

Université de Montréal

Contribution des glucides exogènes à la fourniture d'énergie lors d'un effort prolongé : analyse
par régression multiple

Par

Evelyne Telmosse

École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences de l'activité physique

Décembre 2022

© Evelyne Telmosse, 2022

Université de Montréal

École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé(e)

**Contribution des glucides exogènes à la fourniture d'énergie lors d'un effort prolongé :
analyse par régression multiple**

Présenté par

Evelyne Telmosse

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Daniel Gagnon

Président-rapporteur

Jonathan Tremblay

Directeur de recherche

Denis Blondin

Membre du jury

Résumé

Depuis les années 1970, de nombreuses études ont rapporté l'oxydation des substrats énergétiques exogènes au repos ou pendant l'exercice. Les glucides ont gagné en popularité, puisque leur oxydation a été associée avec une amélioration de la performance. Pour étudier l'oxydation des glucides exogènes pendant l'exercice, deux techniques sont nécessaires : la calorimétrie indirecte respiratoire couplée au traçage isotopique. Ce mémoire décrit, dans un premier temps, la calorimétrie indirecte respiratoire en présentant et démontrant les équations utilisées dans cette méthode. La technique de traçage par isotope ^{13}C ou ^{14}C est ensuite présentée en insistant sur le développement des équations sur lesquelles elle repose.

Dans un deuxième temps, les facteurs pouvant influencer le taux d'oxydation et la contribution à la fourniture d'énergie du glucose exogène pendant l'exercice prolongé sont rapportés dans les analyses de régressions multiples. L'objectif de cette analyse est d'identifier les facteurs expliquant le mieux la variation de ces deux variables. La grande variabilité existante dans les conditions expérimentales de la littérature rend difficiles les comparaisons. Par conséquent, les analyses sont effectuées sur une condition standard représentant les caractéristiques les plus communes de la littérature.

La grande majorité des études ayant été effectuées sur une population semblable (hommes, entre 65 et 80 kg, âgés entre 20 et 40 ans), davantage de travaux sont nécessaires sur d'autres types de population active et sur des sujets d'âge et de masse corporelle différents. Les résultats de cette méta-analyse pourront aider à améliorer les recommandations sur l'ingestion de glucides au cours de l'exercice prolongé.

Mots-clés : calorimétrie indirecte respiratoire, traçage isotopique, isotopes de carbone, sélection des substrats

Abstract

Since the 1970s, numerous studies have reported the oxidation of exogenous energy substrates at rest or during exercise. Carbohydrates have gained popularity, as their oxidation has been associated with improved performance. To study the oxidation of exogenous carbohydrates during exercise, two techniques are required: indirect respiratory calorimetry coupled with isotope tracing. This dissertation first describes the respiratory indirect calorimetry by presenting and demonstrating the equations used in this method. The ^{13}C or ^{14}C isotope tracing technique is then presented with emphasis on the development of the equations on which it is based.

Second, factors that may influence the oxidation rate and contribution to energy supply of exogenous glucose during prolonged exercise are reported the multiple regression analysis. The objective of this analysis is to identify the factors that best explain the variation in these two variables. The large variability existing in the experimental conditions in the literature makes comparisons difficult. Therefore, the analyses are performed on a standard condition representing the most common characteristics in the literature.

Because most of the studies were performed on a similar population (men, between 65 and 80 kg, aged between 20 and 40 years), more work is needed on other types of working populations and on subjects of different ages and body mass. The results of this meta-analysis may help improve recommendations for carbohydrate intake during prolonged exercise.

Keywords : indirect respiratory calorimetry, isotope tracing, carbon isotopes, substrate selection

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
Liste des sigles et abréviations	10
Remerciements	13
Introduction.....	14
Chapitre 1 – Calorimétrie indirecte respiratoire et traçage isotopique	17
1.1 La calorimétrie indirecte respiratoire.....	17
1.1.1 Principes et développement des calculs	17
1.1.2 Systèmes d'équations de la CIR.....	23
Formule de Weir	35
Choix des coefficients	42
Glucides	42
Triacylglycérols	45
Protéines	46
Simulation des équations de la CIR	48
Calorimétrie complète, corrigée pour l'oxydation des protéines et non protéique	52
1.1.3 Supposition et limites de la CIR.....	54
1.2 Technique de traçage isotopique	57

1.2.1 Oxydation du glucose exogène par traçage isotopique	57
<i>Exemple de calcul de l'enrichissement du glucose</i>	65
<i>Bruit de fond</i>	70
1.2.2 Limites	75
<i>Perte de CO₂ (recouvrement)</i>	75
<i>Délai de l'équilibration</i>	77
Chapitre 3 – Analyse par régressions multiples	78
Chapitre 4 – Discussion générale	106
Références bibliographiques.....	116

Liste des tableaux

Tableau 1. –	Caractéristiques de la combustion des trois macronutriments	18
Tableau 2. –	Type de substrats et coefficients du VO ₂ et du VCO ₂ utilisés dans les équations de la CIR	48
Tableau 3. –	Équations de la CIR pour l'oxydation des glucides, des lipides et des protéines proposées par différents auteurs.....	49
Tableau 4. –	Les données expérimentales observées sur 24 h de cinq études en chambre calorimétrique, leur moyenne ainsi que leur moyenne pondérée.....	56
Tableau 5. –	Exemple d'un calcul de rapport isotopique.....	65
Tableau 6. –	Exemple du calcul de l'oxydation du glucose exogène et différence utilisant les compositions isotopiques et les fractions isotopiques	70

Liste des figures

Figure 1. – Histogramme montrant le nombre d'études réalisées depuis 1973 sur l'oxydation des glucides exogènes ingérés avant ou pendant l'exercice de longue durée. Les études ayant au moins une condition avec du glucose sont représentées en bleu.....	15
Figure 2. – Fac-similé de la table 5-1 du document (Institute of Medicine, 2005). Chaleur de combustion (kcal) pour divers macronutriments	19
Figure 3. – La table originale développée par Lusk en 1928.....	33
Figure 4. – Oxydation des substrats, en g/min, et énergie totale fournie par l'oxydation des substrats en fonction du QR selon les différentes équations listées au <i>Tableau 3</i> et celle du mémoire.	51
Figure 5. – Oxydation des substrats, en g/min, et énergie totale fournie par l'oxydation des substrats en fonction du QR selon les différentes équations listées à la <i>Tableau 3</i> et celle du mémoire.	52
Figure 6. – Tirée de (Lide, 2004). Table des isotopes de carbone	59
Figure 7. – Atomes de carbone de la molécule U- ¹³ C glucose	60
Figure 8. – Tiré de (Schoeller et al., 1980). Variation naturelle de l'abondance de ¹³ C, exprimée en % ¹³ C et en enrichissement relatif par rapport au standard Pee Dee Belemnite (PDB). Les barres d'erreur indiquent l'étendue approximative de la variation.....	62
Figure 9. – Histogramme présentant les types d'isotope utilisés dans les conditions expérimentales utilisant du glucose au travers des années.....	63
Figure 10. – Tirée de (Peronnet et al., 1990). Équation de Mosora dérivée par Péronnet et al.	68
Figure 11. – Tirée de (Schoeller et al., 1980). Abondance relative en ¹³ C de certains aliments.	71
Figure 12. – Tirée de (Moseley et al., 2005). Enrichissement en ¹⁴ C de l'air expiré (Rexp) et enrichissement en ¹³ C de l'air expiré (Rexp).	74
Figure 13. – Tirée de (Moseley et al., 2005). Oxydation du glucose exogène (g/min) calculée avec les traceurs isotopiques ¹³ C et ¹⁴ C.	74

Figure 14. – Fréquence de distribution des doses ingérés et les différents types de glucides utilisés dans les conditions expérimentales ayant étudié l'oxydation des glucides exogènes. ..111

Figure 15. – Fréquence de distribution des concentrations des solutions de glucides ingérées dans les conditions expérimentales ayant étudié l'oxydation des glucides exogènes.....112

Figure 16. – Fréquence de distribution des âges et du sexe des sujets étudiés dans les conditions expérimentales ayant étudié l'oxydation des glucides exogènes.....113

Figure 17. – Fréquence de distribution des masses corporelles des sujets étudiés dans les conditions expérimentales ayant étudié l'oxydation des glucides exogène114

Liste des sigles et abréviations

%En-CHO : Contribution des glucides exogènes à la fourniture d'énergie

PDB₁ : Pee Dee Belemnite

¹²C : Carbone 12

¹³C : Carbone 13

¹⁴C : Carbone 14

AG : Acides gras

CHO : Glucides

CIR : Calorimétrie indirecte respiratoire

CO₂ : Dioxyde de carbone

CO(NH₂)₂ : Urée

EqE-O₂ : Équivalent énergétique de l'O₂

G : Glucose

kcal : Kilocalorie

L : Litre

m : Masse du substrat oxydé

O₂ : Oxygène

P : Protéine

PE : Potentiel énergétique

QR : Quotient respiratoire

RER : Ratio d'échange respiratoire

TAG : Triacylglycérol

VCO₂ : Volume de dioxyde de carbone produit

VO₂ : Volume d'oxygène consommé

À mes amies en or, Alexandra, Catherine, Chloé et Sarah, qui ont été mon soutien moral des derniers mois et qui ont su me faire oublier le stress de la rédaction le temps de plusieurs soirées.

À Nic, merci pour ton support incroyable! Merci d'avoir été là du début à la fin malgré tout et d'avoir toujours trouvé les bons mots pour m'encourager. Je suis choyée de t'avoir rencontré.

Et bien sûr, à mes parents, à mes frères et à mes sœurs pour vos encouragements, votre patience et votre énergie.

Remerciements

J'aimerais remercier mon directeur Jonathan Tremblay de m'avoir partagé sa passion pour la recherche. Merci pour ton support et ton aide tout au long de mon passage à la maîtrise. Je suis maintenant une « presque » *geek* de la programmation. Je voudrais aussi prendre l'occasion pour remercier François Péronnet, mon *simili* codirecteur pour son temps (jusqu'en France) et ses conseils, sans qui ce mémoire n'aurait pas été possible.

Introduction

Ce mémoire traite de l'oxydation du glucose ingéré avant et/ou pendant un exercice prolongé (60 à 360 min). Dans ce type d'exercice, l'ingestion de glucose peut en effet améliorer l'endurance et la performance (voir par exemple Jeukendrup (Asker E. Jeukendrup, 2008)) et Stellingwerff et Cox (Stellingwerff & Cox, 2014)) et elle est recommandée par l'« American College of Sports Medicine », l'« Academy of Nutrition and Dietetics » des États-Unis et les Diététistes du Canada (Thomas et al., 2016). Ces recommandations sont d'ingérer de 1 à 4 g/kg de glucides entre 1 et 4 heures avant l'exercice, et pendant l'exercice d'ingérer entre 30 à 60 g de glucides/h pour un exercice de 60 à 150 minutes et 90 g/h pour des exercices poursuivis plus de 150 minutes. La contribution à l'apport énergétique du glucose de source exogène au cours de l'effort varie en fonction de multiples facteurs (Baur & Saunders, 2020; Bourdas et al., 2021; A. Jeukendrup, 2014). Il est toutefois important de souligner que les mécanismes par lesquels l'ingestion de glucides améliore la performance dans les exercices prolongés restent obscurs. Cette question, qui a été revue par exemple par Karelis et al. (2010) et Stellingwerff et Cox (2014), ne sera pas reprise dans ce mémoire.

Depuis les deux études pionnières de Bénadé et al. (1973) et de Costill et al. (1973), de nombreuses études ont rapporté l'oxydation de glucides ou d'autres substrats énergétiques : acides gras (Goedecke et al., 1999; A. E. Jeukendrup, Saris, Brouns, et al., 1996; A. E. Jeukendrup et al., 1995; A. E. Jeukendrup, Saris, Van Diesen, et al., 1996; Massicotte et al., 1992; Satabin et al., 1987), glycérol (Burelle et al., 2001; Massicotte et al., 2006), lactate (Péronnet et al., 1997), acides aminés (Décombaz et al., 1983; Korach-André et al., 2002; Oosthuyse et al., 2015;

Rowlands et al., 2012), éthanol (B. Jandrain et al., 1988; Massicotte, Provencher, et al., 1993; Sautier et al., 1982; H. A. Smith et al., 2021). Ces substrats sont ingérés au cours de l'exercice prolongé et leur oxydation est mesurée par la calorimétrie indirecte respiratoire couplée au traçage isotopique avec le carbone 13 (^{13}C) ou 14 (^{14}C). Dans une recherche bibliographique effectuée en décembre 2022 visant à rassembler toutes les études qui mesuraient l'oxydation du glucose exogène pendant l'exercice, 159 études ont ainsi été recensées (*Figure 1*) dont 109 ayant inclus au moins une condition expérimentale portant sur le glucose. La description détaillée de la méthodologie pour la sélection des études analysées dans ce mémoire, incluant les mots-clés, les critères d'inclusion et d'exclusion des études retenues, est décrite dans la deuxième partie.

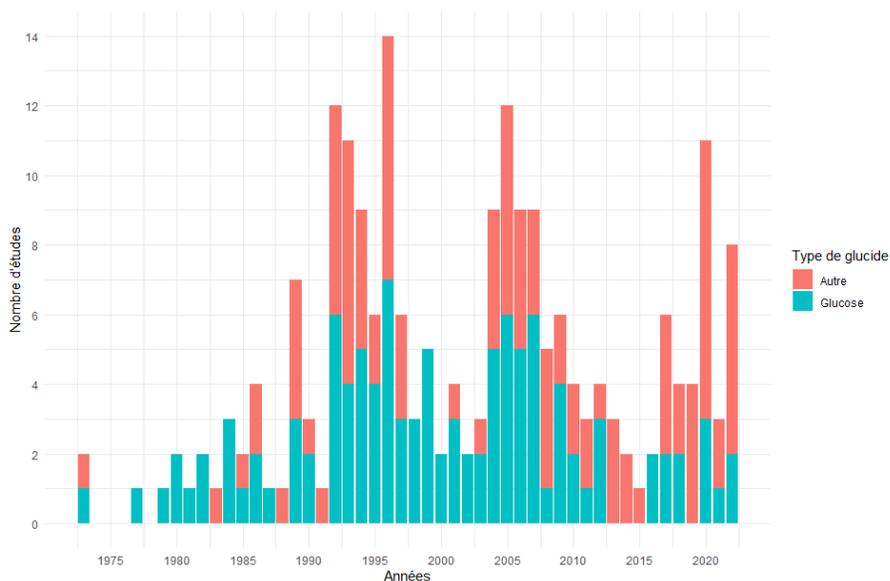


Figure 1. – Histogramme montrant le nombre d'études réalisées depuis 1973 sur l'oxydation des glucides exogènes ingérés avant ou pendant l'exercice de longue durée. Les études ayant au moins une condition avec du glucose sont représentées en bleu.

Le but de ce mémoire, qui porte seulement sur les études faites avec du glucose exogène, est d'effectuer une analyse de régressions multiples permettant d'identifier les facteurs qui déterminent son oxydation lorsqu'il est ingéré seul avant (30 à 180 minutes précédant le début

de l'effort) ou pendant l'exercice prolongé ainsi que sa contribution à la fourniture de l'énergie. La littérature actuelle ne permet pas de bien comprendre, de manière quantitative, comment ces facteurs influencent l'oxydation du glucose exogène à l'effort prolongé. L'objectif de l'article scientifique est donc d'identifier les facteurs expliquant les plus grandes variations dans l'oxydation du glucose exogène ainsi que décrire comment ces facteurs l'influencent. Notre objectif était d'étudier les facteurs influençant l'oxydation du glucose exogène pendant l'exercice prolongé et de formuler des modèles de régression multivariés pour déterminer quels facteurs expliquent le mieux cette oxydation ainsi que leur influence relative. Cette analyse constitue la première partie d'une exploration plus exhaustive sur l'oxydation des substrats exogènes à l'exercice. Le glucose est le substrat le plus fréquemment utilisé dans les études et il est souvent présenté comme condition « contrôle », étant comparé à d'autres substrats ou mélanges de substrats. Ce mémoire portera donc exclusivement sur l'oxydation du glucose exogène dans les conditions les plus communément observées. Dans un premier temps, on fera une revue de la calorimétrie indirecte respiratoire associée aux techniques de traçage avec le ^{13}C ou le ^{14}C , qui sont les méthodes utilisées dans les études analysées dans l'article. En insistant sur le développement des équations sur lesquelles elle repose, cette revue de littérature aide à mettre en évidence les avantages, les limites et les erreurs méthodologiques qui peuvent potentiellement biaiser les résultats obtenus lors d'une étude sur le sujet. Cette revue de littérature pourra servir de référence aux auteurs dans le but de mieux comprendre et interpréter la méthodologie ainsi que les résultats lors de l'utilisation de ces méthodes. Ces aspects n'ont été récemment revus que de manière superficielle (A. E. Jeukendrup & Wallis, 2005; Welch et al., 2016).

Chapitre 1 – Calorimétrie indirecte respiratoire et traçage isotopique

1.1 La calorimétrie indirecte respiratoire

1.1.1 Principes et développement des calculs

La calorimétrie indirecte respiratoire (CIR) est une méthode de calcul de la dépense énergétique (DE) et des contributions respectives de l'oxydation des glucides, des lipides et des protéines à la fourniture de l'énergie (%En), en condition aérobie. Elle repose sur la mesure de la consommation d'O₂ et de la production de CO₂ à la bouche (VO₂ et VCO₂) et de l'excrétion d'urée ou d'azote dans l'urine et éventuellement dans la sueur (Lemon & Mullin, 1980), et sur la stœchiométrie de l'oxydation aérobie des macronutriments qui sont utilisés pour fournir de l'énergie (Livesey & Elia, 1988). Cette stœchiométrie est présentée dans les réactions d'oxydation 1 à 3 ci-dessous pour les trois macronutriments: le glucose, les triacylglycérols (TAG) et les protéines. Les coefficients de l'oxydation de ces macronutriments sont présentés dans le *Tableau 1*. À titre de rappel, une mole, par convention, est la quantité de matière qui contient exactement $6.02214076 \cdot 10^{23}$ entités élémentaires identiques. Ce nombre est appelé nombre d'Avogadro. Une mole de gaz parfait en condition STPD occupe un volume de 22.4 L (on considère ici que l'O₂ et le CO₂ sont des gaz parfaits : 22.3858 et 22.2966 L/mole pour l'O₂ et le CO₂, respectivement) (Péronnet & Massicotte, 1991). La masse molaire du carbone (C), de l'hydrogène (H), de l'oxygène (O) et de l'azote (N) est respectivement de 12, 1, 16 et 14 g/mole.

	Glucose	Triacylglycérol-type	Protéine-type
Potentiel énergétique (kcal/g)	3.72	9.44	4.70
Équivalent énergétique de l'O₂ (kcal/L)	4.98	4.69	4.65
Équivalent énergétique du CO₂ (kcal/L)	4.98	6.60	5.57
Quotient respiratoire (L CO₂/L O₂)	1.0	0.71	0.835
O ₂ utilisé (L/g)	0.747	2.015	1.0075
CO ₂ fourni (L/g)	0.747	1.431	0.8443
Azote fourni (g/g de protéine)			0.16
Urée fournie (g/g de protéine)			0.343

Tableau 1. – Caractéristiques de la combustion des trois macronutriments

Dans le *Tableau 1*, le potentiel énergétique (PE) est la quantité d'énergie libérée par un gramme de macronutriment (PE, kcal/g); l'équivalent énergétique de l'O₂ est la quantité d'énergie libérée par litre d'O₂ utilisé pour l'oxydation du macronutriment correspondant (EqE-O₂, kcal/L); l'équivalent énergétique du CO₂ est la quantité d'énergie libérée par litre de CO₂ fourni par l'oxydation du macronutriment correspondant (EqE-CO₂, kcal/L); le quotient respiratoire est le rapport VCO₂/ VO₂ lors de l'oxydation du macronutriment correspondant (L d'O₂/g et L CO₂/g). Les valeurs en caractères gras sont celles rapportées par Institute of Medicine table 5-1, page 109 (Institute of Medicine, 2005). Les autres valeurs sont calculées de la façon suivante : volume d'O₂ utilisé (VO₂, L/g) = (PE / EqE-O₂); volume de CO₂ fourni (VCO₂, L/g) = VO₂ x QR; azote fourni (g/g) basé sur 16 % d'azote dans les protéines; urée fournie calculée à partir de la quantité d'azote fournie et la composition de l'urée (CO(NH₂)₂ ou 28 g de N/60 g) qui correspond à 2.967 g de protéines oxydées pour un gramme d'urée excrétée ou 6.25 g de protéines oxydées par gramme d'azote excrété.

TABLE 5-1 Heat of Combustion of Various Macronutrients

Macronutrient	Heat of Combustion ^a (kcal/g)	kcal ^b /L O ₂	RQ ^c (CO ₂ /O ₂)	Atwater Factor ^d (kcal/g)
Starch	4.18	5.05	1.0	4.0
Sucrose	3.94	5.01	1.0	4.0
Glucose	3.72	4.98	1.0	4.0
Fat	9.44	4.69	0.71	9.0
Protein by combustion ^a	5.6			
Protein through metabolism ^a	4.70	4.66	0.835	4.0
Alcohol ^e	7.09	4.86	0.67	—

^a The energy derived by protein oxidation in living organisms is less than the heat of combustion of protein, because the nitrogen-containing end product of metabolism in mammals is urea (or uric acid in birds and reptiles), whereas nitrogen is converted into nitrous oxide when protein is combusted. The heat liberated by biological oxidation of proteins was long thought to be 4.3 kcal/g (Merrill and Watt, 1973), but a more recent demonstration showed that the actual value is 4.7 kcal/g (Livesey and Elia, 1988).

^b One calorie is the amount of energy needed to increase the temperature of 1 g of water from 14.5° to 15.5°C. In the context of foods and nutrition, “large calorie” (i.e., Calories, with a capital C), which is more properly referred to as “kilocalorie” (kcal), has been traditionally used. In the International System of Units, the basic energy unit is the Joule (J). One J = 0.239 calories, so that 1 kcal = to 4.186 kJ. A daily energy expenditure of 2,400 kcal corresponds to the expenditure of 10,000 kJ, or 10 MJ (Mega Joules)/d.

^cRQ = respiratory quotient, which is defined as the ratio of CO₂ produced divided by O₂ consumed (in terms of mols, or in terms of volumes of CO₂ and O₂).

^dAtwater, a pioneer in the study and characterization of nutrients and metabolism, proposed to use the values of 4, 9, and 4 kcal/g of carbohydrate, fat, and protein, respectively (Merrill and Watt, 1973). This equivalent is now uniformly used in nutrient labeling and diet formulation. Nutrition Labeling of Food. 21 C.F.R. §101.9 (1991).

^e Alcohol (ethanol) content of beverages is usually described in terms of percent by volume. The heat of combustion of alcohol is 5.6 kcal/mL. (One mL of alcohol weighs 0.789 g.)

Figure 2. – Fac-similé de la table 5-1 du document (Institute of Medicine, 2005). Chaleur de combustion (kcal) pour divers macronutriments

La réaction d’oxydation du glucose s’écrit :



Dans cette équation :

1. La masse molaire du glucose est : $(6 \times 12) + (12 \times 1) + (6 \times 16) = 180 \text{ g/mole}$.

2. Le VO_2 et le VCO_2 sont tous les deux égaux à 134.4 L/mole (6 x 22.4 L), en divisant cette valeur par la masse molaire du glucose, on obtient le VO_2 et le VCO_2 associés à l'oxydation du glucose, en L/g, qui est 0.747 L/g pour le VO_2 et le VCO_2 .
3. Le QR de l'oxydation du glucose (VCO_2/VO_2) est égal à 1.0 (0.747 / 0.747).
4. Le PE du glucose mesuré dans une bombe calorimétrique est de 3.72 kcal/g ou 669.6 kcal/mole (3.72 x 180 g).
5. L'EqE- O_2 et l'EqE- CO_2 valent tous les deux : $669.6 / 134.4 = 4.98$ kcal/L.

Pour les triacylglycérols (TAGs), on en retrouve une très grande variété chez les mammifères. Ils sont tous constitués d'une combinaison de trois acides gras, parmi une quarantaine disponibles chez l'humain, qui sont liés au glycérol selon une organisation aléatoire (Berry et al., 1986; Livesey & Elia, 1988). Pour les calculs de CIR, il est nécessaire d'utiliser un acide gras qui est représentatif des TAGs les plus couramment oxydés, que l'on nomme TAG-type. Les auteurs qui se sont penchés sur le sujet ont utilisé divers TAG-type. Dans ce mémoire, la formule du TAG-type utilisée est $C_{53.4}H_{99.2}O_6$, qui correspond aux coefficients donnés par l'Institute de Medicine (2005). Le nombre de moles dans cette formule n'est pas entier, puisque ce TAG-type est représentatif d'un mélange de TAGs. Les données de la table de la Figure 2 et du Tableau 1 correspondent à ce TAG-type, dont l'oxydation s'écrit :

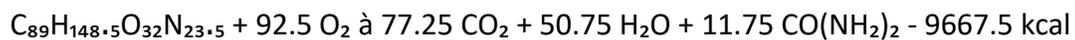


Dans cette équation :

1. La masse molaire du TAG-type est $(53.4 \times 12) + (99.2 \times 1) + (6 \times 16) = 836$ g/mole.

2. Le VO_2 et le VCO_2 correspondent, respectivement, à 1684.5 L/mol (75.2 x 22.4 L) et à 1196.2 L/mol (53.4 x 22.4 L). En divisant ces valeurs par la masse molaire du TAG, on obtient le VO_2 et le VCO_2 associés à l'oxydation du TAG-type, en L/g, qui sont 2.015 L/g pour le VO_2 et 1.431 L/g pour le VCO_2 .
3. Le QR de l'oxydation du TAG-type (VCO_2/VO_2) est égal à 0.71 (1.431/2.015).
4. Le PE du TAG-type mesuré dans une bombe calorimétrique est de 9.44 kcal/g ou 7891.84 kcal/mole (9.44 x 836 g).
5. L'EqE- O_2 et l'EqE- CO_2 valent respectivement : 4.68 kcal / L (7891.84 / 1684.5) et 6.60 kcal/L (7891.84 / 1196.2).

Pour les protéines, il existe des milliers de protéines dans l'organisme dont la composition diffère en fonction de l'association des 21 acides aminés servant à construire les protéines (Livesey & Elia, 1988). Comme pour le TAG, pour les calculs de CIR, il est nécessaire d'utiliser une protéine qui est représentative de l'ensemble des protéines que l'on nomme protéine-type. Dans ce mémoire, la formule de la protéine-type utilisée est $C_{89}H_{148.5}O_{32}N_{23.5}$, qui correspond aux coefficients donnés par l'Institute de Medicine (2005). Les données de la table de la Figure 2 et du Tableau 1 correspondent à cette protéine-type, dont l'oxydation s'écrit :



Dans cette équation :

1. La masse molaire de la protéine-type est : $(89 \times 12) + (148.5 \times 1) + (32 \times 16) + (23.5 \times 14) = 2057.5 \text{ g/mole}$.

2. Le VO_2 et le VCO_2 correspondent, respectivement, à 2072.0 L/mol (92.5×22.4 L) et à 1730.4 L/mol (77.25×22.4 L). En divisant ces valeurs par la masse molaire de la protéine-type, on obtient le VO_2 et le VCO_2 associés à l'oxydation de la protéine-type, en L/g, qui sont 1.0070 L/g pour le VO_2 et 0.8410 L/g pour le VCO_2 .
3. Le QR de l'oxydation de la protéine-type (VCO_2/VO_2) est égal à 0.835 ($0.8410/1.0070$).
4. Le PE de l'oxydation des protéines dans l'organisme (4.70 kcal/g) est inférieur à l'oxydation complète des protéines dans une bombe calorimétrique (5.6 kcal/g, soit 11 522.0 kcal/mol) (voir la table de la *Figure 2*). Ceci s'explique par le fait que, dans la bombe calorimétrique, les protéines sont totalement oxydées, alors que dans l'organisme l'oxydation pour l'azote s'arrête à l'urée ($CO(NH_2)_2$).
5. L'EqE- O_2 et l'EqE- CO_2 valent respectivement :

$$9667.25 / 2072 = 4.67 \text{ kcal/L d}'O_2 \text{ et } 9670.25 / 1730.4 = 5.59 \text{ kcal/L de } CO_2.$$
6. La masse molaire de l'urée est de 60 g/mole ($12 + 16 + (14 + 2) \times 2$). La masse d'urée excrétée par mole de protéine oxydée est donc 705 g (11.75×60). Ceci correspond à 0.343 g d'urée par g de protéines oxydés ($705 / 2057.5$) ou 2.915 g de protéines oxydés par gramme d'urée excrétée ($1/0.343$).
7. La quantité d'azote (N) dans les protéines correspond à 16%. L'oxydation d'un gramme de protéines produit 0.16 g d'azote ($16/100$).

L'oxydation du soufre provenant de la cystéine et la méthionine est négligé dans ces calculs, puisqu'il ne constitue qu'une faible partie de la masse des protéines et qu'il n'est pas possible de mesurer indépendamment la quantité de soufre qui est oxydée.

1.1.2 Systèmes d'équations de la CIR

La consommation d'O₂ et la production de CO₂ lors de l'oxydation des macronutriments dans le métabolisme énergétique aérobie dans une situation donnée sont décrites comme suit :

$$VO_2 (L) = k_1 \times G + k_2 \times TAG + k_3 \times P \quad (\text{Équation 1})$$

$$VCO_2 (L) = l_1 \times G + l_2 \times TAG + l_3 \times P \quad (\text{Équation 2})$$

$$\text{Urée (g)} = P \times m \quad (\text{Équation 3})$$

Dans ces équations,

G, TAG et P représentent, respectivement, les masses de glucose, de TAGs et de protéines oxydées en gramme.

Les coefficients k_1 , k_2 et k_3 et l_1 , l_2 et l_3 , respectivement, représentent le VO₂ utilisé et le VCO₂ fourni pour oxyder un gramme de glucose, de TAG et de protéines, en g/L; et m est la masse d'urée fournie (g) par l'oxydation d'un gramme de protéines.

