

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Reproductibilité de la mesure des débits de glucose plasmatique
après un repas riche en glucides

par
Eloïse Bourdon

Département de kinésiologie



Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.
en Sciences de l'activité physique

avril 2008

© Eloïse Bourdon, 2008

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Reproductibilité de la mesure des débits de glucose plasmatique
après un repas riche en glucides

présenté par :
Eloïse Bourdon

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Yan Burelle
président-rapporteur

François Péronnet
directeur de recherche

Raynald Bergeron
membre du jury

Résumé

L'objectif de ce mémoire est de décrire le devenir du glucose administré sous forme d'un mélange d'amidon, de disaccharides et de sucres simples, avec d'autres nutriments et de vérifier la reproductibilité des débits de glucose plasmatiques mesurés par double traçage isotopique chez des volontaires sains de sexe féminin suite à l'ingestion de deux petits-déjeuners semblables contenant 55 g de glucose sous forme de divers glucides. Ont également été mesurées, les concentrations de certaines hormones, l'oxydation des macronutriments et la dépense énergétique. Les données obtenues montrent que le glucose provenant du petit-déjeuner (RaE) apparaît dans la circulation 15 min après le repas, sans différence entre la valeur observée pour les deux petits-déjeuners. Après la 30^{ème} min le RaE reste stable et la quantité de glucose exogène qui est apparue dans la circulation n'est pas significativement différente entre les deux petits déjeuners : 26 à 28 g soit 47 et 52 % du glucose disponible dans les petits-déjeuners I et II. Le débit d'apparition du glucose total (RaT) augmente aussi après le petit déjeuner. De la 60^{ème} min à la fin de la période d'observation, il est stable sans différence significative après l'ingestion des deux petits déjeuners. L'écart entre RaT et RaE correspond à la production endogène de glucose (PEG) qui diminue d'environ 50 à 60 % par rapport aux valeurs observées avant le repas, sans différence significative après l'ingestion des deux petits-déjeuners. Les taux de disparition (Rd) de glucose exogène, total et endogènes suivent approximativement les taux d'apparition correspondants. Les deux repas augmentent la glycémie, l'insulinémie, et la concentration de GLP-1 (modestement) et de GIP ainsi que la dépense énergétique et l'oxydation des glucides, alors qu'ils diminuent la concentration d'acides gras libre et de ghréline ainsi que l'oxydation des lipides. La concentration de triacyglycérols n'est pas affectée. Aucune différence significative n'est observée pour ces diverses variables métaboliques et hormonales entre les deux repas. Prises dans leur ensemble ces données montrent que suite à l'ingestion d'un petit-déjeuner riche en glucides sous diverses formes, face à une augmentation importante du RaE et du RaT, les variations de la glycémie sont minimisées par l'augmentation du Rd et par une réduction importante de la PEG, sans doute liées à l'augmentation de la concentration de glucose et d'insuline.

Elles montrent aussi que valeurs moyennes de toutes les variables d'intérêt pour décrire la réponse post prandiale à un repas de glucides (débits de glucose, concentrations de métabolites et d'hormones, dépense énergétique et oxydation des substrats) sont reproductibles dans un groupe de sujets pour des repas semblables. Toutefois, les valeurs individuelles de ces variables ne sont pas très reproductibles.

Mots clés : Glycémie, index glycémique, insuline, incrétines, ghréline, traçage isotopique, calorimétrie indirecte respiratoire.

Abstract

The purpose of this Master thesis is to describe the fate of glucose administered in a meal as a mixture of starch, disaccharides and simple sugars, along with other nutrients, and to verify the reproducibility of plasma glucose turnover measured by double isotope tracing method in healthy female volunteers, following ingestion of two similar breakfasts containing 55 grams of glucose in the form of various carbohydrates. We also measured the concentrations of certain hormones, oxidation of macronutrients and energy expenditure. Data obtained show that glucose from the breakfast (RaE) appears in the blood 15 min after the meal, with no difference between values observed between the two breakfasts. After min 30th, RaE remains stable and the amount of exogenous glucose which appears in the blood is not significantly different between the two breakfasts: 26 to 28 g or 47 and 52% of the glucose available in breakfast I and II. Total glucose appearance rate (RaT) also increases after breakfast. From min 60th until the end of the observation period, RaT is stable without significant difference after ingestion of the two breakfasts. The gap between RaT and RaE is the glucose endogenous production, which is reduced by about 50 to 60% compared to values observed before the meal, without significant difference between the two breakfasts. The rate of disappearance (Rd) of exogenous, total and endogenous glucose roughly follow the corresponding rates of appearance. The two meals increase blood glucose, insulin, and the concentration of GLP-1 (modestly) and GIP, as well as energy expenditure and carbohydrate oxidation, while decreasing the concentration of free fatty acids and ghrelin, and fat oxidation. The concentration of triacylglycerols is not affected. No significant difference was observed for these metabolic and hormonal variables between the two meals. Taken together these data show that following ingestion of a breakfast rich in carbohydrates under various forms, and with a significant increase in RaE and RaT, changes in blood glucose levels are minimized by the increased Rd and by a significant reduction in the endogenous production of glucose, probably related to the increase in the glucose and insulin concentration. They also show that mean values of all variables of interest to describe the post-prandial response to the carbohydrate meal (glucose turnover, metabolites and hormones concentrations, energy expenditure and substrates

oxidation) are reproducible in a group of subjects for similar meals. However, individual values of these variables are not very consistent.

Key words: Blood glucose, glycemic index, insulin, incretins, ghrelin, isotopic tracer, indirect respiratory calorimetry.

Table des matières

Résumé et mots clés en français.....	iii
Résumé et mots clés en anglais.....	v
Liste des tableaux	x
Liste des figures	Xii
Liste des abréviations.....	xxi
Dédicace	xxiv
Remerciements	xxv
INTRODUCTION.....	1
1. Importance de l'amidon dans l'alimentation.....	2
2. Concept d'index glycémique.....	2
3. Index glycémique et débits de glucose du plasma.....	3
4. objectifs du mémoire et de la revue de littérature.....	5
Chapitre 1	
Revue de littérature : Débits de glucose du plasma après ingestion d'amidon.....	7
1. Ingestion d'amidon : estimation indirecte du RaE.....	8
1.1. Méthode du verrouillage glycémique.....	8
1.2. Production du CO ₂ à la bouche.....	11
1.3. Mesure par simple traçage.....	14
2. Ingestion d'amidon : étude par double traçage.....	16
2.1. Étude de Noah et al. (2000).....	18
2.2. Étude de Normand et al. (2001).....	18
2.3. Étude de Rabasa-Lhoret et al. (2001).....	21
2.4. Étude de Robertson et al. (2002).....	21
2.5. Étude de Korach-André et al. (2004).....	24
2.6. Études de Wachters-Hagedoorn et al. (2006 et 2007).....	24

3.	RaT, RaE, absorption intestinale du glucose et PEG.....	27
3.1.	RaE et absorption intestinale du glucose	27
3.2.	Inhibition de la PEG après ingestion d'amidon	31
3.3.	Débits de glucose et index glycémique.....	32

Chapitre 2

Étude expérimentale : Introduction et matériels et méthodes.....	35
1. Introduction.....	36
1.1. Objectifs principaux de l'étude.....	36
1.2. Objectifs secondaires de l'étude.....	37
1.3. Aspects éthiques.....	38
2. Sujets.....	38
3. Déroulement de l'étude.....	40
3.1. Rencontre initiale.....	40
3.2. Visite d'inclusion.....	42
3.3. Journées métaboliques.....	42
4. Description des petits-déjeuners.....	44
5. Dosages.....	46
6. Calculs.....	47
6.1. Débits de glucose.....	47
6.2 Remarques sur le double traçage et le modèle à un compartiment	51
6.3. Oxydation des substrats.....	52
6.4. Statistiques.....	55

Chapitre 3

Résultats.....	56
1. Débit d'apparition du glucose exogène (RaE).....	57
2. RaT, PEG et contribution du RaE au RaT.....	60
3. Glucose, insuline, acides gras libres et triacylgcérols.....	69

4. Ghréline active et incrétines.....	77
5. Oxydation des macronutriments et dépense énergétique.....	77
6. Fidélité de la mesure des débits.....	91

Chapitre 4

Discussions.....	102
1. Débit d'apparition du glucose exogène (RaE).....	103
2. RaT, PEG, glycémie et insulínémie, et contribution du RaE au RaT.....	109
2.1. RaT.....	109
2.2. Production hépatique de glucose.....	110
2.3. Débit de disparition du glucose circulant (RdT et RdE).....	113
2.4. Glycémie et insulínémie.....	114
3. Métabolisme énergétique.....	115
3.1. Dépense énergétique.....	115
3.2. Oxydations des lipides, des glucides et des protéines.....	116
3.3. Concentration d'acides gras et triglycérides.....	118
4. Réponses de la ghréline active et des incrétines.....	119
4.1. Ghréline.....	119
4.2. Incrétines.....	120
5. Reproductibilité de la méthode du double traçage isotopique.....	123
Bibliographie.....	130

