le sexe. Considérant la différente proportion de masse musculaire chez les hommes et les femmes, on peut toutefois argumenter que les femmes doivent produire un travail supérieur aux hommes afin de maintenir une même puissance de travail absolue. Pour chaque kilogramme de muscle participant à la production d'énergie mécanique, à une même puissance absolue, les femmes doivent consommer davantage d'oxygène. Un problème similaire survient pour les efforts où la masse corporelle est supportée (sur un ergocycle par exemple). On peut alors effectuer les comparaisons en exprimant le  $\text{VO}_2\text{max}$  par kilogramme de masse maigre ( $\text{MM}$ ;  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) mais des différences entre les sexes persistent ( $\sim 15\%$ ) (Sparling, 1980). Ces différences sont dues à des particularités inhérentes aux femmes dont la plus citée est une concentration d'hémoglobine plus faible que chez les hommes (Drinkwater, 1984; Mitchell et al., 1992). Ceci entraîne une réduction du contenu artériel en oxygène, qui n'est pas compensée par une augmentation du débit cardiaque ou une extraction d'oxygène plus grande par le muscle, menant à un  $\text{VO}_2\text{max}$  plus faible chez la femme. À cette distinction entre les sexes, s'ajoute la régulation hormonale pouvant influencer de manière significative la sélection des substrats particulièrement lors de l'effort prolongé (Henriksson, 1995). Plusieurs auteurs suggèrent que cette différence hormonale explique en grande partie la différence de sélection des substrats entre les sexes (Tarnopolsky, 2008b).

#### **8.1.2.2 Oxydation du glucose exogène**

Tel que présenté dans la deuxième étude expérimentale, afin de bien comparer l'oxydation des substrats lors de l'exercice prolongé chez l'homme et la femme, les taux d'oxydation doivent être exprimés par kilogramme de masse maigre ( $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). La masse musculaire métaboliquement active et contribuant à la dépense énergétique étant plus faible chez les femmes, cette manière d'exprimer les taux d'oxydation permet

d'effectuer des comparaisons au même titre qu'en comparant la contribution de l'oxydation à la fourniture d'énergie (%En). Même en rapportant la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie, les quelques études, incluant la nôtre, ayant comparé les hommes aux femmes ont systématiquement observé une contribution plus élevée chez la femme (~2-4%) que chez l'homme, quoique les différences demeurent non-significatives (M'Kaouar et al., 2004; Riddell et al., 2003; Wallis et al., 2006). La dose de glucose ingérée variait toutefois entre les sexes selon la façon dont elle est exprimée. Dans notre étude, celle de M'Kaouar et al. (2004) et de Riddell et al. (2003), la dose de glucose était ajustée selon le poids de sujets (g/kg) tandis que dans l'étude de Wallis et al. (2006) la dose était la même pour les deux sexes (1.5 g/min). Pour l'étude de Wallis et al. (2006), ce taux d'ingestion mène à une différence de 31% entre la dose ingérée par les hommes et les femmes (respectivement de 2.57 et 3.36 g/kg MM). Cette différence entre les hommes et les femmes est plus faible pour les études de M'Kaouar et al. (2004) (respectivement 3.35 et 3.64 g/kg MM, ou 9%) et de Riddell et al. (2003) (respectivement 1.74 et 1.86 g/kg MM, ou 7%). Dans notre étude, les sujets ayant des différences de masses plus importantes, l'écart entre les sexes est plus faible que pour Wallis et al. (2006) mais plus élevé que M'Kaouar et al. (2004) et Riddell et al. (2003) (17%). Sachant que la puissance de travail soutenue et la masse musculaire métaboliquement active est plus faible chez la femme, la plus grande dose administrée peut possiblement influencer la sélection des substrats et nuire aux comparaisons entre les sexes. Il est possible qu'en administrant des doses équivalentes aux deux sexes, la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie ne soit pas différente du tout ou même légèrement plus faible pour les femmes (Riddell et al., 2003). Comme pour la comparaison entre les modes d'exercices discutée plus haut, afin de comparer adéquatement l'oxydation du glucose exogène, le taux d'ingestion devrait probablement être ajusté pour la masse musculaire de la même manière. La mesure de la masse maigre ou

de la masse musculaire est plus simple lorsqu'elle est effectuée sur l'organisme en entier plutôt que pour évaluer la masse contribuant à la production d'énergie mécanique, comme pour la comparaison des modes d'exercice. Celle-ci peut néanmoins être victime de variations de la densité des tissus (Lohman, 1992). La méthode alternative d'administration des substrats proposée plus tôt, soit l'ingestion d'une dose en pourcentage de la dépense énergétique, pourrait peut-être permettre des comparaisons entre les sexes plus justes.

## 8.2 Relation allométrique

En physiologie comparée, l'allométrie est une méthode très importante qui permet d'effectuer des comparaisons entre les espèces et d'expliquer, dans une même espèce, les relations entre certains paramètres anatomiques et physiologiques. Un exemple classique provient de l'observation de Kleiber (1975) montrant la relation exponentielle entre la masse de l'organisme et son métabolisme énergétique. Cette relation est mise en évidence par l'augmentation du métabolisme par un facteur allométrique exponentiel de la masse de l'organisme. Concrètement, plus la masse est importante et plus le métabolisme énergétique est élevé, et ce, de manière non linéaire selon une variation exponentielle de coefficient variant typiquement entre 0.67 et 0.75. Plusieurs autres paramètres biologiques semblent varier selon une fonction allométrique (voir Nevill et al. (2005) pour une revue) mais à notre connaissance, personne n'a à ce jour montré de relation allométrique entre le taux d'oxydation des substrats exogènes et la masse corporelle ou encore la masse musculaire. De façon intéressante, quelques études ont décrit l'oxydation de glucides exogènes chez le colibri et la chauve-souris en vol (Welch et al., 2008), nous permettant de comparer le taux d'oxydation chez ces petits animaux et les humains en fonction de la masse. Pour ce faire, ces résultats et ceux des études ayant rapporté des taux d'oxydation du glucose exogène chez des enfants pré-pubères (Riddell et al., 2001; Timmons et al., 2003, 2007a) et pubères (Riddell et al., 2000a; Timmons et al.,

2007b), ainsi que les études comparant les hommes aux femmes ont été portées sur un diagramme de dispersion bidimensionnel avec des échelles logarithmiques. La régression entre ces deux variables, pour des espèces différentes ayant des masses variant de 3.4 g (*Selasphorus rufus*) à 83.6 kg (*Homo sapiens* de sexe masculin), nous permet d'obtenir une relation allométrique ayant un coefficient de 0.56 (Figure 8.1). Cette relation est toutefois quelque peu spéculative, le taux d'oxydation de glucides exogènes n'étant pas disponible pour des organismes ayant une masse entre 10 g et 30 kg.

Comme c'est le cas pour le métabolisme énergétique (Kleiber, 1975), les petits animaux ont la capacité d'oxyder une bien plus grande quantité de glucides exogènes que l'Homme (correspondant à  $\sim 9\%$  vs  $0.2\%$  de leur masse respective, pour un effort de 120 minutes chez un colibri de 3.4 g et un homme de 70 kg). On peut également faire l'hypothèse que puisque la proportion de la masse corporelle qui est composée de masse musculaire est plus grande chez les petits animaux (Kleiber, 1975), celle-ci peut contribuer davantage au métabolisme des substrats exogènes. Si l'on observe la relation entre la masse maigre et le taux d'oxydation exogène, la relation allométrique demeure toutefois très similaire et la dispersion autour de la ligne de régression reste la même. Lorsque les données chez les petits animaux sont retirées, l'intensité de la relation est diminuée. La relation allométrique alors observée porte un coefficient de 0.87 et le coefficient de détermination démontre une plus grande variabilité ( $R^2 = 0.4737$ ) (Figure 8.1). Les biologistes expliquent ce plus grand taux d'oxydation en partie par une capacité d'absorption des glucides qui est largement supérieure chez le colibri et la chauve-souris par rapport à l'Homme (Welch et al., 2008). Cette absorption supérieure ne serait pas due à la taille de l'animal en tant que telle, mais plutôt à une évolution convergente chez ces animaux nectarivores (Suarez et al., 2009). Alors que l'Homme possède une grande sélectivité d'absorption des nutriments due à son alimentation variée, les animaux nectarivores s'alimentent principalement de nectar et l'absorbe sans discernement (Welch et al.,