Si seule la quantité d'azote est mesurée, sachant que la proportion moyenne d'azote dans les protéines est de 16% et qu'il y a 46.7% d'azote dans l'urée, la quantité d'urée peut se calculer avec l'équation 4.

$$\text{Urée (g)} = N / 28 \times 60$$

Les équations 1 à 3 constituent un système de trois équations à trois inconnues. Afin de calculer la quantité des substrats énergétiques qui sont oxydés ainsi que la quantité d'énergie fournie par leur oxydation, ce système d'équations peut être résolu de façon formelle de la façon suivante:

1. En utilisant les coefficients du *Tableau 1* calculés à partir des valeurs de l'Institute of Medicine, la réorganisation de l'équation 3 permet de calculer la quantité de protéines oxydées en fonction de la quantité d'urée excrétée :

$$P = \frac{\text{urée}}{m}$$

$$P = \frac{\text{urée}}{0.343} \quad (\text{Équation 4})$$

2. Une fois cette quantité connue, les équations 1 et 2 constituent un système de deux équations à deux inconnues qui peuvent être résolues par différence étant donné que $l_1 = k_1$

$$VO_2 = k_1 G + k_2 TAG + k_3 P$$

$$VCO_2 = l_1 G + l_2 TAG + l_3 P$$

3. Par différence entre ces deux équations, comme $k_1 = l_1$, le premier terme de gauche disparaît

$$k_2 TAG - l_2 TAG + k_3 P - l_3 P = VO_2 - VCO_2$$

$$TAG (k_2 - l_2) + P (k_3 - l_3) = VO_2 - VCO_2$$

$$TAG = \frac{VO_2 - VCO_2 - P (k_3 - l_3)}{k_2 - l_2}$$

4. En intégrant les coefficients du *Tableau 1*

$$TAG = \frac{VO_2 - VCO_2 - P (1.0075 - 0.8443)}{2.015 - 1.431} \quad (\text{Équation 5})$$

5. La quantité de glucose oxydée peut alors se calculer en réorganisant l'équation 1 et en intégrant les coefficients du *Tableau 1* :

$$VO_2 = k_1 G + k_2 TAG + k_3 P$$

$$G = \frac{VO_2 - TAG k_2 - P k_3}{k_1}$$

$$G = \frac{VO_2 - TAG \times 2.015 - P \times 1.0075}{0.747} \quad (\text{Équation 6})$$

6. L'oxydation de protéines, de TAG et de glucose est ainsi donnée par les équations suivantes qui sont les solutions du système d'équations 1, 2 et 3 ou 1, 2 et 4 ci-dessus :

6.1 Oxydation des protéines

$$P = \text{urée} / 0.343$$

Soit

$$P = \text{urée} \times 2.915 \text{ ou } P = 6.25 \times N \quad (\text{Équation 7})$$

6.2 Oxydation des TAGs

$$TAG = [(VO_2 - VCO_2) - P (k_3 - l_3)] / (k_2 - l_2)$$

$$TAG = [(VO_2 - VCO_2) / k_2 - l_2] - P [(k_3 - l_3) / (k_2 - l_2)]$$

$$TAG = [(VO_2 - VCO_2) / (2.015 - 1.431)] - P [(1.007 - 0.841) / (2.015 - 1.431)]$$

$$TAG = 1.712 (VO_2 - VCO_2) - 0.284 P$$

$$\text{Avec } P = 2.915 \times \text{urée} \text{ ou } P = 6.25 \times N$$

$$\text{TAG} = 1.712 (\text{VO}_2 - \text{VCO}_2) - 0.828 \text{ urée} \quad (\text{Équation 8})$$

ou

$$\text{TAG} = 1.712 (\text{VO}_2 - \text{VCO}_2) - 1.775 \times \text{N} \quad (\text{Équation 9})$$

6.3 Oxydation du glucose

$$G = (\text{VO}_2 - k_2 \times \text{TAG} - k_3 \times \text{P}) / k_1$$

$$G = \{\text{VO}_2 - [2.015 \times 1.712 (\text{VO}_2 - \text{VCO}_2) - 2.015 \times 0.284 \text{ P}] - 1.007 \text{ P}\} / 0.747$$

$$G = (\text{VO}_2 - 3.4497 \text{ VO}_2 + 3.4497 \text{ VCO}_2 - 0.4347 \text{ P}) / 0.747$$

$$G = 1.3387 \text{ VO}_2 - 4.6181 \text{ VO}_2 + 4.6181 \text{ VCO}_2 - 0.582 \text{ P}$$

$$G = 4.618 \text{ VCO}_2 - 3.279 \text{ VO}_2 - 0.582 \text{ P}$$

Avec $\text{P} = 2.915 \times \text{urée}$ ou $\text{P} = 6.25 \times \text{N}$

$$G = 4.618 \text{ VCO}_2 - 3.279 \text{ VO}_2 - 1.696 \text{ urée} \quad (\text{Équation 10})$$

ou

$$G = 4.618 \text{ VCO}_2 - 3.279 \text{ VO}_2 - 3.638$$

7. Connaissant les valeurs de G, TAG et P, la dépense énergétique (DE) est directement calculée comme la somme des produits de la quantité de chacun des trois substrats énergétiques qui sont oxydés (g) par son PE (kcal/g).

$$\text{DE} = G \times 3.72 + \text{TAG} \times 9.44 + \text{P} \times 4.70 \quad (\text{Équation 11})$$

La DE peut-être aussi calculée directement à partir du VO₂, du VCO₂ et de la quantité d'urée ou d'azote excrétée sans passer par le calcul des quantités de substrats oxydés par une équation de la forme de celle de Weir (voir ci-dessous: section *Formule de Weir*).

$$1. \text{ DE} = 3.72 \times (4.618 \text{ VCO}_2 - 3.279 \text{ VO}_2 - 1.696 \text{ urée}) + 9.44 \times (1.712 (\text{VO}_2 - \text{VCO}_2) - 0.828 \text{ urée}) + 4.70 \times 2.915 \times \text{urée}$$

2. Qui se simplifie ainsi:

$$\begin{aligned} \text{DE} &= 17.1790 \text{ VCO}_2 - 12.1979 \text{ VO}_2 - 6.309 \text{ urée} + 16.1618 \text{ VO}_2 \\ &\quad - 16.1618 \text{ VCO}_2 - 7.8163 \text{ urée} + 13.7005 \text{ urée} \end{aligned}$$

$$\text{DE} = 3.964 \text{ VO}_2 + 1.018 \text{ VCO}_2 - 0.425 \text{ urée} \quad (\text{Équation 12})$$

ou

$$\text{DE} = 3.964 \text{ VO}_2 + 1.018 \text{ VCO}_2 - 0.921 \text{ N}$$

Il est alors possible de déterminer la contribution du glucose, des TAG et des protéines à la fourniture d'énergie (%En) en calculant :

$$\text{Glucose : \%En-CHO} = \frac{(\text{G} \times 3.72)}{\text{DE}} \times 100 \quad (\text{Équation 13})$$

$$\text{TAG : \%En-TAG} = \frac{(\text{TAG} \times 9.44)}{\text{DE}} \times 100 \quad (\text{Équation 14})$$

$$\text{Protéines : \%En-P} = \frac{(\text{P} \times 9.44)}{\text{DE}} \times 100 \quad (\text{Équation 15})$$

La solution du système d'équations 1 à 3 peut être vérifiée pour l'exemple du glucose, du TAG-type et de la protéine-type dont les caractéristiques de l'oxydation apparaissent dans le *Tableau*

1. Pour cela, supposons qu'au cours d'un exercice chez un sujet donné, les quantités de glucose, de TAG-type et de protéine-type oxydées sont respectivement 164, 45 et 12 g.

1. Les équations 1 à 3 indiquent que le VO_2 , son VCO_2 et sa production d'urée sont les suivantes :

$$VO_2 \text{ (L)} = 0.747 \times 164 + 2.015 \times 45 + 1.0075 \times 12 = 225.3 \text{ L}$$

$$VCO_2 \text{ (L)} = 0.747 \times 164 + 1.431 \times 45 + 0.8443 \times 12 = 197.0 \text{ L}$$

$$\text{Urée (g)} = 12 \times 0.343 = 4.114 \text{ g}$$

2. Les quantités de macronutriments oxydées et la dépense énergétique peuvent également alors être calculées par les équations 4, 10, 8 à partir du VO_2 , VCO_2 et de l'excrétion de l'urée calculées ci-dessus. Les quantités et la dépense énergétique sont les suivantes :

$$P = \frac{4.114}{0.343} = 12 \text{ g, correspondant à } 12 \times 4.7 \text{ kcal} = 56.4 \text{ kcal et } 5.2 \% \text{ de l'énergie}$$

totale

$$\text{TAG} = 1.712 (VO_2 - VCO_2) - 0.828 \times \text{urée} = 45 \text{ g, correspondant à } 12 \times 4.7 \text{ kcal} = 424.8 \text{ kcal et } 38.9 \% \text{ de l'énergie totale}$$

$$G = 4.618 VCO_2 - 3.279 VO_2 - 1.696 \times \text{urée} = 164 \text{ g, correspondant à } 12 \times 4.7 \text{ kcal} = 610.1 \text{ kcal et } 55.9 \% \text{ de l'énergie totale}$$

3. La dépense énergétique peut aussi être calculée par l'équation 12 ci-dessus:

$$DE = 3.964 VO_2 + 1.018 VCO_2 - 0.425 \text{ urée}$$

$$DE = 3.964 \times 225.3 + 1.018 \times 197.0 + 0.425 \times 4.114 = 1091.9 \text{ kcal}$$

Ces calculs confirment que les équations 1 à 3 permettent de calculer l'oxydation des substrats énergétiques et la dépense énergétique à partir de la VO_2 , VCO_2 et la production d'urée.

Table de quotient respiratoire non protéique

Avant l'apparition d'outils de calcul tels les calculatrices électroniques portables au début des années 1970 puis de l'ordinateur personnel, au début des années 1980 avec les logiciels-tableurs de bureautique comme Excel (Microsoft) et l'accès à des langages de programmation facilement utilisables, les calculs de la CIR même s'ils sont de simples opérations arithmétiques demeuraient laborieux et limitaient l'utilisation de cette méthode. De plus, la mesure de la VO_2 et du VCO_2 est avec la mesure de l'excrétion d'urée ou d'azote dans l'urine et éventuellement la sueur, le préalable aux calculs de la CIR. Ces mesures ne sont pas discutées dans ce mémoire, mais il faut rappeler qu'avant les années 1980, elles étaient aussi difficiles et longues et nécessitaient également des calculs arithmétiques simples, mais laborieux. Dans ces calculs, les risques d'erreur de calcul étaient aussi importants. Seule l'utilisation des règles à calcul qui étaient largement employées en sciences pouvait les simplifier un peu.

Pour les calculs de la CIR, comme pour de nombreux autres calculs longs et fastidieux dans divers domaines scientifiques ou techniques, une façon de faciliter ces opérations a été le développement de tables ou de nomogrammes. Pour la calorimétrie indirecte respiratoire non-protéique, ces tables sont les tables de QR non-protéique. Une des tables qui a été la plus utilisée est celle proposée pour la première fois par Zuntz et Schumburg (1901). Elle a été reprise et modifiée par Lusk en 1912 (Williams et al., 1912) et à nouveau en 1924 suite à la découverte d'une erreur de calcul (Lusk, 1924). Elle a ensuite été reprise dans de nombreux manuels (Consolazio C.F., Johnson R.E., and Pecora L.J., 1963; Fox et al., 1988; Lamb, 1978; McArdle et al., 1986; Pike & Brown, 1984). Cette table comme toutes les autres tables de QR sont dites non-protéiques, car elles ne prennent en compte que l'oxydation des glucides et des TAG. L'oxydation des protéines

est traitée par un calcul préalable à partir de l'excrétion urinaire d'azote ou d'urée (voir exemple ci-dessous, étapes 1 à 4) qui peut être mesurée ou estimée, ou encore complètement négligée.

Le fac-similé de la table publiée par Lusk (1928) est présenté à la *Figure 3*. Cette table, comme toutes les autres tables, est générée de façon itérative en fixant le VO_2 à une valeur quelconque, par exemple 1 L et en faisant varier le QR non protéique de sa valeur minimale (0.707, cette valeur varie selon les coefficients utilisés pour les calculs sur les TAGs) à sa valeur maximale de 1.0, par des pas de 0.01. À chaque pas, la valeur de VCO_2 est d'abord calculée et le VO_2 et le VCO_2 sont utilisés pour calculer les masses de glucose et de TAGs oxydés en utilisant une équation semblable aux équations 9 et 11 ci-dessus en considérant que la quantité d'urée excrétée et donc de protéine oxydée sont nulles :

$$TAG = \frac{VO_2 - VCO_2}{k_2 - l_2} \quad (\text{Équation 17})$$

$$G = \frac{VO_2 - TAG k_2}{k_1} \quad (\text{Équation 18})$$

Pour chaque valeur prise par le QR non-protéique, la quantité d'énergie fournie par l'oxydation des glucides et des TAG (E-G et E-TAG) est calculée à partir de leur PE, la quantité totale d'énergie fournie (E-totale) et les contributions respectives de l'oxydation des glucides et des TAG sont à leur tour calculées (%EN-G et %EN-TAG) comme suit :

1. E-G (kcal) = G x PE du glucose
2. E-TAG (kcal) = TAG x PE des TAGs
3. E-totale (kcal) = E-G + E-TAG
4. %En-G = (E-G/E-totale) x 100
5. %En-TAG = (E-TAG/E-totale) x 100

6. $\text{EqE-O}_2 \text{ (kcal/L)} = \text{E-totale} / \text{VO}_2$

7. Finalement, l'EqE-O₂ est égale à E-totale, puisque VO₂ = 1 L.

Les valeurs de %En-G et %En-TAG et de l'EqE-O₂ sont les valeurs rapportées aux colonnes 4, 5 et 6 de la table de Lusk (*Figure 3*). La colonne 1 est le QR non-protéique; les colonnes 2 et 3 ne sont pas utiles dans les calculs de CIR et peuvent être ignorées. Quant à la colonne 7, elle donne le logarithme à base 10 de l'EqE-O₂ qui facilite les calculs lorsqu'ils doivent être faits à la main et que l'on s'aide d'une table de logarithmes.

Les coefficients k_1 , k_2 et l_2 des équations 17 et 18 ci-dessus, qui sont celles utilisées pour générer la table de QR non-protéique de la *Figure 3*, ne sont pas clairement rapportés dans les articles de Lusk (Williams et al. 1912; Lusk, G. 1924; Lusk et al. 1928). Basé sur les valeurs rapportées dans la table pour un QR non-protéique de 1.0, alors que 100 % de l'énergie provient de l'oxydation du glucose et que l'EqE-O₂ = 5.047 kcal/L O₂ (k_1), on peut calculer, selon la stœchiométrie du glucose, qui est correctement rapporté par Lusk, que la quantité totale d'énergie libérée est de $6 \times 22,4 \text{ L d'O}_2 \times 5.047 = 678 \text{ kcal}$, soit un PE du glucose de $678/180 = 3.767 \text{ kcal/g}$, et que l'oxydation du glucose nécessite $(6 \times 22.4) / 180 = 0.747 \text{ L d'O}_2$ et de CO₂/g.

Pour ce qui est des TAGs, le PE du TAG-type utilisé par Lusk, estimé à partir de l'analyse élémentaire d'un kilogramme de lard par Lehmann en 1893 (Péronnet & Massicotte, 1991) et corrigé en 1901 par Zuntz et Schumburg, est de 9.457 kcal/g et le VO₂ nécessaire pour l'oxyder est de 2.0180 L/g alors que le VCO₂ fourni par son oxydation est de 1.4267 (QR = 0.707 : voir la table de la Figure 3). Les valeurs de k_2 et de l_2 sont donc de 2.0180 et 1.4267.

On peut vérifier que les valeurs de ces coefficients permettent de générer cette table en prenant pour exemple un QR non-protéique de 0.82.

Pour un VO_2 de 1 L et un VCO_2 de 0.82 L, les masses de TAGs et de glucose oxydées sont :

1. $\text{TAG} = (1 - 0.82) / (2.0180 - 1.4267) = 0.3044 \text{ g}$
2. $\text{G} = (1 - 0.3044 \times 2.0180) / 0.747 = 0.5163 \text{ g}$

Les quantités d'énergie fournies par l'oxydation du glucose, des TAGs et totale sont :

3. $\text{En-G} = 0.5363 \times 3.767 = 1.9448 \text{ kcal}$
4. $\text{En-TAG} = 0.3044 \times 9.457 = 2.8787 \text{ kcal}$
5. $\text{E-totale} = 1.9448 + 2.8787 = 4.823 \text{ kcal}$

En comparant cette valeur à celle retrouvée dans la table, on ne note qu'une mince différence entre 4.23 et 4.825 (Table de Lusk, *Figure 3*).

Les contributions du glucose et des TAGs à la fourniture d'énergie sont calculées comme suit :

1. $\% \text{En-G} = (1.9448 / 4.823) \times 100 = 40.3\%$
2. $\% \text{En-TAG} = (2.8787 / 4.823) \times 100 = 59.7\%$
3. $\text{EqE-O}_2 = 4.823 \text{ kcal /L}$

Dans la table de Lusk, on retrouve une contribution du glucose et des TAGs à la fourniture totale d'énergie de, respectivement, 40.3% et 59.7%. Ce qui est identique aux valeurs retrouvées avec les calculs ci-dessus. Pour l'EqE-O₂ associé à ces valeurs de glucose et de TAG, dans la table, il est de 4.83 kcal/L et est aussi quasiment identique.

Analysis of the Oxidation of Mixtures of Carbohydrate and Fat						
R.Q.	Percentage of total oxygen consumed by:		Percentage of total heat produced by:		Calories per liter O ₂ .	
	Carbo-hydrate (1)	Fat (2)	Carbo-hydrate (3)	Fat (4)	Number (5)	Logarithm. (6)
0.707	0	100.0	0	100.0	4.686	0.67080
0.71	1.02	99.0	1.10	98.9	4.690	0.67114
0.72	4.44	95.6	4.76	95.2	4.702	0.67228
0.73	7.85	92.2	8.40	91.6	4.714	0.67342
0.74	11.3	88.7	12.0	88.0	4.727	0.67456
0.75	14.7	85.3	15.6	84.4	4.739	0.67569
0.76	18.1	81.9	19.2	80.8	4.751	0.67682
0.77	21.5	78.5	22.8	77.2	4.764	0.67794
0.78	24.9	75.1	26.3	73.7	4.776	0.67906
0.79	28.3	71.7	29.9	70.1	4.788	0.68018
0.80	31.7	68.3	33.4	66.6	4.801	0.68129
0.81	35.2	64.8	36.9	63.1	4.813	0.68241
0.82	38.6	61.4	40.3	59.7	4.825	0.68352
0.83	42.0	58.0	43.8	56.2	4.838	0.68463
0.84	45.4	54.6	47.2	52.8	4.850	0.68573
0.85	48.8	51.2	50.7	49.3	4.862	0.68683
0.86	52.2	47.8	54.1	45.9	4.875	0.68793
0.87	55.6	44.4	57.5	42.5	4.887	0.68903
0.88	59.0	41.0	60.8	39.2	4.899	0.69012
0.89	62.5	37.5	64.2	35.8	4.911	0.69121
0.90	65.9	34.1	67.5	32.5	4.924	0.69230
0.91	69.3	30.7	70.8	29.2	4.936	0.69339
0.92	72.7	27.3	74.1	25.9	4.948	0.69447
0.93	76.1	23.9	77.4	22.6	4.961	0.69555
0.94	79.5	20.5	80.7	19.3	4.973	0.69663
0.95	82.9	17.1	84.0	16.0	4.985	0.69770
0.96	86.3	13.7	87.2	12.8	4.998	0.69877
0.97	89.8	10.2	90.4	9.58	5.010	0.69984
0.98	93.2	6.83	93.6	6.37	5.022	0.70091
0.99	96.6	3.41	96.8	3.18	5.035	0.70197
1.00	100.0	0	100.0	0	5.047	0.70303

Figure 3. – La table originale développée par Lusk en 1928.

L'utilisation de cette table qui est assez laborieuse, mais simple procède selon les étapes suivantes :

Supposons les données de l'exemple ci-dessus : VO₂ = 225.3 L, VCO₂ = 197.0 L et urée = 4.114 g.

1. On calcule la masse de protéines oxydées et la quantité d'énergie fournie de l'oxydation des protéines à partir de la quantité d'urée excrétée, sachant que 1 g d'urée excrétée est équivalent à 2.915 g de protéines oxydés.

$$\text{Masse de protéine oxydée} : 2.915 \times 4.114 = 12 \text{ g}$$

Énergie fournie par l'oxydation des protéines : $12 \times 4.70 = 56.4$ kcal

2. On calcule ensuite le VO_2 et le VCO_2 associé à l'oxydation des protéines :

VO_2 associée à l'oxydation des protéines = masse de protéines oxydées x O_2 utilisé
pour chaque g de protéine oxydée = $12 \text{ g} \times 1.0075 = 12.09 \text{ L}$

VCO_2 associé à l'oxydation des protéines = masse de protéines oxydées x CO_2 utilisé
pour chaque g de protéine oxydée = $12 \text{ g} \times 0.8443 = 10.13 \text{ L}$

3. On calcule par la suite le VO_2 et VCO_2 associés à l'oxydation du glucose et des TAGs qui sont les différences entre, respectivement, le VO_2 total et le VCO_2 total et le VO_2 et le VCO_2 associés à l'oxydation des protéines.

VO_2 associée à l'oxydation du glucose et des TAGs = VO_2 total – VO_2 associé à
l'oxydation des protéines = $225.3 - 12.09 = 213.21 \text{ L}$

VCO_2 associé à l'oxydation du glucose et des TAGs = VCO_2 total – VCO_2 associé à
l'oxydation des protéines = $197.0 - 10.13 = 186.87 \text{ L}$

4. On calcule alors le QR non-protéique.

$QR = VCO_2$ associé à l'oxydation du glucose et des TAG / VO_2 associé à l'oxydation
du glucose et des TAGs = $186.87 / 213.21 = 0.876$

5. On cherche alors dans la table de quotient respiratoire non protéique :

L'EqE- O_2 correspondant au QR non-protéique = 4.887 kcal/L

6. Et on calcule la quantité d'énergie fournie par l'oxydation du glucose et des TAGs

Quantité d'énergie fournie par le glucose et les TAGs (= DE) = VO_2 non protéique x
EqE- $O_2 = 213.21 \times 4.887 = 1042.0$ kcal

7. On cherche ensuite dans la table le pourcentage d'énergie fournie par l'oxydation du glucose et des TAGs:

%En-G dans la Table correspondant au QR de 0.88 (valeur la plus près de 0.876) = 60.8%

%En-TAG dans la Table correspondant au QR de 0.88 = 39.2%

8. On calcule l'énergie fournie par l'oxydation du glucose et des TAGs

Quantité d'énergie fournie par l'oxydation du glucose et masse de glucose oxydée = $(60.8 \times 1042.0) / 100 = 633.54$ kcal donc $633.54 / 3.72 = 170.3$ g

Quantité d'énergie fournie par l'oxydation des TAGs et masse de TAG oxydée = $(39.2 \times 1042.0) / 100 = 408.46$ kcal, donc $408.46 / 9.44 = 43.3$ g

9. On calcule la dépense énergétique totale, qui est la somme de l'énergie fournie par l'oxydation du glucose, des TAGs et des protéines :

DE totale = $1042.0 + 56.4 = 1098.4$ kcal

La composition chimique du TAG utilisée par Lusk est différente de celle que l'on utilise. La quantité des O₂ et de CO₂ utilisés par les glucides et les TAGs n'est donc pas la même, ce qui explique la différence dans l'énergie totale calculée à la fin (Lusk, 1924, 1928).

Formule de Weir

Une autre manière de calculer simplement l'oxydation des substrats énergétiques et la DE avant la disponibilité de méthodes de calculs automatiques simples et puissantes était d'utiliser la formule de Weir (Weir, 1949) basée sur le VO₂, le VCO₂ et un coefficient p qui est associée à la fourniture d'énergie par les protéines (voir ci-dessous).

La forme générale de la formule de Weir est la suivante :

Avec une valeur donnée pour p (la dépense énergétique est en kcal et le VO₂ et le VCO₂ sont en L) :

$$DE = q_1 VO_2 + q_2 VCO_2 \quad (\text{Équation 19})$$

Notez que le facteur p n'apparaît pas dans l'équation 19, mais est pris en compte dans les dernières étapes de la dérivation, ce qui modifie le coefficient q₁ et q₂ (voir ci-dessous la démonstration de la formule de Weir).

Avec une valeur fixe de l'excrétion d'azote (N) (VO₂ et VCO₂ sont en L et N en g), l'équation devient :

$$DE = q_3 VO_2 + q_4 VCO_2 - q_5 N \quad (\text{Équation 20})$$

Les deux équations doivent être distinguées puisqu'elles sont très différentes, non seulement dans leur formulation, mais également parce que le premier type est basé sur une valeur fixe ou moyenne pour p, alors que le second type est basé sur la valeur réelle de l'excrétion de N dans l'urine observée. Il est peu pertinent de comparer les résultats d'une équation qui suppose une contribution moyenne constante de l'oxydation des protéines (p) à ceux d'une équation qui prend en compte le taux réel d'oxydation des protéines en fonction de l'excrétion de N dans l'urine. De plus, dans l'article de Weir, la valeur de p (0.125) a été choisie à partir de la contribution moyenne des protéines à l'apport énergétique estimée à 12% (1/8).

L'équation 20 ci-dessus, connue sous le nom de formule de Weir, est largement utilisée : l'article de Weir de 1949 a été cité plus de 5837 fois dont 280 fois en décembre 2022 (PubMed), et il n'y a aucune autre raison en 2022 de citer ce document, à l'exception que cette formule est utilisée. Cette équation est une forme simplifiée de l'équation précise dérivée par Weir, qui n'était pas

explicitement donnée, mais qui peut être récupérée à partir des dérivations de cette équation. Les dérivations des deux types de formule méritent d'être détaillées ici, parce que dans l'article de Weir 1) les dérivations sont un peu sommaires ; 2) les premier et second types de formules sont dérivés en partie en parallèle, ce qui introduit une certaine confusion; et 3) il y a une malheureuse coquille dans le développement de cette équation dans l'article de Weir qui peut également prêter à confusion. Dans son article, lorsque Weir tente de démontrer le développement de sa formule (équation 19 de ce mémoire), le coefficient q_2 , qui est égal à 1.106, disparaît au cours de sa démarche en raison d'une faute de frappe. Il n'est donc plus pris en compte pour certaines étapes de dérivation. Toutefois, ce coefficient refait cependant surface dans l'équation finale, correspondant à la formule de Weir, l'équation 19.

Les premières étapes de la dérivation des deux types de formules sont similaires et sont les suivantes :

1. Chaque litre d' O_2 consommé est la somme des VO_2 consommés pour l'oxydation du glucose (x), des protéines (y) et des lipides (z) :

$$VO_2 (L) = 1 = x + y + z \quad (\text{Équation 21})$$

Où x est le volume d' O_2 pour l'oxydation du glucose, y est le volume d' O_2 pour l'oxydation des protéines et z, le volume d' O_2 pour l'oxydation des lipides.

2. Pour chaque litre d' O_2 consommé, le VCO_2 , en L, est équivalent au quotient respiratoire (QR), noté R par Weir (VCO_2/VO_2) et est :

$$VCO_2 (L) = QR = x + 0.802 y + 0.718 z \quad (\text{Équation 22})$$

Où 0.802 et 0.718 sont, respectivement, les valeurs de QR associées à l'oxydation des protéines et des TAGs qui ont été choisies dans l'article de Weir (QR = 1 pour l'oxydation des G).

3. Enfin, l'équivalent énergétique de l'O₂, c'est-à-dire la quantité totale d'énergie libérée, en kcal/L d'O₂, (noté K par Weir) est :

$$K = 5.047 x + 4.463 y + 4.735 z \quad (\text{Équation 23})$$

Où les coefficients 5.047, 4.463 et 4.735, en kcal/L, sont, respectivement, l'EqE-O₂ oxydant le glucose, les protéines et les TAGs.

4. En isolant le x à partir de l'équation 21 :

$$x = 1 - y - z$$

5. En remplaçant x par sa valeur dans l'équation 22, le QR vaut :

$$QR = 1 - y - z + 0.802 y + 0.718 z$$

$$QR = 1 - 0.198 y - 0.282 z \quad (\text{Équation 24})$$

6. De la même façon, en remplaçant x dans l'équation 23, le K vaut :

$$K = 5.047 (1 - y - z) + 4.463 y + 4.735 z$$

$$K = 5.047 - 5.047 y - 5.047 z + 4.463 y + 4.735 z$$

$$K = 5.047 - 0.584 y - 0.312 z \quad (\text{Équation 25})$$

7. En réorganisant l'équation 24 pour obtenir la valeur de z, on obtient :

$$0.282 z = 1 - 0.198 y - QR$$

$$z = (1 - 0.198 y - QR) / 0.282$$

8. À partir de l'équation 25, en remplaçant z par sa valeur ci-dessus :

$$K = 5.047 - 0.584 y - 0.312 [(1 - 0.198 y - QR) / 0.282]$$

$$K = 5.047 - 0.584 y - 1.106 (1 - 0.198 y - QR)$$

$$K = 5.047 - 0.584 y - 1.106 + 0.219 y + 1.106 QR$$

$$K = 3.941 + 1.106 QR - 0.365 y \quad (\text{Équation 26})$$

À partir de cette équation, le terme $0.365 y$, qui est le facteur de correction de l'oxydation des protéines, peut être calculé à partir d'une valeur moyenne de p (équation 19) ou dans la mesure de l'excrétion d'azote dans l'urine (N, en g ; équation 20).

9. Pour le premier type de formule (équation 19), la valeur de p, qui est le volume d'O₂ consommé lors de l'oxydation des protéines, peut être remplacée par le produit pK (la quantité d'énergie fournie par les protéines lorsqu'un litre d'O₂ est consommé) divisé par l'EqE-O₂ oxydant les protéines (4.463 kcal/L) dans l'équation 26:

$$K = 3.941 + 1.106 QR - 0.365 pK/4.463$$

$$K = 3.941 + 1.106 QR - 0.082 pK, \text{ d'où :}$$

$$K + 0.082 pK = 3.941 - 1.106 QR$$

$$K (1 + 0.082 p) = 3.941 - 1.106 QR$$

Et

$$K = (3.041 - 1.106 QR) / (1 + 0.082 p) \quad (\text{Équation 27})$$

10. Avec p choisi comme $\frac{1}{8}$ ou 0.123, simplifié en 0.125 (c'est-à-dire la valeur « habituelle » pour le métabolisme humain à cette époque selon Weir) et en gardant seulement trois chiffres dans les calculs, cette équation devient :

$$K = (3.941 + 1.106 QR) / 1.010$$

$$K = 3.902 + 1.095 QR$$

L'objectif principal de l'article de Weir de 1949 était de simplifier les calculs longs et fastidieux impliqués dans la CIR. L'équation ci-dessus a donc été simplifiée comme suit :

$$K = 3.9 + 1.1 QR \quad (\text{Équation 28})$$

11. K est l'équivalent énergétique de l'O₂, c'est-à-dire la quantité d'énergie libérée pour chaque litre d'O₂ consommé, en kcal/L. Par conséquent, la dépense énergétique est simplement le produit de K par VO₂, donc :

$$DE \text{ (kcal)} = 3.9 \times VO_2 + 1.1 \times VCO_2 \quad (\text{Équation 29})$$

Il s'agit de la formule de Weir, dérivée de l'équation 19, qui a été largement utilisée.

Pour le deuxième type de formule (équation 20), le terme 0.365 y dans l'équation 26 peut être estimé à partir de l'excrétion d'azote dans l'urine (N, en g). Cette correction est basée sur le VO₂ nécessaire pour oxyder la quantité de protéines qui fournissent un gramme d'azote. Weir a estimé cette valeur à partir des données de Lusk (Lusk, 1928) : 5.941 L O₂/g d'azote excrété.