Liste des tableaux

Tableau 2.1 : Critères d'inclusion et de non inclusion.....	39
Tableau 2.2 : Caractéristiques des sujets (moyenne \pm SD ou effectif).....	41
Tableau 2.3 : Composition des petits-déjeuners.....	45
Tableau 3.1 : Quantité de glucose exogène étant apparue dans la circulation périphérique pour divers intervalles de temps pendant la période postprandiale et pendant toute la période postprandiale, en g et en pourcentage de la quantité totale de glucose disponible dans les petits-déjeuners (~55 g) (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).....	59
Tableau 3.2 : Quantité de glucose total étant apparue dans la circulation périphérique pour divers intervalles de temps pendant la période postprandiale et pendant toute la période postprandiale, en g (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).....	62
Tableau 3.3 : Quantité de glucose endogène libérée dans la circulation périphérique pour divers intervalles de temps pendant la période postprandiale et pendant toute la période postprandiale, en g (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).....	65
Tableau 3.4 : Quantités de glucose total et de glucose exogène ayant disparu de la circulation périphérique pendant toute la période postprandiale, en g (moyenne \pm SD). À fin de comparaisons les quantités de glucose total et de glucose exogène ayant apparue dans la circulation périphérique pendant toute la période postprandiale sont rappelées. Aucune différence significative n'est observée entre	

les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).....68

Tableau 3.5 : Production d'urine, excrétion d'urée et oxydation des protéines pendant la période d'observation (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).....81

Tableau 3.6 : Oxydation des macronutriments, fournitures d'énergie, dépense énergétique totale et contributions respectives de l'oxydation des macronutriments à la fourniture d'énergie avant les petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).....88

Tableau 3.7 : Oxydation des macronutriments, fournitures d'énergie, dépense énergétique totale et contributions respectives de l'oxydation des macronutriments à la fourniture d'énergie après les petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).....89

Tableau 3.8 : Coefficients de corrélations entre les variables permettant de calculer des débits de glucose et les débits de glucose mesurés lors du petit-déjeuner I et II, pour chaque sujet et pour l'ensemble des sujets (Glyc. : glycémie ; D/H : rapport entre le glucose deutéré et le glucose circulant ; %exo : pourcentage de glucose exogène dans le glucose circulant ; pour les données de chaque sujet, le coefficient de corrélation est significatif s'il est supérieur à 0,532; Pour les données de l'ensemble des sujets, le coefficient de corrélation est significatif s'il est supérieur à 0,124 , $P = 0,05$; les coefficients de corrélation en caractères gras sont statistiquement significatifs).....95

Liste des figures

Figure 1.1 : Validation de la méthode d'estimation du RaE par le verrouillage hyperinsulinémique-euglycémique chez le Cochon (d'après Lang et al. (Lang et al. 1999b)). Axe vertical : Taux d'infusion de glucose ; Axe horizontal : Temps ; Traduction de la légende: Taux d'infusion de glucose moyen (\pm SEM) chez des cochons ($n = 8$) sous verrouillage euglycémique-hyperinsulinémique lors de l'infusion intraduodénale de glucose (0,9 g/kg : ligne épaisse) ou d'eau (500 mL) seulement (ligne fine). L'infusion d'eau ou de glucose commence au temps zéro.....9

Figure 1.2 : Estimation du RaE à partir de la réduction du taux d'infusion de glucose (Decrease in GINF from GINF value at steady state) et de la quantité de glucose exogène cumulative [Posthepatic appearance of newly absorbed glucose (% of load)] qui apparaît dans la circulation périphérique après ingestion de glucose (cercles ouverts), d'amidon de maïs (triangles) ou d'amidon de haricots mungo (carrés noirs) chez l'Homme par le verrouillage hyperinsulinémique-euglycémique (moyenne \pm SEM, $n = 5$). La quantité de glucose exogène cumulative qui apparaît dans la circulation périphérique est significativement plus haute (astérisques) après l'ingestion de glucose et d'amidon de maïs que d'amidon de haricots mungo (carrés noirs) D'après Lang et al.(Lang et al. 1999a).....10

Figure 1.3 : Cinétique de la production de $^{13}\text{CO}_2$ à la bouche (en haut : taux d'excrétion en % de la dose administrée) et production cumulative de $^{13}\text{CO}_2$ à la bouche (en bas : excrétion, dose cumulée en % de la dose administrée) chez sept volontaires sains après ingestion de 40 g de glucose (losanges ouverts), d'amidon de maïs digestible (losanges noirs), et d'amidon très résistant à la digestion (Hylon VII : carrés ouverts ; Novelose : triangles noirs). D'après Vonk (Vonk et al. 2000).....12

Figure 1.4 : Cinétique de la production de $^{13}\text{CO}_2$ à la bouche après ingestion d'amidon très digestible chez des sujets sains (carrés ouverts) et des diabétiques de type 2 (carrés noirs) (en haut : Production de $^{13}\text{CO}_2$ à la bouche en fonction du temps après l'ingestion de l'amidon) et recouvrement total du ^{13}C après 360 min, en % de la dose administrée (en bas). Les différences entre les groupes ne sont pas significatives. D'après Seal et al. (Seal et al. 2003).....13

Figure 1.5 : De haut en bas, glycémie et débits d'apparition et de disparition du glucose plasmatique total en fonction du temps (en min), en abscisse, après ingestion de 50 g de glucose non marqué sous forme de glucides à IG haut (cercles ouverts, histogrammes blancs) et bas. D'après Schenk et al. (Schenk et al. 2003).....15

Figure 1.6 : Débit d'apparition et de disparition du glucose plasmatique (glucose Ra et glucose Rd, respectivement) et glycémie en réponse à 120 min d'exercice en situation contrôle (CON) et après ingestion de glucides à IG haut (HGI) et bas (LGI). D'après Febbraio et al. (Febbraio et al. 2000).....17

Figure 1.7 : Débit de glucose plasmatique exogène et endogène (triangles avec sommet en haut et en bas, respectivement) après ingestion d'amidon de maïs natif (en haut) ou gélatinisé (en bas), le premier étant moins rapidement digestible que le second chez le Cochon. Le tableau à droite montre les quantités de glucides ingérées (Ingested [^{13}C]glucose equivalent, g), les quantités de glucose qui sont apparues dans la circulation périphérique (Systemic appearance of exogenous [^{13}C]glucose, g), les quantités de glucose retenues dans le lit splanchnique (Exogenous [^{13}C]glucose retained in the splanchnic bed, g) et l'inhibition de la production hépatique de glucose (Suppression of basal hepatic glucose production, %) après ingestion d'amidon natif ou gélatinisé (Native Starch et Pregelatinized Starch). D'après Noah et al. (Noah et al. 2000).....19

Figure 1.8 : Débit de glucose plasmatique total (RaT) et exogène (RaE), et production endogène de glucose (EGP) après ingestion de pâtes alimentaires intrinsèquement enrichies en ^{13}C (75 g de glucose) sans ajout de lipides (cercles et LF), et avec ajout de 15 g ou de 40 g de lipides (losanges et carrés, et MF et HF, respectivement). Le tableau à droite montre la moyenne et l'écart type de la moyenne (Mean et SE) des débits cumulatifs de glucose total (apparition et disparition : Total glucose appearance et Total glucose disappearance) et de glucose exogène (apparition et disparition : Exogenous glucose appearance et Exogenous glucose disappearance), et la production cumulative de glucose endogène (Endogenous glucose production) après les trois repas (Test meal). D'après Normand et al. (Normand et al. 2001).....20

Figure 1.9 : Absorption du glucose exogène (Exogenous glucose absorption) et inhibition de la production endogène de glucose après ingestion de 75 g d'amidon intrinsèquement

enrichi en ^{13}C chez des sujets diabétiques de type 1 bien contrôlés avec et sans ajout d'acarbose. D'après Rabasa-Lhoret et al. (Rabasa-Lhoret et al. 2001).....22

Figure 1.10 : Débit d'apparition du glucose exogène (glucose appearance) et production endogène de glucose (Endogenous glucose) après ingestion de 18 g de petits pois intrinsèquement marqués au ^{13}C chez des sujets masculins et féminins (cercles noirs et cercles ouverts, respectivement). D'après Robertson et al. (Robertson et al. 2002).....23

Figure 1.11 : Débit d'apparition du glucose total (Ra) et du glucose exogène (Raexo), et production hépatique de glucose (HGP) après ingestion de riz blanc (Polished) et de riz étuvé (Parboiled). D'après Korach-André et al. (Korach-Andre et al. 2004).....25

Figure 1.12 : Réponse de la glycémie (plasma glucose) et de l'insulinémie (plasma insulin) et débit d'apparition du glucose exogène après ingestion de 55 g de glucose, 53,5 g d'amidon de maïs non cuit (UCCS) et de 50,4 g de pâtes de maïs (CP). D'après Wachters-Hagedoorn et al. (Wachters-Hagedoorn et al. 2006).....26