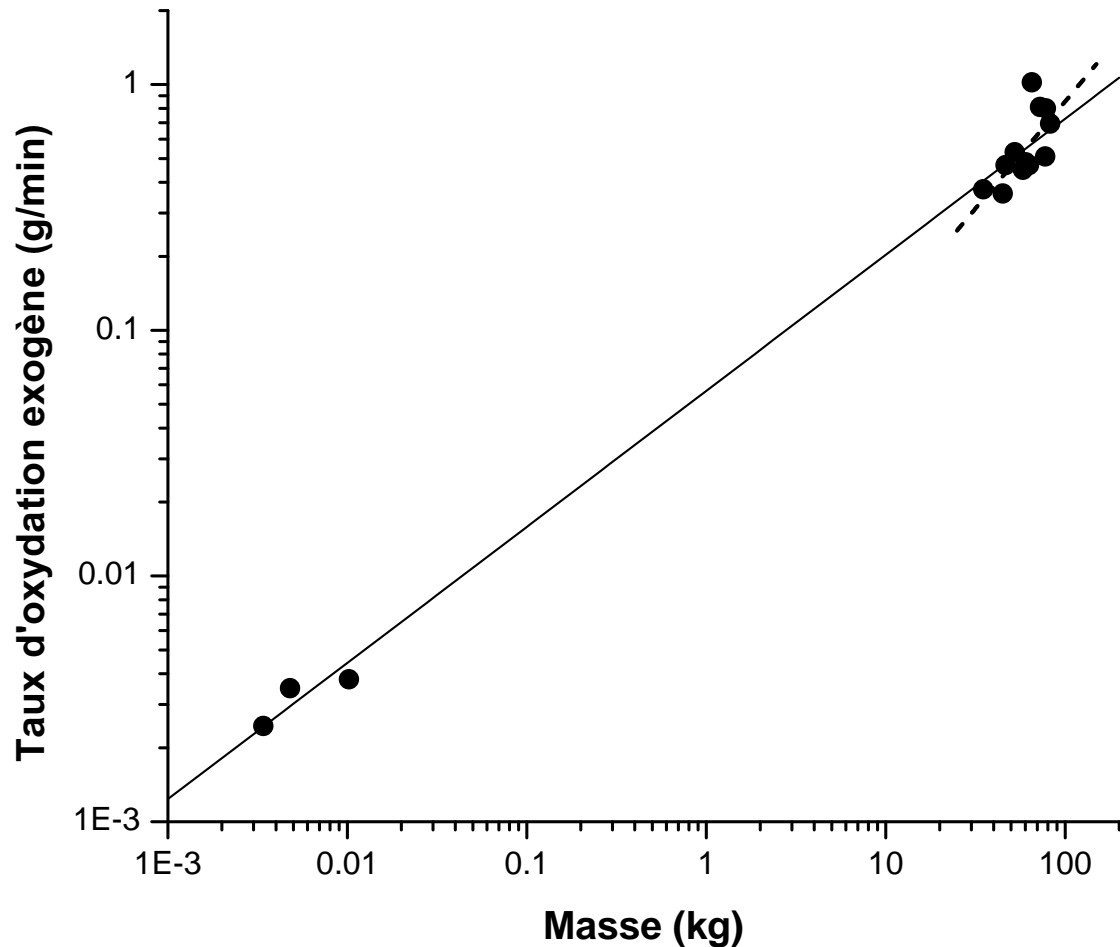


Figure 8.1 – Relation allométrique entre le taux d'oxydation moyen du glucose exogène au cours de l'exercice sous-maximal et la masse corporelle chez l'Homme (homme, femme et enfant) et de petits animaux nectarivores (*Calypte anna*, *Selasphorus rufus* et *Glossophaga soricina*). La droite de régression peut être décrite par l'équation suivante :  $y = 0.0571x^{0.5553}$  et présente un coefficient de détermination de  $R^2 = 0.9889$ . À des fins de comparaison, la droite de régression pour les humains est également tracée (trait pointillé,  $y = 0.0154x^{0.8716}$ ,  $R^2 = 0.4737$ ).

2008). De plus, à pratiquement toutes les étapes pouvant affecter le métabolisme des substrats (absorption intestinale, diffusion pulmonaire d'O<sub>2</sub>, flux de substrat et d'O<sub>2</sub> aux muscles et à ses mitochondries abondantes, contenu et activité enzymatique du muscle, etc.), ces animaux nectarivores semblent avoir évolué une capacité à fournir une très grande proportion de l'énergie nécessaire pour le vol à partir de glucides exogènes (pour une revue, voir Suarez et al., 2009).

En effet, cette relation allométrique entre les espèces explique probablement, du moins en partie, la grande différence entre la contribution des glucides exogènes chez les animaux nectarivores et l'Homme. Chez le colibri, celle-ci peut atteindre ~95% de la fourniture d'énergie, ce dernier ayant évolué vers une très grande capacité à sélectionner les glucides récemment ingérés pour fournir l'énergie requise pour le vol (Figure 8.2). Chez l'homme, même en administrant une grande dose de glucides (2 g/kg) et en effectuant un travail à une faible puissance ( $\text{VO}_2 = 1 \text{ L/min}$ ), comme c'était le cas dans la troisième étude expérimentale, la contribution des glucides exogènes atteint tout près de 50% de la fourniture d'énergie. Une comparaison plus exhaustive entre les espèces serait nécessaire afin d'établir la présence d'une relation allométrique entre le taux d'oxydation et quelconque variable physiologique ou anatomique. Cette analyse requiert des données sur toute l'étendue des masses de même que la composition corporelle des organismes. La relation allométrique permettrait peut-être d'effectuer des comparaisons plus justes entre les espèces et même entre les organismes d'une même espèce.

### **8.3 Conclusion**

Au terme de cette thèse, les facteurs qui ont une influence sur la sélection des substrats exogènes et endogènes au cours de l'exercice prolongé nous semblent un peu plus clairs. Certains de ces facteurs, qu'ils soient d'ordre méthodologique (technique de traçage, puissance de travail, dose et type de substrat administré) ou physiologique

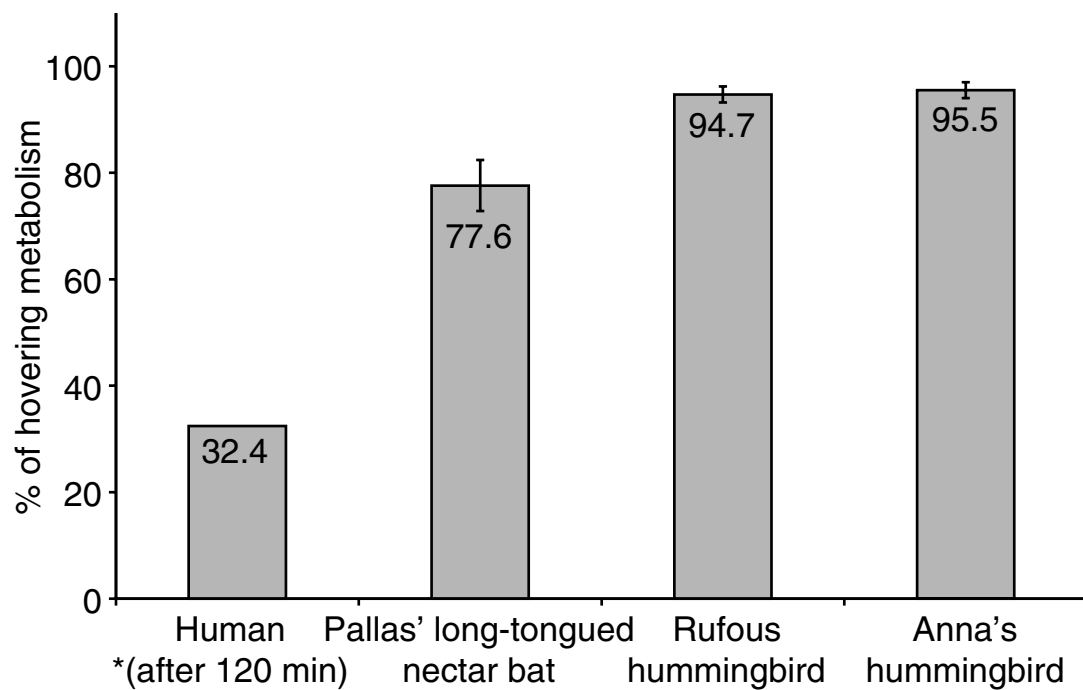


Figure 8.2 – Tirée de Welch et al. (2008). Contribution de l'oxydation des glucides exogènes à la fourniture d'énergie pour différentes espèces animales dont l'Homme (données tirées de Jentjens et al., 2004c), une espèce de chauve-souris (« Pallas' long-tongued nectar bat ») et deux espèces de colibri (Rufous et Anna).

(vidange gastrique, absorption intestinale, etc.), contribuent probablement à la grande variabilité dans les résultats entre les études et ce particulièrement dans celles comparant des groupes d'individus. Un de ces facteurs, pouvant aisément être contrôlé par les investigateurs et qui semble émerger de l'analyse et de la discussion générale, est la méthode d'administration des substrats exogènes : en fonction de la durée de l'exercice (g/min), de la masse corporelle (g/kg), de la masse maigre (mg/kg MM), de la masse musculaire effectuant le travail (g/kg masse active), d'une fonction allométrique de la masse (g/kg<sup>0.87</sup>) ou en pourcentage de la dépense énergétique. Dans cette lancée, il serait intéressant de répéter certaines des études en utilisant un mode d'administration des glucides permettant des comparaisons plus justes entre des situations expérimentales ou des groupes de sujets ayant des caractéristiques différentes. Une des solutions à cet effet semble l'administration de doses de glucides proportionnelles à la masse musculaire des individus étudiés, ou encore proportionnelles à la dépense énergétique pendant la période d'exercice. Cette recommandation peut paraître banale et logique, mais dans les 117 études recensées dans la thèse, aucune n'a adopté une telle méthode d'administration des substrats. De plus, l'administration des glucides en fonction de la dépense énergétique montre la plus forte corrélation avec la contribution de l'oxydation du glucose exogène à la fourniture d'énergie, variable dépendante souvent utilisée pour effectuer les comparaisons. Les recommandations dans la prise de position conjointe de l'Association Canadienne des Diététistes, du « American College of Sports Medicine » et de l'« American Dietetic Association » sont établies en fonction de la masse corporelle totale et aucune distinction n'est mentionnée pour le sexe ou le mode d'exercice (American Dietetic Association et al., 2009). Il serait évidemment difficile de faire des recommandations pour tous les modes d'exercice, mais en étant proportionnelle à la dépense énergétique, l'apport en glucides (ou autres substrats) pourrait mener à des réponses métaboliques moins variables. Dans un autre ordre d'idées, il serait également



intéressant de poursuivre la compilation des données entamée dans cette thèse afin d'en faire une éventuelle méta-analyse, plus exhaustive et rigoureuse que la présente analyse. Ceci permettrait une certaine pondération des résultats des études faisant mieux ressortir les facteurs influençant la contribution des substrats exogènes à la fourniture d'énergie. Une connaissance approfondie de ces facteurs permettrait d'optimiser davantage les recommandations nutritionnelles destinées aux individus actifs et sportifs.

## BIBLIOGRAPHIE

- Achten, J., Jentjens, R. L. P., Brouns, F. et Jeukendrup, A. E. (2007). Exogenous oxidation of isomaltulose is lower than that of sucrose during exercise in men. *J Nutr*, 137: 1143–8.
- Achten, J. et Jeukendrup, A. E. (2003). The effect of pre-exercise carbohydrate feedings on the intensity that elicits maximal fat oxidation. *J Sports Sci*, 21:1017–24.
- Adopo, E. A., Peronnet, F., Massicotte, D., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1994). Respective oxidation of exogenous glucose and fructose given in the same drink during exercise. *J Appl Physiol*, 76:1014–9.
- Ahlborg, G. et Felig, P. (1976). Influence of glucose ingestion on fuel-hormone response during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 41:683–8.
- Ahlborg, G. et Felig, P. (1977). Substrate utilization during prolonged exercise preceded by ingestion of glucose. *Am J Physiol*, 233:E188–94.
- Ahlborg, G., Wahren, J. et Felig, P. (1986). Splanchnic and peripheral glucose and lactate metabolism during and after prolonged arm exercise. *J Clin Invest*, 77:690–9.
- Ainslie, P. N., Abbas, K., Campbell, I. T., Frayn, K. N., Harvie, M., Keegan, M. A., MacLaren, D. P. M., Macdonald, I. A., Paramesh, K. et Reilly, T. (2002). Metabolic and appetite responses to prolonged walking under three isoenergetic diets. *J Appl Physiol*, 92:2061–70.
- Ainslie, P. N., Campbell, I. T., Lambert, J. P., MacLaren, D. P. M. et Reilly, T. (2005). Physiological and metabolic aspects of very prolonged exercise with particular reference to hill walking. *Sports Med*, 35:619–47.

Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. L., Swartz, A. M., Strath, S. J., O'Brien, W. L., Bassett, D. R., Schmitz, K. H., Emplaincourt, P. O., Jacobs, D. R. et Leon, A. S. (2000). Compendium of physical activities : an update of activity codes and met intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32:S498–504.

American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, Rodriguez, N. R., Di Marco, N. M. et Langley, S. (2009). American college of sports medicine position stand. nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc*, 41:709–31.

Aminoff, T., Smolander, J., Korhonen, O. et Louhevaara, V. (1997). Cardiorespiratory and subjective responses to prolonged arm and leg exercise in healthy young and older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 75:363–8. article.

Andrews, J., Sedlock, D., Flynn, M. G., Navalta, J. et Ji, H. (2003). Carbohydrate loading and supplementation in endurance-trained women runners. *J Appl Physiol*, 95:584–90.

Åstrand, P.-O. et Rodahl, K. *Textbook of work physiology : physiological bases of exercise*. McGraw-Hill series in health education, physical education, and recreation. McGraw-Hill, New York, 2<sup>e</sup>édition, 1977.

Barstow, T. J., Cooper, D. M., Epstein, S. et Wasserman, K. (1989). Changes in breath  $13\text{CO}_2/12\text{CO}_2$  consequent to exercise and hypoxia. *J Appl Physiol*, 66:936–42.

Beaumont, W. et Beaumont, S. *The physiology of digestion : with experiments on the gastric juice*. C. Goodrich, Burlington, VT, 2<sup>e</sup>édition, 1847.

Benadé, A. J., Jansen, C. R., Rogers, G. G., Wyndham, C. H. et Strydom, N. B. (1973a). The significance of an increased  $\dot{V}_{O_2}$  after sucrose ingestion during prolonged aerobic exercise. *Pflugers Arch*, 342:199–206.

- Benadé, A. J., Wyndham, C. H., Jansen, C. R., Rogers, G. G. et de Bruin, E. J. (1973b). Plasma insulin and carbohydrate metabolism after sucrose ingestion during rest and prolonged aerobic exercise. *Pflugers Arch*, 342:207–18.
- Bosch, A. N., Dennis, S. C. et Noakes, T. D. (1993). Influence of carbohydrate loading on fuel substrate turnover and oxidation during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 74:1921–7.
- Bosch, A. N., Dennis, S. C. et Noakes, T. D. (1994). Influence of carbohydrate ingestion on fuel substrate turnover and oxidation during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 76:2364–72.
- Bosch, A. N., Weltan, S. M., Dennis, S. C. et Noakes, T. D. (1996a). Fuel substrate kinetics of carbohydrate loading differs from that of carbohydrate ingestion during prolonged exercise. *Metab. Clin. Exp.*, 45:415–23.
- Bosch, A. N., Weltan, S. M., Dennis, S. C. et Noakes, T. D. (1996b). Fuel substrate turnover and oxidation and glycogen sparing with carbohydrate ingestion in non-carbohydrate-loaded cyclists. *Pflugers Arch*, 432:1003–10.
- Bowtell, J. L., Leese, G. P., Smith, K., Watt, P. W., Nevill, A., Rooyackers, O., Wagenmakers, A. J. M. et Rennie, M. J. (2000). Effect of oral glucose on leucine turnover in human subjects at rest and during exercise at two levels of dietary protein. *J Physiol*, 525 Pt 1:271–81.
- Brooks, G. A. (1986). The lactate shuttle during exercise and recovery. *Med Sci Sports Exerc*, 18:360–8.
- Burelle, Y., Lamoureux, M.-C., Peronnet, F., Massicotte, D. et Lavoie, C. (2006). Comparison of exogenous glucose, fructose and galactose oxidation during exercise using <sup>13</sup>C-labelling. *Br J Nutr*, 96:56–61.

- Burelle, Y., Massicotte, D., Lussier, M., Lavoie, C., Hillaire-Marcel, C. et Peronnet, F. (2001). Oxidation of [(13)c]glycerol ingested along with glucose during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 90:1685–90.
- Burelle, Y., Peronnet, F., Charpentier, S., Lavoie, C., Hillaire-Marcel, C. et Massicotte, D. (1999). Oxidation of an oral [13c]glucose load at rest and prolonged exercise in trained and sedentary subjects. *J Appl Physiol*, 86:52–60.
- Burelle, Y., Peronnet, F., Massicotte, D., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1997). Oxidation of 13c-glucose and 13c-fructose ingested as a preexercise meal : effect of carbohydrate ingestion during exercise. *Int J Sport Nutr*, 7:117–27.
- Cammack, J., Read, N. W., Cann, P. A., Greenwood, B. et Holgate, A. M. (1982). Effect of prolonged exercise on the passage of a solid meal through the stomach and small intestine. *Gut*, 23:957–61.
- Campbell, S. E., Angus, D. J. et Febbraio, M. A. (2001). Glucose kinetics and exercise performance during phases of the menstrual cycle : effect of glucose ingestion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 281:E817–25.
- Caron, A., Lavoie, C., Peronnet, F., Hillaire-Marcel, C. et Massicotte, D. (2004). Oxidation of [13c]glucose ingested before and/or during prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol*, 91:217–23.
- Cathcart, E. P. (1925). Influence of muscle work on protein metabolism. *Physiol Rev*, 5: 225–243.
- Chen, Y., Wong, S. H. S., Xu, X., Hao, X., Wong, C. K. et Lam, C. W. (2008). Effect of cho loading patterns on running performance. *Int J Sports Med*, 29:598–606.

- Christensen, E. H. et Hansen, O. (1939). Arbeitsfähigkeit und ernährung. *Skand Arch Physiol*, 81:160–171.
- Coggan, A. R. et Coyle, E. F. (1991). Carbohydrate ingestion during prolonged exercise : effects on metabolism and performance. *Exerc Sport Sci Rev*, 19:1–40.
- Cooper, H., Levitan, R., Fordtran, J. S. et Ingelfinger, F. J. (1966). A method for studying absorption of water and solute from the human small intestine. *Gastroenterology*, 50: 1–7.
- Costill, D. L., Bennett, A., Branam, G. et Eddy, D. E. (1973). Glucose ingestion at rest and during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 34:764–9.
- Costill, D. L. et Saltin, B. (1974). Factors limiting gastric emptying during rest and exercise. *J Appl Physiol*, 37:679–83.
- Costill, D. L., Sparks, K., Gregor, R. et Turner, C. (1971). Muscle glycogen utilization during exhaustive running. *J Appl Physiol*, 31:353–6.
- Coyle, E. F., Jeukendrup, A. E., Wagenmakers, A. J. et Saris, W. H. (1997). Fatty acid oxidation is directly regulated by carbohydrate metabolism during exercise. *Am J Physiol*, 273:E268–75.
- Coyle, E. F. (2004). Fluid and fuel intake during exercise. *J Sports Sci*, 22:39–55.
- Coyle, E. F., Coggan, A. R., Hemmert, M. K. et Ivy, J. L. (1986). Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *J Appl Physiol*, 61:165–72.
- Craig, H. (1957). Isotopic standards for carbon and oxygen and correction factors for mass-spectrometric analysis of carbon dioxide. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 12:133–149.

- Crane, R. K. (1962). Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars. *Fed Proc*, 21:891–5.
- Cureton, K. J. (1981). Matching of male and female subjects using vo<sub>2</sub> max. *Res Q Exerc Sport*, 52:264–8.
- Danforth, W. H. (1965). Glycogen synthetase activity in skeletal muscle. interconversion of two forms and control of glycogen synthesis. *J Biol Chem*, 240:588–93.
- Davies, C., Halliday, D., Millward, D., Rennie, M. et J, S. (1982). Glucose inhibits co<sub>2</sub> production from leucine during whole-body exercise in man. *J Physiol*, 332:40P–41P.
- Decombaz, J., Arnaud, M. J., Milon, H., Moesch, H., Philipposian, G., Thélin, A. L. et Howald, H. (1983). Energy metabolism of medium-chain triglycerides versus carbohydrates during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 52:9–14.
- Decombaz, J., Sartori, D., Arnaud, M. J., Thélin, A. L., Schürch, P. et Howald, H. (1985). Oxidation and metabolic effects of fructose or glucose ingested before exercise. *Int J Sports Med*, 6:282–6.
- DeNiro, M. J. et Epstein, S. (1977). Mechanism of carbon isotope fractionation associated with lipid synthesis. *Science*, 197:261–3.
- D'Eon, T. M., Sharoff, C., Chipkin, S. R., Grow, D., Ruby, B. C. et Braun, B. (2002). Regulation of exercise carbohydrate metabolism by estrogen and progesterone in women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283:E1046–55.
- Derman, K. D., Hawley, J. A., Noakes, T. D. et Dennis, S. C. (1996). Fuel kinetics during intense running and cycling when fed carbohydrate. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 74:36–43.

- Desbrow, B., Barrett, C. M., Minahan, C. L., Grant, G. D. et Leveritt, M. D. (2009). Caffeine, cycling performance, and exogenous cho oxidation : A dose-response study. *Med Sci Sports Exerc*, 41:1744–1751.
- Devries, M. C., Hamadeh, M. J., Graham, T. E. et Tarnopolsky, M. A. (2005). 17beta-estradiol supplementation decreases glucose rate of appearance and disappearance with no effect on glycogen utilization during moderate intensity exercise in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:6218–25.
- Drinkwater, B. L. (1984). Women and exercise : physiological aspects. *Exerc Sport Sci Rev*, 12:21–51.
- Duchesne, J. et de Vorst, A. V. (1968). Variabilité des rapports isotopiques  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$  exhalé par les êtres vivants. *CR Acad Sci (Paris)*, 266D:522–523.
- Duchesne, J., Lacroix, M. et de Vorst, A. V. (1968). Effet de la race et de la classe sur les rapports isotopiques  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$  du  $\text{CO}_2$  exhalé par les animaux supérieurs. *CR Acad Sci (Paris)*, 267D:225–226.
- Duchesne, J., Mosora, F., Lacroix, M., Lefebvre, P., Luyckx, A. et Lopez-Habib, G. (1973). Une application clinique d'une nouvelle méthode biophysique basée sur l'analyse isotopique du  $\text{CO}_2$  exhalé par l'homme. *CR Acad Sci (Paris)*, 277D:2261–2264.
- Duchman, S. M., Ryan, A. J., Schedl, H. P., Summers, R. W., Bleiler, T. L. et Gisolfi, C. V. (1997). Upper limit for intestinal absorption of a dilute glucose solution in men at rest. *Med Sci Sports Exerc*, 29:482–8.
- Evans, D., Foster, G. et Hardcastle, J. (1983a). Does exercise affect small bowel motility in man. *Gut*, 24:1012–1012.