Puisqu'elle représente le VO_2 consommé pour oxyder les protéines lorsqu'un litre d' O_2 est utilisé, la correction pour l'oxydation des protéines dans l'équation (équation 26) devient :

$$1. \quad 0.365 \text{ (kcal/L)} \times 5.941 \text{ (L } O_2/\text{g N)} = 2.17 \text{ (kcal/g N)}$$

Et la DE est calculé à partir de l'équation 26 et VO_2 comme suit :

$$2. \quad DE = 3.941 VO_2 + 1.106 VCO_2 - 2.17 N$$

Il s'agit de l'équation 20, la formule de Weir.

Au fil des années, cette équation a été très utilisée et modifiée par divers auteurs :

$$\text{Even et al., 1994 : } DE = 3.91 VO_2 + 1.1 VCO_2 - 1.93 N$$

$$\text{Astrup et al., 1990 : } DE = 3.87 VO_2 + 1.20 VCO_2 - 1.43 N$$

$$\text{Zuntz, N, Schumburg, H, 1901 : } DE = 3.816 VO_2 + 1.23 VCO_2 - 1.9153 N$$

$$\text{Brouwer, 1957 : } DE = 3.869 VO_2 + 1.195 VCO_2 - 1.419 N$$

$$\text{Consolazio et al, 1963 : } DE = 3.78 VO_2 + 1.16 VCO_2 - 2.98 N$$

$$\text{Frayn, 1983 : } DE = 3.799 VO_2 + 1.248 VCO_2 - 1.1174 N$$

À l'ère de l'informatique actuelle et dans laquelle les calculs de la CIR se font automatiquement, les contributions de Weir sont totalement oubliées. Sa contribution au calcul de la dépense énergétique en utilisant, ce qui est maintenant connu comme la formule de Weir, reste vivante parce que cette formule fournit une valeur simple et mathématiquement exacte de la dépense énergétique, cohérente avec les constantes utilisées dans le calcul des coefficients. Elle reste, toutefois anachronique puisqu'il est aussi simple de calculer la dépense énergétique à partir de l'oxydation des substrats énergétiques (équation 19).

Choix des coefficients

Les équations 1 à 3 de ce mémoire et aussi celle de la dépense énergétique (équation 13) dépendent directement des coefficients qui sont retenus dans leurs dérivations à partir des réactions d'oxydation 1 à 3 et des potentiels énergétiques qui sont retenus pour les calculs de la DE (équation 12). Ces choix dépendent de la nature et donc de la formule brute des macronutriments dont la stœchiométrie est utilisée pour développer les équations 1 à 3 et 13. Le problème est assez simple pour les glucides. Il est un peu plus compliqué pour les TAGs et les protéines.

Glucides

Le problème est simple pour les glucides, puisqu'aussi bien pour leur ingestion que leur mise en réserve dans l'organisme, le principal glucide simple est le glucose. Sa forme de stockage est l'amidon chez les végétaux et le glycogène chez les animaux. Pour le glucose, sa formule brute est $C_6H_{12}O_6$. Pour le glycogène ou l'amidon, la formule est $(C_6H_{10}O_5)_n$, où n correspond au nombre d'unité glycosyl de la molécule (plusieurs dizaines de milliers). Le n a une taille élevée, puisque l'un et l'autre sont des polymères de glucose ramifiés de grande masse molaire avec perte d'une molécule d'eau à l'ajout de chaque molécule de glucose.

L'oxydation du glycogène s'écrit :



Ou en simplifiant par :



Elle se résout avec la démarche suivante :

1. La masse molaire du glycogène (ou de l'amidon) est : $(6 \times 12) + (10 \times 1) + (5 \times 16) = 162$ g/mole.
2. Le VO_2 et le VCO_2 sont tous les deux égaux à 134.4 L/mol (6×22.4 L). En divisant ces valeurs par la masse molaire du glycogène, on obtient le VO_2 et le VCO_2 associés à l'oxydation du glycogène, en L/g, qui est 0.830 L/g pour le VO_2 et le VCO_2 .
3. Le QR de l'oxydation du glycogène (VCO_2/VO_2) est égal à 1.0 ($0.830 / 0.830$).
4. Le PE du glycogène mesuré dans une bombe calorimétrique est de 4.18 kcal/g (voir *Figure 2*) ou 677.16 kcal/mole (4.18×162 g).
5. L'EqE- O_2 et l'EqE- CO_2 valent tous les deux : $677.16 / 134.4 = 5.05$ kcal / L.

Pour ce qui est des glucides, les équations de la CIR peuvent donc être développées en utilisant la stœchiométrie de l'oxydation du glucose, comme ceci est montré ci-dessus (équation 11). Elles peuvent également être développées en utilisant la stœchiométrie de l'oxydation du glycogène (réaction 4) et les coefficients correspondants pour k_1 et l_1 . Elles considèrent que chez un sujet qui n'est pas en période postprandiale d'un repas contenant du glucose, voire à jeun, toute la quantité de glucoses oxydés calculée par la CIR provient *in fine* des réserves de glycogène.

L'oxydation des acides aminés glucoformateurs ou du glycérol peut se faire après leur conversion en glucose. Toutefois, sur le plan pratique, ceci n'a aucune importance, puisque le glucose néoformé n'est qu'un produit intermédiaire dans l'oxydation de ces substrats énergétiques. Le VO_2 , le VCO_2 et, pour les acides aminés, la production d'azote (ou d'urée) qui leur est associé sont les mêmes que ce soit pour leur oxydation directe ou pour leur oxydation via

leur conversion en glucose. La CIR, qui n'observe que le bilan final de leur oxydation, ne peut distinguer les voies par lesquelles les substrats ont été oxydés. Quelle que soit la voie métabolique suivie, elle comptabilise leur oxydation en considérant qu'ils ont été entièrement oxydés de façon directe. Cette question est discutée, par exemple, dans l'article de Livesey et Elia (1988). La néoglucogenèse à partir des acides aminés glucoformateurs ou du glycérol n'est à prendre en compte que lorsque du glycogène s'accumule à partir d'acides aminés glucoformateurs ou de glycérol, ce qui est rarement le cas.

Sur le plan pratique, en CIR, il est donc sans intérêt de discuter s'il vaut mieux calculer l'oxydation des glucides en gramme de glucose ou en gramme de glycogène selon la situation. À titre d'exemple la puissance de l'exercice pour lesquels Jeukendrup et Wallis (2005) ont suggéré d'utiliser des équations différentes pour des exercices de puissances différentes :

$$40-50 \% \text{ VO}_2 \text{ max} : 4.344 \times V\text{CO}_2 - 3.061 \times V\text{O}_2 - 2.37 \times N$$

$$50-75 \% \text{ VO}_2 \text{ max} : 4.210 \times V\text{CO}_2 - 2.962 \times V\text{O}_2 - 2.37 \times N$$

Il est exact que, selon la puissance de l'exercice, les contributions respectives du glucose circulant libéré par le foie et utilisé par le muscle, et du glycogène musculaire utilisé dans la fibre où il a été stocké sont généralement différentes. Toutefois, elles ne peuvent être connues de façon précise qu'en utilisant des méthodes de traçage isotopiques (McCue & Welch, 2016). Si tel est le cas et si ces contributions sont connues, il n'est pas nécessaire d'utiliser deux équations pour les déterminer (Kipp et al., 2018). Si ce n'est pas le cas et si leurs contributions ne sont pas connues, leur estimation par deux équations différentes en fonction de la puissance de l'exercice reste ce qu'elle est : une estimation qui peut être correcte ou non sans qu'il soit possible d'en juger.

Triacylglycérols

Le problème est plus compliqué pour les TAG que pour les glucides. Les TAGs sont composés, chez l'homme de sept acides gras (AG) principaux différents (Livesey & Elia, 1988). Ces TAGs sont présents en proportions variables et tant qu'on le sache, associés de manière aléatoire, trois par trois dans les TAGs. Lorsque la lipolyse libère les acides gras des TAG, il est impossible de savoir quels sont les AG libérés. Il est seulement possible d'estimer la proportion moyenne de chacun d'eux à partir de la composition moyenne des AG des TAGs, en supposant qu'il n'y a pas d'utilisation préférentielle de certains AG pour constituer les TAG ou de libération préférentielle lors de la lipolyse. De plus, il semble que la lipolyse du tissu adipeux libère moins de trois molécules d'AG par molécule de glycérol suggérant une lipolyse incomplète ou une réestérification parallèle à la lipolyse (Björntorp et al., 1969). La composition des AG libérés pourrait donc, ne pas refléter celle des TAGs du tissu adipeux. Également, il n'est pas certain que la composition des AG circulants qui sont oxydés par les tissus périphériques, y compris le muscle à l'exercice, reflète exactement la composition des AG libérés par le tissu adipeux. Il n'est pas impossible que certains AG soient oxydés de manière préférentielle, et cela de façon différente dans diverses situations expérimentales. Enfin, la composition moyenne des TAGs du tissu adipeux est assez bien connue (Livesey & Elia, 1988), mais celle des TAGs du muscle, qui fournissent une part importante des TAGs utilisés au cours de l'exercice est mal documentée (Havel et al., 1967). Il n'est pas connu si la libération des AG qui les composent se fait de façon aléatoire ou favorise un type d'AG en particulier, ni si les TAGs sont soumis à une lipolyse partielle ou à une réestérification, ni si certains AG sont oxydés *in situ* de façon préférentielle ou non.

Prises dans leur ensemble, ces questions pour lesquelles il n'existe pas de réponse claire montrent qu'il est impossible dans une situation expérimentale donnée de savoir précisément la composition du mélange d'AG et de glycérol qui sont effectivement oxydés. Ceci est la raison pour laquelle les auteurs qui ont proposé des méthodes de calculs de CIR ont utilisé la stœchiométrie de l'oxydation de différents types de lipides. En pratique, ces différences ont assez peu d'importance. La discussion du choix des lipides retenu pour le développement des calculs ne présente pas d'intérêt théorique, puisque les questions posées ci-dessus sont actuellement sans réponse claire. De plus, elles ne présentent pas d'intérêt pratique comme le montrent les simulations faites ci-dessous.

Protéines

Le problème est aussi compliqué et aussi insoluble pour l'oxydation des protéines. En fait, quand il est question d'oxydation des protéines, on désigne en fait l'oxydation des acides aminés qui les composent. Les protéines sont en permanence renouvelées à partir d'un pool d'acides aminés libres qui se trouve dans les cellules et le liquide extracellulaire y compris le plasma par lequel elles sont échangées entre les organes et les tissus (Wagenmakers, 1999). Ces acides aminés peuvent être partagés par toutes les cellules qui synthétisent et dégradent en permanence des protéines, c'est-à-dire toutes les cellules nucléées. Ce pool est constamment alimenté par la dégradation des protéines, par les acides aminés essentiels apportés par l'alimentation sous forme de protéines, et par la synthèse d'acides aminés non essentiels à partir de leurs précurseurs en fonction de leurs besoins. La quantité de protéines existant dans l'organisme est étroitement contrôlée et, chez un sujet adulte, à l'exception de la femme enceinte, elle reste très constante d'un jour à l'autre. Une quantité d'acides aminés égale à la

quantité ingérée est donc prélevée et oxydée chaque jour du pool des acides aminés (Kalhan, 2000; Wagenmakers, 1999). C'est cette quantité d'acides aminés oxydés que comptabilise la CIR à partir de l'excrétion d'azote ou d'urée.

La composition du mélange d'acides aminés oxydés varie en fonction du flux des divers types d'acides aminés qui entrent et sortent du pool d'acides aminés. Dans le pool, leur entrée dépend de l'abondance de chaque acide aminé dans les protéines qui sont dégradées, de leur abondance dans les protéines ingérées et de la quantité de chaque acide aminé essentiel qui est synthétisé. Du côté de la sortie du pool, ceci dépend de la composition en acides aminés des protéines qui sont synthétisées au même moment. Au cours d'une période d'observation où l'oxydation des protéines est mesurée, il est impossible de connaître la composition d'acides aminés à chaque instant, ni la composition moyenne du pool d'acides aminés et donc la composition du mélange d'acides aminés oxydés.

Comme pour les lipides, ce phénomène est la raison pour laquelle les auteurs qui ont proposé des méthodes de calculs de CIR ont utilisé la stœchiométrie de l'oxydation de divers types de protéines. Ils ont donc utilisé divers types de coefficients pour les volumes d'O₂ et de CO₂ utilisés et fournis par gramme de protéine oxydée. Les types de lipides ainsi que les coefficients utilisés par les auteurs sont listés dans le *Tableau 2*. Tel qu'on peut l'observer, les auteurs Frayn (1983) et Ferrannini (1988) ont utilisé les mêmes coefficients, de même que pour Jeukendrup (2005) et Péronnet (1991).

Auteurs	Type de lipides utilisé	Formule du substrats	Coefficients
Frayn, 1983	Palmitol-stearoyl-oleoyl-glycerol	$C_{55}H_{104}O_6$	$VO_2 : 2.03$ $VCO_2 : 1.43$
Ferrannini, 1988	Palmitol-stearoyl-oleoyl-glycerol	$C_{55}H_{104}O_6$	$VO_2 : 2.029$ $VCO_2 : 1.430$
Péronnet & Massicotte, 1991	Acide gras moyen	$C_{17.2702}H_{32.7142}O_2$	$VO_2 : 2.0092$ $VCO_2 : 1.4136$
A. E. Jeukendrup & Wallis, 2005	Acide gras moyen	$C_{17.2702}H_{32.7142}O_2$	$VO_2 : 2.0092$ $VCO_2 : 1.4136$

Tableau 2. – Type de substrats et coefficients du VO_2 et du VCO_2 utilisés dans les équations de la CIR

En pratique, comme pour les lipides, cela a assez peu d'importance et la discussion du choix des protéines retenu pour le développement des calculs ne présente pas d'intérêts théoriques, puisque les questions posées ci-dessus sont actuellement sans réponse claire. Elles ne présentent pas, non plus, d'intérêt pratique comme le montrent les simulations faites ci-dessous.

Simulation des équations de la CIR

Parmi les équations existantes de la CIR, trois auteurs ont proposé des équations de calorimétrie pour les glucides, les lipides et les protéines en utilisant des coefficients différents. Ces équations sont présentées au *Tableau 3* ci-dessous.

Auteurs	Oxydation des substrats énergétiques
Frayn, 1983	Glucides : $4.55 \times VCO_2 - 3.21 \times VO_2 - 2.87 \times N$ Lipides : $1.67 \times VO_2 - 1.67 \times VCO_2 - 1.92 \times N$ Protéines : $6.25 \times N$
Ferrannini, 1988	Glucose : $4.55 \times VCO_2 - 3.21 \times VO_2 - 2.87 \times N$ Glycogène : $4.09 \times VCO_2 - 2.88 \times VO_2 - 2.59 \times N$ Lipides : $1.67 \times VO_2 - 1.67 \times VCO_2 - 1.92 \times N$ Protéines : $6.25 \times N$
A. E. Jeukendrup & Wallis, 2005	Glucides : $4.344 \times VCO_2 - 3.061 \times VO_2 - 2.37 \times N$ Lipides : $1.695 \times VO_2 - 1.701 \times VCO_2 - 1.77 \times N$ Protéines : $5.57 \times N$
Ce mémoire	Glucides : $\frac{VO_2 - TAG \times 2.015 - P \times 1.0075}{0.747}$ Lipides : $\frac{VO_2 - VCO_2 - P (1.0075 - 0.8443)}{2.015 - 1.431}$ Protéines : $\frac{\text{urée}}{0.343}$

Note. Glucides, lipides et protéines en g/min; VO_2 et VCO_2 en L; azote excrété (N) en g.

Tableau 3. – Équations de la CIR pour l’oxydation des glucides, des lipides et des protéines proposées par différents auteurs

L’utilisation de ces équations mène à des différences dans les taux d’oxydation mesurés, cependant ces différences sont généralement minimales. Les graphiques présentés à la *Figure 4* et la *Figure 5* montrent les courbes de l’oxydation des substrats, en g/min, et la contribution de ces substrats à la fourniture d’énergie, en %, de chacune des équations décrites dans le *Tableau 3* ainsi que celle développée dans ce mémoire (équations 17 et 18). Il faut noter que les équations de Frayn (1983) et de Ferrannini (1988) sont les mêmes et donc, elles seront combinées dans les graphiques de la *Figure 4* et la *Figure 5*. Supposons un QR allant de 0.85 à 1.0 et un VO_2 allant, au repos, de 0.3 L/min à 4.0 L/min, il est possible d’observer que les différences entre les équations

sont minimales pour chacun des QR. L'énergie totale, l'oxydation des glucides et des lipides ainsi que leur contribution respective à l'énergie sont peu affectées par l'utilisation de différents coefficients dans les équations. Pour les protéines, une quantité a été fixée, allant de 0.07 g/min pour un QR de 0.85 à 0.12 g/min pour un QR de 1.0, afin de faciliter les comparaisons entre les équations.

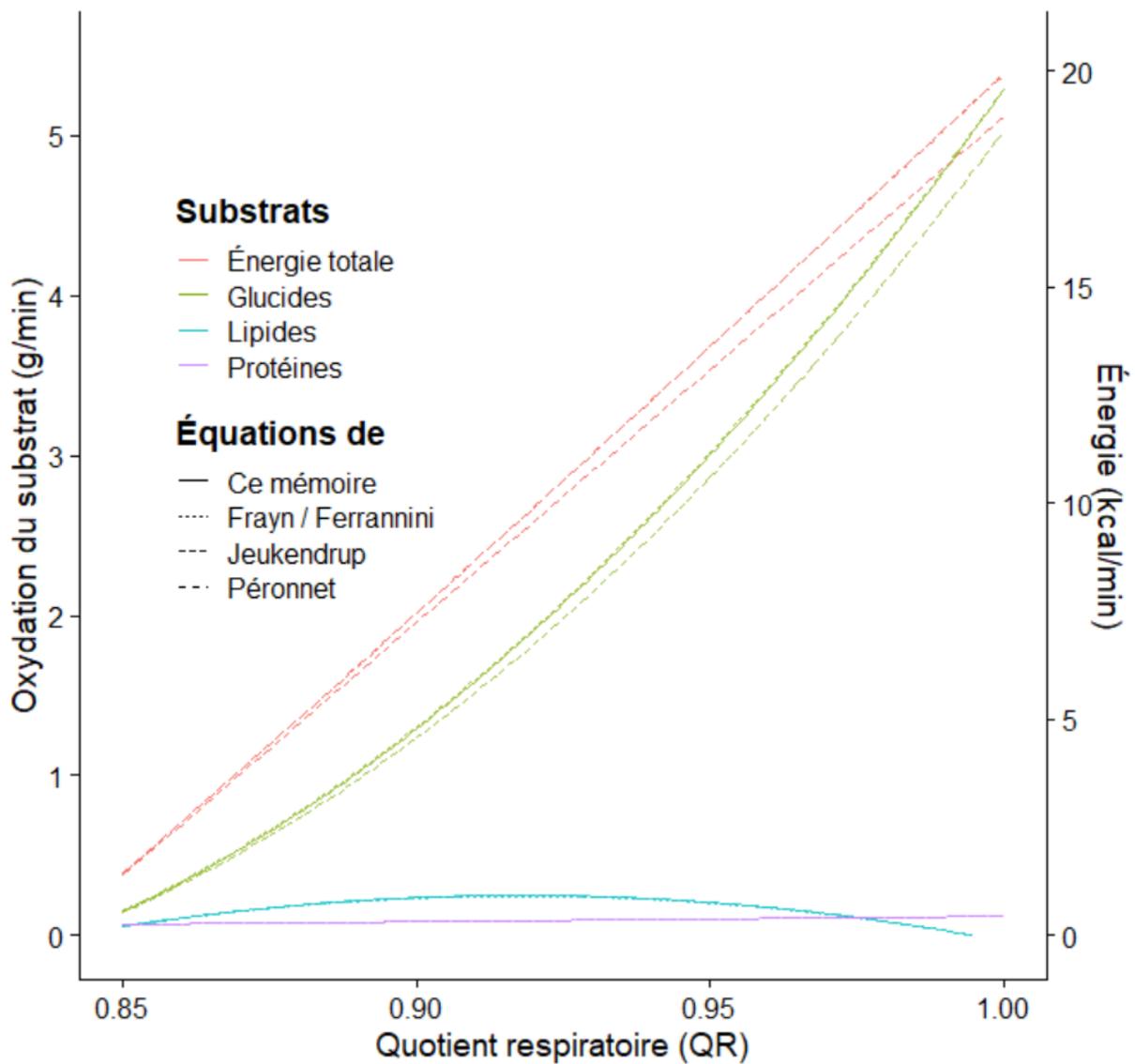


Figure 4. – Oxydation des substrats, en g/min, et énergie totale fournie par l’oxydation des substrats en fonction du QR selon les différentes équations listées au *Tableau 3* et celle du mémoire.

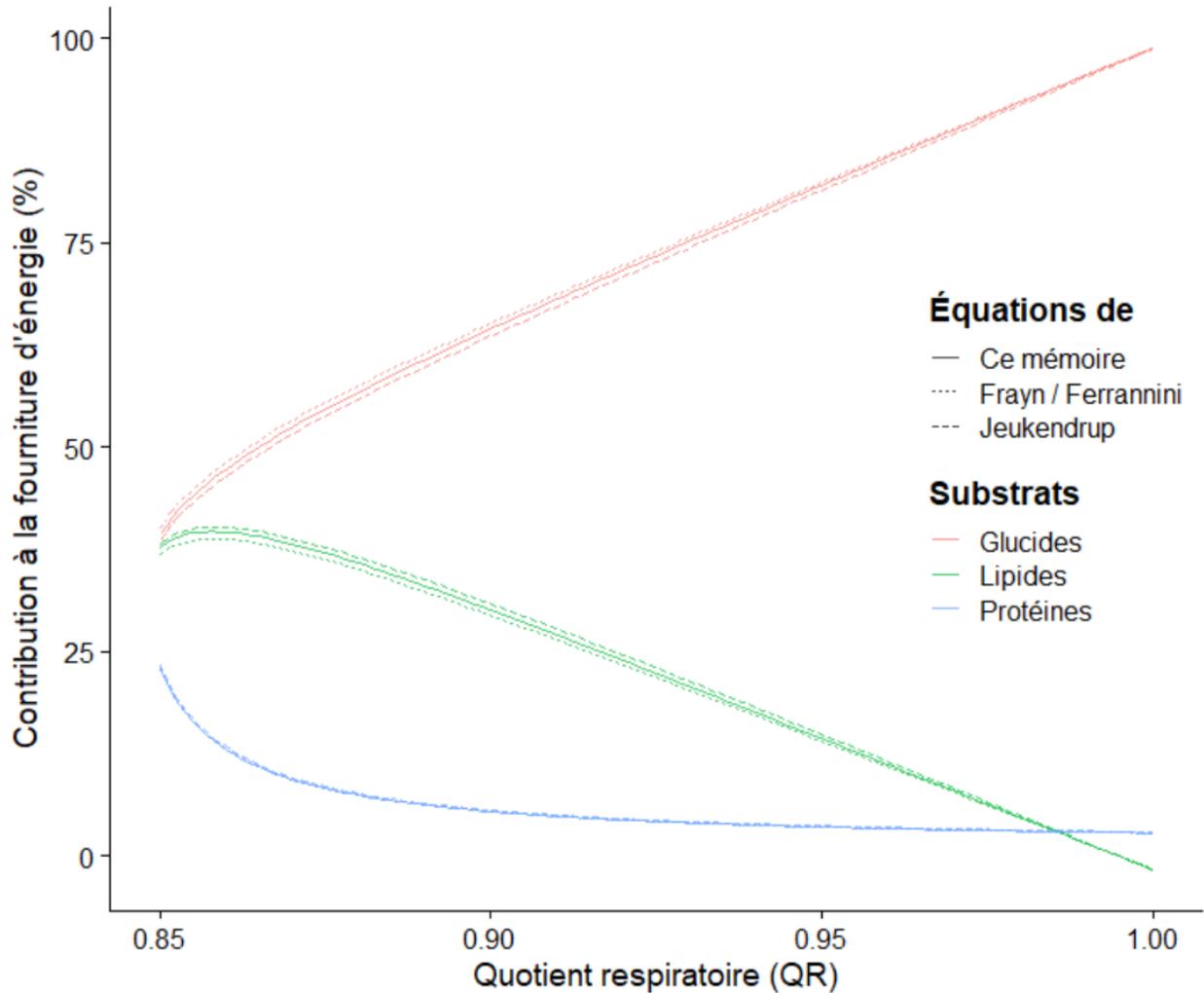


Figure 5. – Oxydation des substrats, en g/min, et énergie totale fournie par l’oxydation des substrats en fonction du QR selon les différentes équations listées à la *Tableau 3* et celle du mémoire.

Calorimétrie complète, corrigée pour l’oxydation des protéines et non protéique

Le développement général des calculs ci-dessus montre comment la mesure du VO_2 et du VCO_2 à la bouche et de l’excrétion d’urée dans l’urine (et la sueur) permet le calcul des quantités de macronutriments oxydés dans le métabolisme énergétique aérobie. Ces mesures et les calculs des équations 5, 9, 11 constitue la calorimétrie indirecte respiratoire complète. La mesure de l’excrétion d’urée dans l’urine et éventuellement la sueur n’est pas toujours possible. C’est le cas,

par exemple, lors de mesures effectuées sur des durées de quelques minutes pendant laquelle la production d'urine et de sueur est faible et ne permet donc pas une mesure fiable de la quantité d'urée produite. Dans ce cas-ci, lorsque la collecte d'urine et de sueur est difficile, voire impossible à faire, on peut utiliser une estimation de l'excrétion d'urée en utilisant une valeur moyenne, 6.25, correspondant à l'ingestion moyenne de protéines (p. ex voir Romijn et al., 1992) et en considérant que l'oxydation des protéines n'est pas modifiée par la situation expérimentale. Si c'est le cas, la CIR est dite corrigée pour l'oxydation des protéines. Cette correction est acceptable lorsque les observations sont faites dans des situations augmentant peu la dépense énergétique. Lorsque la dépense énergétique est élevée, l'oxydation absolue des protéines est augmentée (Tarnopolsky et al., 1995) et la correction n'est plus aussi exacte. L'azote peut également être utilisé à titre d'indice d'oxydation des protéines, mais tend à surestimer l'oxydation. L'azote urinaire, retrouvée sous forme d'ammoniac et d'acides urique, ne provient pas que de l'oxydation des protéines : son acide urique provient des bases de l'ADN et l'ARN. La mesure de l'azote urinaire est alors supérieure à la mesure obtenue avec l'urée et donc il y a une surestimation de la valeur de l'oxydation des protéines. Des valeurs moyennes sont alors utilisées pour limiter ces erreurs possibles avec les deux indices.

Dans les études faites à l'exercice où la contribution de l'oxydation des protéines à la fourniture de l'énergie est faible, l'oxydation des protéines est considérée comme nulle. La calorimétrie est dite alors non protéique. Bien que cette hypothèse soit fausse puisque les protéines contribuent toujours à la fournir de l'énergie, cette simplification résulte en une erreur de < 1% dans l'estimation de la dépense énergétique (Livesey & Elia, 1988).

Finalement, dans certains types de calculs dans lesquels on ne se préoccupe pas du type de substrats énergétiques oxydés, une estimation assez précise de la dépense énergétique peut être faite de façon simple par calorimétrie indirecte respiratoire approximative. Dans cette méthode, où on utilise simplement une valeur approximative de l'EqE-O₂ fixée par commodité de calcul à 5 kcal/L d'O₂, pour calculer la DE (kcal/min) avec le VO₂ (L/min). La DE se calcule donc $DE = VO_2 \times 5$. Les valeurs exactes pour l'EqE-O₂ des glucides, des lipides et des protéines sont respectivement de 4.980, 4.666 et 4.498 kcal/L. L'utilisation de la valeur approximative de 5 kcal/L n'est donc pas exacte, mais considérant que la variation de l'EqE-O₂ des trois substrats énergétiques est faible et qu'à l'exercice une majorité de glucides est utilisée pour l'énergie (Pirnay et al., 1977), il est donc adéquat d'utiliser la valeur approximative de 5 kcal/L.

1.1.3 Supposition et limites de la CIR

Comme ceci est démontré ci-dessus, la CIR repose sur l'hypothèse que la stœchiométrie de l'oxydation des substrats énergétique au moment de l'observation est voisine de celle utilisée pour développer les équations sur lesquelles reposent les calculs. Dans l'état actuel des méthodes de mesure des flux des substrats énergétiques dans le sang, les organes et les tissus, cette hypothèse ne peut pas être vérifiée. Comme ceci est également expliqué ci-dessus et a été discuté de façon complète par Livesey et Elia (1988), la CIR a pour but principal d'évaluer la DE aérobie et les contributions respectives de l'oxydation du glucose/glycogène, des TAGs et des protéines à la fourniture de l'énergie. Les voies métaboliques qui existent entre les réserves de ces substrats énergétiques et leur oxydation dans la mitochondrie échappent totalement à la CIR, puisqu'elle ne prend en compte que les produits initiaux et finaux des voies du métabolisme énergétique.

La CIR repose aussi sur l'hypothèse que l'O₂ consommé sert à oxyder les substrats utilisés par le métabolisme énergétique aérobie et que le CO₂ retrouvé à la bouche ne provient que de leur décarboxylation. La question du volume d'O₂ qui est consommé à la bouche, mais n'est pas utilisé dans la phosphorylation oxydative pour former de l'eau à partir de l'hydrogène libéré des substrats énergétiques a été discutée par Rolfe et Brown (1997) qui l'ont estimé à 10 % de la VO₂. Cette estimation qui provient de mesures faites sur des organes ou des tissus isolés semble très élevée. Ceci peut être montré par un simple calcul. Supposons un sujet dont le VO₂ quotidien est de 430 L (environ 0.300 L/min soit environ 4 ml/kg/min pour un sujet de 75 kg). Supposons que le quotient alimentaire (FQ = VCO₂/VO₂ de l'alimentation) soit de 0.850. Supposons enfin que le sujet est en parfait équilibre énergétique et oxyde donc tous les macronutriments ingérés. S'il utilise 90 % de son VO₂ pour l'oxydation des macronutriments, ceci signifie que le VCO₂ fourni par l'oxydation est égal à :

$$430 \times 0.9 \times 0.85 = 329 \text{ L par jour}$$

Il s'ensuit que le QR mesuré à la bouche est de $329/430 = 0.765$, une valeur beaucoup plus basse que le FQ. Une telle différence est difficile à réconcilier avec les données expérimentales observées sur 24 h dans des études en chambre calorimétrique conduites avec des effectifs importants sur des sujets en équilibre énergétique. Les données de ces études qui sont résumées au *Tableau 4* montrent que, lorsque la moyenne de la dépense énergétique est très proche de la moyenne de l'apport énergétique (AE) (différence des moyennes pondérées : 64.8 kcal ; % de différence : 2.9 %), le QR mesuré sur 24 h est systématiquement plus bas que le FQ (différence des moyennes pondérées : 0.012 ; % de différence : 1.33 %). Toutefois, cette différence est faible, suggérant que le pourcentage de l'O₂ consommé qui n'est pas utilisé pour oxyder des substrats

énergétiques est bien inférieur à 10%. À notre connaissance, aucune méthode CIR n'a suggéré de correction pour la différence entre O₂ consommé et O₂ utilisé pour oxyder les substrats énergétiques. Pour le CO₂ expiré, il est aussi possible que sa mesure à la bouche ne contienne pas tout le CO₂ qui provient de la décarboxylation des substrats dans le cycle de Krebs. Une partie du CO₂ est potentiellement perdu par des réactions de carboxylation de molécules autres que les substrats énergétiques. Ces réactions ne sont toutefois pas connues.