Figure 1.13 : Débit d'apparition du glucose exogène (haut), et quantités cumulatives de glucose exogène étant apparues dans la circulation [cum RaE (%dose)] (milieu et bas), et quantité de $^{13}\text{CO}_2$ apparue à la bouche [cum $^{13}\text{CO}_2$ (%dose)] (bas) après ingestion de 50,3 g de pâtes de maïs en situation contrôle (carrés et histogrammes blancs) et avec ajout d'acarbose (croix et histogrammes noirs). D'après Wachters-Hagedoorn et al. (Wachters-Hagedoorn et al. 2007).....28

Figure 2.1 : Comparaison des valeurs de RaE et la PEG calculées par la méthode de triple traçage isotopique et par la méthode de double traçage isotopique en utilisant un modèle à un (A) ou deux compartiments (B): tiré de Basu et al. (Basu et al. 2003). Meal rate of Appearance: RaE; Endogenous Glucose Production: PEG; Time: temps.....53

Figure 2.2 : Comparaison du RaE (Ra meal) et de la PEG (EGP) calculées par la méthode de triple traçage isotopique et par la méthode de double (dual) traçage

isotopique en utilisant un modèle à un ou deux compartiments (compartiment): tiré de Toffolo et al. (Toffolo et al. 2006).....54

Figure 3.1 : Taux d'apparition du glucose exogène (RaE) dans la circulation après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). La signification statistique de l'augmentation ne peut être testée car à 0 min RaE = 0 ± 0 mg.kg⁻¹.min⁻¹. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, P < 0,05).....58

Figure 3.2 : Taux d'apparition du glucose plasmatique (RaT) dans la circulation périphérique avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs sous la barre horizontale sont significativement plus grandes que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, P < 0,05).....61

Figure 3.3 : Production endogène de glucose (PEG) (moyenne \pm SD). Les valeurs sous la barre horizontale sont significativement plus petites que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, P < 0,05).....63

Figure 3.4 : Taux de disparition du glucose plasmatique total (RdT) avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs sous la barre horizontale sont significativement plus grandes que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, P < 0,05).....66

Figure 3.5 : Taux de disparition du glucose exogène de la circulation périphérique après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). La signification statistique de l'augmentation ne peut être testée car à 0 min RdE = 0 ± 0 mg.kg⁻¹.min⁻¹. Aucune

différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales au cours de la période d'observation sauf à 30 min : indiqué par l'astérisque (Analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).....67

Figure 3.6 : Pourcentage du glucose plasmatique provenant des glucides exogènes après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). La signification statistique de l'augmentation ne peut être testée car à 0 min le pourcentage de glucose exogène dans le glucose circulant est 0 ± 0 %. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).....70

Figure 3.7 : Pourcentage de glucose plasmatique provenant du D₂-glucose perfusé avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessus de la barre horizontale sont significativement plus petites que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).....71

Figure 3.8 : Glycémie avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessous de la barre horizontale sont significativement plus grandes que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).....72

Figure 3.9 : Insulinémie avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessus de la barre horizontale sont significativement plus grandes que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (Analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).....74

Figure 3.10 : Concentration plasmatique d'acides gras libres (AGL) avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessous de la barre horizontale sont significativement plus petites que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (Analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).....75

Figure 3.11 : Concentration plasmatique de triglycérides avant et suivant l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées a) dans la période postprandiale et à 0 min ; b) dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).....76

Figure 3.12 : Concentration plasmatique de ghréline active avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessus de la barre horizontale sont significativement plus petites que les valeurs observées à 0 min pour le petit-déjeuner I seulement. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).....78

Figure 3.13 : Concentration plasmatique de GLP-1 avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées a) dans la période postprandiale et à 0 min ; b) dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).....79

Figure 3.14 : Concentration plasmatique de GIP avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessous de la barre horizontale sont significativement plus grandes que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).....80

Figure 3.15 : Consommation d'oxygène avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min; moyenne \pm écart-type).....82

Figure 3.16 : Production de dioxyde de carbone avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min ; moyenne \pm écart-type).....83

Figure 3.17 : Quotient respiratoire non-protéique avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min ; moyenne \pm écart-type).....84

Figure 3.18 : Taux d'oxydation du glucose avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min ; moyenne \pm écart-type).....85

Figure 3.19 : Taux d'oxydation des lipides avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min ; moyenne \pm écart-type).....86

Figure 3.20 : Dépense énergétique avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min ; moyenne \pm écart-type).....87

Figure 3.21 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de la glycémie mesurées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité ; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,06 x - 0,36$; $r = 0,610$, $P < 0,05$).....92

Figure 3.22 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles du rapport D₂-glucose sur glucose (D/H) mesurées lors des petits-

déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité ; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 0,97 x + 0,05$; $r = 0,756$, $P < 0,05$).....93

Figure 3.23 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles du pourcentage du glucose circulant provenant du glucose exogène (% exo) mesurées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 0,93 x - 0,68$; $r = 0,849$, $P < 0,05$).....94

Figure 3.24 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de RaT calculées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,18 x - 0,49$; $r = 0,849$, $P < 0,05$).....96

Figure 3.25 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de RaE calculées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,32 x - 0,68$; $r = 0,427$, $P < 0,05$).....97

Figure 3.26 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de la PEG calculées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,09 x - 0,02$; $r = 0,623$, $P < 0,05$).....98

Figure 3.27 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de RdT calculées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,32 x - 0,87$; $r = 0,478$, $P < 0,05$).....99

Figure 3.28 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de RdE calculées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,32 x - 0,68$; $r = 0,478$, $P < 0,05$).....100

Figure 4.1 : Relation entre la quantité de glucose ingérée sous forme d'amidon, en g/kg, et le débit d'absorption du glucose exogène (RaE, $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), selon les données de la littérature (cercles noirs et ouverts) (Korach-Andre et al. 2004; Lang et al. 1999a; Lang et al. 1999b; Noah et al. 2000; Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002; Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006) et dans l'étude rapportée ici (carrés). Les cercles ouverts sont les données de Lang et al. (Lang et al. 1999a; Lang et al. 1999b) obtenues avec un clamp hyperinsulinémique-euglycémique chez le Cochon et l'Homme. Les données d'ingestion et de RaE les plus élevées sont celles de Noah et al. (Noah et al. 2000) chez le Cochon et de Korach-André (Korach-Andre et al. 2004) chez l'Homme.....105

Figure 4.2 : Relation entre la quantité de glucose ingérée sous forme d'amidon, en g/kg, et le débit d'absorption du glucose exogène (RaE, $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), selon les données de la littérature (cercles noirs et ouverts) (Lang et al. 1999a; Lang et al. 1999b; Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002; Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006) et dans l'étude rapportée ici (carrés) (extrait de la figure précédente : figure 4.1).....107

Figure 4.3 : Relation entre la concentration de GIP et le RaE après l'ingestion du petit-déjeuner I (cercles noirs) et II (cercles ouverts); la courbe de régression non linéaire (décroissance exponentielle) et le coefficient de corrélation associé ont été calculés pour l'ensemble des données.....122

Figure 4.4 : Relation entre l'augmentation de la glycémie au pic de la réponse en période postprandiale (Delta glycémie : glycémie pic – glycémie avant le petit-déjeuner) observée après les petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité, la ligne en trait plein est la droite de régression intraclasse.....128

Figure 4.5 : Relation entre le délai entre la fin du repas et la glycémie au pic de la réponse période postprandiale (Delta glycémie : glycémie pic – glycémie avant le petit-déjeuner) observé après les petits-déjeuners I et II ($r = -0,021$, non significativement différent de zéro, $P > 0,05$).....129

Liste des abréviations

- γ -GT : Gamma-glutamyltransferase
 μ U/mL : Microunité par millilitre
AGL : Acide gras libre
AST : Aspartate aminotransferase
ALT : Alanine aminotransferase
AUC : Aire sous la courbe
bpm : Battements par minute
 C_3 : Carbone en position 3
 C_4 : Carbone en position 4
 ^{12}C : Carbone 12
 ^{13}C : Carbone 13
 ^{14}C : Carbone 14
 $^{13}C/^{12}C$: Rapport en le carbone 13 et le carbone 12
 ^{13}C -glucose : Glucose marqué au carbone 13
 ^{14}C -glucose : Glucose marqué au carbone 14
cal/min : Calorie par minute
CHU : Centre hospitalier universitaire
cm : Centimètre
 CO_2 : Gaz carbonique
 $^{13}CO_2$: Gaz carbonique marqué au carbone 13
d : Jour
 D_2 : Deutérium
 D_2 -glucose: Glucose deutéré
D/H : Rapport entre le glucose deutéré et le glucose circulant
EDP : Énergie à diffusion progressive
EGP : Production endogène de glucose
exo : Exogène
g : Gramme
GIP : Glucose-dependant insulintropic polypeptide
GLP-1 : Glucagon-like peptide-1
GLP-2 : Glucagon-like peptide-2