- Evans, W., Fisher, E., Hoerr, R. et Young, V. (1983b). Protein metabolism and endurance exercise. *Phys Sportsmed*, 11:93–72.
- Febbraio, M. A., Chiu, A., Angus, D. J., Arkininstall, M. J. et Hawley, J. A. (2000a). Effects of carbohydrate ingestion before and during exercise on glucose kinetics and performance. *J Appl Physiol*, 89:2220–6.
- Febbraio, M. A., Keenan, J., Angus, D. J., Campbell, S. E. et Garnham, A. P. (2000b). Preexercise carbohydrate ingestion, glucose kinetics, and muscle glycogen use : effect of the glycemic index. *J Appl Physiol*, 89:1845–51.
- Fick, A. et Wislicenus, J. (1866). On the origin of muscle power. *Phil. Mag. Lond. (4th ser.)*, 31:492–501.
- Folch, N., Peronnet, F., Péan, M., Massicotte, D. et Lavoie, C. (2005). Labeled co(2) production and oxidative vs nonoxidative disposal of labeled carbohydrate administered at rest. *Metab. Clin. Exp.*, 54:1428–34.
- Frankland, E. (1866). On the origin of muscle power. *Phil. Mag. Lond. (4th ser.)*, 23: 182.
- Galloway, S. D., Wootton, S. A., Murphy, J. L. et Maughan, R. J. (2001). Exogenous carbohydrate oxidation from drinks ingested during prolonged exercise in a cold environment in humans. *J Appl Physiol*, 91:654–60.
- Garland, P. B. et Randle, P. J. (1964). Regulation of glucose uptake by muscles. 10. effects of alloxan-diabetes, starvation, hypophysectomy and adrenalectomy, and of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, on the glycerol output and concentrations of free fatty acids, long-chain fatty acyl-coenzyme a, glycerol phosphate and citrate-cycle intermediates in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J*, 93:678–87.

- Gautier, J. F., Pirnay, F., Jandrain, B. J., Lacroix, M., Mosora, F., Scheen, A. J., Cathelineau, G. et Lefebvre, P. (1994). Availability of glucose ingested during muscle exercise performed under acipimox-induced lipolysis blockade. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 68:406–12.
- Gautier, J. F., Pirnay, F., Lacroix, M., Mosora, F., Scheen, A. J., Cathelineau, G. et Lefebvre, P. (1996). Changes in breath  $13\text{CO}_2/12\text{CO}_2$  during exercise of different intensities. *J Appl Physiol*, 81:1096–102.
- Gerard, J., Jandrain, B. J., Pirnay, F., Pallikarakis, N., Krzentowski, G., Lacroix, M., Mosora, F., Luyckx, A. et Lefebvre, P. (1986). Utilization of oral sucrose load during exercise in humans. effect of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose. *Diabetes*, 35:1294–301.
- Goedecke, J., Christie, C., Wilson, G. J., Dennis, S. C., Noakes, T. D., Hopkins, W. G. et Lambert, E. V. (1999a). Metabolic adaptations to a high-fat diet in endurance cyclists. *Metab. Clin. Exp.*, 48:1509–17.
- Goedecke, J., Elmer-English, R., Dennis, S. C., Schloss, I., Noakes, T. D. et Lambert, E. V. (1999b). Effects of medium-chain triacylglycerol ingested with carbohydrate on metabolism and exercise performance. *Int J Sport Nutr*, 9:35–47.
- Goodman, M. N. et Ruderman, N. B. (1982). Influence of muscle use on amino acid metabolism. *Exerc Sport Sci Rev*, 10:1–26.
- Graham, T. E., Battram, D. S., Dela, F., El-Sohemy, A. et Thong, F. S. L. (2008). Does caffeine alter muscle carbohydrate and fat metabolism during exercise? *Appl Physiol Nutr Metab*, 33:1311–8.
- Green, L. et Bagley, R. (1972). Ingestion of a glucose syrup drink during long distance canoeing. *Br J Sports Med*, 6:125–128.

- Groot, P. H. et Hülsmann, W. C. (1973). The activation and oxidation of octanoate and palmitate by rat skeletal muscle mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 316:124–35.
- Guezennec, C. Y., Satabin, P., Duforez, F., Koziat, J. et Antoine, J. M. (1993). The role of type and structure of complex carbohydrates response to physical exercise. *Int J Sports Med*, 14:224–31.
- Guezennec, C. Y., Satabin, P., Duforez, F., Merino, D., Peronnet, F. et Koziat, J. (1989). Oxidation of corn starch, glucose, and fructose ingested before exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 21:45–50.
- Hamadeh, M. J., Devries, M. C. et Tarnopolsky, M. A. (2005). Estrogen supplementation reduces whole body leucine and carbohydrate oxidation and increases lipid oxidation in men during endurance exercise. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:3592–9.
- Hargreaves, M., Angus, D., Howlett, K., Conus, N. M. et Febbraio, M. (1996). Effect of heat stress on glucose kinetics during exercise. *J Appl Physiol*, 81:1594–7.
- Hargreaves, M. (1996). Carbohydrates and exercise performance. *Nutr Rev*, 54:136–139.
- Harvey, C. R., Frew, R., Massicotte, D., Peronnet, F. et Rehrer, N. J. (2007). Muscle glycogen oxidation during prolonged exercise measured with oral [<sup>13</sup>C]glucose : comparison with changes in muscle glycogen content. *J Appl Physiol*, 102:1773–9.
- Hawley, J. A., Bosch, A. N., Weltan, S. M., Dennis, S. C. et Noakes, T. D. (1994a). Glucose kinetics during prolonged exercise in euglycaemic and hyperglycaemic subjects. *Pflugers Arch*, 426:378–86.
- Hawley, J. A., Bosch, A. N., Weltan, S. M., Dennis, S. C. et Noakes, T. D. (1994b). Effects of glucose ingestion or glucose infusion on fuel substrate kinetics during prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 68:381–9.

- Hawley, J. A., Dennis, S. C., Laidler, B. J., Bosch, A. N., Noakes, T. D. et Brouns, F. (1991). High rates of exogenous carbohydrate oxidation from starch ingested during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 71:1801–6.
- Hawley, J. A., Dennis, S. C. et Noakes, T. D. (1992a). Oxidation of carbohydrate ingested during prolonged endurance exercise. *Sports Med*, 14:27–42.
- Hawley, J. A., Dennis, S. C., Nowitz, A., Brouns, F. et Noakes, T. D. (1992b). Exogenous carbohydrate oxidation from maltose and glucose ingested during prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 64:523–7.
- Helge, J. W., Damsgaard, R., Overgaard, K., Andersen, J. L., Donsmark, M., Dyrskog, S. E. U., Hermansen, K., Saltin, B. et Dagaard, J. R. (2008). Low-intensity training dissociates metabolic from aerobic fitness. *Scand J Med Sci Sports*, 18:86–94.
- Helge, J. W., Lundby, C., Christensen, D. L., Langfort, J., Messonnier, L., Zacho, M., Andersen, J. L. et Saltin, B. (2003). Skiing across the greenland icecap : divergent effects on limb muscle adaptations and substrate oxidation. *J Exp Biol*, 206:1075–83.
- Helge, J. W., Overgaard, K., Damsgaard, R., Sørensen, K., Andersen, J. L., Dyrskog, S. E. U., Hermansen, K., Saltin, B. et Wojtaszewski, J. F. P. (2006). Repeated prolonged whole-body low-intensity exercise : effects on insulin sensitivity and limb muscle adaptations. *Metab. Clin. Exp.*, 55:217–23.
- Hellebrandt, F. A. et Tepper, R. H. (1934). Studies on the influence of exercise on the digestive work of the stomach : II. its effect on emptying time. *Am J Physiol*, 107: 355–363.
- Henriksson, J. (1995). Muscle fuel selection : effect of exercise and training. *Proc Nutr Soc*, 54:125–38.

- Hirsch, I. B., Marker, J. C., Smith, L. J., Spina, R. J., Parvin, C. A., Holloszy, J. O. et Cryer, P. E. (1991). Insulin and glucagon in prevention of hypoglycemia during exercise in humans. *Am J Physiol*, 260:E695–704.
- Holloszy, J. O. et Coyle, E. F. (1984). Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol*, 56:831–838.
- Holloszy, J. O. et Kohrt, W. M. (1996). Regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise. *Annu Rev Nutr*, 16:121–38.
- Hooker, S. P., Wells, C. L., Manore, M. M., Philip, S. A. et Martin, N. (1990). Differences in epinephrine and substrate responses between arm and leg exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 22:779–84.
- Horowitz, J. F., Mora-Rodriguez, R., Byerley, L. O. et Coyle, E. F. (1997). Lipolytic suppression following carbohydrate ingestion limits fat oxidation during exercise. *Am J Physiol*, 273:E768–75.
- Horowitz, J. F., Mora-Rodriguez, R., Byerley, L. O. et Coyle, E. F. (1999). Substrate metabolism when subjects are fed carbohydrate during exercise. *Am J Physiol*, 276: E828–35.
- Horton, T. J., Pagliassotti, M. J., Hobbs, K. et Hill, J. O. (1998). Fuel metabolism in men and women during and after long-duration exercise. *J Appl Physiol*, 85:1823–32.
- Hulston, C. et Jeukendrup, A. E. (2008). Substrate metabolism and exercise performance with caffeine and carbohydrate intake. *Med Sci Sports Exerc*, 40:2096–2104.
- Hulston, C., Wallis, G. A. et Jeukendrup, A. E. (2009). Exogenous cho oxidation with glucose plus fructose intake during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 41:357–63.