Auteurs	n	FQ	24h-QR	AE (kcal)	DE (kcal)
(Zurlo et al., 1990)	87	0.866	0.845	2368	2424
(Zurlo et al., 1990)	65	0.866	0.850	2152	2081
(Weyer et al., 1999)	916	0.866	0.854	2217	2258
(Toubro et al., 1998)	71	0.853	0.840	2287	2270
(Schlögl et al., 2015)	37	0.86	0.87	2063	2036
(Piaggi et al., 2013)	612	0.86	0.85	2226	2357
Moyenne		0.862	0.851	2218.8	2237.7
Moyenne pondérée		0.863	0.852	2224.7	2289.4

Tableau 4. – Les données expérimentales observées sur 24 h de cinq études en chambre calorimétrique, leur moyenne ainsi que leur moyenne pondérée

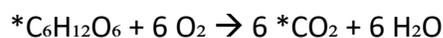
La CIR repose aussi sur l'hypothèse que le VO₂ et le VCO₂ observés à la bouche sont bien égaux, respectivement, au VO₂ et au VCO₂ utilisé et fourni respectivement dans les tissus. Cette hypothèse peut être considérée comme valide pour le VO₂. En effet, à l'exception de l'O₂ lié à la myoglobine ainsi qu'à l'O₂ en solution dans le plasma, il n'existe que très peu réserve dans l'organisme. De plus, le flux d'O₂ de la bouche aux tissus s'effectue à flux tendu. Ceci n'est pas le cas pour le VCO₂, puisqu'il existe dans le sang et les tissus sous un grand pool de bicarbonate labile dont le CO₂ peut être dégazé si le pH diminue et si la pression partielle de CO₂ dans les alvéoles (PACO₂) diminue. C'est le cas à l'exercice intense de courte durée ou à l'exercice aérobie

maximal ou infra-maximal, où le QR mesuré à la bouche peut transitoirement augmenter au-dessus de 1.0, en raison de la baisse du pH et de l'hyperventilation qui abaisse la PACO₂ : le VCO₂ devient supérieur au VO₂ (Ferrannini, 1988; A. E. Jeukendrup & Wallis, 2005). La situation est la même dans des conditions d'acidose métabolique, telles que l'acido-acétose, où l'hyperventilation dégaze le pool de bicarbonate transitoirement (Frayn, 1983). Dans ces situations, la CIR n'est plus valide et on ne peut effectuer les calculs de CIR qu'en assumant un VCO₂ égal au VO₂, et, évidemment, les calculs montrent que seul du glucose est oxydé.

1.2 Technique de traçage isotopique

1.2.1 Oxydation du glucose exogène par traçage isotopique

Le calcul de l'oxydation du glucose ingéré immédiatement avant ou pendant l'exercice prolongé nécessite l'utilisation de traceurs isotopiques pouvant suivre son devenir métabolique et sa transformation en CO₂ et H₂O. Ces traceurs sont des isotopes du carbone (*C) qui sont utilisés pour marquer la molécule de glucose et qui se retrouvent dans le gaz expiré :



Le carbone existe sous la forme de nombreux isotopes qui possèdent tous un noyau comportant 6 protons, mais un nombre de neutrons allant de 8 à 22 (*Figure 6*). Deux seulement sont stables, le carbone 12 (¹²C) et le carbone 13 (¹³C) et leur abondance naturelle sont, respectivement, 98.93 et 1.07 %. Les autres sont radioactifs et, pour leur majorité, sont trop instables (demi-vies qui varient de 19.3 à 21 secondes) pour être commodes à utiliser comme traceur. La demi-vie du carbone 11 est un peu plus longue (environ vingt minutes), mais reste encore trop courte pour en faire un traceur commode. Le seul isotope radioactif du carbone qui peut être intéressant à

utiliser comme traceur est le carbone 14 (^{14}C) lors d'études de longue durée, dont la demi-vie est de plusieurs milliers d'années. Cet isotope a été utilisé dans environ 10% des conditions expérimentales analysées dans la seconde partie de ce mémoire (*Figure 9*). Toutefois, sa longue demi-vie rend son utilisation dangereuse chez l'homme, même à faibles doses, puisqu'il peut s'accumuler dans tout l'organisme, spécifiquement où le carbone est utilisé pour fabriquer des molécules. Il peut alors y demeurer longtemps et peut provoquer des dommages cellulaires, particulièrement lors de son incorporation dans l'ADN où l'isotope crée des rayonnements ionisants qui peuvent causer de potentiels dommages dans l'information génétique (Beckers et al., 1994). Son utilisation est donc déconseillée chez l'homme pour des raisons éthiques (Beckers et al., 1994). Ceci explique donc pourquoi la majorité des études analysées dans ce mémoire ont été effectuées avec le second isotope stable du carbone, le ^{13}C . Son abondance naturelle est très faible et il est donc possible de le prendre comme traceur en utilisant des doses très faibles. Cette section de la méthodologie sur le traçage isotopique du glucose exogène prend donc d'abord l'utilisation du ^{13}C comme exemple. La très faible abondance naturelle du ^{14}C permet de généraliser les équations développées avec le ^{13}C par simplification.

TABLE OF ISOTOPES (CONTINUED)

Elem. or Isot.	Natural Abundance (%)	Atomic Mass or Weight	Half-Life	Decay Mode/Energy (/MeV)	Particle Energy /Intensity (MeV/%)	Spin (h/2p)	Nuclear Magnetic Mom. (nm)	Elect. Quadr. Mom. (b)	g-ray/Energy Intensity (MeV/%)
⁶ C		12.0107(8)							
⁸ C		8.03768	2.0x10 ⁻²¹ s	p		0+			
⁹ C		9.031040	127. ms	β ⁺ ,p, 2α/16.498		(3/2-)	-1.391		ann.rad.
¹⁰ C		10.0168532	19.3 s	β ⁺ /3.648	1.865	0+			ann.rad.
									0.71829/100.
¹¹ C		11.011433	20.3 m	β ⁺ ,EC/1.982	0.9608/99.	3/2-	-0.964	0.0333	ann.rad.
¹² C	98.93(8)	12.00000000				0+			
¹³ C	1.07(8)	13.00335483				1/2-	+0.70241		
¹⁴ C		14.00324199	5715. y	β ⁻ /0.15648	0.1565/100.	0+			
¹⁵ C		15.010599	2.45 s	β ⁻ /9.772	4.51/68.	1/2+	1.32		5.298/68.
					9.82/32.				(7.30-9.05)
¹⁶ C		16.014701	0.75 s	β ⁻ ,n/8.012		0+			
¹⁷ C		17.02258	0.19 s	β ⁻ ,n/13.17					1.375
									1.849
									1.906
¹⁸ C		18.02676	0.09 s	β ⁻ ,n/11.81		0+			
¹⁹ C		19.0353	0.05 s	n					
²⁰ C		20.0403	0.01 s			0+			
²¹ C		21.0493	<0.03 μs						
²² C		22.056	9 ms	β ⁻ ,n	n/99.	0+			
									1.906
¹⁸ C		18.02676	0.09 s	β ⁻ ,n/11.81		0+			
¹⁹ C		19.0353	0.05 s	n					
²⁰ C		20.0403	0.01 s			0+			
²¹ C		21.0493	<0.03 μs						
²² C		22.056	9 ms	β ⁻ ,n	n/99.	0+			

Figure 6. – Tirée de Lide, 2004. Table des isotopes de carbone

Notons d'abord que pour le calcul de l'oxydation du glucose ingéré avant ou pendant l'exercice prolongé, la position du ¹³C sur la molécule de glucose est sans importance. En effet, le glucose qui entre dans la glycolyse pour finalement être oxydé de façon complète est totalement décarboxylé dans le cycle de Krebs. Les six carbones du glucose s'effacent ainsi lors de l'oxydation. Ceci explique pourquoi il n'y a pas de bénéfice à utiliser du glucose marqué sur une molécule de carbone ou sur une autre. L'étude de Ruzzin et ses collaborateurs (2003) qui a comparé du glucose marqué de manière uniforme avec du glucose marqué au carbone de la position 1 et 2 révèle qu'aucune différence n'est notée avec les deux approches. Considérant qu'il est complexe de synthétiser des molécules marquées à des positions particulières, la solution la plus simple, et

généralement la plus économique, est donc d'utiliser du glucose uniformément marqué sur tous les atomes de carbone de la molécule (U- ^{13}C glucose) (Figure 7). C'est effectivement ce qui est fait lorsque le glucose non marqué est artificiellement enrichi par l'ajout d'une quantité trace de ^{13}C -glucose.

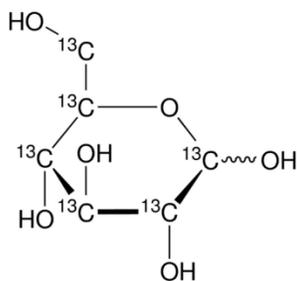


Figure 7. – Atomes de carbone de la molécule U- ^{13}C glucose

Il est aussi possible d'utiliser du glucose naturellement enrichi en ^{13}C de façon non uniforme, mais aléatoire sur l'un ou l'autre des six atomes de carbone de la molécule. Ce sont avec les plantes disposant du cycle photosynthétique de Hatch-Slack (cycle photosynthétique en C_4 que l'on trouve par exemple dans la canne à sucre et le maïs) que l'on peut faire cela, plutôt qu'avec celles du cycle de Calvin (cycle photosynthétique en C_3 que l'on trouve par exemple dans le blé, la betterave sucrière et la pomme de terre). Typiquement, les glucides (amidon ou glucose) synthétisés par les plantes en C_3 ont une composition isotopique (rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, noté R) voisine de celle observée dans le CO_2 atmosphérique qui est de 1,07% : $R = 1,07 / (100 - 1,07) = 1,082\%$. La Figure 8 illustre cette relation entre l'abondance du ^{13}C dans le CO_2 atmosphérique et divers produits végétaux, dont le C_3 et le C_4 . Cette approche est aujourd'hui largement abandonnée en raison du faible signal obtenu au niveau du CO_2 expiré par rapport au bruit de fond du ^{13}C dans le CO_2 et de ses variations (voir section *Bruit de fond* ci-dessous). Depuis 2005, la plupart des études

réalisées avec du ^{13}C sont faites avec un enrichissement artificiel en ^{13}C -glucose du glucose ingéré (voir histogramme de la *Figure 9*). Il faut également noter qu'il existe une autre forme d'enrichissement des glucides ou d'autres composés organiques avec du ^{13}C . Cet enrichissement est dit intrinsèque et elle se produit lorsque les plantes qui synthétisent les composés d'intérêt, comme l'amidon, sont cultivées dans un environnement confiné où l'atmosphère est enrichie en $^{13}\text{CO}_2$ jusqu'à un niveau d'environ 10% de $^{13}\text{CO}_2$. Les plantes sont alors récoltées, puis les composés sont isolés de la plante. C'est la seule façon d'obtenir des molécules complexes comme l'amidon ou la lignine, puisqu'on ne sait ni comment produire artificiellement en grande quantité ces molécules et ni comment marquer artificiellement avec du ^{13}C de façon aléatoire sur les divers atomes de carbone de la molécule. Cette approche ne présente pas d'intérêt pour le ^{13}C -glucose que l'on peut obtenir facilement par synthèse et à un coût faible.

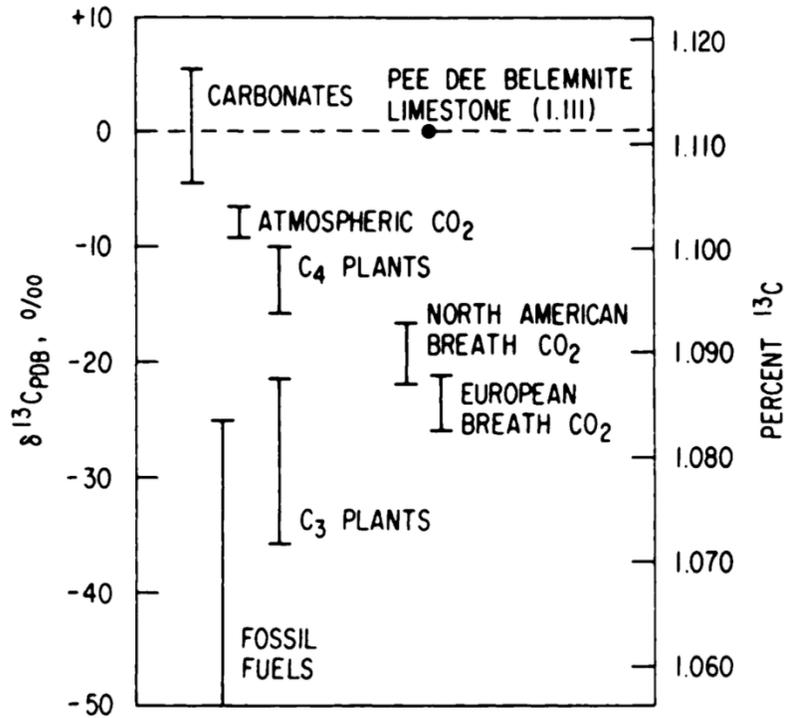


Figure 8. – Tiré de Schoeller et al., 1980. Variation naturelle de l'abondance de ^{13}C , exprimée en $\%^{13}\text{C}$ et en enrichissement relatif par rapport au standard Pee Dee Belemnite (PDB). Les barres d'erreur indiquent l'étendue approximative de la variation.

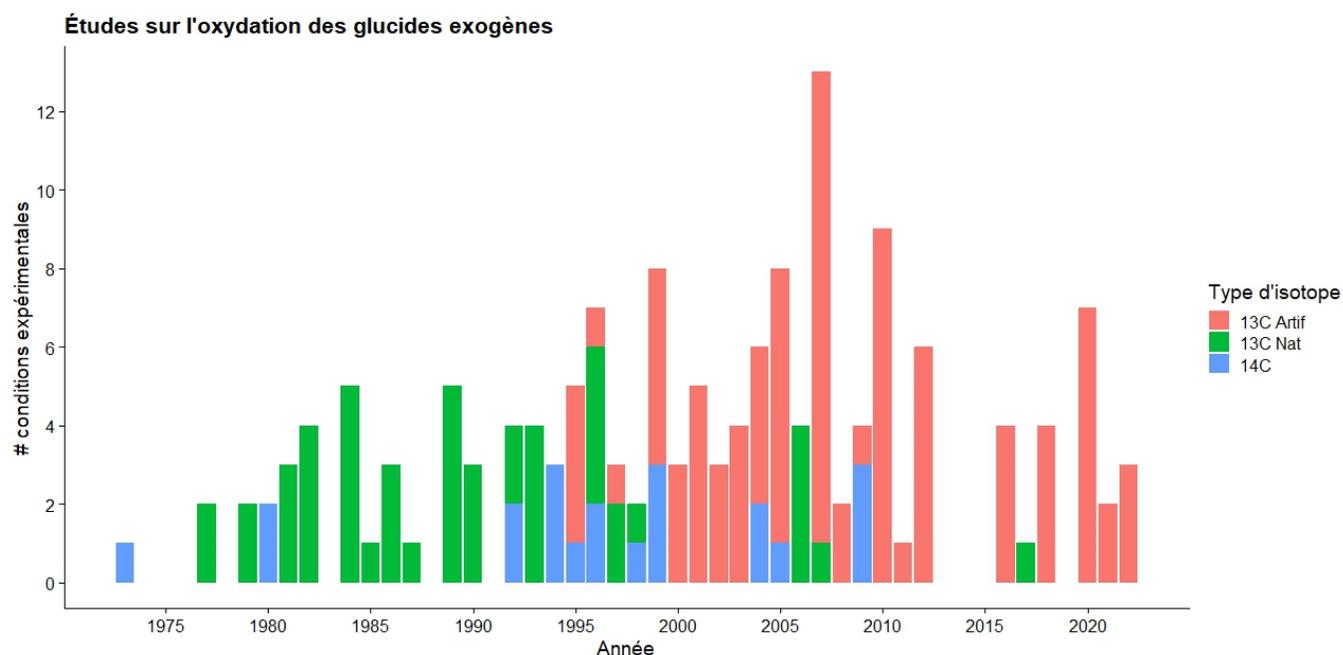


Figure 9. – Histogramme présentant les types d’isotope utilisés dans les conditions expérimentales utilisant du glucose au travers des années

Dans cette approche qui est plus fréquemment utilisée aujourd’hui, le glucose non marqué qui est naturellement pauvre ou riche en ^{13}C , selon la plante possédant le cycle photosynthétique C_3 ou C_4 , est enrichi avec un supplément artificiel de $\text{U-}^{13}\text{C}$ -glucose. L’enrichissement final en ^{13}C est obtenu par les calculs suivants :

1. La quantité de ^{13}C -glucose dans la quantité de glucose ingéré à tracer (appelée «base») :

$$^{13}\text{C}\text{-glucose dans la base} = \text{base (g)} \times ^{13}\text{C}/\text{C, \%} \quad (\text{Équation 30})$$

Dans cette équation, le pourcentage de ^{13}C -glucose dans la base ($^{13}\text{C}/\text{C}$) est calculé à partir de la composition isotopique de la base ($R_{\text{base}} = ^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) mesurée dans le CO_2 libéré par son oxydation. Cette mesure s’effectue par spectrométrie de masse, qui est la méthode de référence pour mesurer le rapport isotopique (Welch et al., 2016). D’autres méthodes validées par rapport à

cette mesure de référence peuvent être utilisées, telles que la mesure par la spectroscopie par absorption laser dans un résonateur optique (anglais : *cavity ring down spectroscopy* (Maity et al., 2021)) qui est moins coûteuse que la spectrométrie de masse. Pour le ^{13}C , le rapport R est généralement rapporté en différence par rapport au standard international PDB (pour carbonate de calcium d'une couche géologique particulière dite PDB pour Pee Dee Belemnite), exprimée en pour mille vs le standard PDB ($\delta^{13}\text{C}$ PDB, ‰). La relation entre ces deux expressions de R est donnée par l'équation de Craig (Craig, 1957) :

$$R, \delta^{13}\text{C} \text{ ‰ PDB} = \left[\left(\frac{R,^{13}\text{C}/^{12}\text{C}\%}{1.11237} \right) - 1 \right] \times 1000$$

soit

$$R, ^{13}\text{C}/^{12}\text{C} \% = \left[\left(\frac{R,^{13}\text{C}/^{12}\text{C} \text{ ‰ PDB}}{1000} + 1 \right) \times 1,11237 \right] \quad (\text{Équation 31})$$

et

$$R, ^{13}\text{C}/\text{C} \% = \left[\frac{^{13}\text{C}/^{12}\text{C}\%}{(100 + ^{13}\text{C}/^{12}\text{C} \%)} \right] \times 100 \quad (\text{Équation 32})$$

qui est la valeur à insérer dans l'équation 30.

2. La quantité de ^{13}C -glucose dans le traceur artificiel qui dépend de la pureté du glucose artificiellement enrichi en ^{13}C (généralement très élevée : 99 à 99,9 % de ^{13}C dans le traceur, noté % pureté), et de la masse de traceur, en g:

$$^{13}\text{C}\text{-glucose@traceur} = \text{traceur, g} \times \text{pureté, \%} \quad (\text{Équation 33})$$

3. Finalement, le pourcentage de ^{13}C -glucose dans la dose ingérée est simplement le rapport entre la masse de ^{13}C -glucose et la masse de glucose :

$$^{13}\text{C}\text{-glucose, \%} = [\text{base (g)} \times (\frac{^{13}\text{C}/^{12}\text{C \%}}{100 + ^{13}\text{C}/^{12}\text{C \%}}) \times 100] / (\text{base, g} + \text{traceur, g}) \times 100$$

(Équation 34)

La composition isotopique du mélange, en $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ étant égale à :

$$^{13}\text{C}/^{12}\text{C, \%} = [\frac{^{13}\text{C}\text{-glucose, \%}}{100 + ^{13}\text{C}\text{-glucose, \%}}] \times 100 \quad (\text{Équation 35})$$

Et, en $\delta^{13}\text{C} \text{‰ PDB}$ étant égale à :

$$^{13}\text{C}/^{12}\text{C, } \delta^{13}\text{C } \text{‰ PDB} = (\frac{^{13}\text{C}/^{12}\text{C, \%}}{1.11237 - 1}) \times 1000 \quad (\text{Équation 36})$$

Exemple de calcul de l'enrichissement du glucose

	g	‰ PDB	$^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ (%)	$^{13}\text{C}/\text{C}$ (%)	$^{13}\text{C}\text{-glucose}$ (g)
Base	100	-21,009197	1,089	1,07726855	1,07726855
Traceur	0.05			99,5	0,04975
Total	100.05	24,2054246	1,13929539	1,12645532	1,12701855

Tableau 5. – Exemple d'un calcul de rapport isotopique

Dans cet exemple, on suppose que l'on prépare une masse de 100 grammes de glucose non marqué provenant d'une plante possédant un cycle photosynthétique en C_3 (blé, betterave sucrière, pomme de terre). La composition isotopique mesurée par spectrométrie de masse est rapportée à $-25,63 \delta^{13}\text{C} \text{‰ PDB}$.

1. Selon l'équation de Craig (équation 31), le rapport isotopique en pourcentage de ^{13}C vs ^{12}C ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C, \%}$) est :

$$^{13}\text{C}/^{12}\text{C \%} = [(\frac{-25,63 \delta^{13}\text{C } \text{‰ PDB}}{1000} + 1) \times 1,11237] = 1,08386 \%$$

2. En utilisant l'équation 32, le rapport $^{13}\text{C}/\text{C}$, en %, est donc :

$$^{13}\text{C}/\text{C} \% = \left[\frac{1,08386}{(100 + 1,08386)} \right] \times 100 = 1,072238 \%$$

3. La masse de ^{13}C -glucose dans la base, calculée avec l'équation 33, est donc de :

$$100 \times 1,072238 \% = 1,072238 \text{ g}$$

4. Pour ce qui est traceur ajouté à la base, dont la masse totale est de 0,5 g, sa pureté en ^{13}C est de 99,5 %, i.e., 99,5 % du carbone est du ^{13}C . La masse de ^{13}C -glucose dans le traceur est donc de :

$$0,05 \times 99,5 = 0,04975 \text{ g}$$

5. La masse totale de ^{13}C -glucose dans le glucose de la base et le traceur (masse totale = 100,05 g) est donc de :

$$1,072238 + 0,04975 = 1,12198 \text{ g}$$

6. Le rapport $^{13}\text{C}/\text{C}$, en %, est de :

$$(1,12198 / 100,05) \times 100 = 1,12143 \%$$

7. En utilisant l'équation 35, ceci qui correspond à un rapport isotopique de :

$$^{13}\text{C}/^{12}\text{C}, \% = [1,12143 / (100 - 1,12143)] \times 100 = 1,13415 \%$$

Ou, en se référant à l'équation 36,

$$^{13}\text{C}/^{12}\text{C}, \delta^{13}\text{C} \text{‰ PDB} = \left(\frac{1,13415}{1,11237 - 1} \right) \times 1000 = 19,58 \delta^{13}\text{C} \text{‰ PDB}$$

Supposons maintenant que le sujet qui ingère cette quantité de glucose pendant un exercice où sa production de CO_2 est VCO_2 , expire un mélange de gaz contenant un pourcentage de CO_2

exprimé par le rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ (Rexpiré pour la valeur de R dans le gaz expiré) alors que la valeur mesurée au repos avant l'exercice était égale à Rrepos. La masse de glucose marqué ingéré qui a été effectivement oxydée au cours d'une minute est calculée de la façon suivante :

1. Le volume total de $^{13}\text{CO}_2$ expiré est $V^{13}\text{CO}_2 = \text{VCO}_2 \times \text{Rexp}$
2. Ce volume est la somme du volume de CO_2 fourni par l'oxydation des substrats énergétiques endogènes et du glucose exogène qui sont respectivement les produits du membre de droite de l'équation suivante :

$$\text{VCO}_2 \times \text{Rexp} = \text{VCO}_2\text{exo} \times \text{Rexo} + \text{VCO}_2\text{endo} \times \text{Rendo}$$

Où VCO_2exo et VCO_2endo et Rexo et Rendo sont respectivement les rapports $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ du VCO_2exo , qui est égal au rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ du glucose exogène, et du VCO_2endo , qui est égal au rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ du mélange de substrats énergétiques exogènes oxydé.

3. Le VCO_2exo est égal à la masse de glucose exogène oxydée que l'on cherche (G) multiplié par le volume de CO_2 libéré par chaque gramme de glucose oxydé qui vaut 0,747 L/g (section *Calorimétrie indirecte respiratoire : Principes et développement des calculs*), et par conséquent, VCO_2endo vaut $(\text{VCO}_2 - \text{VCO}_2\text{exo}) \times \text{Rendo}$:

$$\text{VCO}_2 \times \text{Rexp} = (0,747 \text{ G} \times \text{Rexo}) + (\text{VCO}_2 - 0,747 \text{ G}) \times \text{Rendo}$$

4. En développant et simplifiant:

$$\text{VCO}_2 \times \text{Rexp} = 0,747 \text{ G} \times \text{Rexo} + \text{VCO}_2 \times \text{Rendo} - 0,747 \times \text{Rendo}$$

$$\text{VCO}_2 \times \text{Rexp} = 0,747 \text{ G} \times (\text{Rexo} - \text{Rendo}) + \text{VCO}_2 \times \text{Rendo} \quad (\text{Équation 37})$$

5. La valeur de G peut donc être calculée :

$$0,747 \text{ G} \times (\text{R}_{\text{exo}} - \text{R}_{\text{endo}}) = \text{VCO}_2 \times (\text{R}_{\text{exp}} - \text{R}_{\text{endo}})$$

$$0,747 \text{ G} = \text{VCO}_2 \times [(\text{R}_{\text{exp}} - \text{R}_{\text{endo}}) / (\text{R}_{\text{exo}} - \text{R}_{\text{endo}})]$$

$$\text{G} = \text{VCO}_2 \times [(\text{R}_{\text{exp}} - \text{R}_{\text{endo}}) / (\text{R}_{\text{exo}} - \text{R}_{\text{endo}})] / 0,747 \quad (\text{Équation 38})$$

Le principe de ce calcul a été présenté pour la première fois par Mosora et coll. (1976) et il est souvent appelé *Équation de Mosora* (Mosora et al., 1981) bien qu'il n'ait été explicitement montré sans explications que par Jandrain et coll. (1989) et dérivée par Péronnet et coll. (1990), présentée à la *Figure 11*. Le calcul est fait sur les compositions isotopiques, où x représente la quantité de glucides exogènes oxydée :

$$x = \text{VCO}_2 \cdot \frac{\text{RCO}_2_{\text{exp}} - \text{RCO}_2_{\text{endo}}}{\text{R}_{\text{exo}} - \text{RCO}_2_{\text{endo}}} \cdot \frac{1}{k_{\text{exo}}} \quad (7)$$

Figure 10. – Tirée de Peronnet et al., 1990. Équation de Mosora dérivée par Péronnet et al.

Ceci est incorrect, car le rapport isotopique $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ n'est pas une grandeur mesurable et la somme de deux grandeurs non mesurables (donc seulement repérables) n'a pas de signification. Le calcul de la masse de glucose exogène oxydée devrait s'effectuer en utilisant les fractions, c.-à-d., $^{13}\text{C}/\text{C}$. Toutefois, l'erreur commise n'est pas très grande puisque les enrichissements en ^{13}C du glucose ingéré et du CO_2 expiré avant l'exercice (bruit de fond) et au cours de l'exercice sont très faibles ($^{13}\text{C}/\text{C}$ entre 1,07 et 1,2) et numériquement peu différents des compositions isotopiques correspondantes ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$). L'exemple ci-dessous le montre.

1. L'analyse en spectrométrie de masse du CO_2 produit par le sujet au repos montre que le rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ est de $-23,18 \delta^{13}\text{C} \text{ ‰ PDB}$, soit, en utilisant l'équation 32 et l'équation 35:

$$^{13}\text{C}/^{12}\text{C} \% = \left[\left(\frac{-23,18 \delta^{13}\text{C} \% \text{ PDB}}{1000} + 1 \right) \times 1,11237 \right] = 1,08693\%$$

et

$$^{13}\text{C}/\text{C} \% = \left[\frac{1,08693}{(100 + 1,08693)} \right] \times 100 = 1,07525\%$$

2. Au cours de l'exercice, le sujet produit 3,5 L de CO₂ par minute et son analyse en spectrométrie de masse montre que le rapport ¹³C/¹²C est de -5,23 δ ¹³C‰ soit :

$$^{13}\text{C}/^{12}\text{C} \% = \left[\left(\frac{-5,23 \delta^{13}\text{C} \% \text{ PDB}}{1000} + 1 \right) \times 1,11237 \right] = 1,10691\%$$

et

$$^{13}\text{C}/\text{C} \% = \left[\frac{1,10691}{(100 + 1,10691)} \right] \times 100 = 1,09479 \%$$

3. La masse de glucose exogène oxydée (G) au cours de l'exercice, donnée par l'équation dite de Mosora (équation 38), est :

$$G \text{ (g/min)} = V\text{CO}_2 \times \left[\frac{(\text{Rexp} - \text{Rendo})}{(\text{Rexo} - \text{Rendo})} \right] / 0,747$$

$$G = 3,5 \times \left[\frac{(1,10691 - 1,08694)}{(1,07223 - 1,08694)} \right] / 0,747 = 1,9821 \text{ g/min}$$

Dans cette équation, le rapport ¹³C/C a été utilisé pour exprimer l'enrichissement en ¹³C de CO₂ expiré avant l'exercice (Rendo), du glucose ingéré (Rexo) et du CO₂ expiré pendant l'exercice (Rexp). Le résultat n'est que légèrement différent si on utilise les fractions isotopiques (¹³C/C) même si ce ne sont pas des grandeurs mesurables, car elles sont très voisines des fractions ¹³C/C, en % (Tableau 5) :

$$G = 3,5 \times \left[\frac{(1,09479 - 1,07525)}{(1,12143 - 1,07525)} \right] / 0,747 = 1,9829 \text{ g/min}$$

	VCO ₂ (L)	‰ PDB	¹³ C/ ¹² C (%)	¹³ C/C (%)
Bruit de fond		-23,18	1,08693692	1,07524963
Total	3,5	-5,23	1,10691042	1,09479205
G (composition isotopique)	1,9829 g /min			
G (fraction isotopique)	1,9821 g/min			

Tableau 6. – Exemple du calcul de l'oxydation du glucose exogène et différence utilisant les compositions isotopiques et les fractions isotopiques

Bruit de fond

Dans le calcul ci-dessus, on fait l'hypothèse que le rapport ¹³C/¹²C ou ¹³C/C, qui représente le bruit de fond du ¹³C normalement présent dans l'organisme à un niveau légèrement inférieur à celui observé dans l'atmosphère (*Figure 8*) (Schoeller et al., 1980), reste constant en réponse à l'exercice. Cette hypothèse n'est pas juste, puisque la composition isotopique du CO₂ expiré augmente d'une valeur qui peut atteindre 1 δ ¹³C ‰ PDB (Massicotte, Péronnet, et al., 1993). Ceci est dû à ce que la composition isotopique des réserves de glycogène est un peu plus élevée que celle des réserves de TAGs (Schoeller et al., 1980). Comme la contribution de l'oxydation des réserves de glycogène à la fourniture de l'énergie et donc du VCO₂ augmente du repos à l'exercice en fonction de sa puissance (Bergman & Brooks, 1999), la composition isotopique du CO₂ produit augmente aussi. Cette dérive de Rendo a pour conséquence d'augmenter les deux termes du rapport de l'équation de Mosora (équation 38) et davantage son numérateur qui est plus petit que son dénominateur. Le résultat est que ce rapport diminue du repos à l'exercice et ceci d'autant plus que Rendo augmente, et ceci tend à surestimer l'oxydation du glucose exogène.

$$G = VCO_2 \times [(R_{exp} - R_{endo}) / (R_{exo} - R_{endo})] / 0,747$$

Il existe quatre façons d'éviter ce biais dans le calcul de l'oxydation du glucose exogène.