Glyc : Glycémie
g/kg : Gramme par kilogramme
g/min : Gramme par minute
h : Heure
HDL : Lipoprotéine de haute densité
HGP : Production hépatique de glucose
6,6-²H₂ : Glucose marqué au deutérium en 2 positions sur le carbone 6
IG : Index glycémique
kcal : Kilocalorie
kcal/d : Kilocalorie par jour
kcal/min : Kilocalorie par minute
kg : Kilogramme
kg/m² : Kilogramme par mètre carré
L/kg : Litre par kilogramme
LDL : Lipoprotéine de basse densité
LOCF : Last observation carried forward (Dernière observation transportée à la suivante)
m/z : Rapport entre la masse d'une molécule et sa charge
mg : Milligramme
mg.kg⁻¹.min⁻¹ : Milligramme par kilogramme par minute
mg.L⁻¹ : Milligramme par litre
mg.L⁻¹.min⁻¹ : Milligramme par litre par minute
mg/min : Milligramme par minute
min : Minute
mL : Millilitre
mL/min : Millilitre par minute
mmHg : Millimètre de mercure
mmol/L : Millimole par litre
mmol.L⁻¹ : Millimole par litre
n : Nombre
O₂ : Oxygène
PDB : Standard Pee Dee Belemnite de Chicago dont la composition isotopique équivaut à 1,1237% ¹³C/¹²C

PEG : Production endogène de glucose

pg/mL : Picogramme par millilitre

pmol/L : Picomole par litre

QR : Quotient respiratoire

QRNP : Quotient respiratoire non-protéique

RaE : Débit d'apparition du glucose exogène

RaT : Débit d'apparition du glucose total

RdE : Débit de disparition du glucose exogène

RdT : Débit de disparition glucose total

RER : Quotient d'échanges gazeux respiratoire

SAG : Glucose lentement disponible

SD : Déviation standard

SEM : Écart type de la moyenne

T : Temps

TG : Triacylgcérol

U/L : Unité par litre

$\dot{V} \text{ CO}_2$: Volume de gaz carbonique

$\dot{V} \text{ CO}_2 / \dot{V} \text{ O}_2$: Rapport entre le volume de gaz carbonique et le volume d'oxygène

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité

$\dot{V} \text{ O}_2$: Volume d'oxygène

VO₂max : Consommation maximale d'oxygène.

À tous ceux et celles qui ont su m'inspirer
les efforts, la persévérance et la réussite.

« *Patience et longueur de temps font plus que force ni que rage* »
(Jean De Lafontaine)

Merci à toi, François, de tout ce temps et cette compréhension qui m'ont permis d'acquérir ces connaissances si précieuses et complémentaires à ma formation initiale. Merci pour cette grande ouverture. Je me considère maintenant comme une professionnelle mieux outillée.

Merci au Département de kinésiologie de m'avoir transmis sa science et sa passion.

Merci à ma famille et mes amis pour leur soutien et leurs encouragements. Remerciements particuliers à ma sœur, Emmanuelle pour ses encouragements et conseils qui ont servi mon efficacité.

Finalement, merci à Guillaume et notre enfant qui viendra, de me rappeler l'importance d'achever nos rêves.

Eloïse

Introduction
Position des problèmes
et objectifs du mémoire

1. Importance de l'amidon dans l'alimentation

Selon les recommandations de l' « Institute of Medicine » les glucides alimentaires devraient apporter quotidiennement environ 45 à 65 % de l'énergie (Anonyme 2005). Les données de Statistique Canada montrent que la population canadienne atteint ces recommandations (Garriguet 2006). En effet, même s'il existe de grandes différences d'une catégorie de population à l'autre, en moyenne, l'ingestion de glucides apporte environ 49,1 % de l'énergie totale consommée quotidiennement (Garriguet 2006). Par ailleurs, il est recommandé que la plus grande partie des glucides alimentaires soient ingérés sous forme de glucides complexes, principalement de l'amidon, plutôt que sous forme de disaccharides ou de sucres simples (Anonyme 2005). Les données de Statistique Canada de 2006 montrent que dans la population canadienne, environ 58% des glucides sont effectivement ingérés sous forme de glucides complexes (Garriguet 2006). Comme la quantité d'énergie ingérée est en moyenne de 2137 kcal/d (Garriguet 2006) et que le facteur d'Atwater des glucides est de 4 kcal/g, ceci signifie que chaque canadien ingère quotidiennement environ 135 g d'amidon.

2. Concept d'index glycémique

Compte tenu de l'importance de l'amidon dans l'alimentation, il est surprenant que l'on dispose de très peu de données expérimentales sur la vitesse d'absorption du glucose apporté par l'amidon et sur les modifications des débits de glucose plasmatique suite à l'ingestion d'amidon. Les principaux efforts en ce domaine ont été accomplis en développant et en utilisant le concept d'index glycémique (IG) qui permet de classer les aliments riches en glucides en fonction de la réponse glycémique qu'ils induisent (Jenkins et al. 1981). L'hypothèse sous-jacente à ce concept et à son utilisation (qu'elle soit explicite ou non) est que plus la digestion des glucides apportés par l'aliment est lente, plus la vitesse d'absorption du glucose est faible, plus l'augmentation de la glycémie est faible et plus l'IG du produit est donc faible (Bornet et al. 1987; Liljeberg et al. 1996). Cet indice a été utilisé pour montrer, par exemple que la consommation de portions iso-glucidiques d'aliments riches en glucides produit des réponses glycémiques

différentes (Jenkins et al. 1981). Ces variations dépendent de la composition de l'aliment (quantité et qualité des glucides, lipides et protéines) et des procédés technologiques qui lui ont été appliqués. En effet, les traitements technologiques peuvent modifier la forme des amidons (taille des particules, degré d'hydratation, degré de gélatinisation par exemple). Toutefois, le concept d'IG reste controversé, en particulier lorsqu'il est appliqué à un repas complet. Récemment, une étude de Flint et al. (Flint et al. 2004), par exemple, a montré que l'IG est plus fortement corrélé à la quantité de lipides et de protéines qu'au contenu glucidique du repas. En revanche, d'autres auteurs ont montré que l'IG d'un repas est essentiellement déterminé par les aliments riches en glucides qui le composent (Wolever and Bolognesi 1996) et que l'IG peut être calculé à partir des IG de chaque aliment du repas (Chew et al. 1988; Collier et al. 1986; Wolever and Jenkins 1986).

3. Index glycémique et débits de glucose du plasma

Quel que soit l'intérêt pratique de l'IG en nutrition (Barclay et al. 2008; Livesey et al. 2008a, b; Mitchell 2008; Monro and Shaw 2008; Riccardi et al. 2008), qui fait lui-même l'objet de débats qui sortent du cadre de cette revue de littérature, on ne peut pas l'assimiler simplement au taux d'absorption du glucose apporté par l'aliment ou le repas étudié, puisque la glycémie dépend non seulement du taux d'apparition du glucose dans la circulation périphérique (i.e., post-hépatique) mais aussi de son taux de disparition et de la réduction éventuelle de la libération de glucose par le foie. Pour évaluer en même temps ces trois variables et donc comprendre comment la glycémie est déterminée, il faut procéder à des mesures plus difficiles des débits de glucose plasmatique en utilisant des méthodes de traçage. La méthode par simple traçage ne mesure que le débit d'apparition et de disparition du glucose total (RaT et RdT) et ne permet pas d'apprécier les valeurs du débit d'apparition et de disparition du glucose exogène (RaE et RdE), ni la réduction éventuelle de la production endogène de glucose (PEG, pour production endogène de glucose qui comprend principalement la production par le foie, le principal organe où est stocké du glycogène disponible pour maintenir la glycémie en raison de la présence de glucose, 6-phosphatase, mais aussi la production éventuelle par le rein). Pour mesurer simultanément ces cinq variables il faut utiliser une méthode de double traçage qui permet de suivre les débits 1) du