- Hunt, J. N. et Stubbs, D. F. (1975). The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J Physiol*, 245:209–25.
- Jandrain, B. J., Pallikarakis, N., Normand, S., Pirnay, F., Lacroix, M., Mosora, F., Pachiardi, C., Gautier, J. F., Scheen, A. J. et Riou, J. P. (1993). Fructose utilization during exercise in men : rapid conversion of ingested fructose to circulating glucose. *J Appl Physiol*, 74:2146–54.
- Jandrain, B. J., Pirnay, F., Lacroix, M., Mosora, F., Scheen, A. J. et Lefebvre, P. (1989). Effect of osmolality on availability of glucose ingested during prolonged exercise in humans. *J Appl Physiol*, 67:76–82.
- Jarvis, J. K., Pearsall, D., Oliner, C. M. et Schoeller, D. A. (1992). The effect of food matrix on carbohydrate utilization during moderate exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 24:320–6.
- Jensen, J. et Lai, Y.-C. (2009). Regulation of muscle glycogen synthase phosphorylation and kinetic properties by insulin, exercise, adrenaline and role in insulin resistance. *Arch Physiol Biochem*, 115:13–21.
- Jentjens, R. L. P., Achten, J. et Jeukendrup, A. E. (2004a). High oxidation rates from combined carbohydrates ingested during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 36:1551–8.
- Jentjens, R. L. P. et Jeukendrup, A. E. (2005). High rates of exogenous carbohydrate oxidation from a mixture of glucose and fructose ingested during prolonged cycling exercise. *Br J Nutr*, 93:485–92.
- Jentjens, R. L. P., Moseley, L., Waring, R. H., Harding, L. K. et Jeukendrup, A. E. (2004b). Oxidation of combined ingestion of glucose and fructose during exercise. *J Appl Physiol*, 96:1277–84.

- Jentjens, R. L. P., Underwood, K., Achten, J., Currell, K., Mann, C. H. et Jeukendrup, A. E. (2006). Exogenous carbohydrate oxidation rates are elevated after combined ingestion of glucose and fructose during exercise in the heat. *J Appl Physiol*, 100: 807–16.
- Jentjens, R. L. P., Venables, M. C. et Jeukendrup, A. E. (2004c). Oxidation of exogenous glucose, sucrose, and maltose during prolonged cycling exercise. *J Appl Physiol*, 96: 1285–91.
- Jentjens, R. L. P., Wagenmakers, A. J. M. et Jeukendrup, A. E. (2002). Heat stress increases muscle glycogen use but reduces the oxidation of ingested carbohydrates during exercise. *J Appl Physiol*, 92:1562–72.
- Jentjens, R. L. P. G., Shaw, C., Birtles, T., Waring, R. H., Harding, L. K. et Jeukendrup, A. E. (2005). Oxidation of combined ingestion of glucose and sucrose during exercise. *Metabolism*, 54:610–8.
- Jeukendrup, A. E. et Moseley, L. (2008). Multiple transportable carbohydrates enhance gastric emptying and fluid delivery. *Scand J Med Sci Sports*.
- Jeukendrup, A. E. (2004). Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition*, 20:669–77.
- Jeukendrup, A. E. (2008). Carbohydrate feeding during exercise. *Eur J Sport Sci*, 8: 77–86.
- Jeukendrup, A. E. et Jentjens, R. L. P. (2000). Oxidation of carbohydrate feedings during prolonged exercise : current thoughts, guidelines and directions for future research. *Sports Med*, 29:407–24.

- Jeukendrup, A. E., Mensink, M., Saris, W. H. M. et Wagenmakers, A. J. M. (1997). Exogenous glucose oxidation during exercise in endurance-trained and untrained subjects. *J Appl Physiol*, 82:835–40.
- Jeukendrup, A. E., Moseley, L., Mainwaring, G. I., Samuels, S., Perry, S. et Mann, C. H. (2006). Exogenous carbohydrate oxidation during ultraendurance exercise. *J Appl Physiol*, 100:1134–41.
- Jeukendrup, A. E., Raben, A., Gijzen, A. P., Stegen, J. H., Brouns, F., Saris, W. H. M. et Wagenmakers, A. J. M. (1999a). Glucose kinetics during prolonged exercise in highly trained human subjects : effect of glucose ingestion. *J Physiol*, 515 ( Pt 2):579–89.
- Jeukendrup, A. E., Saris, W. H. M., Diesen, R. V., Brouns, F. et Wagenmakers, A. J. M. (1996). Effect of endogenous carbohydrate availability on oral medium-chain triglyceride oxidation during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 80:949–54.
- Jeukendrup, A. E., Saris, W. H. M., Schrauwen, P., Brouns, F. et Wagenmakers, A. J. M. (1995). Metabolic availability of medium-chain triglycerides coingested with carbohydrates during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 79:756–62.
- Jeukendrup, A. E., Thielen, J. J., Wagenmakers, A. J. M., Brouns, F. et Saris, W. H. M. (1998). Effect of medium-chain triacylglycerol and carbohydrate ingestion during exercise on substrate utilization and subsequent cycling performance. *Am J Clin Nutr*, 67:397–404. 9497182 0002-9165.
- Jeukendrup, A. E., Wagenmakers, A. J. M., Stegen, J. H., Gijzen, A. P., Brouns, F. et Saris, W. H. M. (1999b). Carbohydrate ingestion can completely suppress endogenous glucose production during exercise. *Am J Physiol*, 276:E672–83.
- Johannsen, N. M. et Sharp, R. L. (2007). Effect of preexercise ingestion of modified



- cornstarch on substrate oxidation during endurance exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 17:232–43.
- Jung, W. et Yamasaki, M. (2008). Effect of pre-exercise carbohydrate ingestion on substrate consumption in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 47:467–469.
- Kang, J., Robertson, R. J., Goss, F. L., DaSilva, S. G., Suminski, R. R., Utter, A. C., Zoeller, R. F. et Metz, K. F. (1997). Metabolic efficiency during arm and leg exercise at the same relative intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 29:377–82.
- Kiens, B., Essen-Gustavsson, B., Christensen, N. J. et Saltin, B. (1993). Skeletal muscle substrate utilization during submaximal exercise in man : effect of endurance training. *J Physiol*, 469:459–478.
- Kiilerich, K., Birk, J. B., Damsgaard, R., Wojtaszewski, J. F. P. et Pilegaard, H. (2008). Regulation of pdh in human arm and leg muscles at rest and during intense exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294:E36–42.
- Kleiber, M. *The fire of life : an introduction to animal energetics*. Huntington, N.Y. : R.E. Pub. Co., 1975.
- Klein, S., Coyle, E. F. et Wolfe, R. R. (1994). Fat metabolism during low-intensity exercise in endurance-trained and untrained men. *Am J Physiol*, 267:E934–40.
- Knechtle, B., Müller, G. et Knecht, H. (2004). Optimal exercise intensities for fat metabolism in handbike cycling and cycling. *Spinal Cord*, 42:564–72.
- Knechtle, B., Müller, G., Willmann, F., Eser, P. et Knecht, H. (2003). Comparison of fat oxidation in arm cranking in spinal cord-injured people versus ergometry in cyclists. *Eur J Appl Physiol*, 90:614–9.

- Korach-André, M., Burelle, Y., Péronnet, F., Massicotte, D., Lavoie, C. et Hillaire-Marcel, C. (2002). Differential metabolic fate of the carbon skeleton and amino-n of [13c]alanine and [15n]alanine ingested during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 93:499–504.
- Krogh, A. et Lindhard, J. (1920). The relative value of fat and carbohydrate as sources of muscular energy : With appendices on the correlation between standard metabolism and the respiratory quotient during rest and work. *Biochem J*, 14:290–363.
- Krzentowski, G., Jandrain, B. J., Pirnay, F., Mosora, F., Lacroix, M., Luyckx, A. et Lefebvre, P. (1984a). Availability of glucose given orally during exercise. *J Appl Physiol*, 56:315–20.
- Krzentowski, G., Pirnay, F., Luyckx, A., Lacroix, M., Mosora, F. et Lefebvre, P. (1984b). Effect of physical training on utilization of a glucose load given orally during exercise. *Am J Physiol*, 246:E412–7.
- Krzentowski, G., Pirnay, F., Pallikarakis, N., Luyckx, A. S., Lacroix, M., Mosora, F. et Lefebvre, P. J. (1981). Glucose utilization during exercise in normal and diabetic subjects. the role of insulin. *Diabetes*, 30:983–9.
- Lacroix, M., Badea, M. et Duchesne, J. (1971). Variations isotopiques 13c/12c du co2 chez l'homme et les animaux supérieurs. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*, 273:240–1.
- Lacroix, M., Mosora, F., Pontus, M., Lefebvre, P., Luyckx, A. et Lopez-Habib, G. (1973). Glucose naturally labeled with carbon-13 : use for metabolic studies in man. *Science*, 181:445–6.
- Lamb, D. R. et Brodowicz, G. R. (1986). Optimal use of fluids of varying formulations to minimise exercise-induced disturbances in homeostasis. *Sports Med*, 3:247–74.

- Lee, I.-M. et Buchner, D. M. (2008). The importance of walking to public health. *Med Sci Sports Exerc*, 40:S512–8.
- Leese, G. P., Thompson, J., Scrimgeour, C. M. et Rennie, M. J. (1996). Exercise and the oxidation and storage of glucose, maize-syrup solids and sucrose determined from breath  $^{13}\text{CO}_2$ . *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 72:349–56.
- Lefèbvre, P., Mosora, F., Lacroix, M., Pirnay, F., Scheen, A. J., Krzentowski, G., Jandrain, B. J., Gautier, J. F., Pallikarakis, N. et Riou, J. P. (1991). Use of  $^{13}\text{C}$  substrates for metabolic studies in exercise : methodological considerations. *J Appl Physiol*, 71: 2059–61.
- Leijssen, D. P. et Elia, M. (1996). Recovery of  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{14}\text{CO}_2$  in human bicarbonate studies : a critical review with original data. *Clin Sci (Lond)*, 91:665–77.
- Leijssen, D. P., Saris, W. H. M., Jeukendrup, A. E. et Wagenmakers, A. J. M. (1995). Oxidation of exogenous [ $^{13}\text{C}$ ]galactose and [ $^{13}\text{C}$ ]glucose during exercise. *J Appl Physiol*, 79:720–5.
- Leiper, J. B., Broad, N. P. et Maughan, R. J. (2001). Effect of intermittent high-intensity exercise on gastric emptying in man. *Med Sci Sports Exerc*, 33:1270–8.
- Leiper, J. B., Nicholas, C. W., Ali, A., Williams, C. et Maughan, R. J. (2005). The effect of intermittent high-intensity running on gastric emptying of fluids in man. *Med Sci Sports Exerc*, 37:240–7.
- Lemon, P. W. et Mullin, J. P. (1980). Effect of initial muscle glycogen levels on protein catabolism during exercise. *J Appl Physiol*, 48:624–9.
- Lemon, P. W. et Nagle, F. J. (1981). Effects of exercise on protein and amino acid metabolism. *Med Sci Sports Exerc*, 13:141–9.