Le premier est de prendre pour valeur de Rendo, non pas la valeur de repos avant l'exercice, mais la composition isotopique du CO₂ expiré dans un exercice sans ingestion de glucose exogène. Cette valeur étant donnée qu'elle est plus élevée à l'exercice de repos, l'effet de la dérive de Rendo s'en trouve diminué. Cette approche a été utilisée très tôt dans les études revues dans ce mémoire (Pallikarakis et al., 1986)) et elle est devenue une approche quasi systématique particulièrement lorsque du glucose naturellement enrichi en ¹³C a été utilisé. En effet, l'enrichissement naturel est faible, la composition isotopique du glucose provenant des plantes ne C₄ étant supérieur à seulement 10 δ¹³C ‰ PDB de celui des plantes en C₄ (Figure 12).

Component	δ _{PDB} ¹³ C* (‰)	‰ ¹³ C
Proteins		
Casein	-24.5	1.0843
Soy isolate	-23.4	1.0855
Lipids		
Corn oil	-14.8	1.0950
Soy oil	-29.2	1.0791
Coconut oil	-25.9	1.0828
Carbohydrates		
Lactose	-18.7	1.0907
Sucrose		
Beet	-22.3	1.0967
Cane	-12.9	1.0971
Corn syrup solids	-11.8	1.0983

Note. Noter l'enrichissement plus important dans le maïs que dans la betterave sucrière (10,5 δ¹³C ‰ PDB et dans le soya (14,4 δ¹³C ‰ PDB).

Figure 11. – Tirée de Schoeller et al., 1980. Abondance relative en ¹³C de certains aliments.

La deuxième façon consiste à mesurer l'oxydation de glucose exogène à deux occasions différentes, mais dans des conditions aussi semblables que possible, en utilisant deux niveaux d'enrichissement du glucose exogène (Rexo₁ et Rexo₂). Utilisant toujours l'équation de Mosora

(équation 38), l'oxydation du glucose exogène dans chacune des situations est calculée comme suit :

$$\text{Exp 1: } G = V\text{CO}_2 \times [(R_{\text{exp}_1} - R_{\text{endo}}) / (R_{\text{exo}_1} - R_{\text{endo}})] / 0,747$$

$$\text{Exp 2: } G = V\text{CO}_2 \times [(R_{\text{exp}_2} - R_{\text{endo}}) / (R_{\text{exo}_2} - R_{\text{endo}})] / 0,747$$

Ces deux équations constituent un système à deux inconnus, G et Rendo, qui peuvent donc être retrouvés de façon algébrique. Cette approche est toutefois lourde et n'a été utilisée qu'une fois pour montrer sa faisabilité (Peronnet et al., 1990).

La troisième façon est d'utiliser un enrichissement artificiel à des niveaux bien supérieurs que ceux qui peuvent être atteints avec du glucose issu de plantes avec le cycle photosynthétique en C_4 : 20, 50, voire 100 $\delta^{13}\text{C}\text{‰}$ PDB (Burelle et al., 1997), tandis qu'au mieux -10 $\delta^{13}\text{C}\text{‰}$ PDB pour l'enrichissement naturel. Avec de tels enrichissements, on peut complètement négliger la minime dérive du bruit de fond (Rendo) observé du repos à l'exercice. Le glucose artificiellement enrichi en ^{13}C de façon uniforme est assez peu coûteux par rapport aux coûts d'ensemble d'une étude de l'oxydation du glucose exogène à l'exercice où le poste de dépense le plus élevé est le dosage des compositions isotopiques du glucose ingéré et surtout du CO_2 expiré. Compte tenu de l'avantage que représente l'utilisation du glucose artificiellement enrichi en ^{13}C sur le glucose naturellement enrichi, la plupart des études conduites depuis 1998 utilisent cette approche (*Figure 9*).

Une dernière façon d'éviter le biais introduit par la variation du bruit de fond du ^{13}C du CO_2 expiré dans le calcul de l'oxydation du glucose exogène est d'employer le marquage du glucose au ^{14}C . En effet, l'abondance naturelle du ^{14}C est très faible et les variations du rapport $^{14}\text{C}/^{12}\text{C}$ dans le CO_2 expiré, s'ils existent, puisqu'ils n'ont jamais été décrits, sont largement au-dessous de la

sensibilité du dosage du rapport $^{14}\text{C}/^{12}\text{C}$ dans le VCO_2 . En pratique, l'équation de Mosora (équation 38) appliqué au ^{14}C -glucose s'écrit simplement:

$$G = \text{VCO}_2 \times (\text{Rexp} / \text{Rexo}) / 0,747$$

où Rexp et Rexo représentent la radioactivité mesurée dans le gaz expiré et dans le glucose ingéré.

Le ^{14}C a été employé pendant plusieurs années (1973 à 2009) (*Figure 9*) dans le laboratoire de Noakes à Cape Town. Ce laboratoire n'est plus actif depuis environ 2009 et le ^{14}C dont l'emploi présente des problématiques éthiques (exposition plus grande à la radioactivité (Beckers et al., 1994)) n'est plus utilisé lorsqu'il s'agit d'étudier le glucose. Il faut noter qu'un auteur a comparé l'oxydation du glucose exogène au cours d'un exercice en utilisant simultanément du glucose marqué au ^{14}C et du glucose marqué au ^{13}C à un niveau d'enrichissement élevé ($45,2 \delta^{13}\text{C}\text{‰PDB}$) (Moseley et al., 2005). Comme le montre la *Figure 12* ci-dessous, l'augmentation de Rexp est significativement plus grande pour le ^{14}C -glucose ($^{14}\text{C}\text{-Glc}$) que le ^{13}C -glucose ($^{13}\text{C}\text{-Glc}$).

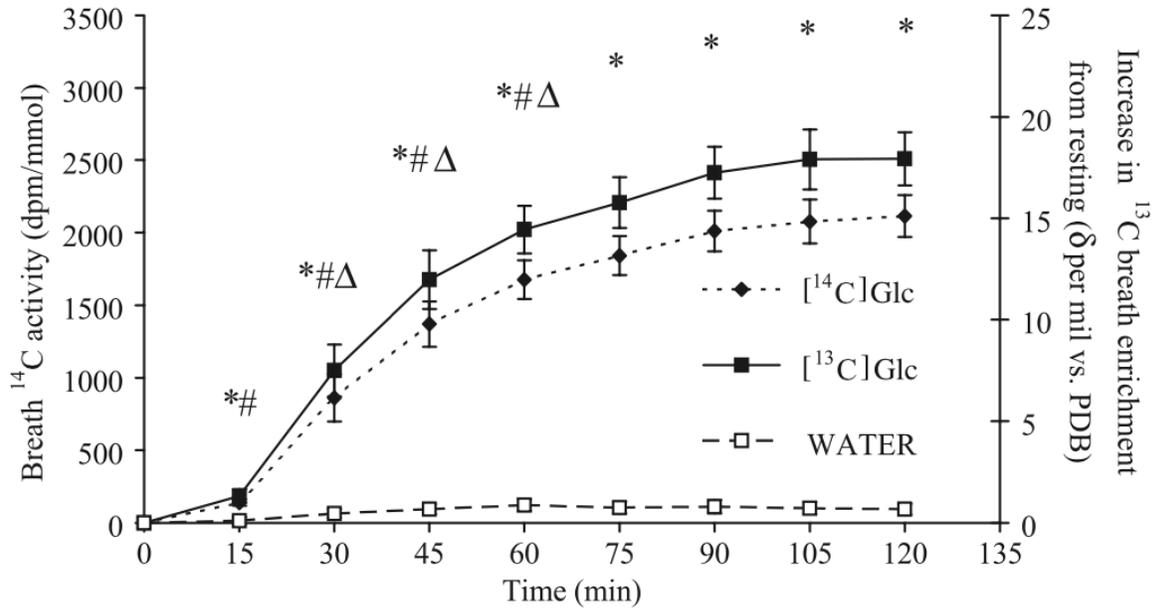


Figure 12. – Tirée de Moseley et al., 2005. Enrichissement en ¹⁴C de l'air expiré (Rexp) et enrichissement en ¹³C de l'air expiré (Rexp).

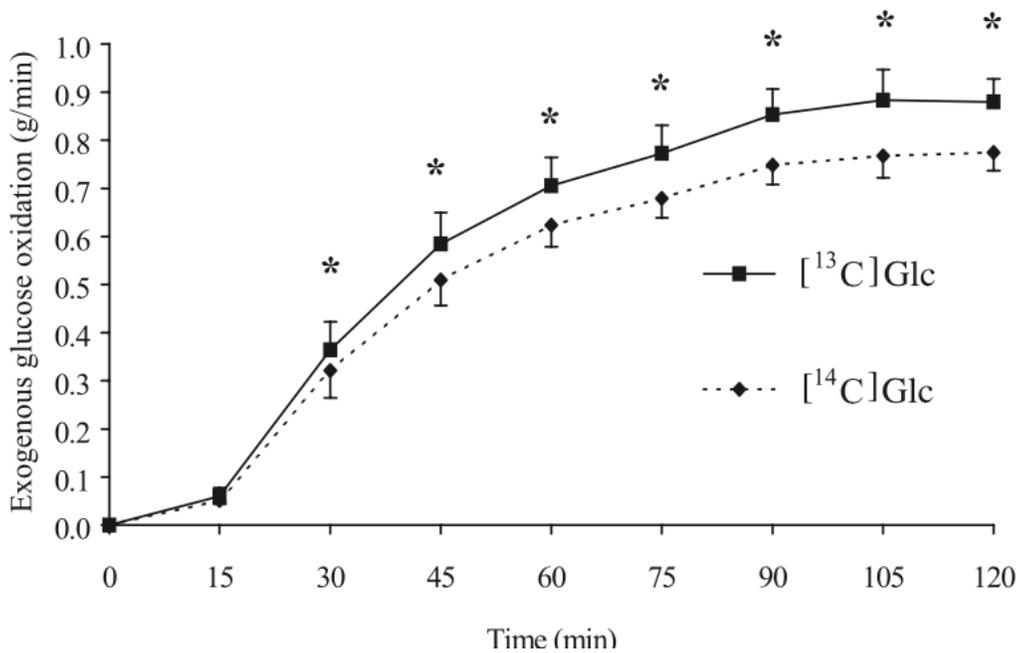


Figure 13. – Tirée de Moseley et al., 2005. Oxydation du glucose exogène (g/min) calculée avec les traceurs isotopiques ¹³C et ¹⁴C.

Et l'oxydation du glucose calculée avec le ^{13}C est plus grande qu'avec le ^{14}C , comme le montre les données de Moseley présentées à la *Figure 14* (2005). À notre connaissance, les raisons de cette différence qui pourrait tenir à des effets isotopiques plus grands avec le ^{14}C -glucose que le ^{13}C -glucose n'ont pas été étudiées.

1.2.2 Limites

Deux aspects techniques méritent d'être soulevés pour terminer cette section examinant la méthodologie de la mesure de l'oxydation du glucose ingéré au cours de l'exercice prolongé : la question du recouvrement du carbone marqué ($^*\text{C}$) du glucose (que ce soit avec du ^{13}C ou du ^{14}C) sous forme de $^*\text{CO}_2$ à la bouche lorsqu'il est oxydé ; et la question du délai entre la production de $^*\text{CO}_2$ dans la mitochondrie et son apparition à la bouche.

Perte de CO_2 (recouvrement)

Pour ce qui est du recouvrement du $^*\text{C}$ du glucose marqué qui est oxydé, les études faites au repos, dans lesquelles du bicarbonate marqué avec du ^{13}C ($\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$) a été administré par voie intraveineuse, montrent que le recouvrement du ^{13}C sous forme de $^{13}\text{CO}_2$ à la bouche est très incomplet. Le taux de recouvrement rapporté varie en effet de 50 à 80 % selon les études (Costill et al., 1973; Wolfe & Jahoor, 1990). Ceci tient à ce que le $^{13}\text{CO}_2$ du bicarbonate du plasma est en équilibre avec un pool labile de bicarbonate qui se trouve dans les tissus mous et avec un autre pool de bicarbonate et de carbonate beaucoup plus grand et qui se trouve dans les os. Les échanges entre le pool de bicarbonate du plasma et le pool de bicarbonate des tissus mous sont sans doute assez rapides et le $^{13}\text{CO}_2$ n'y est sans doute pas séquestré de façon prolongée. Toutefois, les échanges de CO_2 du plasma et des tissus mous avec le pool de bicarbonate et de carbonate des os séquestrent longtemps le ^{13}C . On estime que toutes les minutes, environ 50 mL

de CO₂ du pool de bicarbonate du plasma et des tissus mous disparaît dans les os et que la même quantité est libérée des os vers le pool de bicarbonate du plasma et des tissus mous. Comme le pool de CO₂ des os est très grand (Pallikarakis et al., 1991a), il ne se renouvelle que lentement et on peut considérer que le ¹³CO₂ qui y disparaît y reste plusieurs jours. Il est donc « irréversiblement » perdu pour une étude qui ne dure que quelques heures, voire 24 heures.

Un autre mécanisme qui rend complexe la question du recouvrement du *C après administration de *C-glucose est qu'une partie plus ou moins importante du glucose administré est converti en glycogène et mis en réserve sous cette forme dans le foie et dans le muscle. Une partie du ¹³C est donc transitoirement séquestré et n'est remis en circulation que plusieurs heures, voire plusieurs jours plus tard, lorsque les réserves de glycogène où il se retrouve fournissent à nouveau du glucose qui est oxydé dans le métabolisme oxydatif aérobie.

La séquestration possible de *CO₂ à partir du glucose dans le glycogène, et la disparition du *CO₂ dans l'os compliquent le calcul de l'oxydation du glucose ingéré au repos, mais non à l'exercice. En effet, à l'exercice, le glucose ingéré est sans doute peu transformé en glycogène : il est sans doute plutôt oxydé. Par ailleurs, la quantité de CO₂ qui disparaît de façon irréversible dans l'os est sans doute peu différente de celle observée au repos et par rapport au flux total de CO₂ et donc de *CO₂ elle devient très faible, voire négligeable. Pour donner un ordre de grandeur, au repos, 50 mL de CO₂ correspond à 20 % de la VCO₂ totale ; à l'exercice, pour un VO₂ de 3000 mL/min il en constitue moins de 2 %. Ceci explique que par rapport au repos où le recouvrement de ¹³C administré sous forme de bicarbonate est très incomplet. Le recouvrement est pratiquement de 100 % à l'exercice (Ruzzin et al., 2003; Trimmer et al., 2001).

Délai de l'équilibration

Le second aspect technique de la méthodologie du traçage isotopique de l'oxydation du glucose marqué ingéré à l'exercice concerne le délai entre la production de $^{13}\text{CO}_2$ marqué par la respiration mitochondriale et son apparition à la bouche où le $V^*\text{CO}_2$ est mesuré. Ce délai tient à la présence du pool de bicarbonate dans le sang et les tissus mous. Ce pool est grand (Pallikarakis et al., 1991a) et il ne se renouvelle que lentement à partir de la $V\text{CO}_2$ des tissus qui l'alimente et la perte de CO_2 à la bouche qui constitue le $V\text{CO}_2$ mesuré à partir des échanges gazeux respiratoires. Lorsque du $^*\text{C}$ -glucose est introduit dans l'organisme et rejoint la mitochondrie où il est décarboxylé et oxydé, du $^*\text{C}$ marqué apparaît sous forme de $^*\text{CO}_2$ qui est ajouté au pool. L'accumulation de $^*\text{CO}_2$ dans le pool est lente compte tenu du faible volume produit chaque minute par rapport au volume du pool. Ceci retarde l'apparition de $^*\text{CO}_2$ à la bouche qui n'augmente que lentement. Ceci est bien illustré par exemple dans l'étude de Moseley discuté ci-dessus (*Figure 13 et Figure 14*). Pour le $^{11}\text{CO}_2$ comme pour le $^{14}\text{CO}_2$, l'apparition dans le mélange de gaz expiré est retardée par rapport à l'ingestion qui débute au temps zéro et le rapport $^*\text{C}/\text{C}$ augmente avec une demi-vie de 30 à 40 minutes. De façon pratique, cette observation montre qu'au début de l'exercice, la production de $^*\text{CO}_2$ à la bouche sous-estime l'oxydation du $^*\text{C}$ -glucose. Pallikarakis et al. (1991a) qui ont étudié ce phénomène suggère que l'équilibre entre le flux de $^*\text{CO}_2$ à la bouche et sa production dans la mitochondrie nécessite environ 40 minutes. C'est la raison pour laquelle dans l'analyse des données de la littérature présentée dans la seconde partie de ce mémoire, les données observées avant 40 minutes d'exercice ne sont pas prises en compte.

Chapitre 3 – Analyse par régressions multiples

Exogenous glucose oxidation during prolonged exercise: a multiple regression analysis

¹Telmosse, E., ¹Péronnet, F., ¹Tremblay, J.

¹École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique (EKSAP), Université de Montréal,

Montréal, Canada

Target journal for submission: Sports Medicine, NZ

Abstract

Background: Multiple factors are known to influence glucose oxidation during exercise and these factors have been studied over the last decades in a variety of experimental situations. However, the quantitative contribution of the main factors remains elusive. Our goal was thus to investigate factors potentially modulating exogenous glucose oxidation and its contribution to the energy supply during prolonged exercise. Using multivariable mixed regression models, we aim to determine which factors best explain the variation in exogenous glucose oxidation rate during prolonged exercise, as well as the variation of its contribution to the energy yield.

Methods: After exploring the distributions of the study characteristics among studies reporting exogenous glucose oxidation rate, a selection of the experimental conditions that best describe the most common experimental conditions was created. Amongst the 149 studies and 365 experimental conditions, data were extracted from 69 experimental conditions. Linear mixed multiple regressions were performed on all factors purported to influence the oxidation rate and the contribution to energy supply of exogenous glucose, using a brute force method.

Results. The modelling could explain up to 81% of the variation in exogenous glucose oxidation rate with only two variables in the model: the dose ingested (in g; log-transformed) and the solution concentration (in g/L; squared). For the contribution of the exogenous glucose oxidation to the energy yield, the model selected could explain up to 73% of the variation with these two variables: the dose ingested (in g; log-transformed) and specific VO_2 (in $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; squared).

Conclusion: This study found that exogenous glucose oxidation rate during exercise is primarily influenced by the dose ingested and the solution concentration, and the contribution of exogenous glucose to energy yield is influenced by the dose ingested and specific VO_2 . These factors were able to explain up to 81% and 73% of the variation in exogenous glucose oxidation rate and the contribution to energy yield, respectively. This study provides new insights into the factors that influence the use of exogenous glucose during exercise and may help guide future research in this area.

Introduction

Since the pioneer works of Benadé et al. ([1973](#)) and Costill et al. ([1973](#)), more than 149 studies (and counting) have described exogenous glucose oxidation during prolonged exercise using indirect calorimetry combined with tracer techniques. In all these studies, experimental conditions included labelled glucose (^{13}C -glucose) administered more than 30 minutes before (~11%), immediately before the beginning of exercise (~11%) and/or during exercise (~13% before and during; ~64% only during exercise). Studies explored various factors that could contribute to changes in exogenous glucose oxidation and fuel selection, such as: variations in the dose administered (~4%), solution concentration (~20%), and timing (~4%) of the ingested glucose; variations in exercise mode (~4%), intensity (~14%) and duration (~5%); in populations of different sex (~4%), age (~15%), fitness (~21%); and various environmental conditions (cold, heat, hypoxia). In addition, many studies compared the oxidation of exogenous glucose to other substrates such as fructose (~7%), sucrose (~6%), glucose polymers (~17%), other mono- and oligosaccharides and/or mixtures; medium and long-chain triglycerides (~2%), ethanol (~1%), etc. One study was also conducted in humans with ^{13}C -glucose infused during exercise, and some observations were made, in the beginning of the 21st century, in hummingbirds ([Welch et al., 2006](#)) and nectarivorous bats ([Voigt & Speakman, 2007](#)) ingesting labelled hexoses and/or sucrose.

In all these studies, fuel selection (i.e., the oxidation of fat, carbohydrate and in some cases protein) was measured using indirect respiratory calorimetry, corrected or not for protein oxidation. Exogenous glucose oxidation was computed using tracer techniques where the ingested glucose is labelled with a known amount of stable (^{13}C) or radioactive (^{14}C) isotopes of

carbon. This ^{13}C -glucose oxidation is computed from the production of $^{13}\text{CO}_2$ or $^{14}\text{CO}_2$ at the mouth. In some studies, the respective contributions of liver and muscle glycogen to the oxidation of endogenous glucose are also computed from plasma glucose turnover or its oxidation using glucose labelled with ^2H , ^3H or ^{14}C . For a recent review of the methods related to isotopic tracers for measuring carbohydrate metabolism, see Gonzalez & King (2022).

In addition to selecting only studies where only a glucose solution (no co ingestion or mixtures) was administered in at least one experimental condition, some study characteristics were observed to be more common, such as: healthy male participants (no pathologies, medication or DOMS; ~90%), aged between 20 and 40 (~91%), cycling (~79%), mixed diet (~97%), in a controlled environment (no heat, altitude or hypoxia; ~97%), and with glucose ingested rather than infused (~99%). This study aims at exploring the exogenous glucose oxidation while limiting the potential variations that could be introduced with deviations from these more frequent conditions. For this purpose, multiple regression analyses were performed on this subset of studies with similar participant and exercise characteristics. A narrative review of the factors potentially limiting glucose oxidation and its contribution to the energy yield is then provided.

Methods

Search Strategy

Searches were performed on PubMed (1946 to 2022), Web of Science (1945 to 2022), Embase (1974 to 2022) and Google Scholar (2009 to 2022). Keywords used included, “oxid*”, “fuel selection”, “substrate utili*”, “carbon 13”, “ ^{13}C ”, “ $^{13}\text{-C}$ ”, “carbon 14”, “ ^{14}C ”, “ $^{14}\text{-C}$ ”, “carbon isotopes”, “labelled carbon”, “exercise”, and “physical exertion”. References were manually

added to obtain all studies reporting glucose oxidation during exercise, including the ones not identified through the database query. Overall, 159 studies, containing 365 experimental conditions, were identified for the analysis of the meta-regression.

Eligibility Criteria

Since glucose is the most common substrate used in studies on fuel selection, a first selection aimed to gather all studies that measured exogenous glucose oxidation during exercise. This large pool of studies allowed us to characterize the current literature and thus to describe the different existing experimental conditions. The first selection included studies that met the following criteria: (1) original article; (2) ingestion of labelled glucose (^{13}C or ^{14}C) in at least one experimentation condition; (3) the oxidation rate of the labelled glucose was reported or could be computed from the available data. Review/letter to the editor and duplicates were excluded. Any study for which inclusion was questioned by the first reviewer (ET) was reviewed by a second (JT) and third (FP) reviewer. Any disagreements between the reviewers were discussed and resolved in a consensus meeting.

Study selection for meta-regression analysis

After exploring the distributions of the study characteristics among these studies, a selection of the experimental conditions that best describe the most common experimental conditions was made (see Figure 1). Amongst the 159 studies and 365 experimental conditions, 109 protocols (207 observations) reported exogenous substrate oxidation during exercise and included at least one condition in which glucose was ingested, whereas 40 studies only reported oxidation for other types or mixtures of carbohydrate (CHO) and were excluded from the regression. Also, 1)

except for 6 studies in women, and 5 with both men and women, all selected studies included men participants (177 observations); 2) except for a study in obese subjects (BMI > 30), 2 studies in TD1 patients, and a study in participants subject to DOMS, all observation were made on healthy subjects subjects (173 observations); 3) except for the study by Pirnay et al. (58.2 yo; 1995) in 58.2 yo participants, no study included subjects older than 40 yo, and 6 studies included participants younger than 20 yo; most of the observations were made on adults (20 to 40 yo; 160 observations); 4) except for the study by Hawley et al. (1994b) where glucose was infused, most studies administered glucose orally (158 observations); 5) except for 13 studies where glucose was co-ingested with another substance (caffeine, medication, probiotics, NaCl, metoclopramide, amino acids, etc.), glucose was ingested alone in most studies; 6) except for studies where participants were following a diet designed for increasing or decreasing glycogen stores, most studies were completed following a mixed diet; 7) except for running in 7 studies, walking in 13, and arm cranking in 1 study, most (71) studies were made while cycling (122 observations); 8) we excluded 3 studies performed in either hypoxia, heat or cold exposure; 9) finally, Pallikarakis et al. (1991b) have shown that there is a 40-min delay between labelled CO₂ production in tissues and at the mouth, we thus selected studies for which data concerning exogenous glucose oxidation and endogenous fuel selection were explicitly reported between minute 40 and the end of exercise, or could be recovered from the tables and figures (69 observations).

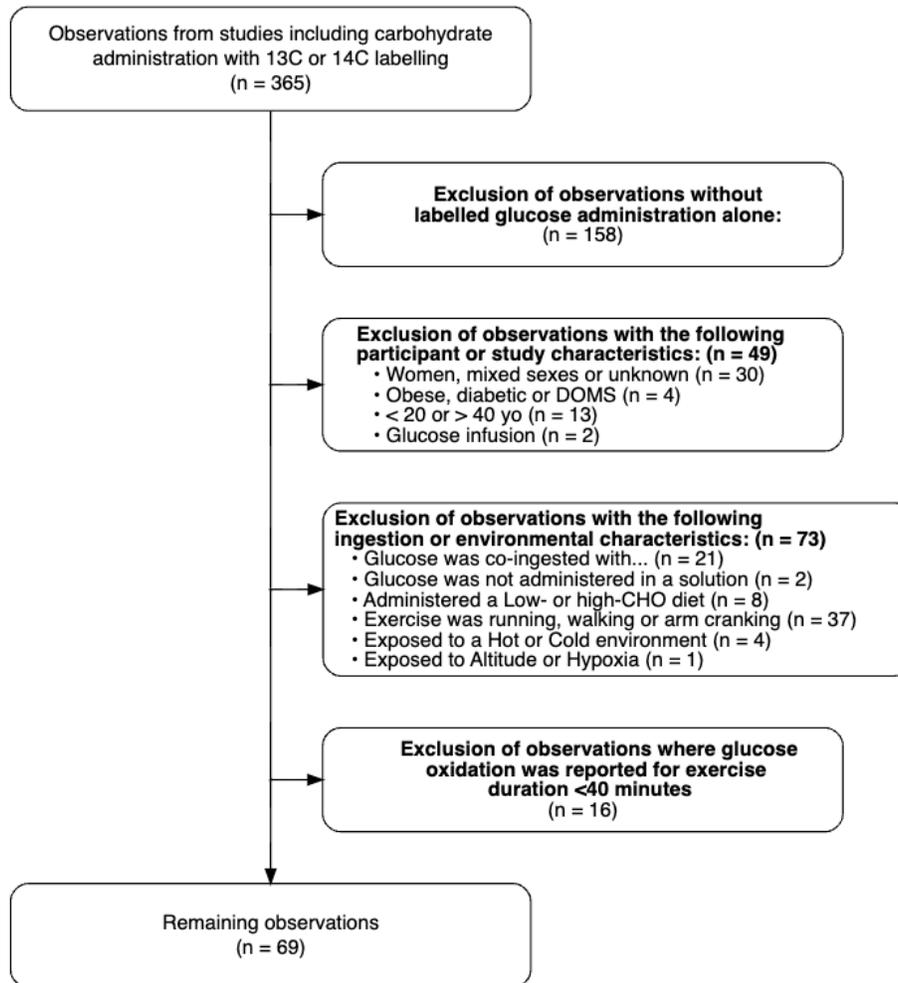


Figure #1 – Exclusion flowchart for studies included in the analysis.

Data Extraction and Computations

For studies meeting the eligibility criteria, the following categorical data were extracted and coded: study ID, author, year, sex (female, male or both), nutritional state (fasted for 10 to 12h, fed), timing of ingestion (bolus more than 30-min before exercise, intake 0 to 30 min before the beginning of exercise, during exercise, intake within 30-min before and during exercise), exercise duration (min), exercise mode (cycle ergometer, treadmill running, walking, arm cranking), type of carbohydrates ingested (glucose, fructose, glucose polymer, di- or oligosaccharides), labelling

isotope (^{14}C or ^{13}C) and, for ^{13}C , whether the enrichment was natural or artificial. Continuous variables were also extracted: number of study participants, their age (y), body mass (kg), VO_2max (L/min and $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), exercise intensity (VO_2 L/min and $\%\text{VO}_2\text{max}$), dose of glucose ingested (g), ingestion rate (g per minute of exercise) and concentration of the solution (g/L). For each study, to account for equilibration of carbon isotopes with the bicarbonate pool (Pallikarakis et al., 1991b), exogenous glucose oxidation was extracted for the exercise period between 40 minutes and the end of exercise. The oxidation rate and its pooled standard deviation ($\text{g}/\text{min} \pm \text{SD}$) were computed by dividing by this observation period. Digitization of the figures was used when exogenous glucose oxidation was only provided graphically (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>). The relative contribution of exogenous glucose oxidation to the energy yield ($\%E\text{-CHOexo}$) was computed from the energy potential of glucose (3.72 kcal/g ; Institute of Medicine et al., 2005), and total energy expenditure, using the following equation, considering an approximative energy equivalent of oxygen of 5 kcal/L .