glucose circulant total par l'infusion de glucose marqué par un isotope stable ou radioactif de l'hydrogène (deutérium et tritium) en deux position sur le carbone 6 (afin d'éviter les problèmes de recyclage du traceur), et 2) du glucose d'origine exogène par l'ingestion de glucides exogènes marqués avec un isotope stable ou radioactif du carbone (^{13}C et ^{14}C) (Livesey et al. 1998a). La PEG est mesurée par différence entre le RaT et le RaE. Cette méthode a été largement utilisée pour décrire les variations des débits de glucose après ingestion de glucose seulement (Livesey et al. 1998a) mais n'a été que peu employée pour décrire la réponse de ces débits après ingestion d'amidon. Ceci tient principalement au fait que le glucose marqué de façon uniforme au ^{13}C , qui est obtenu facilement par synthèse à partir de CO_2 enrichi en ^{13}C est disponible et peu coûteux. Par contre, l'enrichissement uniforme en ^{13}C de l'amidon d'un aliment est beaucoup plus complexe. Il n'est pas possible, pratiquement, de synthétiser un amidon enrichi en ^{13}C qui soit strictement identique à celui apporté par l'aliment car sa composition en amylose et amylopectine est difficile à établir de façon précise. De plus, la longueur des chaînes de l'amylose et de l'amylopectine est aussi difficile à établir de façon précise. Finalement ces deux formes d'amidon se trouvent associées à d'autres composants de l'aliment qui peuvent affecter l'accès des enzymes digestifs et donc la digestibilité de l'amylose et de l'amylopectine. La seule façon d'obtenir de l'amidon uniformément marqué en ^{13}C est de faire pousser la plante amylacée dans une atmosphère confinée artificiellement enrichie en ^{13}C . Ce procédé est très coûteux et techniquement difficile, et seules quelques tentatives ont été faites (Folch et al. 2005; Korach-Andre et al. 2004; Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002). Une autre solution consiste à utiliser de l'amidon de maïs, une plante amylacée qui possède un cycle photosynthétique en C_4 . Ce cycle, contrairement au cycle photosynthétique le plus répandu, le cycle de Calvin, ou cycle photosynthétique en C_3 , appauvrit moins en ^{13}C la plante qui le possède, par rapport à la source de carbone utilisée dans la photosynthèse, à savoir le CO_2 atmosphérique pour les plantes terrestres (Lefebvre 1985). Le résultat final est que l'amidon de maïs est légèrement plus riche en ^{13}C que ne l'est l'amidon des plantes en C_3 comme le blé, la pomme de terre ou le riz. La composition isotopique, c'est-à-dire le rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, s'exprime de façon commode en enrichissement ou appauvrissement pour 1000 atomes de

carbone, par rapport à un standard dont le $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ est connu. La relation entre le rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ (en fraction ou en pourcentage) et l'enrichissement ou l'appauvrissement en delta pour mille s'exprime par l'équation de Craig (Craig 1953) en utilisant généralement comme standard le standard PDB du National Bureau of Standard, dont le rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ est de 1,1237 % :

$$\delta \text{ o/oo } ^{13}\text{C PDB} = [(^{13}\text{C}/^{12}\text{C} \text{ échantillon} / 1,1237) - 1] \times 1000$$

Typiquement, par rapport à une composition isotopique ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) de -7 o/oo $\delta ^{13}\text{C}$ PDB pour le CO_2 atmosphérique, les composés organiques d'une plante ayant le cycle photosynthétique en C_3 ont une composition isotopique de -23 à -25 δ o/oo ^{13}C PDB alors que celle des composés organiques d'une plante ayant le cycle photosynthétique en C_4 ont une composition isotopique de -10 à -12 δ o/oo ^{13}C PDB. Comme les plantes ayant un cycle photosynthétique en C_3 sont les plus abondantes dans l'alimentation (pomme de terre, blé, riz, etc. (Lefebvre 1985)) elles contribuent plus à l'apport de carbone dans la chaîne alimentaire, si bien que la composition isotopique moyenne des composés organiques des sujets humains est d'environ -22 o/oo δ o/oo ^{13}C PDB. Il est donc possible de tracer le flux de glucose circulant avec du glucose fourni par de l'amidon de maïs ou par la canne à sucre, deux plantes ayant le cycle photosynthétique en C_4 . Toutefois, le signal au dessus du bruit de fond qui est obtenu n'est pas très fort. De plus il n'est possible que d'étudier l'amidon de maïs qui n'a pas la même composition que les amidons des autres plantes amyloacées et donc pas nécessairement le même métabolisme.

4. Objectifs du mémoire et de la revue de littérature

Le but général de ce mémoire est de contribuer à décrire les débits de glucose du plasma après l'ingestion d'un repas d'amidon en utilisant la technique de double traçage isotopique. Il se compose d'une revue de la littérature et d'un rapport d'une étude expérimentale. Le but de la revue de la littérature est de résumer les études qui ont décrit les débits de glucose plasmatique à la suite de l'ingestion d'amidon, principalement en utilisant la méthode de double traçage isotopique. Il existe de nombreuses données obtenues en utilisant cette technique suite à l'ingestion de glucose seul à des doses voisines de celles utilisées lors d'un test de tolérance au glucose. Cette question a été revue en détails par Livesey et

al. (Livesey et al. 1998a) et elle ne sera pas abordée ici, pour cette raison et aussi parce que l'ingestion de glucose pur à de telles doses, qui est un outil très utile pour évaluer en clinique la tolérance au glucose, est une situation tout à fait artificielle qui ne se rencontre jamais dans la vie normale. Le centre d'intérêt de ce mémoire est plutôt le devenir du glucose administré sous forme d'amidon ou d'un mélange d'amidon, de disaccharides et de sucres simples, de préférence avec d'autres nutriments, et de préférence sous la forme d'un repas réel. Un nombre limité d'études par double traçage est disponible sur cette question pour les raisons évoquées ci-dessus. Par contre, il existe d'autres méthodes pour estimer ou tenter d'estimer les débits de glucose suite à l'ingestion d'amidon, à savoir la méthode du verrouillage hyperinsulinémique-euglycémique (Lang et al. 1999a; Lang et al. 1999b), la technique du simple marquage isotopique (Schenk et al. 2003) et la technique de la production de CO₂ marqué à la bouche après ingestion d'amidon marqué au ¹³C (Ells et al. 2005; Seal et al. 2003; Vonk et al. 2000). Ces études, qui ont leurs limites par rapport à la méthode de double traçage isotopique seront aussi rapportées et discutées. Par ailleurs, la méthode du double traçage isotopique a été critiquée et une méthode de triple traçage a été suggérée et utilisée dans quelques études (Basu et al. 2006; Basu et al. 2007a; Basu et al. 2003; Basu et al. 2007b; Bock et al. 2006; Bock et al. 2008; Chierici et al. 2006; Dalla Man et al. 2006; Hovorka et al. 2007; Vella et al. 2007; Vicini et al. 1999). Les données obtenues par cette méthode sont malheureusement limitées pour le moment à l'ingestion de glucose pur.

Comme cela a été mentionné les études décrivant les débits de glucose du plasma sont en nombre limité. De plus, elles ont été conduites sur des sujets différents (animaux, hommes, femmes, sujets sains ou diabétiques), avec des amidons différents (riz, pâtes, pois, maïs) avec ou sans ingestion d'acarbose qui inhibe les disaccharidases et retarde l'absorption du glucose provenant des oligo- et des polysaccharides (voir Chapitre 1 : Revue de littérature). Il était donc difficile d'en faire une comparaison systématique telle que l'avait faite par exemple Livesey et al. (Livesey et al. 1998a) pour le glucose. Le parti a donc été pris de les présenter de façon détaillée en ordre chronologique avant de tenter d'en faire une synthèse purement qualitative.

Chapitre 1
Revue de littérature :
Débits de glucose du plasma
après ingestion d'amidon

1. INGESTION D'AMIDON : ESTIMATIONS INDIRECTES DE RaE

1.1. Méthode du verrouillage glycémique

Lang et al. (Lang et al. 1999b) ont développé et validé chez le Cochon éveillé une technique de mesure du débit d'apparition du glucose dans le sang périphérique (RaE, pour rate of appearance of exogenous glucose) sous clamp hyperinsulinémique-euglycémique, sans administration de somatostatine (Figure 1.1). La PEG étant totalement inhibée par les concentrations élevées d'insuline, le RaE est égal à la diminution du taux d'infusion de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie stable. Lang et al. (Lang et al. 1999b) ont montré, chez le Cochon, que l'hyperglycémie ne modifiait pas l'absorption de glucose administré directement dans le duodénum et que la réduction du taux d'infusion, qui correspond au RaE, était plus basse après un repas mixte contenant 140 g de glucides sous forme d'amidon de maïs, qui est rapidement digestible, plutôt que sous forme d'amidon dérivé de haricots mungo, qui est moins rapidement digestible. En 120 min d'observation suite au repas, la quantité de glucose apparue dans la circulation périphérique était de 36 et 13 g avec l'amidon de maïs et de haricots mungo, respectivement, soit 26 et 9 % de la dose administrée. Ce pourcentage est beaucoup plus bas que lorsque 0,9 g/kg de glucose (~52 g) ont été administrés directement dans le duodénum (63 %).