- Lide, D. R. *CRC handbook of chemistry and physics*. CRC Press, Boca Raton, 82nd, ed., 2001-2001 édition, 2001.
- Livesey, G. et Elia, M. (1988). Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry : evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am J Clin Nutr*, 47: 608–628.
- Lohman, T. G. *Advances in body composition assessment*, volume monograph, no. 3. Human Kinetics Publishers, Champaign, Ill., 1992.
- Massicotte, D., Peronnet, F., Adopo, E. A., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1992a). Metabolic availability of oral glucose during exercise : a reassessment. *Metab. Clin. Exp.*, 41:1284–90.
- Massicotte, D., Peronnet, F., Adopo, E. A., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1994). Effect of metabolic rate on the oxidation of ingested glucose and fructose during exercise. *Int J Sports Med*, 15:177–80.
- Massicotte, D., Peronnet, F., Allah, C., Hillaire-Marcel, C., Ledoux, M. et Brisson, G. R. (1986). Metabolic response to [13c]glucose and [13c]fructose ingestion during exercise. *J Appl Physiol*, 61:1180–4.
- Massicotte, D., Peronnet, F., Brisson, G. R., Bakkouch, K. et Hillaire-Marcel, C. (1989). Oxidation of a glucose polymer during exercise : comparison with glucose and fructose. *J Appl Physiol*, 66:179–83.
- Massicotte, D., Peronnet, F., Brisson, G. R., Boivin, L. et Hillaire-Marcel, C. (1990). Oxidation of exogenous carbohydrate during prolonged exercise in fed and fasted conditions. *Int J Sports Med*, 11:253–8.

- Massicotte, D., Peronnet, F., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1992b). Oxidation of exogenous medium-chain free fatty acids during prolonged exercise : comparison with glucose. *J Appl Physiol*, 73:1334–9.
- Massicotte, D., Peronnet, F., Bronsard, E. et Hillaire-Marcel, C. (1996a). Comparaison de l'oxydation de glucose, d'un mélange de glucose et de fructose, et de saccharose ingérés en bolus ou en doses fractionnées au cours de l'exercice. *Sci Sport*, 11:233–242.
- Massicotte, D., Peronnet, F., Pitre, C., Adopo, E. A., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1993a). Exogenous <sup>13</sup>C glucose oxidation during exercise : North american vs western european studies. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 67:402–7.
- Massicotte, D., Peronnet, F., Tremblay, C., BRONSARD, E. et Hillaire-Marcel, C. (1996b). Lack of effect of nacl and/or metoclopramide on exogenous (<sup>13</sup>C)-glucose oxidation during exercise. *Int J Sports Med*, 17:165–9.
- Massicotte, D., Provencher, S., Adopo, E. A., Peronnet, F., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1993b). Oxidation of ethanol at rest and during prolonged exercise in men. *J Appl Physiol*, 75:329–33.
- Massicotte, D., Scotto, A., Peronnet, F., M'Kaouar, H., Milot, M. et Lavoie, C. (2006). Metabolic fate of a large amount of <sup>13</sup>C-glycerol ingested during prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol*, 96:322–9.
- Maughan, R. J. et Murray, R. *Sports drinks : basic science and practical aspects*. CRC Press, Boca Raton, Fla., 2001.
- Mazzeo, R. S. (2008). Physiological responses to exercise at altitude : an update. *Sports Med*, 38:1–8.

- McConell, G. K., Fabris, S., Proietto, J. et Hargreaves, M. (1994). Effect of carbohydrate ingestion on glucose kinetics during exercise. *J Appl Physiol*, 77:1537–41.
- Mitchell, J. H., Tate, C., Raven, P., Cobb, F., Kraus, W., Moreadith, R., O'Toole, M., Saltin, B. et Wenger, N. (1992). Acute response and chronic adaptation to exercise in women. *Med Sci Sports Exerc*, 24:S258–65.
- Mittendorfer, B., Horowitz, J. F. et Klein, S. (2002). Effect of gender on lipid kinetics during endurance exercise of moderate intensity in untrained subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283:E58–65.
- M'Kaouar, H., Péronnet, F., Massicotte, D. et Lavoie, C. (2004). Gender difference in the metabolic response to prolonged exercise with [13c]glucose ingestion. *Eur J Appl Physiol*, 92:462–9.
- Moodley, D., Noakes, T. D., Bosch, A. N., Hawley, J. A., Schall, R. et Dennis, S. C. (1992). Oxidation of exogenous carbohydrate during prolonged exercise : the effects of the carbohydrate type and its concentration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 64: 328–34.
- Moseley, L., Jentjens, R. L. P., Waring, R. H., Harris, R. M., Harding, L. K. et Jeukendrup, A. E. (2005). Measurement of exogenous carbohydrate oxidation : a comparison of [u-14c]glucose and [u-13c]glucose tracers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 289: E206–11.
- Moses, F., Ryan, C., Debolt, J., Smoak, B., Hofmann, A., Villanueva, V. et Deuster, P. (1988). Oral-cecal transit-time during a 2-hour run with ingestion of water or glucose polymer. *Am J Gastroenterol*, 83:1055–1055.
- Mosora, F., Lacroix, M., Luyckx, A., Pallikarakis, N., Pirnay, F., Krzentowski, G. et

- Lefèbvre, P. (1981). Glucose oxidation in relation to the size of the oral glucose loading dose. *Metab. Clin. Exp.*, 30:1143–9.
- Mosora, F., Lacroix, M. et Duchesne, J. (1971). Recherche sur les variations du rapport isotopique  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ , en fonction de la respiration et de la nature des tissus, chez les animaux supérieurs. *CR Acad Sci (Paris)*, 273D:1423–1425.
- Mosora, F., Lefebvre, P., Pirnay, F., Lacroix, M., Luyckx, A. et Duchesne, J. (1976). Quantitative evaluation of the oxidation of an exogenous glucose load using naturally labeled  $^{13}\text{C}$ -glucose. *Metab. Clin. Exp.*, 25:1575–82.
- Murray, R. (1987). The effects of consuming carbohydrate-electrolyte beverages on gastric emptying and fluid absorption during and following exercise. *Sports Med*, 4: 322–51.
- Neptune, R. R., McGowan, C. P. et Fiandt, J. M. (2009). The influence of muscle physiology and advanced technology on sports performance. *Annu Rev Biomed Eng*, 11: 81–107.
- Neufer, P. D., Costill, D. L., Fink, W. J., Kirwan, J. P., Fielding, R. A. et Flynn, M. G. (1986). Effects of exercise and carbohydrate composition on gastric emptying. *Med Sci Sports Exerc*, 18:658–62.
- Nevill, A. M., Bate, S. et Holder, R. L. (2005). Modeling physiological and anthropometric variables known to vary with body size and other confounding variables. *Am J Phys Anthropol*, Suppl 41:141–53.
- Nimmo, M. (2004). Exercise in the cold. *J Sports Sci*, 22:898–915.
- Pallikarakis, N., Jandrain, B. J., Pirnay, F., Mosora, F., Lacroix, M., Luyckx, A. et Le-

- febvre, P. (1986). Remarkable metabolic availability of oral glucose during long-duration exercise in humans. *J Appl Physiol*, 60:1035–42.
- Pallikarakis, N., Sphiris, N. et Lefebvre, P. (1991). Influence of the bicarbonate pool and on the occurrence of  $^{13}\text{CO}_2$  in exhaled air. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 63: 179–83.
- Péronnet, F., Adopo, E., Massicote, D., Hillaire-Marcel, C., Brisson, G. R. et Guezennec, C. Y. (1992a). Exogenous starch oxidation using  $^{14}\text{C}$  labeling. *J Appl Physiol*, 73: 2719–22.
- Péronnet, F., Abdelaoui, M., Lavoie, C., Marrao, C., Kerr, S., Massicotte, D. et Giesbrecht, G. (2009). Effect of a 20-day ski trek on fuel selection during prolonged exercise at low workload with ingestion of  $^{13}\text{C}$ -glucose. *Eur J Appl Physiol*, 106: 41–49.
- Péronnet, F., Adopo, E. A., Massicotte, D., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1993a). Comparison of two methods for computing exogenous substrate oxidation using  $^{13}\text{C}$ -labeling. *Med Sci Sports Exerc*, 25:297–302.
- Péronnet, F., Adopo, E. A., Massicotte, D., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1993b). Method for computing the oxidation of two  $^{13}\text{C}$ -substrates ingested simultaneously during exercise. *J Appl Physiol*, 75:1419–22.
- Péronnet, F., Adopo, E. A., Massicotte, D. et Hillaire-Marcel, C. (1992b). Exogenous substrate oxidation during exercise : studies using isotopic labelling. *Int J Sports Med*, 13 Suppl 1:S123–5.
- Péronnet, F., Burelle, Y., Massicotte, D., Lavoie, C. et Hillaire-Marcel, C. (1997). Respective oxidation of  $^{13}\text{C}$ -labeled lactate and glucose ingested simultaneously during exercise. *J Appl Physiol*, 82:440–6.



- Péronnet, F. et Massicotte, D. (1991). Table of nonprotein respiratory quotient : an update. *Canadian journal of sport sciences = Journal canadien des sciences du sport*, 16:23–9.
- Péronnet, F., Massicotte, D., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1990). Use of  $^{13}\text{C}$  substrates for metabolic studies in exercise : methodological considerations. *J Appl Physiol*, 69:1047–52.
- Péronnet, F., Massicotte, D., Brisson, G. R. et Hillaire-Marcel, C. (1991). Corrigenda for vol. 69, pages 1047-1052. *J Appl Physiol*, 70:2350.
- Péronnet, F., Massicotte, D., Folch, N., Melin, B., Koulmann, N., Jimenez, C., Bourdon, L., Launay, J.-C. et Savourey, G. (2006). Substrate utilization during prolonged exercise with ingestion of  $^{13}\text{C}$ -glucose in acute hypobaric hypoxia (4,300 m). *Eur J Appl Physiol*, 97:527–34.
- Péronnet, F., Rhéaume, N., Lavoie, C., Hillaire-Marcel, C. et Massicotte, D. (1998). Oral  $^{13}\text{C}$ glucose oxidation during prolonged exercise after high- and low-carbohydrate diets. *J Appl Physiol*, 85:723–30.
- Pirnay, F., Crielaard, J. M., Pallikarakis, N., Lacroix, M., Mosora, F., Krzentowski, G., Luyckx, A. et Lefebvre, P. (1982). Fate of exogenous glucose during exercise of different intensities in humans. *J Appl Physiol*, 53:1620–4.
- Pirnay, F., Lacroix, M., Mosora, F., Luyckx, A. et Lefebvre, P. (1977a). Effect of glucose ingestion on energy substrate utilization during prolonged muscular exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 36:247–54.
- Pirnay, F., Mosora, F., Lacroix, M., Luyckx, A. et Lefebvre, P. (1977b). Glucose oxidation during prolonged exercise evaluated with naturally labeled  $^{13}\text{C}$ glucose. *J Appl Physiol*, 43:258–261.