Statistical Analyses

Univariate linear mixed-model regressions were performed in order to predict the exogenous glucose oxidation rate (g/min) or its contribution to the energy yield ($\%E\text{-CHO}$) using each independent variable as predictor. Linear mixed-model regressions were performed since the assumption variable independence could not be respected because in some studies, the same group of participants performed two multiple experimental conditions. The weight (the importance) of the experimental condition was defined as a function of the variance and the sample size (n). Linear mixed-effects models were performed using the *lme4* package (Bates et al., 2014) and R version 4.2.2 (R Core Team, 2019). Multicollinearity between variables was

eliminated using the variation inflation factor (VIF) with a cut off value of 5. For each best fitted model, the assumptions for the regression model were verified with the performance package ([Lüdecke et al., 2021](#)). When normality was not fulfilled, linear transformations (logarithmic or polynomial) were applied to the independent variables and the transformations providing the best marginal R^2 were selected. An analysis was also performed to measure how well the predicted values corresponded to the actual values. Multiple regressions were then performed with all the variables using a brute force method with the *glmulti* package ([Calcagno & de Mazancourt, 2010](#)). This approach generates multiple models for all possible combinations and ranks them according to their R^2 and AIC. The maximum likelihood ratio test was also used to establish the best model when two models were equivalent. Descriptive statistics in table and figures are provided as mean \pm SD and *p*-values were computed with an alpha level of 0.05.

Results

The multiple regression, using the brute force method, shows the variables explaining the most variation in the exogenous glucose oxidation rate (*oxi_rate*). Univariate linear mixed-model regressions first done using each independent variables as a predictor showed a stronger relationship with the exogenous glucose oxidation rate (g/min). Its contribution to the energy yield (%En-CHO) showed a stronger relationship with the ingested dose, in grams (g), than in grams per minute (g/min) or grams per kilogram of body weight (g/kg). The dose in grams was therefore selected to perform the multiple regression analyses. Among all the variables included in the regression, the analysis shows that the administered dose and the solution concentration (in g: *dose_g*; in g/L: *conc_poly*; Figure #2A; formula: $oxi_rate \sim \log(dose_g) + poly(\text{concentration}, 2)$) were the two variables that explain the most variation. Actual vs predicted from the regression

are presented in Figure #2B. We then fitted a linear mixed model (*Table 1*) (estimated using REML and *nloptwrap* optimizer) to predict the oxidation rate of exogenous glucose (*oxi_rate*) with these two variables. The model included the observation *ID* as random effect (formula: $\sim 1 \mid id$). The model's total explanatory power is substantial (conditional $R^2 = 1.00$) and the part related to the fixed effects alone (marginal R^2) is of 0.81. The model's intercept, corresponding to *dose_g* = 0, is at -0.85 (9 % CI [-1.15, -0.55], $t(64) = -6.31$, $p < .001$). Within this model :

- The effect of dose (g) [log] is statistically significant and positive (beta = 0.31, 95% CI [0.25, 0.37], $t(62) = 9.94$, $p < .001$; Std. beta = 2.49, 95% CI [1.97, 3.01]).
- The effect of the concentration (concentration) [1st degree] is statistically significant and negative (beta = -0.31, 95% CI [-0.59, -0.03], $t(62) = -2.20$, $p = 0.032$; Std. beta = -1.55, 95% CI [-2.08, 1.16]).
- The effect of concentration [2nd degree] is statistically non-significant and negative (beta = -0.12, 95% CI [-0.45, 0.21], $t(62) = -0.72$, $p = 0.477$; Std. beta = -0.46, 95% CI [-2.08, 1.16]).

Standardized parameters were obtained by fitting the model on a standardized version of the dataset. 95% confidence Intervals (CIs) and p-values were computed using a Wald t-distribution approximation.

Multiple regression identifies the variables explaining the most variation in the contribution of exogenous glucose oxidation to the energy yield (%). The relationship with the administered dose in grams (g), was also the strongest compared to ingestion in g/min and g/kg when performing the univariate linear mixed-model regression. Among all the variables included in the regression, the analysis show that the administered dose (in g: *dose_g*) and the specific VO_2 (in $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$: *vo2_spec*; see Figure #3A; formula: $pEN_glu \sim \log(dose_g) + \text{poly}(vo2_spec, 2)$) were the two

variables that explained the most variation. Actual vs predicted from the regression are presented in Figure #3B. We also fitted a linear mixed model (*Table 2*) (estimated using REML and *nloptwrap* optimizer) to predict the contribution of exogenous glucose to the energy yield (*pEN_glu*) with these two variables. The model included the observation *ID* as random effect (formula: $\sim 1 \mid id$). The model's total explanatory power is substantial (conditional $R^2 = 0.85$) and the part related to the fixed effects alone (marginal R^2) is of 0.73. The model's intercept, corresponding to *dose_g* = 0, is at -17.57 (95 % CI [-24.99, -10.14], $t(62) = -4.73$, $p < .001$). Within this model:

- The effect of *dose* (g) [log] is statistically significant and positive (beta = 7.41, 95% CI [5.88, 8.94], $t(62) = 9.66$, $p < .001$; Std. beta = 1.97, 95% CI [1.54, 2.40]).
- The effect of the specific VO_2 (*vo2_spec*) [1st degree] is statistically significant and negative (beta = -23.83, 95% CI [-31.46, -16.21], $t(62) = -6.25$, $p < .001$; Std. beta = -3.95, 95% CI [-5.23, -2.67]).
- The effect of *vo2_spec* [2nd degree] is statistically non-significant and negative (beta = -2.87, 95% CI [-10.97, 5.22], $t(62) = -0.71$, $p = 0.481$; Std. beta = -0.41, 95% CI [-1.78, 0.96]).

Again, standardized parameters were obtained by fitting the model on a standardized version of the dataset. 95% Confidence Intervals (CIs) and p-values were computed using a Wald t-distribution approximation.

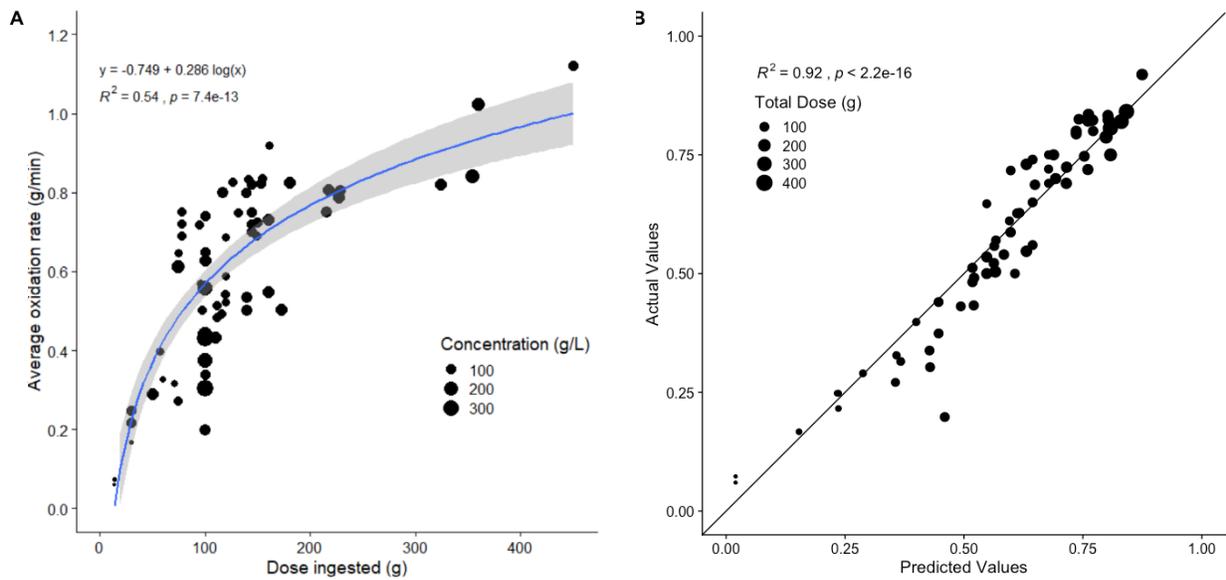


Figure #2 – (A) Univariate regression between the dose ingested (log-transformed, in g) and the average exogenous glucose oxidation rate (g/min). The dose ingested explained 54% of the variance observed. (B) Actual values vs predicted from the regression between average exogenous glucose oxidation rate (g/min) and the dose ingested (log-transformed, in g), explaining 92% of the variance observed.

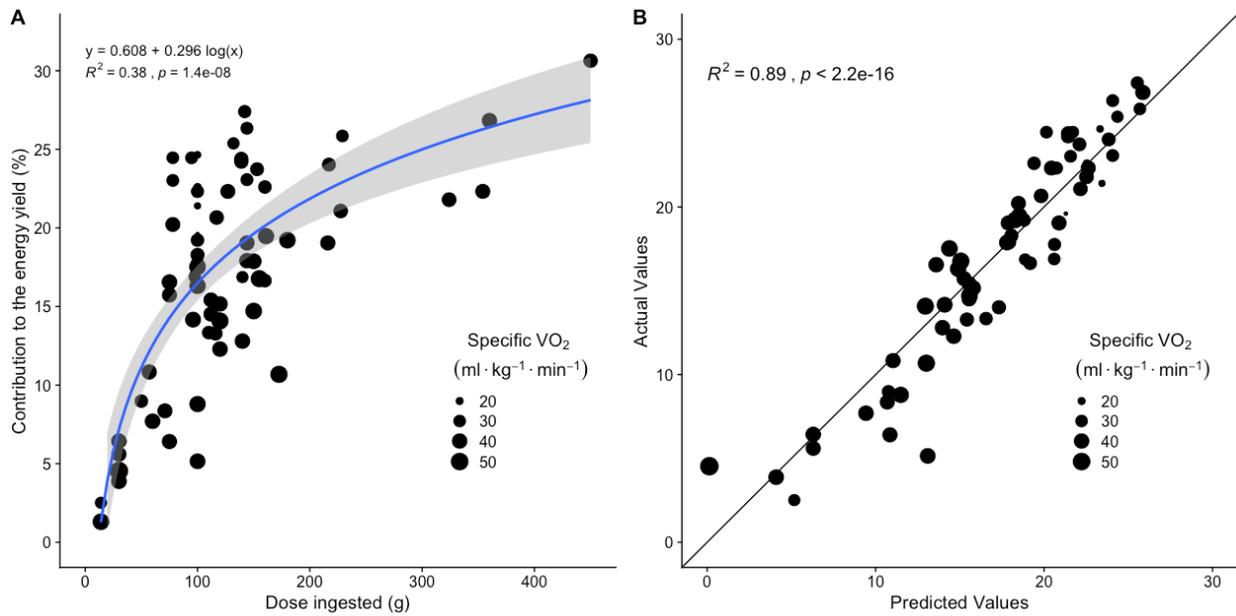


Figure #3 – (A) Univariate regression between the dose ingested (log-transformed, in g) and the contribution of exogenous glucose oxidation to the energy yield (%). The dose ingested explained 38% of the variance observed. (B) Actual values vs predicted from the multivariate regression between the variables explaining most of the variance in the energy yield (%En-CHO): dose ingested (log-transformed, in g) and specific VO₂ (squared, in mL.kg⁻¹.min⁻¹).

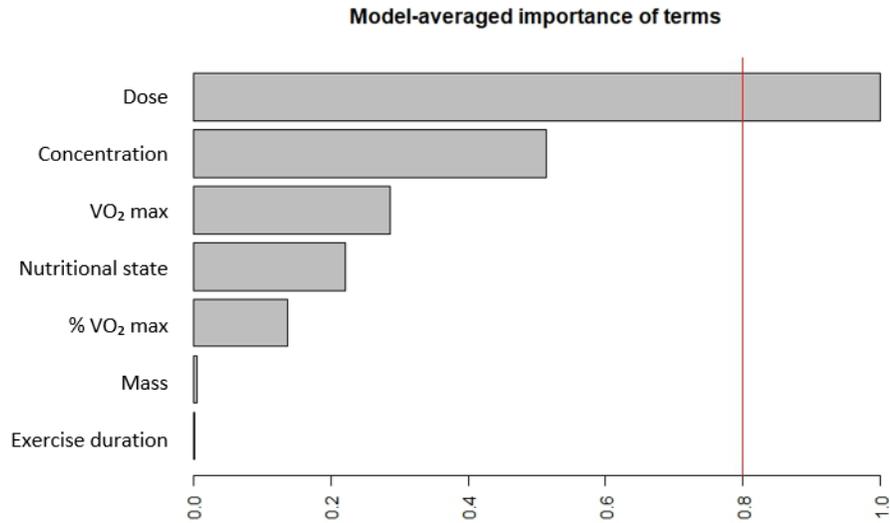


Figure #4 – Model-averaged variable importance for the exogenous glucose oxidation rate (g/min). Variables included in the regression are: dose ingested (log-transformed; g), concentration (squared; g/L), VO₂max (squared, in mL.kg⁻¹.min⁻¹), nutritional status, %VO₂max (squared, %), body mass (kg) and exercise duration (minutes). A threshold of 0.8 was arbitrarily chosen to identify the subset of predictor variables that are most important for predicting the dependent variable.

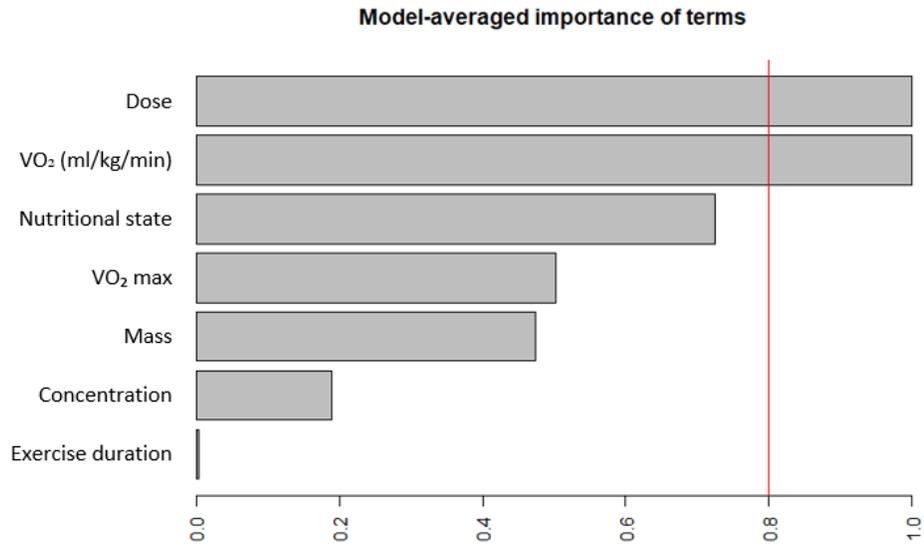


Figure #5 – Model-averaged variable importance for the contribution of exogenous glucose oxidation to the energy yield (%E-CHO). Variables included in the regression are: dose ingested (log-transformed; g), specific VO₂ (squared, in mL.kg⁻¹.min⁻¹), nutritional status, VO₂max (squared, in mL.kg⁻¹.min⁻¹), body mass (kg), concentration (squared; g/L), and exercise duration (minutes). A threshold of 0.8 was arbitrarily chosen to identify the subset of predictor variables that are most important for predicting the dependent variable.

<i>Predictors</i>	Dependent variable		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	-0.85	-1.15 – -0.55	<0.001
dose g log	0.31	0.25 – 0.37	<0.001
conc poly1	-0.62	-1.23 – -0.02	0.043
conc poly2	-0.20	-0.76 – 0.36	0.477
Random Effects			
σ^2	0.00		
$\tau_{00 \text{ id}}$	0.01		
ICC	0.98		
N_{id}	47		
Observations	68		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.810 / 0.996		

Table #1 – Model statistics of the fixed-effects structure of the model for the exogenous glucose oxidation rate (g/min). Variables included in the regression are the dose ingested (log-transformed; g) and the concentration (squared; g/L). Random effect variable is the study ID. The estimates, the confidence intervals and the p-values which show whether a predictor significantly correlates with the dependent variable that the model investigates are presented. The marginal R² considers only the variance of the fixed effects (without the random effects), while the conditional R² takes both the fixed and random effects into account (i.e., the total model).

<i>Predictors</i>	Dependent variable		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	-17.08	-24.50 – -9.66	< 0.001
dose g log	7.41	5.88 – 8.94	< 0.001
vo2 spec poly1	-53.36	-70.75 – -35.98	< 0.001
vo2 spec poly2	-5.72	-21.85 – 10.40	0.481
Random Effects			
σ^2	7.13		
$\tau_{00 \text{ id}}$	5.94		
ICC	0.45		
N_{id}	47		
Observations	68		
Marginal R^2 / Conditional R^2	0.728 / 0.852		

Table #2 – Model statistics of the fixed-effects structure of the model for the contribution of exogenous glucose to the energy yield (%E-CHO). Variables included in the regression are: dose ingested (log-transformed; g) and specific VO₂ (squared, in mL.kg⁻¹.min⁻¹). Random effect variable is the study ID. The estimates, the confidence intervals and the p-values which show whether a predictor significantly correlates with the dependent variable that the model investigates are presented. The marginal R² considers only the variance of the fixed effects (without the random effects), while the conditional R² takes both the fixed and random effects into account (i.e., the total model).

Discussion

Over the last 50 years, many original articles and reviews have contributed to a better understanding of fuel selection when carbohydrates are ingested during exercise. Many factors were identified to affect exogenous glucose oxidation and its contribution to the energy yield. Studies have explored different populations (men, women, young and old, athletes, medicated or not, healthy or with metabolic diseases, etc.), different modalities to administer glucose (varying dosages, concentration, forms, timing of administration, infused vs ingested, etc.), different exercise modalities (cycling, running, walking and arm cranking are various workloads), and in various environments (hypoxia, heat or cold exposure). The large variety of experimental conditions can allow for a large breadth of understanding but could also render difficult the generalization of the relationships between the main variables at play. The current study attempted to explore the more common situations that would allow a better characterization of the main factors affecting exogenous glucose oxidation during prolonged exercise.

The maximal rate of exogenous glucose oxidation has often been reported to be around 1.0-1.2 g/min and to be mainly affected by the glucose ingestion rate (A. E. Jeukendrup, 2010). Results from the current study corroborate these findings with the total glucose dose ingested (log-transformed; g) contributing the most to the variance explained ($R^2=0.54$, $p=6.5e^{-13}$) in the observations, the regression plateauing with nearly 400 g of glucose ingested with an peak oxidation rate reaching around 1.0 g/min (0.97-1.04 g/min; as seen in Figure #2). Recent studies also seem to indicate that there is a dose-response relationship between the glucose rate of ingestion and the rate of exogenous glucose oxidation. Smith et al. (2010) reported exogenous glucose oxidation rates of 0.17, 0.33 and 0.52 g/min when participants ingested 30, 60 or 120 g

(0.25, 0.5 and 1.0 g/min) of glucose during two hours of cycling at 77% VO_2max . These results corroborate the plateau observed in our regression analysis.

The variations in the contribution of glucose oxidation to the energy yield (%En-CHO) was better explained by the combination of the total dose of glucose ingested (g; log-transformed) and the specific oxygen consumption (VO_2) sustained during exercise (squared, in $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). These two variables explain 73% of the variation in the contribution of exogenous carbohydrates to energy supply ($p < 0.001$). The study by Smith et al. (2010) reported that the %En-CHO also increased with the amount of glucose ingested (3.9, 7.8 and 12.4% for ingestion rates of 0.25, 0.5 and 1.0 g/min respectively). This trend is in agreement with our finding but the absolute values reported by Smith are much lower than those found in the current multiple regression analysis.

Factors potentially limiting exogenous glucose oxidation

Many factors are known to limit glucose oxidation for a given dose ingested. Contrary to other monosaccharides, when glucose is ingested during exercise it travels to the small intestine where it's directly absorbed. Glucose then enters the hepatic portal system and is distributed through the splanchnic bed and into the general circulation, where it can reach muscle cells and be oxidized. It is unlikely that glucose could be absorbed through the mouth and be oxidized as studies have not shown any changes in carbohydrate oxidation during exercise lasting between 60 and 90 minutes when the mouth is rinsed with carbohydrates (Wright & Davison, 2013). Thus, the potential barriers to glucose oxidation when ingested include the stomach (gastric emptying), the small intestine (gut absorption), passage through the hepatic portal system, splanchnic blood

flow, delivery to the muscle (blood flow), transport across the muscle membrane, and entry into and oxidation by the mitochondria (see Malone et al., 2021 for a review).

By administering either water, a glucose solution at a concentration of 4.5 g/100 mL, another at 17 g/100 mL or maltodextrin (17 g/100 mL) to subjects performing 80-min of exercise at 70% VO_2max , Rehrer et al. (1992) observed significantly less gastric emptying for the higher concentration solutions. However, a proportionally different exogenous oxidation between the different solutions (ranging from 31 to 42 g) was not reported, even if the amount ingested was almost four times higher for the higher concentration solutions. The type of carbohydrate ingested in solution (either glucose or glucose polymers) had no effect on gastric emptying. The amount of exogenous substrate oxidized was much lower for the high concentration solution, when expressed as a percentage of the amount ingested (19 vs. 54%, for the solutions with a concentration of 17 and 4.5%, respectively). However, gastric emptying probably does not limit the oxidation of exogenous substrates per se, but introduces a delay requiring a prolonged period of exercise in order to achieve equivalent oxidation. Moodley et al. (1992), on the other hand, used a complex study design (balanced incomplete block design) to compare the oxidation of four types of solutions (glucose, sucrose, and glucose polymers with chains of 11 or 22 glycosyl residues) at three different concentrations (7.5, 10, and 15%) during 90-min of exercise at 70% VO_2max . As previously observed, the glucose solution and the higher concentration solutions (15%) were associated with lower emptying than the other solutions (~100 mL less over the 90-min of exercise). Gastric emptying can certainly limit carbohydrate delivery to the gastrointestinal tract, particularly during high-intensity or intermittent efforts (Leiper et al., 2005). However, gastric emptying does not generally appear to limit exogenous carbohydrate oxidation during

prolonged moderate-intensity efforts. Recently, studies have been conducted on carbohydrate sources that are encapsulated in a hydrogel. This is intended to allow high carbohydrate doses to be consumed without compromising gastric emptying and causing gastrointestinal discomfort. While these studies are still in the early stages, initial findings do not seem to show higher rates of exogenous carbohydrate oxidation compared to glucose or maltodextrin ([Baur et al., 2019](#); [McCubbin et al., 2019](#)). It's important to note that these studies did not examine exogenous oxidation specifically, but rather total carbohydrate oxidation. There is still the possibility of exploring the impact of encapsulating a carbohydrate source with labelled ^{13}C to determine exogenous oxidation rates, but no such study has been reported to date.

There is increasing evidence to suggest that intestinal absorption is the most important factor limiting the oxidation of exogenous carbohydrates ([Asker E. Jeukendrup, 2004](#); [Malone et al., 2021](#); [Rosset et al., 2017](#)). [Duchman et al. \(1997\)](#), using the triple light tube segmental infusion technique, measured the absorption of repeated infusions of a glucose (6%) and electrolyte solution in the stomach and duodenum. They estimated that the maximum intestinal absorption rate varied from 1.2 to 1.7 g/min. These measurements are typically made over approximately 40 cm of the small intestine and extrapolation to systemic absorption rates is problematic since different regions of the gastrointestinal tract have varying absorption capacities ([Maughan and Murray, 2001](#)). Due to the limitations of techniques that directly measure glucose uptake, only indirect evidence supports a limitation in absorption ([Asker E. Jeukendrup, 2004](#); [Malone et al., 2021](#); [Rosset et al., 2017](#)). Probably the most compelling evidence comes from studies in which different types of carbohydrates were administered using a variety of transport proteins to be absorbed across the intestinal epithelial membrane.

Muscle glucose uptake may limit the oxidation of exogenous carbohydrates during exercise. However, it has been found that muscle can take up glucose from the bloodstream at rates similar to its rate of appearance, with about 90-95% of this glucose being oxidized (A. E. Jeukendrup et al., 1999). When a larger dose of carbohydrate is administered (3 g/min), Jeukendrup (1999) reported a glucose rate of appearance of one-third of the ingestion rate (0.96 to 1.04 g/min) and thus only a fraction of the ingested glucose entered the systemic circulation. However, a large proportion of circulating glucose is taken up by tissues (presumably mostly muscle) and 90 to 95% is oxidized. Intravenous glucose infusion studies support the idea that intestinal absorption is the limiting factor in the oxidation of exogenous glucose at high ingestion rates, rather than other intramuscular factors. In some studies, the maximum rate of exogenous glucose oxidation has reached values of around 2 g/min with high glucose infusion rates. This is significantly higher than the maximum rate obtained by a similar ingestion rate in other studies. A direct comparison between glucose ingestion and infusion of a quantity of glucose, so as to maintain subjects euglycemic during a period of exercise (120 min at 70% VO_2max), was conducted by Hawley et al. (1994a). In this study, no difference in exogenous oxidation was reported between the two methods of glucose administration. However, the dose administered was much lower when infused (48 vs. 240 g when ingested) and therefore, it is likely that for an equivalent dose, exogenous oxidation is much higher. In another study published the same year, under the same experimental conditions, Hawley et al. (1994b) infused a much larger amount of glucose so as to maintain the subjects in hyperglycemia (10 mM). In this situation, the rate of plasma glucose oxidation reached values well above 1 g/min and approached 2 g/min (Hawley et al., 1994b). This maximum oxidation rate is significantly higher (~2 vs. ~1.4 g/min) than that obtained by

Jeukendrup et al. ([1999](#)) for a similar ingestion rate (3 g/min) to the maximum infusion rate of Hawley et al. ([1994b](#)) (2.9 g/min), and consolidates the idea that, at least at high ingestion rates, intestinal absorption is a limiting factor in the oxidation of exogenous carbohydrates.

More recently, it has been suggested that regularly consuming high doses of carbohydrates during exercise can help train the gastrointestinal tract to adapt in several ways ([Costa et al., 2017](#); [Cox et al., 2010](#)): increasing tolerance to intragastric pressure and improving gastric emptying ([Lambert et al., 2008](#); [Noakes et al., 1991](#)); improving efficient intestinal transit and avoiding peristaltic braking mechanisms ([Miall et al., 2018](#)); and increasing carbohydrate transporters at the villi apical brush border to increase absorption capacity ([Koepsell, 2020](#); [Scow et al., 2011](#)). Of note, one recent study looked at the potential effects of probiotic supplementation for 4 weeks on the subsequent oxidation of exogenous maltodextrin ([Pugh et al., 2020](#)). The study reported very similar exogenous carbohydrate oxidation after probiotic supplementation compared to placebo, although the authors could not confirm if intestinal absorption was a factor. The rates of oxidation after supplementation or placebo were 0.8 and 0.7 g/min, respectively, which are similar to those found in other studies.

In conclusion, this study found that the rate of exogenous glucose oxidation during prolonged exercise is primarily influenced by the dose of glucose ingested and the solution concentration. The contribution of exogenous glucose to energy yield was also found to be influenced also by the dose ingested and the specific oxygen consumption sustained during exercise. This modelling gives better understanding of the convergence of factors influencing exogenous glucose oxidation during endurance exercise. These results are in line with previous research, but the current

study's use of multivariable mixed model regression allowed for a more detailed understanding of the relative influence of these factors. Other factors, such as the form of glucose ingested, were found to have a lesser impact on exogenous glucose oxidation and its contribution to energy yield. This study highlights the importance of considering multiple factors in the study of fuel selection during exercise and may help guide future research in this area. This constitutes only preliminary work and more needs to be done to further explore other factors that impact exogenous glucose oxidation and its contribution to the energy yield. Exploring the effects of excluded variables on exogenous oxidation and comparing with this "standard" condition should be considered next in order to gain a better understanding of the contribution of individual factors on fuel selection.

References

- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2014). Fitting Linear Mixed-Effects Models using lme4. In *arXiv [stat.CO]*. arXiv. <http://arxiv.org/abs/1406.5823>
- Baur, D. A., Toney, H. R., Saunders, M. J., Baur, K. G., Luden, N. D., & Womack, C. J. (2019). Carbohydrate hydrogel beverage provides no additional cycling performance benefit versus carbohydrate alone. *European Journal of Applied Physiology*, *119*(11-12), 2599–2608.
- Benadé, A. J., Jansen, C. R., Rogers, G. G., Wyndham, C. H., & Strydom, N. B. (1973). The significance of an increased RQ after sucrose ingestion during prolonged aerobic exercise. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, *342*(3), 199–206.
- Calcagno, V., & de Mazancourt, C. (2010). glmulti: An R Package for Easy Automated Model Selection with (Generalized) Linear Models. *Journal of Statistical Software*, *34*, 1–29.
- Costa, R. J. S., Miall, A., Khoo, A., Rauch, C., Snipe, R., Camões-Costa, V., & Gibson, P. (2017). Gut-training: the impact of two weeks repetitive gut-challenge during exercise on gastrointestinal status, glucose availability, fuel kinetics, and running performance. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, *42*(5), 547–557.
- Costill, D. L., Bennett, A., Branam, G., & Eddy, D. E. (1973). Glucose ingestion at rest and during prolonged exercise. *Journal of Applied Physiology*, *34*(6), 764–769.
- Cox, G. R., Clark, S. A., Cox, A. J., Halson, S. L., Hargreaves, M., Hawley, J. A., Jeacocke, N., Snow, R. J., Yeo, W. K., & Burke, L. M. (2010). Daily training with high carbohydrate availability increases exogenous carbohydrate oxidation during endurance cycling. *Journal of Applied Physiology*, *109*(1), 126–134.
- Duchman, S. M., Ryan, A. J., Schedl, H. P., Summers, R. W., Bleiler, T. L., & Gisolfi, C. V. (1997). Upper limit for intestinal absorption of a dilute glucose solution in men at rest. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *29*(4), 482–488.
- Gonzalez, J. T., & King, A. J. (2022). For Flux Sake: Isotopic Tracer Methods of Monitoring Human Carbohydrate Metabolism During Exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 1–11.

- Hawley, J. A., Bosch, A. N., Weltan, S. M., Dennis, S. C., & Noakes, T. D. (1994a). Effects of glucose ingestion or glucose infusion on fuel substrate kinetics during prolonged exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 68(5), 381–389.
- Hawley, J. A., Bosch, A. N., Weltan, S. M., Dennis, S. C., & Noakes, T. D. (1994b). Glucose kinetics during prolonged exercise in euglycaemic and hyperglycaemic subjects. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 426(5), 378–386.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, & Panel on Macronutrients. (2005). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. National Academies Press.
- Jeukendrup, A. E. (2004). Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition*, 20(7-8), 669–677.
- Jeukendrup, A. E. (2010). Carbohydrate and exercise performance: the role of multiple transportable carbohydrates. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13(4), 452–457.
- Jeukendrup, A. E., Raben, A., Gijsen, A., Stegen, J. H., Brouns, F., Saris, W. H., & Wagenmakers, A. J. (1999). Glucose kinetics during prolonged exercise in highly trained human subjects: effect of glucose ingestion. *The Journal of Physiology*, 515 (Pt 2)(2), 579–589.
- Koepsell, H. (2020). Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 472(9), 1207–1248.
- Lambert, G. P., Lang, J., Bull, A., Eckerson, J., Lanspa, S., & O'Brien, J. (2008). Fluid tolerance while running: effect of repeated trials. *International Journal of Sports Medicine*, 29(11), 878–882.
- Leiper, J. B., Nicholas, C. W., Ali, A., Williams, C., & Maughan, R. J. (2005). The effect of intermittent high-intensity running on gastric emptying of fluids in man. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(2), 240–247.
- Lüdecke, D., Ben-Shachar, M., Patil, I., Waggoner, P., & Makowski, D. (2021). Performance: An R package for assessment, comparison and testing of statistical models. *Journal of Open Source Software*, 6(60), 3139.