Lang et al. (Lang et al. 1999a) ont ensuite utilisé cette technique pour comparer le RaE suite à l'ingestion d'environ 1 g/kg de glucose sous forme de glucose, d'amidon de maïs ou d'amidon de haricots mungo chez l'Homme (Figure 1.2). Le pic de RaE, observé entre la 30^{ème} et la 60^{ème} min après le repas, était semblable avec le glucose et l'amidon de maïs (~7 mg.kg⁻¹.min⁻¹) et seulement un peu plus bas avec l'amidon de haricots mungo (~6 mg.kg⁻¹.min⁻¹). Par contre la quantité totale de glucose apparue dans la circulation périphérique en 4,5 h était beaucoup plus basse suite à l'ingestion d'amidon de haricots mungo (~25 g) qui est moins rapidement digestible, que suite à l'ingestion de glucose ou d'amidon de maïs (~52-57 g), qui est plus rapidement digestible. L'apparition du glucose

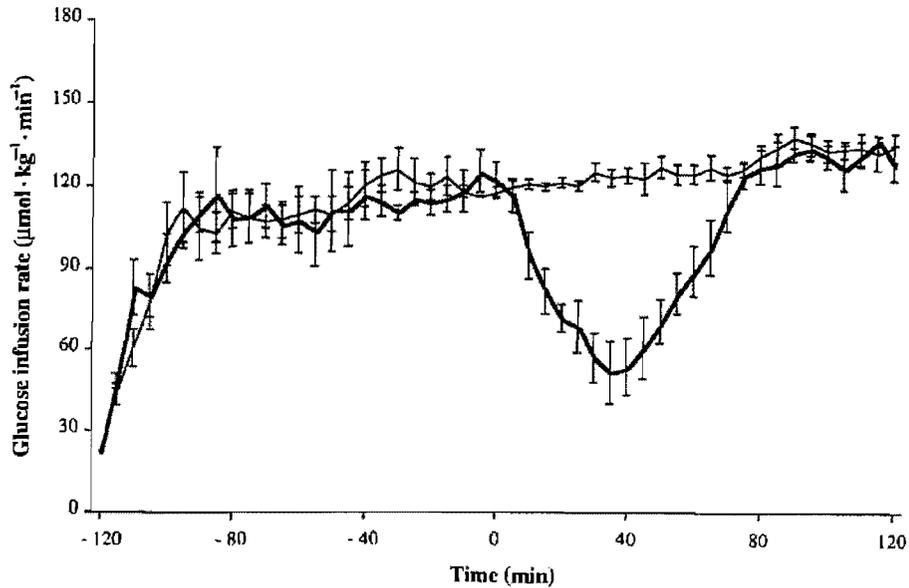


FIGURE 2. Mean (\pm SEM) rates of glucose infusion in pigs ($n = 8$) submitted to euglycemic hyperinsulinemic clamp conditions plus duodenal glucose infusion (0.9 g/kg; thick black line) or an infusion of water (500 mL) alone (thin black line). The glucose and water infusions began at time 0. The steady state rate of glucose infusion was similar after both the duodenal glucose and water infusions.

Figure 1.1 : Validation de la méthode d'estimation du RaE par le verrouillage hyperinsulinémique-euglycémique chez le Cochon (d'après Lang et al. (Lang et al. 1999b)). Axe vertical : Taux d'infusion de glucose ; Axe horizontal : Temps ; Traduction de la légende: Taux d'infusion de glucose moyen (\pm SEM) chez des cochons ($n = 8$) sous verrouillage euglycémique-hyperinsulinémique lors de l'infusion intraduodénale de glucose (0,9 g/kg : ligne épaisse) ou d'eau (500 mL) seulement (ligne fine). L'infusion d'eau ou de glucose commence au temps zéro.

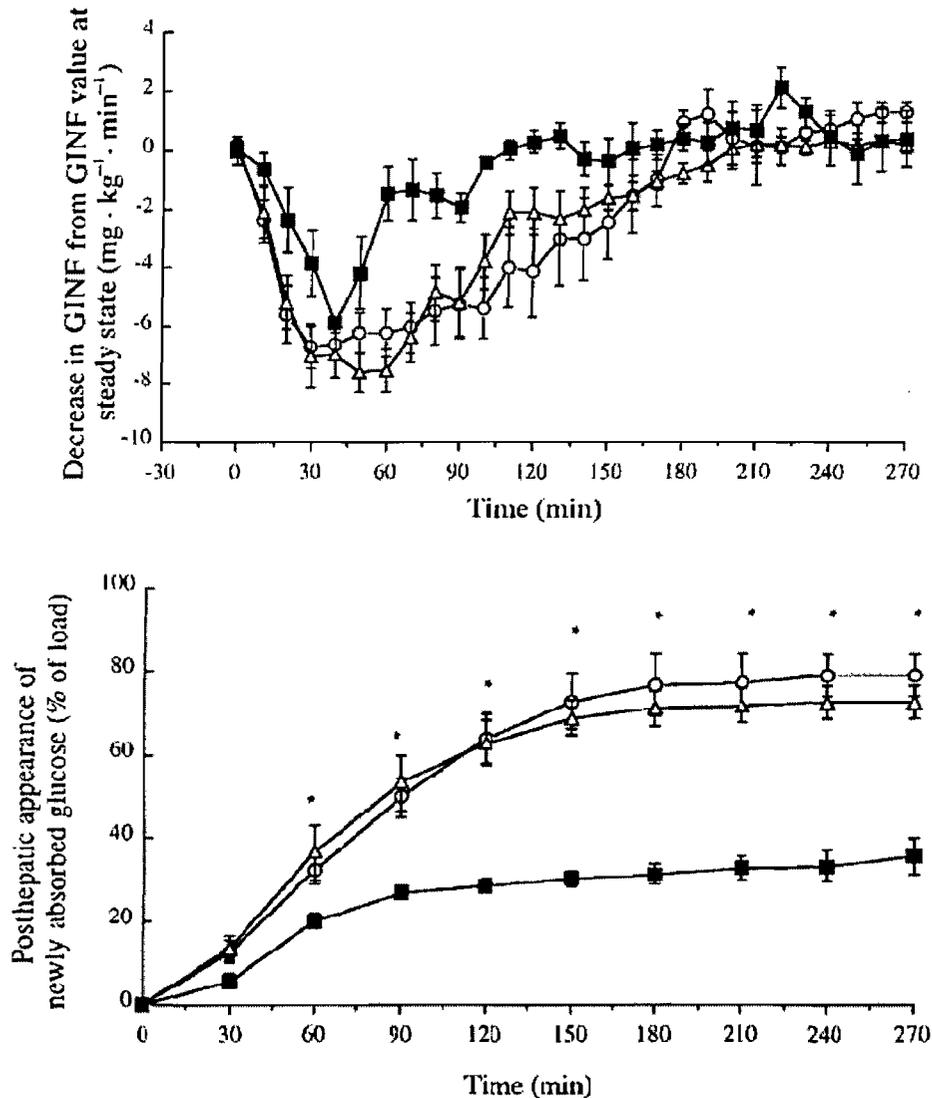


Figure 1.2 : Estimation du RaE à partir de la réduction du taux d'infusion de glucose (Decrease in GINF from GINF value at steady state) et de la quantité de glucose exogène cumulative [Posthepatic appearance of newly absorbed glucose (% of load)] qui apparaît dans la circulation périphérique après ingestion de glucose (cercles ouverts), d'amidon de maïs (triangles) ou d'amidon de haricots mungo (carrés noirs) chez l'Homme par le verrouillage hyperinsulinémique-euglycémique (moyenne \pm SEM, n = 5). La quantité de glucose exogène cumulative qui apparaît dans la circulation périphérique est significativement plus haute (astérisques) après l'ingestion de glucose et d'amidon de maïs que d'amidon de haricots mungo (carrés noirs) D'après Lang et al.(Lang et al. 1999a).

exogène dans la circulation périphérique était complète après environ 180 min avec le glucose et l'amidon de maïs, alors qu'elle n'était pas terminée à la fin de la période d'observation (270 min) avec l'amidon de haricots mungo.

Cette méthode est intéressante car elle évite l'utilisation de traceurs, par contre, comme la glycémie est clampée, elle ne permet pas de comparaison directe entre la valeur du RaE estimée et la réponse de la glycémie. Elle ne permet pas, non plus, de mesurer les variations de la PEG, qui est totalement inhibée en raison de l'hyperinsulinémie.