- Pirnay, F., Spadin, D., Scheen, A. J., Lacroix, M. et Mosora, F. (1995). Métabolisme glucidique pendant l'exercice musculaire prolongé chez l'homme : effet de l'âge. *Sci Sport*, 10:123–130.
- Randle, P. J., Newsholme, E. A. et Garland, P. B. (1964). Regulation of glucose uptake by muscle. 8. effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J*, 93:652–65.
- Rauch, L. H., Bosch, A. N., Noakes, T. D., Dennis, S. C. et Hawley, J. A. (1995). Fuel utilisation during prolonged low-to-moderate intensity exercise when ingesting water or carbohydrate. *Pflugers Arch*, 430:971–7.
- Ravussin, E., Doerner, A., Acheson, K. J., Pahud, P., Arnaud, M. J. et Jéquier, E. (1980). Carbohydrate utilization in obese subjects after an oral load of 100 g naturally-labelled [<sup>13</sup>C] glucose. *Br J Nutr*, 43:281–8.
- Ravussin, E., Pahud, P., Dörner, A., Arnaud, M. J. et Jéquier, E. (1979). Substrate utilization during prolonged exercise preceded by ingestion of <sup>13</sup>C-glucose in glycogen depleted and control subjects. *Pflugers Arch*, 382:197–202.
- Rehrer, N. J., Beckers, E., Brouns, F., Hoor ten, F. et Saris, W. H. (1989). Exercise and training effects on gastric emptying of carbohydrate beverages. *Med Sci Sports Exerc*, 21:540–9.
- Rehrer, N. J. (2001). Fluid and electrolyte balance in ultra-endurance sport. *Sports Med*, 31:701–15.
- Rehrer, N. J., Wagenmakers, A. J. M., Beckers, E. J., Halliday, D., Leiper, J. B., Brouns, F., Maughan, R. J., Westerterp, K. et Saris, W. H. M. (1992). Gastric emptying, ab-

- sorption, and carbohydrate oxidation during prolonged exercise. *J Appl Physiol*, 72: 468–75.
- Rennie, M. J., Bohé, J., Smith, K., Wackerhage, H. et Greenhaff, G. K. (2006). Branched-chain amino acids as fuels and anabolic signals in human muscle. *J Nutr*, 136:264S–268S.
- Richter, E. A., Kiens, B., Saltin, B., Christensen, N. J. et Savard, G. (1988). Skeletal muscle glucose uptake during dynamic exercise in humans : role of muscle mass. *Am J Physiol*, 254:E555–61.
- Riddell, M. C., Bar-Or, O., Hollidge-Horvat, M., Schwarcz, H. P. et Heigenhauser, G. J. F. (2000a). Glucose ingestion and substrate utilization during exercise in boys with iddm. *J Appl Physiol*, 88:1239–46.
- Riddell, M. C., Bar-Or, O., Schwarcz, H. P. et Heigenhauser, G. J. F. (2000b). Substrate utilization in boys during exercise with [13c]-glucose ingestion. *Eur J Appl Physiol*, 83:441–8.
- Riddell, M. C., Bar-Or, O., Wilk, B., Parolin, M. L. et Heigenhauser, G. J. F. (2001). Substrate utilization during exercise with glucose and glucose plus fructose ingestion in boys ages 10-14 yr. *J Appl Physiol*, 90:903–11.
- Riddell, M. C., Partington, S., Stupka, N., Armstrong, D., Rennie, C. D. et Tarnopolsky, M. A. (2003). Substrate utilization during exercise performed with and without glucose ingestion in female and male endurance trained athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 13:407–21.
- Robitaille, M., Dubé, M.-C., Weisnagel, S. J., Prud'homme, D., Massicotte, D., Peronnet, F. et Lavoie, C. (2007). Substrate source utilization during moderate intensity

- exercise with glucose ingestion in type 1 diabetic patients. *J Appl Physiol*, 103:119–24.
- Röcker, K., Krieg, B., Niess, A. et Dickhuth, H. H. (1996). Breath-by-breath measurements for the analysis of exogenous glucose oxidation during intense endurance exercise using [13c]-isotopes. *Int J Sports Med*, 17:480–6.
- Roepstorff, C., Steffensen, C., Madsen, M., Stallknecht, B., Kanstrup, I., Richter, E. A. et Kiens, B. (2002). Gender differences in substrate utilization during submaximal exercise in endurance-trained subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282:E435–47.
- Romijn, J. A., Coyle, E. F., Sidossis, L. S., Gastaldelli, A., Horowitz, J. F., Endert, E. et Wolfe, R. R. (1993). Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol*, 265:E380–91.
- Romijn, J. A., Coyle, E. F., Sidossis, L. S., Rosenblatt, J. et Wolfe, R. R. (2000). Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *J Appl Physiol*, 88:1707–14.
- Rowlands, D. S., Johnson, N. A., Thomson, J. A., Chapman, P. et Stannard, S. R. (2009). Exogenous glucose oxidation is reduced with carbohydrate feeding during exercise after starvation. *Metabolism*, 58:1161–9.
- Rowlands, D. S., Thorburn, M. S., Thorp, R. M., Broadbent, S. et Shi, X. (2008). Effect of graded fructose coingestion with maltodextrin on exogenous 14c-fructose and 13c-glucose oxidation efficiency and high-intensity cycling performance. *J Appl Physiol*, 104:1709–19.
- Rowlands, D. S., Wallis, G. A., Shaw, C., Jentjens, R. L. P. et Jeukendrup, A. E. (2005).

- Glucose polymer molecular weight does not affect exogenous carbohydrate oxidation. *Med Sci Sports Exerc*, 37:1510–6.
- Ruzzin, J., Peronnet, F., Tremblay, J., Massicotte, D. et Lavoie, C. (2003). Breath [13co2] recovery from an oral glucose load during exercise : comparison between [u-13c] and [1,2-13c]glucose. *J Appl Physiol*, 95:477–82.
- Saggerson, E. D. et Carpenter, C. A. (1981). Carnitine palmitoyltransferase and carnitine octanoyltransferase activities in liver, kidney cortex, adipocyte, lactating mammary gland, skeletal muscle and heart. *FEBS Lett*, 129:229–32.
- Saha, A. K., Kurowski, T. G. et Ruderman, N. B. (1995). A malonyl-coa fuel-sensing mechanism in muscle : effects of insulin, glucose, and denervation. *Am J Physiol*, 269:E283–9.
- Saris, W. H. M., Goodpaster, B. H., Jeukendrup, A. E., Brouns, F., Halliday, D. et Wagenmakers, A. J. M. (1993). Exogenous carbohydrate oxidation from different carbohydrate sources during exercise. *J Appl Physiol*, 75:2168–72.
- Satabin, P., Portero, P., Defer, G., Bricout, J. et Guezennec, C. Y. (1987). Metabolic and hormonal responses to lipid and carbohydrate diets during exercise in man. *Med Sci Sports Exerc*, 19:218–23.
- Sautier, C., Bricout, J., Doucet, C., Flament, C., Koziat, J. et Letonturier, P. (1982). Effet de l'exercice musculaire sur l'oxydation de l'éthanol chez l'homme. *CR Acad Sci (Paris)*, 295:603–606.
- Sautier, C., Bricout, J., Flament, C., Doucet, C., Koziat, J., Letonturier, P. et Lemonnier, D. (1988). Effect of exercise on ethanol metabolism after ingestion of two doses of 13c ethanol. *Adv Biosci*, 71:247–251.

- Sawka, M. N. (1986). Physiology of upper body exercise. *Exerc Sport Sci Rev*, 14: 175–211.
- Shi, X., Summers, R. W., Schedl, H. P., Flanagan, S. W., Chang, R. et Gisolfi, C. V. (1995). Effects of carbohydrate type and concentration and solution osmolality on water absorption. *Med Sci Sports Exerc*, 27:1607–15.
- Slama, G., Boillot, J., Hellal, I., Darmaun, D., Rizkalla, S. W., Orvoen-Frija, E., Dore, M. F., Guille, G., Fretault, J. et Coursaget, J. (1989). Fructose is as good a fuel as glucose for exercise in normal subjects. *Diabete Metab*, 15:105–6.
- Slonim, A. E. et Goans, P. J. (1985). Myopathy in mcardle's syndrome. improvement with a high-protein diet. *N Engl J Med*, 312:355–9.
- Smith, B. N. et Epstein, S. (1971). Two categories of c/c ratios for higher plants. *Plant Physiol*, 47:380–384.
- Sparling, P. B. (1980). A meta-analysis of studies comparing maximal oxygen uptake in men and women. *Res Q Exerc Sport*, 51:542–52.
- Spendiff, O. et Campbell, I. G. (2002). The effect of glucose ingestion on endurance upper-body exercise and performance. *Int J Sports Med*, 23:142–7.
- Spendiff, O. et Campbell, I. G. (2005). Influence of pre-exercise glucose ingestion of two concentrations on paraplegic athletes. *J Sports Sci*, 23:21–30.
- Spriet, L. L. et Peters, S. J. (1998). Influence of diet on the metabolic responses to exercise. *Proc Nutr Soc*, 57:25–33.
- Steele, R. (1955). The retention of metabolic radioactive carbonate. *Biochem J*, 60: 447–53.