- Malone, J. J., Hulton, A. T., & MacLaren, D. P. M. (2021). Exogenous carbohydrate and regulation of muscle carbohydrate utilisation during exercise. *European Journal of Applied Physiology*, *121*(5), 1255–1269.
- McCubbin, A. J., Zhu, A., Gaskell, S. K., & Costa, R. J. S. (2019). Hydrogel Carbohydrate-Electrolyte Beverage Does Not Improve Glucose Availability, Substrate Oxidation, Gastrointestinal Symptoms or Exercise Performance, Compared With a Concentration and Nutrient-Matched Placebo. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, *-1*(aop), 1–9.
- Miall, A., Khoo, A., Rauch, C., Snipe, R. M. J., Camões-Costa, V. L., Gibson, P. R., & Costa, R. J. S. (2018). Two weeks of repetitive gut-challenge reduce exercise-associated gastrointestinal symptoms and malabsorption. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *28*(2), 630–640.
- Moodley, D., Noakes, T. D., Bosch, A. N., Hawley, J. A., Schall, R., & Dennis, S. C. (1992). Oxidation of exogenous carbohydrate during prolonged exercise: the effects of the carbohydrate type and its concentration. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *64*(4), 328–334.
- Noakes, T. D., Rehrer, N. J., & Maughan, R. J. (1991). The importance of volume in regulating gastric emptying. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *23*(3), 307–313.
- Pallikarakis, N., Sphiris, N., & Lefebvre, P. (1991). Influence of the bicarbonate pool and on the occurrence of $^{13}\text{CO}_2$ in exhaled air. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *63*(3-4), 179–183.
- Pirnay, F., Spadin, D., Scheen, A. J., Lacroix, M., Mosora, F., & Lefebvre, P. J. (1995). Métabolisme glucidique pendant l'exercice musculaire prolongé chez l'homme: effet de l'âge. *Science & Sports*, *10*(3), 123–130.
- Pugh, J. N., Wagenmakers, A. J. M., Doran, D. A., Fleming, S. C., Fielding, B. A., Morton, J. P., & Close, G. L. (2020). Probiotic supplementation increases carbohydrate metabolism in trained male cyclists: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *318*(4), E504–E513.
- R Core Team. (2019). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>

- Rosset, R., Egli, L., & Lecoultre, V. (2017). Glucose-fructose ingestion and exercise performance: The gastrointestinal tract and beyond. *European Journal of Sport Science: EJSS: Official Journal of the European College of Sport Science*, 17(7), 874–884.
- Scow, J. S., Tavakkolizadeh, A., Zheng, Y., & Sarr, M. G. (2011). Acute “adaptation” by the small intestinal enterocyte: a posttranscriptional mechanism involving apical translocation of nutrient transporters. *Surgery*, 149(5), 601–605.
- Smith, J. W., Zachwieja, J. J., Péronnet, F., Passe, D. H., Massicotte, D., Lavoie, C., & Pascoe, D. D. (2010). Fuel selection and cycling endurance performance with ingestion of [13C]glucose: evidence for a carbohydrate dose response. *Journal of Applied Physiology*, 108(6), 1520–1529.
- Voigt, C. C., & Speakman, J. R. (2007). Nectar-feeding bats fuel their high metabolism directly with exogenous carbohydrates. *Functional Ecology*, 21(5), 913–921.
- Welch, K. C., Jr, Bakken, B. H., Martinez del Rio, C., & Suarez, R. K. (2006). Hummingbirds fuel hovering flight with newly ingested sugar. *Physiological and Biochemical Zoology: PBZ*, 79(6), 1082–1087.
- Wright, B. F., & Davison, G. (2013). Carbohydrate Mouth Rinse Improves 1.5 h Run Performance: Is There A Dose-Effect? *International Journal of Exercise Science*, 6(4), 328–340.

Chapitre 4 – Discussion générale

La revue de littérature de ce mémoire montre la pertinence de comprendre les équations et leurs dérivations lorsque la CIR est utilisée en combinaison avec la technique de traçage isotopique. L'identification des limites de chacune des méthodes permet ainsi de réduire les erreurs méthodologiques qui pourraient survenir lorsque l'on étudie l'oxydation des glucides à l'effort. Cette revue de littérature permet ainsi de mieux interpréter les études sélectionnées faisant partie de la seconde partie de ce mémoire et ainsi de mieux comprendre la littérature actuelle sur l'oxydation des glucides à l'effort.

Même si l'on sait que la consommation de glucides est importante pour la performance dans les sports d'endurance, établir la dose de glucides à ingérer à l'exercice est complexe. Il est déjà connu que différents facteurs viennent influencer la manière dont le corps oxyde les glucides ingérés à l'exercice. Parmi ces facteurs, on retrouve les caractéristiques des sujets, dont le sexe (M'Kaouar et al., 2004; Michael C. Riddell et al., 2003; J. Tremblay et al., 2010), l'âge (Pirnay et al., 1995; M. C. Riddell et al., 2000, 2001; Timmons et al., 2007a, 2007b) et l'état nutritionnel (A. E. Jeukendrup, Borghouts, Saris, et al., 1996; Margolis et al., 2019; Massicotte et al., 1990; Péronnet et al., 1998; Rowlands et al., 2009; J. Tremblay et al., 2010), ainsi que les caractéristiques de l'exercice, telles que la puissance de travail (Burelle et al., 1999; A. Jeukendrup, 2014), le mode d'exercice (Péronnet et al., 2009; Pfeiffer et al., 2011; Rowe et al., 2021; J. H. Tremblay et al., 2009) et les conditions environnementales (Galloway et al., 2001; Jentjens et al., 2006, 2002; Margolis et al., 2020; O'Hara et al., 2019; Péronnet et al., 2006; Pettersson et al., 2019; Young et al., 2018). Les caractéristiques de la solution ingérée, la dose ingérée (Asker E. Jeukendrup, 2008; Asker E. Jeukendrup & Jentjens, 2000; King et al., 2019; J. W. Smith et al., 2010), la concentration

de la solution (Galloway et al., 2001; B. J. Jandrain et al., 1989; Moodley et al., 1992) et les type de glucides (Jentjens et al., 2005; A. E. Jeukendrup, 2010; Asker E. Jeukendrup, 2008; Massicotte et al., 1986), influencent également l'oxydation des glucides exogènes à l'exercice.

Les analyses de régression de la seconde partie du mémoire soulèvent que deux facteurs principaux ont un impact important sur le taux d'oxydation du glucose exogène, la dose de glucose administrée en gramme ainsi que la concentration de la solution ingérée. Pour leur contribution à la fourniture d'énergie pendant l'effort, deux facteurs ont également été identifiés pour expliquer les variations observées : la dose de glucose administrée ainsi que la puissance de l'exercice. Ces résultats corroborent les résultats obtenus dans la littérature (A. Jeukendrup, 2014). Il a souvent été rapporté que le taux maximal d'oxydation du glucose exogène se situe autour de 1.0-1.2 g/min et qu'il est principalement affecté par le taux d'ingestion du glucose (A. E. Jeukendrup, 2010). Les résultats de l'étude actuelle corroborent ces conclusions, la dose totale de glucose ingérée (log-transformée ; g) contribuant le plus à la variance expliquée. Les recommandations nutritionnelles actuelles indiquent alors que l'ingestion en glucose exogène doit se limiter à un maximum de 60 g/h, puisque le taux d'oxydation plafonne à environ 1,0 g/min. Au-delà de cette dose, il est nécessaire d'ingérer un mélange de différents glucides afin de maximiser leur absorption et le taux d'oxydation des glucides exogènes (Thomas et al., 2016). Les recommandations nutritionnelles actuelles sont également basées sur la durée de l'exercice (Thomas et al., 2016). Toutefois, à la suite de nos analyses, la durée de l'exercice ne semble pas expliquer les variations dans l'oxydation du glucose ingéré. Ce sont plutôt la concentration de la solution ingérée ainsi que la puissance de l'exercice qui auraient un impact plus important.

Dans notre article, nous avons exploré l'oxydation du glucose exogène à l'exercice avec des analyses plus détaillées que ce que l'on retrouve actuellement dans la littérature. En effet, nous avons effectué des régressions multiples qui nous permettent d'observer l'effet quantitatif de chacun de ces facteurs sur la variation de l'oxydation du glucose exogène et ainsi de bien comprendre l'importance de ces facteurs. Les régressions multiples contiennent l'erreur de mesure de chaque résultat afin de comprendre la variabilité autour de toutes les études disponibles. Cette analyse est une première dans la littérature existante sur le sujet, toutefois elles ont également été réalisées récemment par l'auteur Rothchild et ses collaborateurs (2022) pour identifier les facteurs affectant le RER.

De plus, à la différence des études actuelles sur lesquelles sont basées les recommandations actuelles (A. Jeukendrup, 2014; Thomas et al., 2016), seul le glucose a été pris en considération dans nos analyses. Puisque le glucose est généralement le glucide utilisé dans la « condition contrôle » des études sur l'oxydation des glucides, nous avons décidé de n'utiliser que ce dernier afin de comprendre uniquement la variation de l'oxydation du glucose ingéré pendant l'exercice. Ceci nous permet donc de limiter le bruit causé par les autres types de glucides, susceptibles de réagir différemment du glucose. Tous les autres facteurs pouvant créer du bruit dans les résultats ont également été contrôlés grâce à l'utilisation d'une condition standard correspondant aux caractéristiques les plus communes de la littérature existante. Il n'est donc pas possible de confirmer ou d'infirmer si nos analyses supportent les recommandations actuelles, puisque la méthodologie sur laquelle s'est basée notre analyse n'est pas la même que celle pour les recommandations nutritionnelles actuelles.

Comme mentionné ci-dessus, des recommandations nutritionnelles sur l'ingestion de glucides à l'exercice ont déjà été établies par des organisations et tiennent compte de la durée d'exercice (Thomas et al., 2016). Toutefois, ces dernières sont basées sur des conditions qui ne peuvent pas nécessairement être généralisées. Suite à l'extraction de données des études ayant mesuré l'oxydation des glucides à l'exercice pour l'article, deux problèmes ont été observés. Tout d'abord, on réalise rapidement la grande variabilité présente entre les études existantes. Cette variabilité se présente dans les méthodologies et les conditions expérimentales utilisées pour évaluer l'oxydation des glucides exogènes. Le graphique à la *Figure 8* présente la fréquence de la distribution des doses de glucides ingérées pour les conditions expérimentales existantes dans la littérature, débutant à 14 grammes et se terminant à 450 grammes. Les couleurs représentent les différents types de glucides qui ont été étudiés jusqu'à présent. On note ainsi une grande variabilité dans les doses offertes aux sujets qui résulte nécessairement dans des différences au niveau de l'oxydation des glucides ingérés. Pour les types de glucides étudiés, le glucose, en vert, étant le plus populaire, se fait de plus en plus comparer aux autres types de glucides. Similairement, la *Figure 9* présente les concentrations des solutions de glucides offertes aux sujets dans les diverses conditions expérimentales de la littérature. Cette grande variabilité est également observée (la majorité se situant entre 50 à 200 g/L). En raison de ces multiples différences entre les conditions expérimentales d'une étude à l'autre, il est difficile de pouvoir comparer les résultats des études et ainsi arriver à un consensus pour les recommandations nutritionnelles. Bien évidemment, malgré qu'il ne soit possible de le voir sur les graphiques, la durée de l'exercice, la puissance de l'exercice, le mode d'exercice et d'autres facteurs susceptibles

de faire varier la contribution des glucides à la fourniture d'énergie varient également, nous rendant ainsi la tâche davantage complexe.

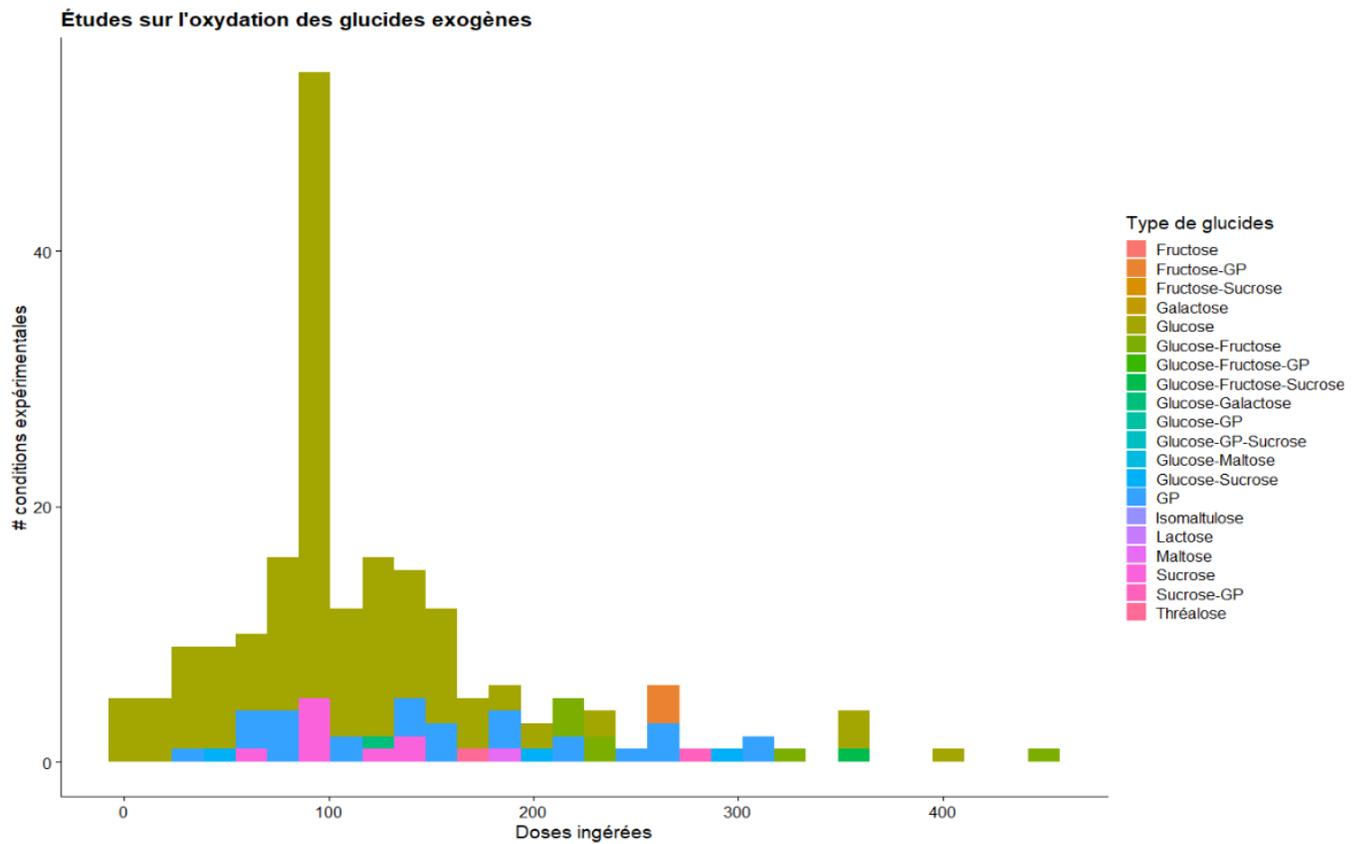


Figure 14. – Fréquence de distribution des doses ingérés et les différents types de glucides utilisés dans les conditions expérimentales ayant étudié l'oxydation des glucides exogènes.

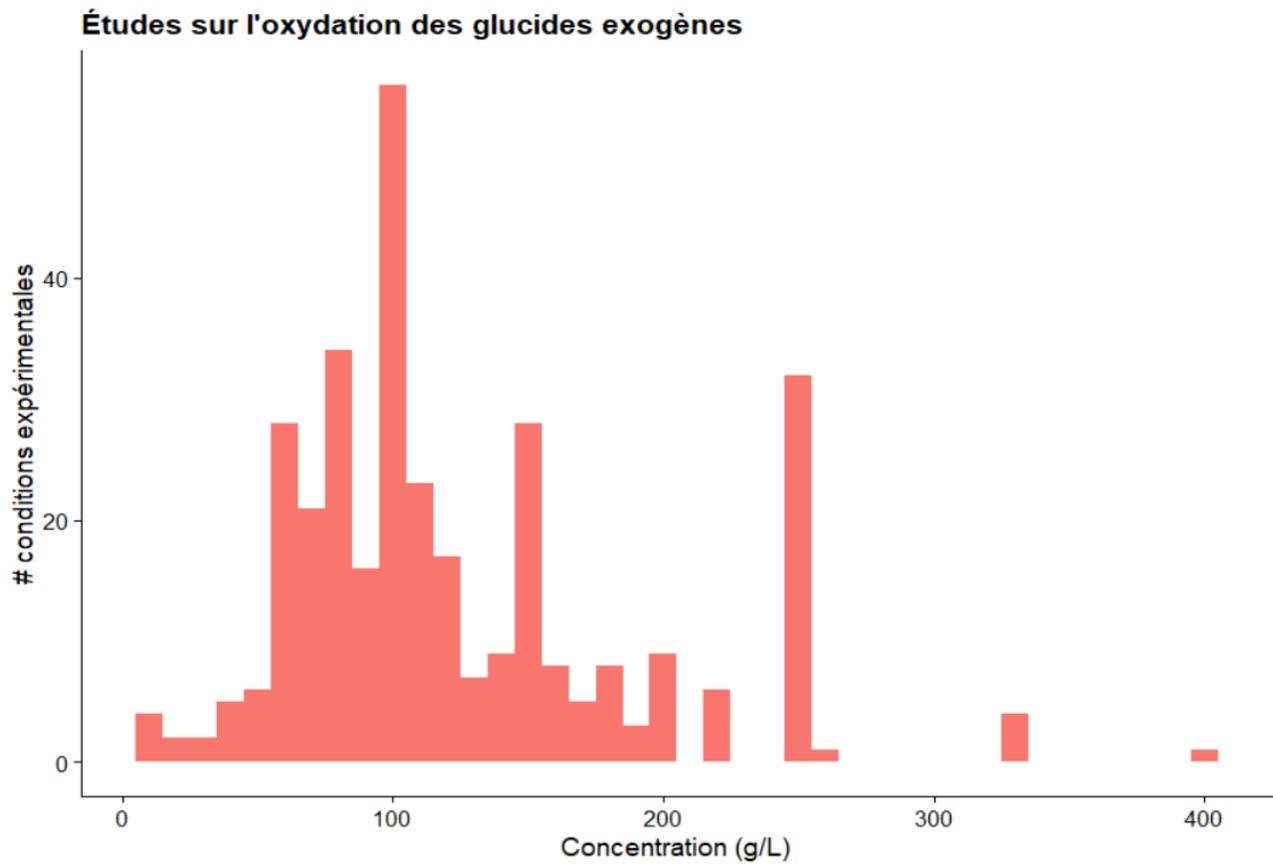


Figure 15. – Fréquence de distribution des concentrations des solutions de glucides ingérées dans les conditions expérimentales ayant étudié l'oxydation des glucides exogènes.

L'autre problématique soulevée apparaît en analysant les données du sexe, de l'âge et de la masse corporelle des sujets étudiés. Un biais dans les études étudiant l'oxydation des glucides exogènes s'installe, puisque la grande majorité des études se concentrent tous sur des sujets très semblables : des hommes d'âge moyen entre 20 et 40 ans (*Figure 10*) et de masse corporelle semblable, entre 70 et 80 kg (*Figure 11*). Dans l'histogramme présenté à la *Figure 10*, on remarque que la majorité des conditions expérimentales ont été réalisées sur des sujets exclusivement masculins. Très peu d'études ont été réalisées chez un mélange des deux sexes et exclusivement chez les femmes. La distribution de l'âge dans la littérature manque également de variabilité. On

note que les enfants ainsi que les adultes âgés de plus de 40 ans ont rarement fait partie de ces études. La littérature représente donc mal toutes les populations faisant de l'activité physique, puisqu'elle se concentre uniquement sur un certain profil de sujets. À la *Figure 11*, on observe la répartition des masses corporelles des sujets étudiés dans la littérature. Les études se concentrent, dans la majorité, sur des sujets ayant une masse corporelle entre 60 et 80 kg. Encore une fois, ceci démontre le manque de variabilité dans les sujets étudiés de la littérature existante et, ainsi, il est difficile de généraliser ces résultats à d'autres types de population.

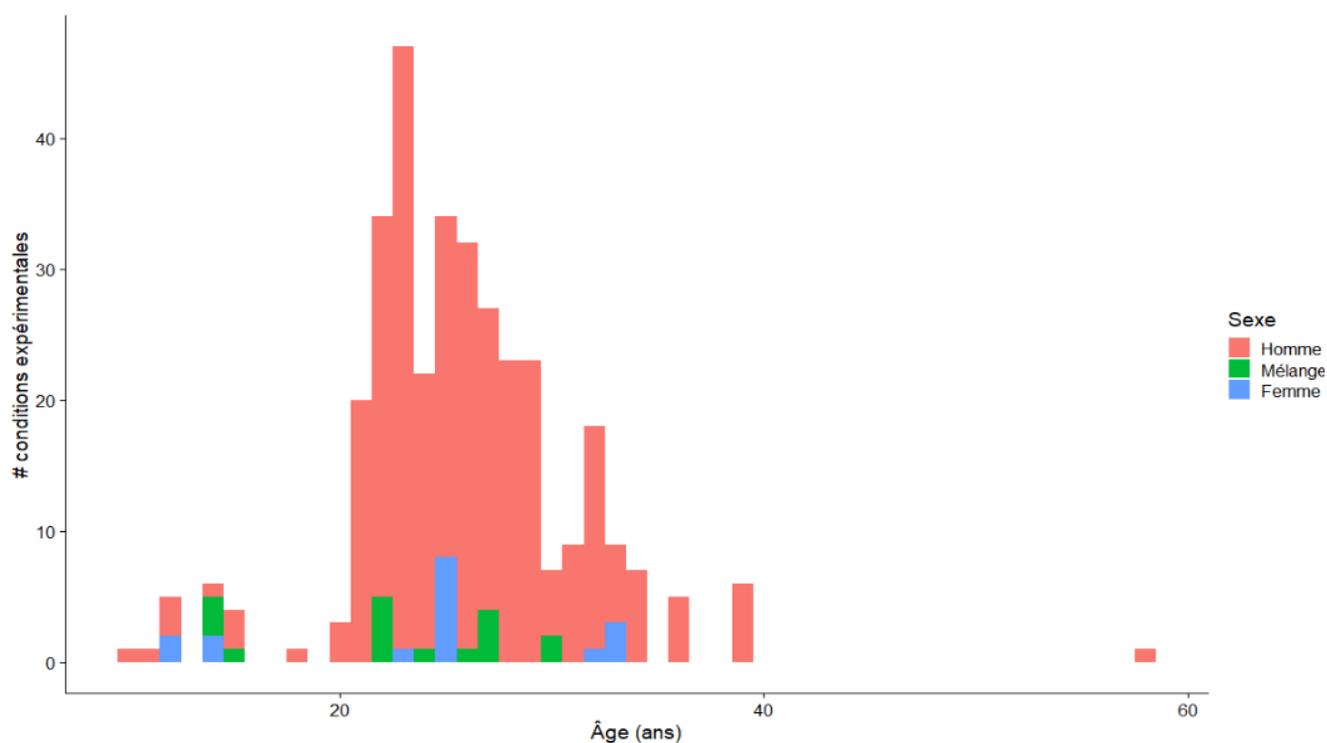


Figure 16. – Fréquence de distribution des âges et du sexe des sujets étudiés dans les conditions expérimentales ayant étudié l'oxydation des glucides exogènes.

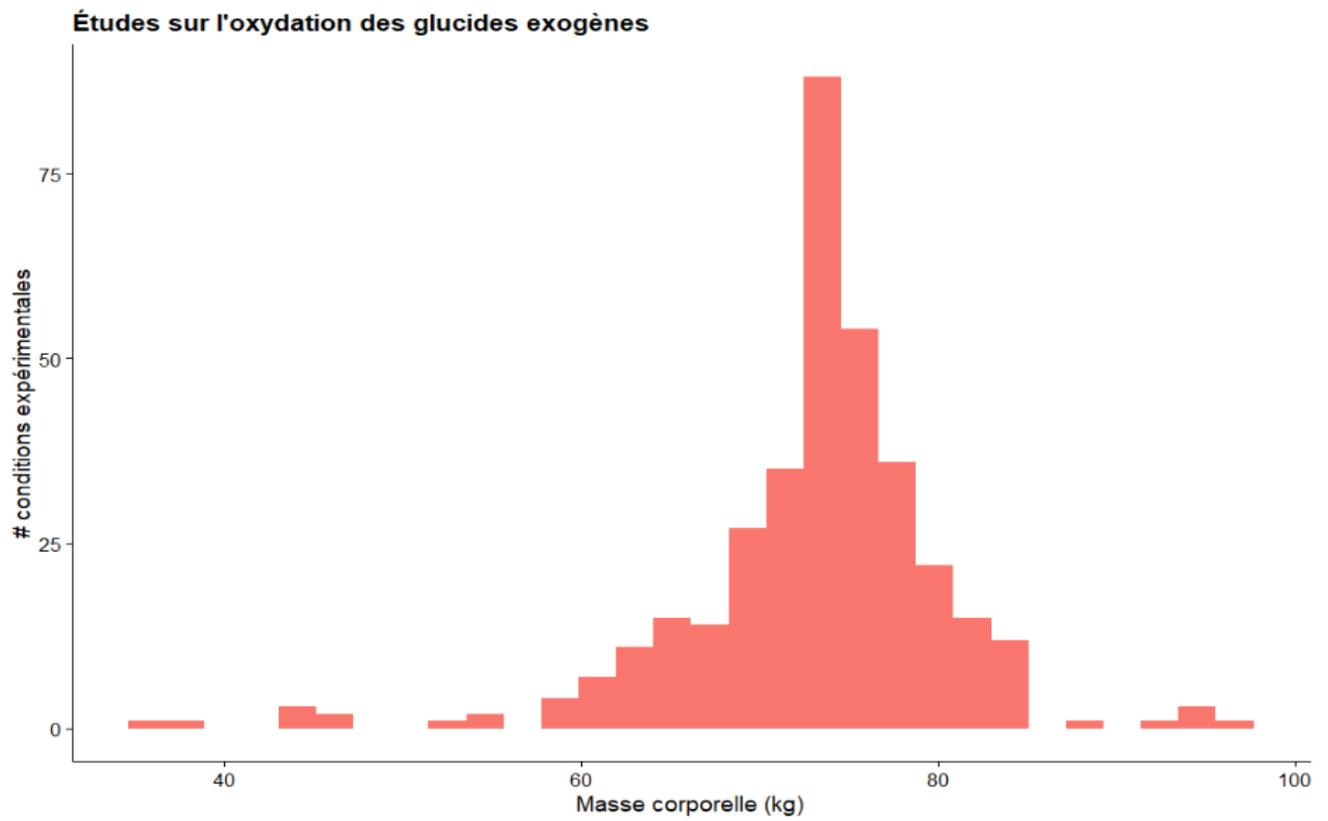


Figure 17. – Fréquence de distribution des masses corporelles des sujets étudiés dans les conditions expérimentales ayant étudié l'oxydation des glucides exogène

La grande variété de conditions expérimentales permet peut-être une compréhension des réponses dans un plus grande spectre, mais elle peut aussi rendre difficile la généralisation des relations entre les principales variables en jeu. L'étude actuelle a tenté d'explorer les situations les plus courantes qui permettraient une meilleure caractérisation des principaux facteurs affectant l'oxydation du glucose exogène pendant un exercice prolongé.

Avec ce modèle standard maintenant disponible, les prochaines étapes seront d'étudier les autres situations expérimentales possibles en modifiant les facteurs précédemment listés au début de la *Discussion*. Ces facteurs (sexe, âge, masse corporelle, type d'exercice, type de glucides ingérés, etc.) ont été initialement contrôlés lors du développement de la condition standard de l'article de ce mémoire. En utilisant ce modèle standard à titre de référence, il serait intéressant dans les prochaines étapes de faire varier, les uns après les autres, ces facteurs. Ces analyses permettraient de décrire quantitativement l'effort individuel des divers facteurs sur l'oxydation des glucides exogènes à l'effort prolongé. Il sera possible également de voir graphiquement comment la relation du modèle standard change selon la modification des facteurs.

Références bibliographiques

- Astrup, A., Thorbek, G., Lind, J., & Isaksson, B. (1990). Prediction of 24-h energy expenditure and its components from physical characteristics and body composition in normal-weight humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *52*(5), 777-783.
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2014). Fitting Linear Mixed-Effects Models using lme4. In *arXiv [stat.CO]*. arXiv. <http://arxiv.org/abs/1406.5823>
- Baur, D. A., & Saunders, M. J. (2020). Carbohydrate supplementation: a critical review of recent innovations. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04534-y>
- Baur, D. A., Toney, H. R., Saunders, M. J., Baur, K. G., Luden, N. D., & Womack, C. J. (2019). Carbohydrate hydrogel beverage provides no additional cycling performance benefit versus carbohydrate alone. *European Journal of Applied Physiology*, *119*(11-12), 2599-2608.
- Beckers, E. J., Halliday, D., & Wagenmakers, A. J. (1994). Glucose metabolism and radioactive labeling: what are the real dangers? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *26*(11), 1316-1318.
- Benadé, A. J., Jansen, C. R., Rogers, G. G., Wyndham, C. H., & Strydom, N. B. (1973). The significance of an increased RQ after sucrose ingestion during prolonged aerobic exercise. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, *342*(3), 199-206.
- Bergman, B. C., & Brooks, G. A. (1999). Respiratory gas-exchange ratios during graded exercise in fed and fasted trained and untrained men. *Journal of Applied Physiology*, *86*(2), 479-487.