1.2. Production de CO₂ à la bouche

Pour tenter d'estimer le taux d'absorption du glucose provenant de divers glucides plus ou moins rapidement digestibles, Vonk et al. (Vonk et al. 2000) ont utilisé une technique de traçage isotopique simple dans laquelle les glucides ingérés sont marqués au ¹³C et la concentration de ¹³C-glucose dans le plasma ainsi que l'excrétion de ¹³CO₂ marqué à la bouche sont mesurées (Figure 1.3). Cette approche présente de sérieuses limitations pour les raisons suivantes. En premier lieu, la PEG n'étant pas mesurée, il n'est pas possible d'estimer le RaE à partir de la concentration de ¹³C-glucose dans le plasma qui ne fournit pas plus d'information que la réponse de la glycémie elle-même. En second lieu, il n'est pas certain que les devenir oxydatif vs non-oxydatif des glucides de digestibilité différente soient semblables et il n'est donc pas du tout certain que la dose de ¹³CO₂ recouvrée cumulée soit un bon indice de leur absorption. En troisième lieu, la perte de ¹³C à partir du ¹³C-glucose dans la voie de synthèse indirecte du glycogène conduit à une surestimation de l'oxydation des glucides exogènes (Folch et al. 2005). Cette erreur peut varier selon la proportion de glucose convertie en glycogène par la voie indirecte, qui peut être différente selon la digestibilité des glucides. Une approche semblable a été utilisée récemment par Ells et al. (Ells et al. 2005) et Seal et al. (Seal et al. 2003) (Figure 1.4) mais on ne commentera pas plus avant les données obtenues par cette méthode qui ne fournit pas de données quantitatives sur le RaE et dont on n'est pas certain que les données qualitatives signifient la même chose et puisse donc être comparées d'un

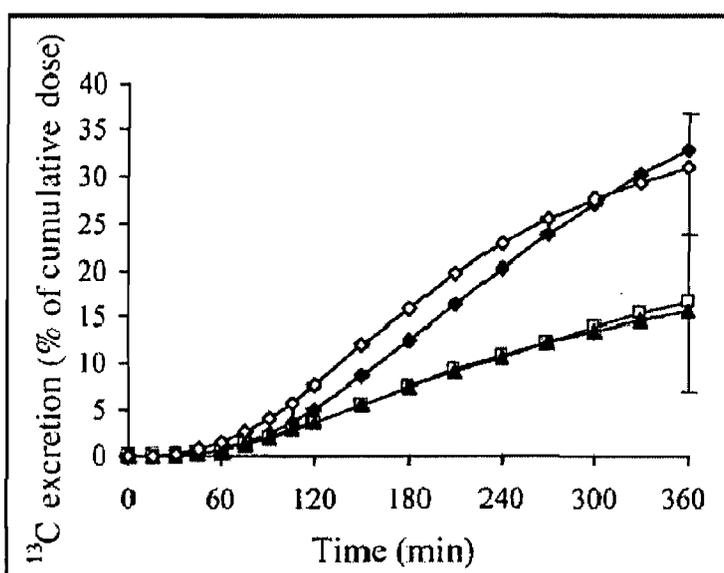
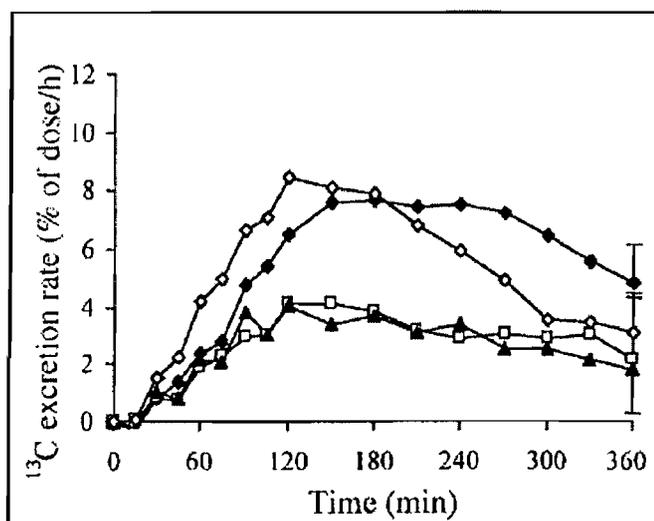
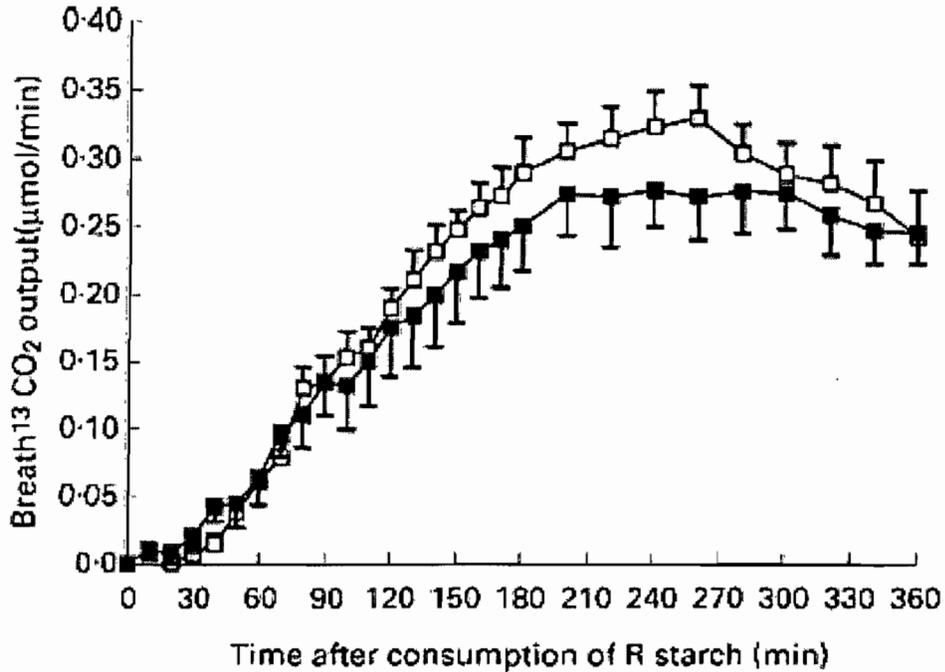


Figure 1.3 : Cinétique de la production de $^{13}\text{CO}_2$ à la bouche (en haut : taux d'excrétion en % de la dose administrée) et production cumulative de $^{13}\text{CO}_2$ à la bouche (en bas : excrétion, dose cumulée en % de la dose administrée) chez sept volontaires sains après ingestion de 40 g de glucose (losanges ouverts), d'amidon de maïs digestible (losanges noirs), et d'amidon très résistant à la digestion (Hylon VII : carrés ouverts ; Novelose : triangles noirs). D'après Vonk (Vonk et al. 2000).



	Healthy subjects (<i>n</i> 8)		Diabetic subjects (<i>n</i> 13)	
	Mean	SD	Mean	SD
Recovery of ¹³ C dose after 360 min (%)	28.1	5.9	25.4	6.7

Figure 1.4 : Cinétique de la production de ¹³CO₂ à la bouche après ingestion d'amidon très digestible chez des sujets sains (carrés ouverts) et des diabétiques de type 2 (carrés noirs) (en haut : Production de ¹³CO₂ à la bouche en fonction du temps après l'ingestion de l'amidon) et recouvrement total du ¹³C après 360 min, en % de la dose administrée (en bas). Les différences entre les groupes ne sont pas significatives. D'après Seal et al. (Seal et al. 2003).

amidon à un autre. Elle semble d'ailleurs avoir été abandonnée par Vonk et ses collaborateurs au profit de la méthode de double traçage isotopique classique afin de décrire le RaE suite à l'ingestion de glucides contenant des pourcentages différents de glucose rapidement ou lentement disponible (Wachters-Hagedoorn et al. 2006) et l'effet de l'acarbose sur la disponibilité du glucose fourni par l'amidon (Wachters-Hagedoorn et al. 2007) (voir ci-dessous).

1.3. Mesure par simple traçage

Schenk et al. (Schenk et al. 2003) ont mesuré à la fois le taux d'apparition du glucose total dans la circulation périphérique et son taux de disparition (RaT et RdT, pour Rate of appearance or disappearance of total glucose) après l'ingestion de deux aliments d'IG différents, une céréale riche en son et une céréale de maïs (All-Bran Original et Kellogg's Corn Flakes, Kellogg's Battle Creek, MI, USA), contenant l'une et l'autre 50 g de glucides absorbables (Figure 1.5). Tel que prévu, la réponse de la glycémie fut plus élevée avec les céréales de maïs qu'avec les céréales riches en son (pics à environ 7 mmol/l et 5.7 mmol/l, respectivement). Toutefois, ceci apparut entièrement dû à un RdT beaucoup plus bas avec les céréales de maïs qu'avec les céréales riches en son, sans différence significative de RaT. Sur la base de la valeur du RaT, les auteurs concluent que l'absorption du glucose apporté par les deux repas est identique et que les différences d'IG des deux aliments sont entièrement dues à des différences de disparition du glucose de la circulation. Ces résultats présentent l'intérêt de souligner que la glycémie et donc d'IG ne reflètent pas seulement l'absorption intestinale du glucose mais l'équilibre entre son absorption et sa captation périphérique, et que des différences d'IG peuvent tout aussi bien être dues à des différences de l'une comme de l'autre de ces deux phénomènes. Ceci montre l'importance qu'il y a à évaluer les relations existant entre les débits de glucose suite à l'ingestion d'un aliment et l'IG de cet aliment. Par contre, la conclusion selon laquelle les différences d'IG observées entre les deux aliments n'est due qu'à la différence du taux de disparition du glucose circulant et que les taux d'absorption intestinale du glucose sont identiques n'est pas exacte puisque l'approche utilisée ne permet que de mesurer le RaT et que cette valeur est la somme du RaE et de la PEG. Ces deux variables