- Stellingwerff, T., Boon, H., Gijzen, A. P., Stegen, J. H., Kuipers, H. et van Loon, L. J. C. (2007). Carbohydrate supplementation during prolonged cycling exercise spares muscle glycogen but does not affect intramyocellular lipid use. *Pflugers Arch*, 454: 635–647.
- Suarez, R. K., Welch, Jr, K. C., Hanna, S. K. et Herrera M, L. G. (2009). Flight muscle enzymes and metabolic flux rates during hovering flight in the nectar bat, *glossophaga soricina* : Further evidence of convergence with hummingbirds. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 153:136–140.
- Tappy, L., Paquot, N., Tounian, P., Schneiter, P. et Jéquier, E. (1995). Assessment of glucose metabolism in humans with the simultaneous use of indirect calorimetry and tracer techniques. *Clin Physiol*, 15:1–12.
- Tarnopolsky, L. J., MacDougall, J. D., Atkinson, S. A., Tarnopolsky, M. A. et Sutton, J. R. (1990). Gender differences in substrate for endurance exercise. *J Appl Physiol*, 68:302–8.
- Tarnopolsky, M. A. (2008a). Effect of caffeine on the neuromuscular system - potential as an ergogenic aid. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33:1284–9.
- Tarnopolsky, M. A. (2008b). Sex differences in exercise metabolism and the role of 17-beta estradiol. *Med Sci Sports Exerc*, 40:648–54.
- Tharion, W. J., Lieberman, H. R., Montain, S. J., Young, A. J., Baker-Fulco, C. J., Delany, J. P. et Hoyt, R. W. (2005). Energy requirements of military personnel. *Appetite*, 44:47–65.
- Timmons, B. W., Bar-Or, O. et Riddell, M. C. (2003). Oxidation rate of exogenous carbohydrate during exercise is higher in boys than in men. *J Appl Physiol*, 94:278–84.

- Timmons, B. W., Bar-Or, O. et Riddell, M. C. (2007a). Energy substrate utilization during prolonged exercise with and without carbohydrate intake in girls. *J Appl Physiol*, 103:995–1000.
- Timmons, B. W., Bar-Or, O. et Riddell, M. C. (2007b). Influence of age and pubertal status on substrate utilization during exercise with and without carbohydrate intake in healthy boys. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32:416–25.
- Trimmer, J. K., Casazza, G. A., Horning, M. A. et Brooks, G. A. (2001). Autoregulation of glucose production in men with a glycerol load during rest and exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280:E657–68.
- Trimmer, J. K., Schwarz, J.-M., Casazza, G. A., Horning, M. A., Rodriguez, N. et Brooks, G. A. (2002). Measurement of gluconeogenesis in exercising men by mass isotopomer distribution analysis. *J Appl Physiol*, 93:233–41.
- Tsintzas, K. et Williams, C. (1998). Human muscle glycogen metabolism during exercise. effect of carbohydrate supplementation. *Sports Med*, 25:7–23.
- Urey, H. (1947). The thermodynamic properties of isotopic substances. *Journal of the Chemical Society*, 1947:562–581.
- van Hall, G., van der Vusse, G. J., Söderlund, K. et Wagenmakers, A. J. (1995). Deamination of amino acids as a source for ammonia production in human skeletal muscle during prolonged exercise. *J Physiol*, 489 ( Pt 1):251–61.
- van Hall, G. V., Jensen-Urstad, M. D., Rosdahl, H., Holmberg, H.-C., Saltin, B. et Calbet, J. A. L. (2003). Leg and arm lactate and substrate kinetics during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 284:E193–205.



- van Hamont, D., Harvey, C. R., Massicotte, D., Frew, R., Peronnet, F. et Rehrer, N. J. (2005). Reduction in muscle glycogen and protein utilization with glucose feeding during exercise. *Int J Obes*, 15:350–65.
- Van Handel, P., Fink, W. J., Branam, G. et Costill, D. L. (1980). Fate of 14c-glucose ingested during prolonged exercise. *Int J Sports Med*, 1:127–131.
- van Loon, L. J. C., Manders, R. J. F., Koopman, R., Kaastra, B., Stegen, J. H. C. H., Gijzen, A. P., Saris, W. H. M. et Keizer, H. A. (2005a). Inhibition of adipose tissue lipolysis increases intramuscular lipid use in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, 48:2097–107.
- van Loon, L. J. C. (2004). Use of intramuscular triacylglycerol as a substrate source during exercise in humans. *J Appl Physiol*, 97:1170–87. article.
- van Loon, L. J. C., Greenhaff, G. K., Constantin-Teodosiu, D., Saris, W. H. M. et Wagenmakers, A. J. M. (2001). The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J Physiol*, 536:295–304. 0022-3751 (Print) Journal Article.
- van Loon, L. J. C., Jeukendrup, A. E., Saris, W. H. M. et Wagenmakers, A. J. M. (1999). Effect of training status on fuel selection during submaximal exercise with glucose ingestion. *J Appl Physiol*, 87:1413–20.
- van Loon, L. J. C., Thomason-Hughes, M., Constantin-Teodosiu, D., Koopman, R., Greenhaff, P. L., Hardie, D. G., Keizer, H. A., Saris, W. H. M. et Wagenmakers, A. J. M. (2005b). Inhibition of adipose tissue lipolysis increases intramuscular lipid and glycogen use in vivo in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 289:E482–93.
- Vaz, M., Karaolis, N., Draper, A. et Shetty, P. (2005). A compilation of energy costs of physical activities. *PHN*, 8:1153–83.

- Venables, M. C., Brouns, F. et Jeukendrup, A. E. (2008). Oxidation of maltose and trehalose during prolonged moderate-intensity exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 40: 1653–59.
- Voigt, C. C., Grasse, P., Rex, K., Hetz, S. K. et Speakman, J. R. (2008). Bat breath reveals metabolic substrate use in free-ranging vampires. *J Comp Physiol B*, 178:9–16.
- von Liebig, J. *Animal Chemistry or Organic Chemistry in its Application to Physiology and Pathology*. Taylor & Walton, 1842.
- Wagenmakers, A. J., Beckers, E. J., Brouns, F., Kuipers, H., Soeters, P. B., van der Vusse, G. J. et Saris, W. H. (1991). Carbohydrate supplementation, glycogen depletion, and amino acid metabolism during exercise. *Am J Physiol*, 260:E883–90.
- Wagenmakers, A. J., Coakley, J. H. et Edwards, R. H. (1990). Metabolism of branched-chain amino acids and ammonia during exercise : clues from mcardle's disease. *Int J Sports Med*, 11 Suppl 2:S101–13.
- Wagenmakers, A. J., Rehrer, N. J., Brouns, F., Saris, W. H. et Halliday, D. (1993a). Breath  $^{13}\text{CO}_2$  background enrichment during exercise : diet-related differences between europe and america. *J Appl Physiol*, 74:2353–7.
- Wagenmakers, A. J. M. (1998). Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise : role in human physiology and metabolism. *Exerc Sport Sci Rev*, 26:287–314.
- Wagenmakers, A. J. M., Brouns, F., Saris, W. H. M. et Halliday, D. (1993b). Oxidation rates of orally ingested carbohydrates during prolonged exercise in men. *J Appl Physiol*, 75:2774–80.
- Wahren, J., Felig, P., Havel, R. J., Jorfeldt, L., Pernow, B. et Saltin, B. (1973). Amino acid metabolism in mcardle's syndrome. *N Engl J Med*, 288:774–7.

- Wallis, G. A., Dawson, R., Achten, J., Webber, J. et Jeukendrup, A. E. (2006). Metabolic response to carbohydrate ingestion during exercise in males and females. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 290:E708–15. 0193-1849 (Print) Journal Article.
- Wallis, G. A., Rowlands, D. S., Shaw, C., Jentjens, R. L. P. G. et Jeukendrup, A. E. (2005). Oxidation of combined ingestion of maltodextrins and fructose during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 37:426–32.
- Wallis, G. A., Yeo, S. E., Blannin, A. K. et Jeukendrup, A. E. (2007). Dose-response effects of ingested carbohydrate on exercise metabolism in women. *Med Sci Sports Exerc*, 39:131–8.
- Wasserman, D. H., Spalding, J. A., Lacy, D. B., Colburn, C. A., Goldstein, R. E. et Cherrington, A. D. (1989). Glucagon is a primary controller of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during muscular work. *Am J Physiol*, 257:E108–17.
- Watt, M. J., Krstrup, P., Secher, N. H., Saltin, B., Pedersen, B. K. et Febbraio, M. A. (2004a). Glucose ingestion blunts hormone-sensitive lipase activity in contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 286:E144–50.
- Watt, M. J., Steinberg, G. R., Chan, S., Garnham, A., Kemp, B. E. et Febbraio, M. A. (2004b). Beta-adrenergic stimulation of skeletal muscle hsl can be overridden by ampk signaling. *FASEB J*, 18:1445–6.
- Welch, K. C., Bakken, B. H., del Rio, C. M. et Suarez, R. K. (2006). Hummingbirds fuel hovering flight with newly ingested sugar. *Physiol Biochem Zool*, 79:1082–7.
- Welch, Jr, K. C., Herrera M, L. G. et Suarez, R. K. (2008). Dietary sugar as a direct fuel for flight in the nectarivorous bat *glossophaga soricina*. *J Exp Biol*, 211:310–6.

- Weller, A. S., Millard, C. E., Stroud, M. A., Greenhaff, G. K. et Macdonald, I. A. (1997). Physiological responses to cold stress during prolonged intermittent low- and high-intensity walking. *Am J Physiol*, 272:R2025–33.
- Wolfe, R. R. (1990). Isotopic measurement of glucose and lactate kinetics. *Ann Med*, 22:163–70.
- Wolfe, R. R. *Radioactive and stable isotope tracers in biomedicine : principles and practice of kinetic analysis*. New York : Wiley-Lis, 1992.
- Wolfe, R. R. et Jahoor, F. (1990). Recovery of labeled co<sub>2</sub> during the infusion of c-1- vs c-2-labeled acetate : implications for tracer studies of substrate oxidation. *Am J Clin Nutr*, 51:248–52.
- Yasuda, N., Ruby, B. C. et Gaskill, S. E. (2002). Substrate utilization during arm and leg exercise relative to the ventilatory threshold in men. *J Sports Med Phys Fitness*, 42: 403–408.
- Yasuda, N., Ruby, B. C. et Gaskill, S. E. (2006). Substrate oxidation during incremental arm and leg exercise in men and women matched for ventilatory threshold. *J Sports Sci*, 24:1281–9.
- Yeo, S. E., Jentjens, R. L. P., Wallis, G. A. et Jeukendrup, A. E. (2005). Caffeine increases exogenous carbohydrate oxidation during exercise. *J Appl Physiol*, 99:844–50.
- Zuntz, N. (1897). Ueber den stoffverbrauch des hundes bei muskellarbeit. *Arch. ges. Physiol.*, 68:191–211.
- Zuntz, N. (1901). Ueber die bedeutung der verschiedenen nährstoffe als erzeuger der muskelpkraft. *Pflugers Arch*, 83:557–571.