- Berry, E. M., Hirsch, J., Most, J., McNamara, D. J., & Thornton, J. (1986). The relationship of dietary fat to plasma lipid levels as studied by factor analysis of adipose tissue fatty acid composition in a free-living population of middle-aged American men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *44*(2), 220-231.
- Björntorp, P., Bergman, H., Varnauskas, E., & Lindholm, B. (1969). Lipid mobilization in relation to body composition in man. *Metabolism: clinical and experimental*, *18*(10), 840-851.
- Bourdas, D. I., Souglis, A., Zacharakis, E. D., Geladas, N. D., & Travlos, A. K. (2021). Meta-Analysis of Carbohydrate Solution Intake during Prolonged Exercise in Adults: From the Last 45+ Years' Perspective. *Nutrients*, *13*(12). <https://doi.org/10.3390/nu13124223>
- Brouwer, E. (1957). On simple formulae for calculating the heat expenditure and the quantities of carbohydrate and fat oxidized in metabolism of men and animals, from gaseous exchange (Oxygen intake and carbonic acid output) and urine-N. *Acta Physiologica et Pharmacologica Neerlandica*, *6*, 795-802.
- Burelle, Y., Massicotte, D., Lussier, M., Lavoie, C., Hillaire-Marcel, C., & Péronnet, F. (2001). Oxidation of [13C]glycerol ingested along with glucose during prolonged exercise. *Journal of applied physiology*, *90*(5), 1685-1690.
- Burelle, Y., Péronnet, F., Charpentier, S., Lavoie, C., Hillaire-Marcel, C., & Massicotte, D. (1999). Oxidation of an oral [13C]glucose load at rest and prolonged exercise in trained and sedentary subjects. *Journal of Applied Physiology*, *86*(1), 52-60.
- Burelle, Y., Péronnet, F., Massicotte, D., Brisson, G. R., & Hillaire-Marcel, C. (1997). Oxidation of 13C-glucose and 13C-fructose ingested as a preexercise meal: effect of carbohydrate ingestion during exercise. *International Journal of Sport Nutrition*, *7*(2), 117-127.

- Calcagno, V., & de Mazancourt, C. (2010). glmulti: An R Package for Easy Automated Model Selection with (Generalized) Linear Models. *Journal of Statistical Software*, 34, 1-29.
- Consolazio C.F., Johnson R.E., and Pecora L.J. (1963). Physiological measurements of metabolic functions in man. *McGraw-Hill, New York*, 505 p.
- Costa, R. J. S., Miall, A., Khoo, A., Rauch, C., Snipe, R., Camões-Costa, V., & Gibson, P. (2017). Gut-training: the impact of two weeks repetitive gut-challenge during exercise on gastrointestinal status, glucose availability, fuel kinetics, and running performance. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 42(5), 547-557.
- Costill, D. L., Bennett, A., Branam, G., & Eddy, D. E. (1973). Glucose ingestion at rest and during prolonged exercise. *Journal of applied physiology*, 34(6), 764-769.
- Cox, G. R., Clark, S. A., Cox, A. J., Halson, S. L., Hargreaves, M., Hawley, J. A., Jeacocke, N., Snow, R. J., Yeo, W. K., & Burke, L. M. (2010). Daily training with high carbohydrate availability increases exogenous carbohydrate oxidation during endurance cycling. *Journal of Applied Physiology*, 109(1), 126-134.
- Craig, H. (1957). Isotopic standards for carbon and oxygen and correction factors for mass-spectrometric analysis of carbon dioxide. *Geochimica et cosmochimica acta*, 12(1), 133-149.
- Décombaz, J., Arnaud, M.-J., Milon, H., Moesch, H., Philippossian, G., Thélin, A.-L., & Howald, H. (1983). Energy metabolism of medium-chain triglycerides versus carbohydrates during exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 52(1), 9-14.

- Duchman, S. M., Ryan, A. J., Schedl, H. P., Summers, R. W., Bleiler, T. L., & Gisolfi, C. V. (1997). Upper limit for intestinal absorption of a dilute glucose solution in men at rest. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(4), 482-488.
- Even, P. C., Mokhtarian, A., & Pele, A. (1994). Practical aspects of indirect calorimetry in laboratory animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 18(3), 435-447.
- Ferrannini, E. (1988). The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 37(3), 287-301.
- Fox, E. L., Bowers, R. W., & Foss, M. L. (1988). The Physiological Basis of Physical Education and Athletics, 4th eds. *New York*.
- Frayn, K. N. (1983). Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *Journal of applied physiology*, 55(2), 628-634.
- Galloway, S. D., Wootton, S. A., Murphy, J. L., & Maughan, R. J. (2001). Exogenous carbohydrate oxidation from drinks ingested during prolonged exercise in a cold environment in humans. *Journal of Applied Physiology*, 91(2), 654-660.
- Goedecke, J. H., Elmer, R., Dennis, S. C., Schloss, I., Noakes, T. D., & Lambert, E. V. (1999). Effects of Medium-Chain Triacylglycerol Ingested With Carbohydrate on Metabolism and Exercise Performance. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 9(1), 35-47.
- Gonzalez, J. T., & King, A. J. (2022). For Flux Sake: Isotopic Tracer Methods of Monitoring Human Carbohydrate Metabolism During Exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 1-11.

- Havel, R. J., Pernow, B., & Jones, N. L. (1967). Uptake and release of free fatty acids and other metabolites in the legs of exercising men. *Journal of Applied Physiology*, 23(1), 90-99.
- Hawley, J. A., Bosch, A. N., Weltan, S. M., Dennis, S. C., & Noakes, T. D. (1994a). Effects of glucose ingestion or glucose infusion on fuel substrate kinetics during prolonged exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 68(5), 381-389.
- Hawley, J. A., Bosch, A. N., Weltan, S. M., Dennis, S. C., & Noakes, T. D. (1994b). Glucose kinetics during prolonged exercise in euglycaemic and hyperglycaemic subjects. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 426(5), 378-386.
- Institute of Medicine. (2005). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. The National Academies Press.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, & Panel on Macronutrients. (2005). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. National Academies Press.
- Jandrain, B., Gerard, J., Verdin, E., & Lefévre, P. J. (1988). Effect of Acarbose on the Hormonal and Metabolic Response to the Simultaneous Ingestion of Sucrose and Ethanol. *Acarbose for the Treatment of Diabetes Mellitus*, 66-66.
- Jandrain, B. J., Pirnay, F., Lacroix, M., Mosora, F., Scheen, A. J., & Lefebvre, P. J. (1989). Effect of osmolality on availability of glucose ingested during prolonged exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, 67(1), 76-82.

- Jentjens, R. L. P. G., Shaw, C., Birtles, T., Waring, R. H., Harding, L. K., & Jeukendrup, A. E. (2005). Oxidation of combined ingestion of glucose and sucrose during exercise. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *54*(5), 610-618.
- Jentjens, R. L. P. G., Underwood, K., Achten, J., Currell, K., Mann, C. H., & Jeukendrup, A. E. (2006). Exogenous carbohydrate oxidation rates are elevated after combined ingestion of glucose and fructose during exercise in the heat. *Journal of Applied Physiology*, *100*(3), 807-816.
- Jentjens, R. L. P. G., Wagenmakers, A. J. M., & Jeukendrup, A. E. (2002). Heat stress increases muscle glycogen use but reduces the oxidation of ingested carbohydrates during exercise. *Journal of Applied Physiology*, *92*(4), 1562-1572.
- Jeukendrup, A. (2014). A step towards personalized sports nutrition: carbohydrate intake during exercise. *Sports Medicine*, *44 Suppl 1*, S25-33.
- Jeukendrup, A. E. (2010). Carbohydrate and exercise performance: the role of multiple transportable carbohydrates. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *13*(4), 452-457.
- Jeukendrup, A. E., Borghouts, L. B., Saris, W. H., & Wagenmakers, A. J. (1996). Reduced oxidation rates of ingested glucose during prolonged exercise with low endogenous CHO availability. *Journal of Applied Physiology*, *81*(5), 1952-1957.
- Jeukendrup, A. E., Raben, A., Gijzen, A., Stegen, J. H., Brouns, F., Saris, W. H., & Wagenmakers, A. J. (1999). Glucose kinetics during prolonged exercise in highly trained human subjects: effect of glucose ingestion. *The Journal of Physiology*, *515 (Pt 2)*(2), 579-589.

- Jeukendrup, A. E., Saris, W. H., Brouns, F., Halliday, D., & Wagenmakers, J. M. (1996). Effects of carbohydrate (CHO) and fat supplementation on CHO metabolism during prolonged exercise. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *45*(7), 915-921.
- Jeukendrup, A. E., Saris, W. H., Schrauwen, P., Brouns, F., & Wagenmakers, A. J. (1995). Metabolic availability of medium-chain triglycerides coingested with carbohydrates during prolonged exercise. *Journal of Applied Physiology*, *79*(3), 756-762.
- Jeukendrup, A. E., Saris, W. H., Van Diesen, R., Brouns, F., & Wagenmakers, A. J. (1996). Effect of endogenous carbohydrate availability on oral medium-chain triglyceride oxidation during prolonged exercise. *Journal of Applied Physiology*, *80*(3), 949-954.
- Jeukendrup, A. E., & Wallis, G. A. (2005). Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *International Journal of Sports Medicine*, *26 Suppl 1*, S28-37.
- Jeukendrup, Asker E. (2004). Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition*, *20*(7-8), 669-677.
- Jeukendrup, Asker E. (2008). Carbohydrate feeding during exercise. *European journal of sport science: EJSS: official journal of the European College of Sport Science*, *8*(2), 77-86.
- Jeukendrup, Asker E., & Jentjens, R. (2000). Oxidation of carbohydrate feedings during prolonged exercise. *Sports Medicine*, *29*(6), 407-424.
- Kalhan, S. C. (2000). Protein metabolism in pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *71*(5 Suppl), 1249S-55S.
- Karelis, A. D., Smith, J. E. W., Passe, D. H., & Péronnet, F. (2010). Carbohydrate Administration and Exercise Performance. *Sports medicine*, *40*(9), 747-763.

- King, A. J., O'Hara, J. P., Arjomandkhah, N. C., Rowe, J., Morrison, D. J., Preston, T., & King, R. F. G. J. (2019). Liver and muscle glycogen oxidation and performance with dose variation of glucose-fructose ingestion during prolonged (3 h) exercise. *European Journal of Applied Physiology, 119*(5), 1157-1169.
- Kipp, S., Byrnes, W. C., & Kram, R. (2018). Calculating metabolic energy expenditure across a wide range of exercise intensities: the equation matters. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme, 43*(6), 639-642.
- Koepsell, H. (2020). Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology, 472*(9), 1207-1248.
- Korach-André, M., Burelle, Y., Péronnet, F., Massicotte, D., Lavoie, C., & Hillaire-Marcel, C. (2002). Differential metabolic fate of the carbon skeleton and amino-N of [13C]alanine and [15N]alanine ingested during prolonged exercise. *Journal of Applied Physiology, 93*(2), 499-504.
- Lamb, D. R. (1978). Physiology of exercise responses and adaptations. NY: MacMillan Publishing CO.
- Lambert, G. P., Lang, J., Bull, A., Eckerson, J., Lanspa, S., & O'Brien, J. (2008). Fluid tolerance while running: effect of repeated trials. *International Journal of Sports Medicine, 29*(11), 878-882.
- Leiper, J. B., Nicholas, C. W., Ali, A., Williams, C., & Maughan, R. J. (2005). The effect of intermittent high-intensity running on gastric emptying of fluids in man. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 37*(2), 240-247.

- Lemon, P. W., & Mullin, J. P. (1980). Effect of initial muscle glycogen levels on protein catabolism during exercise. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 48(4), 624-629.
- Lide, D. R. (2004). *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 85th Edition*. CRC Press.
- Livesey, G., & 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. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 47(4), 608-628.
- Lüdecke, D., Ben-Shachar, M., Patil, I., Waggoner, P., & Makowski, D. (2021). Performance: An R package for assessment, comparison and testing of statistical models. *Journal of open source software*, 6(60), 3139.
- Lusk, G. (1924). Animal calorimetry : analysis of the oxidation of mixtures of carbohydrate and fat. *The Journal of biological chemistry*, 59, 41-42.
- Lusk, G. (1928). *The Elements of the Science of Nutrition, 4th edit*. New York: Academic Press.
- Maity, A., Maithani, S., & Pradhan, M. (2021). Cavity Ring-Down Spectroscopy: Recent Technological Advancements, Techniques, and Applications. *Analytical chemistry*, 93(1), 388-416.
- Malone, J. J., Hulton, A. T., & MacLaren, D. P. M. (2021). Exogenous carbohydrate and regulation of muscle carbohydrate utilisation during exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 121(5), 1255-1269.
- Margolis, L. M., Wilson, M. A., Whitney, C. C., Carrigan, C. T., Murphy, N. E., Hatch, A. M., Montain, S. J., & Pasiakos, S. M. (2019). Exercising with low muscle glycogen content increases fat

oxidation and decreases endogenous, but not exogenous carbohydrate oxidation.

Metabolism: Clinical and Experimental, 97, 1-8.

Margolis, L. M., Wilson, M. A., Whitney, C. C., Carrigan, C. T., Murphy, N. E., Radcliffe, P. N., Gwin, J. A., Church, D. D., Wolfe, R. R., Ferrando, A. A., Young, A. J., & Pasiakos, S. M. (2020). Acute hypoxia reduces exogenous glucose oxidation, glucose turnover, and metabolic clearance rate during steady-state aerobic exercise. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 103, 154030.

Massicotte, D., Péronnet, F., Allah, C., Hillaire-Marcel, C., Ledoux, M., & Brisson, G. (1986). Metabolic response to [13C]glucose and [13C]fructose ingestion during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 61(3), 1180-1184.

Massicotte, D., Péronnet, F., Brisson, G., Boivin, L., & Hillaire-Marcel, C. (1990). Oxidation of exogenous carbohydrate during prolonged exercise in fed and fasted conditions. *International Journal of Sports Medicine*, 11(4), 253-258.

Massicotte, D., Péronnet, F., Brisson, G. R., & Hillaire-Marcel, C. (1992). Oxidation of exogenous medium-chain free fatty acids during prolonged exercise: comparison with glucose. *Journal of Applied Physiology*, 73(4), 1334-1339.

Massicotte, D., Péronnet, F., Pitre, C., Adopo, E., Brisson, G. R., & Hillaire-Marcel, C. (1993). Exogenous 13C glucose oxidation during exercise: North American vs Western European studies. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 67(5), 402-407.

- Massicotte, D., Provencher, S., Adopo, E., Péronnet, F., Brisson, G., & Hillaire-Marcel, C. (1993). Oxidation of ethanol at rest and during prolonged exercise in men. *Journal of Applied Physiology*, *75*(1), 329-333.
- Massicotte, D., Scotto, A., Péronnet, F., M'Kaouar, H., Milot, M., & Lavoie, C. (2006). Metabolic fate of a large amount of ¹³C-glycerol ingested during prolonged exercise. *European Journal of Applied Physiology*, *96*(3), 322-329.
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (1986). *Exercise Physiology: Energy, Nutrition and Human*. Lea & Febiger: Philadelphia.
- McCubbin, A. J., Zhu, A., Gaskell, S. K., & Costa, R. J. S. (2019). Hydrogel Carbohydrate-Electrolyte Beverage Does Not Improve Glucose Availability, Substrate Oxidation, Gastrointestinal Symptoms or Exercise Performance, Compared With a Concentration and Nutrient-Matched Placebo. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, *1*(aop), 1-9.
- McCue, M. D., & Welch, K. C., Jr. (2016). (13)C-Breath testing in animals: theory, applications, and future directions. *Journal of Comparative Physiology. B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*, *186*(3), 265-285.
- Miall, A., Khoo, A., Rauch, C., Snipe, R. M. J., Camões-Costa, V. L., Gibson, P. R., & Costa, R. J. S. (2018). Two weeks of repetitive gut-challenge reduce exercise-associated gastrointestinal symptoms and malabsorption. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *28*(2), 630-640.

- M'Kaouar, H., Péronnet, F., Massicotte, D., & Lavoie, C. (2004). Gender difference in the metabolic response to prolonged exercise with [13C]glucose ingestion. *European Journal of Applied Physiology*, *92*(4-5), 462-469.
- Moodley, D., Noakes, T. D., Bosch, A. N., Hawley, J. A., Schall, R., & Dennis, S. C. (1992). Oxidation of exogenous carbohydrate during prolonged exercise: the effects of the carbohydrate type and its concentration. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *64*(4), 328-334.
- Moseley, L., Jentjens, R. L. P. G., Waring, R. H., Harris, R. M., Harding, L. K., & Jeukendrup, A. E. (2005). Measurement of exogenous carbohydrate oxidation: a comparison of [U-14C]glucose and [U-13C]glucose tracers. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *289*(2), E206-11.
- Mosora, F., Lacroix, M., Luyckx, A., Pallikarakis, N., Pirnay, F., Krzentowski, G., & Lefèbvre, P. (1981). Glucose oxidation in relation to the size of the oral glucose loading dose. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *30*(12), 1143-1149.
- Mosora, F., Lefebvre, P., Pirnay, F., Lacroix, M., Luyckx, A., & Duchesne, J. (1976). Quantitative evaluation of the oxidation of an exogenous glucose load using naturally labeled 13C-glucose. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *25*(12), 1575-1582.
- Noakes, T. D., Rehrer, N. J., & Maughan, R. J. (1991). The importance of volume in regulating gastric emptying. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *23*(3), 307-313.
- O'Hara, J. P., Duckworth, L., Black, A., Woods, D. R., Mellor, A., Boos, C., Gallagher, L., Tsakirides, C., Arjomandkhah, N. C., Morrison, D. J., Preston, T., & King, R. F. G. J. (2019). Fuel use

- during exercise at altitude in women with glucose–fructose ingestion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(12), 2586-2594.
- Oosthuysen, T., Carstens, M., & Millen, A. M. E. (2015). Whey or Casein Hydrolysate with Carbohydrate for Metabolism and Performance in Cycling. *International Journal of Sports Medicine*, 36(8), 636-646.
- Pallikarakis, N., Jandrain, B., Pirnay, F., Mosora, F., Lacroix, M., Luyckx, A. S., & Lefebvre, P. J. (1986). Remarkable metabolic availability of oral glucose during long-duration exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, 60(3), 1035-1042.
- Pallikarakis, N., Sphiris, N., & Lefebvre, P. (1991a). Influence of the bicarbonate pool and on the occurrence of $^{13}\text{CO}_2$ in exhaled air. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 63(3-4), 179-183.
- Pallikarakis, N., Sphiris, N., & Lefebvre, P. (1991b). Influence of the bicarbonate pool and on the occurrence of $^{13}\text{CO}_2$ in exhaled air. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 63(3-4), 179-183.
- Péronnet, F., Abdelaoui, M., Lavoie, C., Marrao, C., Kerr, S., Massicotte, D., & Giesbrecht, G. (2009). Effect of a 20-day ski trek on fuel selection during prolonged exercise at low workload with ingestion of ^{13}C -glucose. *European journal of applied physiology*, 106(1), 41-49.
- Péronnet, F., Burelle, Y., Massicotte, D., Lavoie, C., & Hillaire-Marcel, C. (1997). Respective oxidation of ^{13}C -labeled lactate and glucose ingested simultaneously during exercise. *Journal of applied physiology*, 82(2), 440-446.

- Péronnet, F., & Massicotte, D. (1991). Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Canadian Journal of Sport Sciences = Journal Canadien Des Sciences Du Sport*, 16(1), 23-29.
- Peronnet, F., Massicotte, D., Brisson, G., & Hillaire-Marcel, C. (1990). Use of ¹³C substrates for metabolic studies in exercise: methodological considerations. *Journal of applied physiology*, 69(3), 1047-1052.
- Péronnet, F., Massicotte, D., Folch, N., Melin, B., Koulmann, N., Jimenez, C., Bourdon, L., Launay, J.-C., & Savourey, G. (2006). Substrate utilization during prolonged exercise with ingestion of (¹³)C-glucose in acute hypobaric hypoxia (4,300 m). *European Journal of Applied Physiology*, 97(5), 527-534.
- Péronnet, F., Rhéaume, N., Lavoie, C., Hillaire-Marcel, C., & Massicotte, D. (1998). Oral [¹³C]glucose oxidation during prolonged exercise after high- and low-carbohydrate diets. *Journal of Applied Physiology*, 85(2), 723-730.
- Pettersson, S., Edin, F., Bakkman, L., & McGawley, K. (2019). Effects of supplementing with an 18% carbohydrate-hydrogel drink versus a placebo during whole-body exercise in -5 °C with elite cross-country ski athletes: a crossover study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 46.
- Pfeiffer, B., Stellingwerff, T., Zaltas, E., Hodgson, A. B., & Jeukendrup, A. E. (2011). Carbohydrate oxidation from a drink during running compared with cycling exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(2), 327-334.
- Piaggi, P., Thearle, M. S., Bogardus, C., & Krakoff, J. (2013). Lower energy expenditure predicts long-term increases in weight and fat mass. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(4), E703-7.

- Pike, R. L., & Brown, M. L. (1984). Nutrition: An Integrated Approach. *John Wiley & Sons, New York, NY*.
- Pirnay, F., Lacroix, M., Mosora, F., Luyckx, A., & Lefebvre, P. (1977). Effect of glucose ingestion on energy substrate utilization during prolonged muscular exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 36(4), 247-254.
- Pirnay, F., Spadin, D., Scheen, A. J., Lacroix, M., Mosora, F., & Lefebvre, P. J. (1995). Métabolisme glucidique pendant l'exercice musculaire prolongé chez l'homme: effet de l'âge. *Science & sports*, 10(3), 123-130.
- Pugh, J. N., Wagenmakers, A. J. M., Doran, D. A., Fleming, S. C., Fielding, B. A., Morton, J. P., & Close, G. L. (2020). Probiotic supplementation increases carbohydrate metabolism in trained male cyclists: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 318(4), E504-E513.
- R Core Team. (2019). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Riddell, M. C., Bar-Or, O., Schwarcz, H. P., & Heigenhauser, G. J. F. (2000). Substrate utilization in boys during exercise with [13C]-glucose ingestion. *European journal of applied physiology*, 83(4), 441-448.
- Riddell, M. C., Bar-Or, O., Wilk, B., Parolin, M. L., & Heigenhauser, G. J. F. (2001). Substrate utilization during exercise with glucose and glucose plus fructose ingestion in boys ages 10–14 yr. *Journal of applied physiology*, 90(3), 903-911.
- Riddell, Michael C., Partington, S. L., Stupka, N., Armstrong, D., Rennie, C., & Tarnopolsky, M. A. (2003). Substrate utilization during exercise performed with and without glucose ingestion

in female and male endurance trained athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 13(4), 407-421.

Rolfe, D. F., & Brown, G. C. (1997). Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiological Reviews*, 77(3), 731-758.

Romijn, J. A., Coyle, E. F., Hibbert, J., & Wolfe, R. R. (1992). Comparison of indirect calorimetry and a new breath $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio method during strenuous exercise. *The American Journal of Physiology*, 263(1 Pt 1), E64-71.

Rosset, R., Egli, L., & Lecoultre, V. (2017). Glucose-fructose ingestion and exercise performance: The gastrointestinal tract and beyond. *European Journal of Sport Science: EJSS: Official Journal of the European College of Sport Science*, 17(7), 874-884.

Rothschild, J. A., Kilding, A. E., Stewart, T., & Plews, D. J. (2022). Factors Influencing Substrate Oxidation During Submaximal Cycling: A Modelling Analysis. *Sports Medicine*, 52(11), 2775-2795.

Rowe, J. T., King, R., King, A. J., Morrison, D. J., Preston, T., Wilson, O. J., & O'Hara, J. P. (2021). Glucose and fructose hydrogel enhances running performance, exogenous carbohydrate oxidation, and gastrointestinal tolerance. *Medicine and science in sports and exercise*.
https://www.researchgate.net/profile/John-Ohara-5/publication/353639576_Glucose_and_Fructose_Hydrogel_Enhances_Running_Performance_Exogenous_Carbohydrate_Oxidation_and_Gastrointestinal_Tolerance/links/61d71712b8305f7c4b283995/Glucose-and-Fructose-Hydrogel-Enhances-Running-Performance-Exogenous-Carbohydrate-Oxidation-and-Gastrointestinal-Tolerance.pdf

- Rowlands, D. S., Clarke, J., Green, J. G., & Shi, X. (2012). L-Arginine but not L-glutamine likely increases exogenous carbohydrate oxidation during endurance exercise. *European Journal of Applied Physiology*, *112*(7), 2443-2453.
- Rowlands, D. S., Johnson, N. A., Thomson, J. A., Chapman, P., & Stannard, S. R. (2009). Exogenous glucose oxidation is reduced with carbohydrate feeding during exercise after starvation. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *58*(8), 1161-1169.
- Ruzzin, J., Péronnet, F., Tremblay, J., Massicotte, D., & Lavoie, C. (2003). Breath [$^{13}\text{CO}_2$] recovery from an oral glucose load during exercise: comparison between [U- ^{13}C] and [1,2- ^{13}C]glucose. *Journal of applied physiology*, *95*(2), 477-482.
- Satabin, P., Portero, P., Defer, G., Bricout, J., & Guezennec, C. Y. (1987). Metabolic and hormonal responses to lipid and carbohydrate diets during exercise in man. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *19*(3), 218-223.
- Sautier, C., Bricout, J., Doucet, C., Flament, C., Koziat, J., & Letonturier, P. (1982). [Effect of muscular exercise on ethanol oxidation in man]. *Comptes rendus des seances de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*, *295*(10), 603-606.
- Schlögl, M., Piaggi, P., Pannacciuli, N., Bonfiglio, S. M., Krakoff, J., & Thearle, M. S. (2015). Energy Expenditure Responses to Fasting and Overfeeding Identify Phenotypes Associated With Weight Change. *Diabetes*, *64*(11), 3680-3689.
- Schoeller, D. A., Klein, P. D., Watkins, J. B., Heim, T., & MacLean, W. C., Jr. (1980). ^{13}C abundances of nutrients and the effect of variations in ^{13}C isotopic abundances of test meals formulated for $^{13}\text{CO}_2$ breath tests. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *33*(11), 2375-2385.

- Scow, J. S., Tavakkolizadeh, A., Zheng, Y., & Sarr, M. G. (2011). Acute « adaptation » by the small intestinal enterocyte: a posttranscriptional mechanism involving apical translocation of nutrient transporters. *Surgery, 149*(5), 601-605.
- Smith, H. A., Hengist, A., Bonson, D. J., Walhin, J.-P., Jones, R., Tsintzas, K., Afman, G. H., Gonzalez, J. T., & Betts, J. A. (2021). Muscle Glycogen Utilization during Exercise after Ingestion of Alcohol. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 53*(1), 211-217.
- Smith, J. W., Zachwieja, J. J., Péronnet, F., Passe, D. H., Massicotte, D., Lavoie, C., & Pascoe, D. D. (2010). Fuel selection and cycling endurance performance with ingestion of [13C]glucose: evidence for a carbohydrate dose response. *Journal of Applied Physiology, 108*(6), 1520-1529.
- Stellingwerff, T., & Cox, G. R. (2014). Systematic review: Carbohydrate supplementation on exercise performance or capacity of varying durations. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme, 39*(9), 998-1011.
- Tarnopolsky, M. A., Atkinson, S. A., Phillips, S. M., & MacDougall, J. D. (1995). Carbohydrate loading and metabolism during exercise in men and women. *Journal of Applied Physiology, 78*(4), 1360-1368.
- Thomas, D. T., Erdman, K. A., & Burke, L. M. (2016). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 116*(3), 501-528.
- Timmons, B. W., Bar-Or, O., & Riddell, M. C. (2007a). Influence of age and pubertal status on substrate utilization during exercise with and without carbohydrate intake in healthy boys.

Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme, 32(3), 416-425.

Timmons, B. W., Bar-Or, O., & Riddell, M. C. (2007b). Energy substrate utilization during prolonged exercise with and without carbohydrate intake in preadolescent and adolescent girls. *Journal of Applied Physiology*, 103(3), 995-1000.

Toubro, S., Sørensen, T. I., Hindsberger, C., Christensen, N. J., & Astrup, A. (1998). Twenty-four-hour respiratory quotient: the role of diet and familial resemblance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(8), 2758-2764.

Tremblay, J. H., Péronnet, F., Lavoie, C., & Massicotte, D. (2009). Fuel selection during prolonged arm and leg exercise with ¹³C-glucose ingestion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(12), 2151-2157.

Tremblay, J., Peronnet, F., Massicotte, D., & Lavoie, C. (2010). Carbohydrate supplementation and sex differences in fuel selection during exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(7), 1314-1323.

Trimmer, J. K., Casazza, G. A., Horning, M. A., & Brooks, G. A. (2001). Recovery of ¹³CO₂ during rest and exercise after [1-¹³C]acetate, [2-¹³C]acetate, and NaH¹³CO₃ infusions. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 281(4), E683-E692.

Voigt, C. C., & Speakman, J. R. (2007). Nectar-feeding bats fuel their high metabolism directly with exogenous carbohydrates. *Functional ecology*, 21(5), 913-921.

Wagenmakers, A. J. (1999). Tracers to investigate protein and amino acid metabolism in human subjects. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 58(4), 987-1000.

- Weir, J. B. D. E. B. (1949). New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *The Journal of Physiology*, 109(1-2), 1-9.
- Welch, K. C., Jr, Bakken, B. H., Martinez del Rio, C., & Suarez, R. K. (2006). Hummingbirds fuel hovering flight with newly ingested sugar. *Physiological and Biochemical Zoology: PBZ*, 79(6), 1082-1087.
- Welch, K. C., Jr, Péronnet, F., Hatch, K. A., Voigt, C. C., & McCue, M. D. (2016). Carbon stable-isotope tracking in breath for comparative studies of fuel use. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1365(1), 15-32.
- Weyer, C., Snitker, S., Rising, R., Bogardus, C., & Ravussin, E. (1999). Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerance in 916 subjects. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(7), 715-722.
- Williams, H. B., Riche, J. A., & Lusk, G. (1912). ANIMAL CALORIMETRY: SECOND PAPER. METABOLISM OF THE DOG FOLLOWING THE INGESTION OF MEAT IN LARGE QUANTITY. *The Journal of biological chemistry*, 12(3), 349-376.
- Wolfe, R. R., & Jahoor, F. (1990). Recovery of labeled CO₂ during the infusion of C-1- vs C-2-labeled acetate: implications for tracer studies of substrate oxidation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 51(2), 248-252.
- Wright, B. F., & Davison, G. (2013). Carbohydrate Mouth Rinse Improves 1.5 h Run Performance: Is There A Dose-Effect? *International Journal of Exercise Science*, 6(4), 328-340.

- Young, A. J., Berryman, C. E., Kenefick, R. W., Derosier, A. N., Margolis, L. M., Wilson, M. A., Carrigan, C. T., Murphy, N. E., Carbone, J. W., Rood, J. C., & Pasiakos, S. M. (2018). Altitude Acclimatization Alleviates the Hypoxia-Induced Suppression of Exogenous Glucose Oxidation During Steady-State Aerobic Exercise. *Frontiers in Physiology*, *9*, 830.
- Zuntz, N, Schumburg, H. (1901). Studien zu einer Physiologie des Marsches. *Deutsche medizinische Wochenschrift* , *27*(51), 900-900.
- Zurlo, F., Lillioja, S., Esposito-Del Puente, A., Nyomba, B. L., Raz, I., Saad, M. F., Swinburn, B. A., Knowler, W. C., Bogardus, C., & Ravussin, E. (1990). Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: study of 24-h RQ. *The American Journal of Physiology*, *259*(5 Pt 1), E650-7.