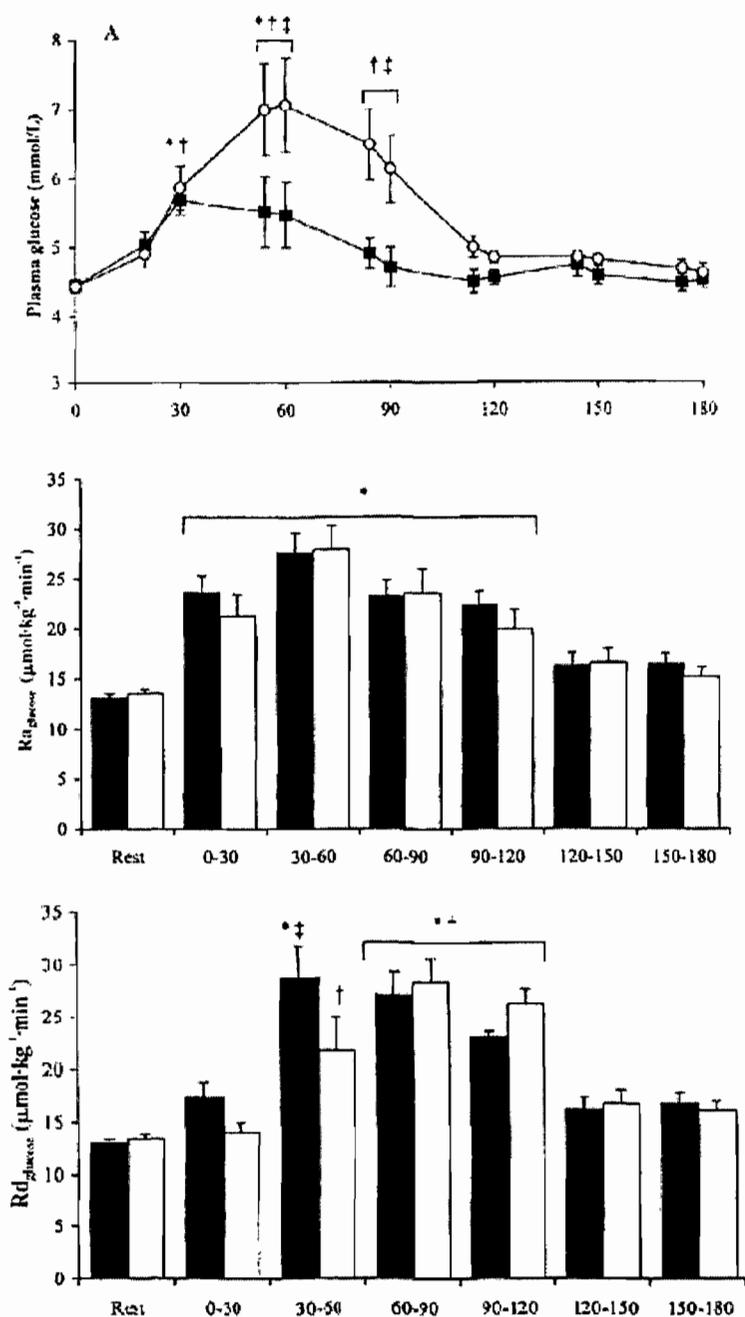


Figure 1.5 : De haut en bas, glycémie et débits d'apparition et de disparition du glucose plasmatique total en fonction du temps (en min), en abscisse, après ingestion de 50 g de glucose non marqué sous forme de glucides à IG haut (cercles ouverts, histogrammes blancs) et bas. D'après Schenk et al. (Schenk et al. 2003).

n'ont pas été mesurées séparément, et l'on ne peut pas être certain qu'elles soient identiques dans les deux situations.

Schenk et al. (Schenk et al. 2003) indiquent que leur étude est la première à avoir évalué le RaT et le RdT à la suite de l'ingestion d'aliments ayant un IG bas et élevé. C'est vrai pour la situation de repos mais il existe une étude antérieure qui a comparé le RaT et le RdT au cours d'un exercice de 120 min à 70 % du VO_2 max après ingestion de 1 g/kg de glucose apporté par des aliments d'IG haut et bas (lentilles : IG = 29; pommes de terre en purée : IG = 80) 30 min avant le début de l'exercice (Febbraio et al. 2000) (Figure 1.6). Les résultats de cette étude montrent qu'au repos avant l'exercice la glycémie s'élève plus vite et plus haut après l'ingestion de l'aliment à haut IG qu'à bas IG malgré une hausse plus importante du RdT et ceci grâce à une élévation encore plus marquée du RaT. Au cours de l'exercice, la glycémie n'était pas plus haute après l'ingestion de l'aliment à IG élevé bien que le RaT fût plus élevé, grâce à un RdT plus grand qu'avec l'aliment de bas IG. Ces données sont intéressantes car elles montrent que les relations entre la réponse de la glycémie et la réponse de ses déterminants, le RaT et le RdT sont plus complexes que ne le suppose l'hypothèse sous-jacente au concept de l'IG. Toutefois, comme les données de Schenck et al. (Schenk et al. 2003) elles ne permettent pas de décrire spécifiquement le RaE, la PEG ni le taux de disparition du glucose exogène (RdE, pour rate of disappearance of exogenous glucose):

2. INGESTION D'AMIDON : ÉTUDES PAR DOUBLE TRAÇAGE

Les données concernant les débits de glucose, y compris le RaE suite à l'ingestion d'amidon, en utilisant la méthode de double ou triple traçage isotopique sont au nombre de sept, dont six conduites chez l'Homme (Korach-Andre et al. 2004; Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002; Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006) et une chez le Cochon (Noah et al. 2000).

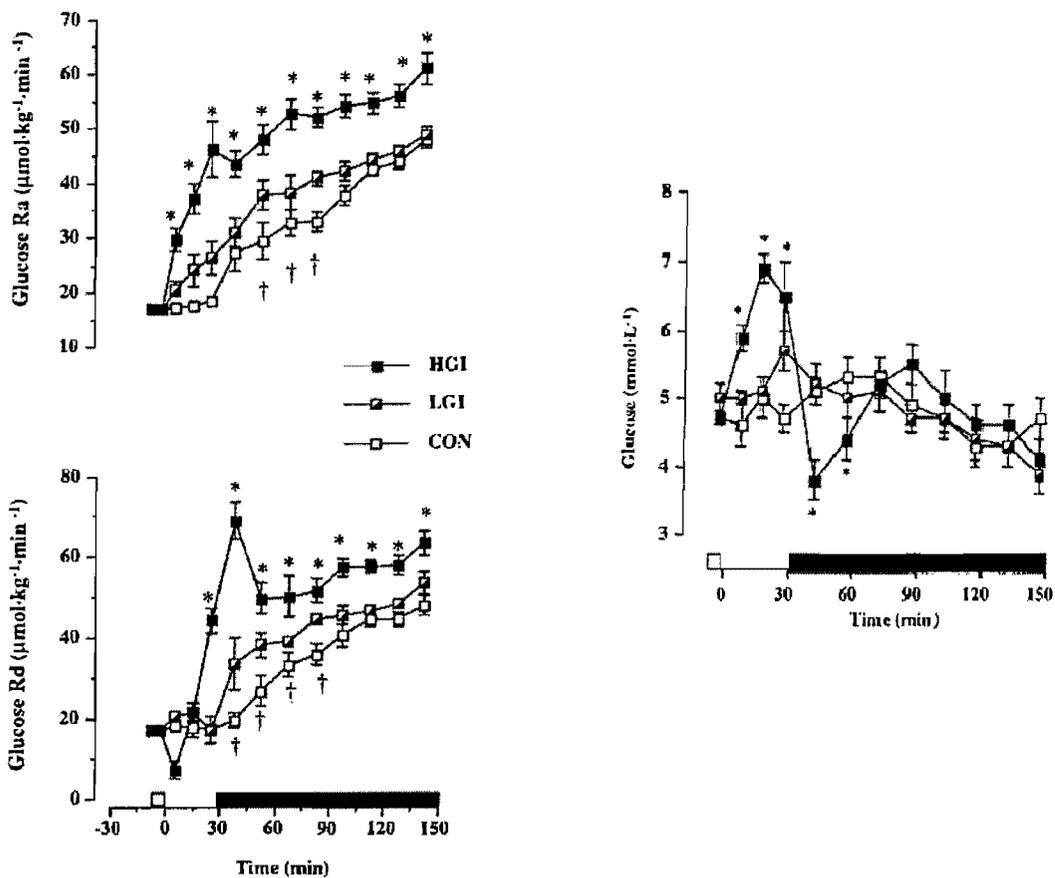


Figure 1.6 : Débit d'apparition et de disparition du glucose plasmatique (glucose Ra et glucose Rd, respectivement) et glycémie en réponse à 120 min d'exercice en situation contrôle (CON) et après ingestion de glucides à IG haut (HGI) et bas (LGI). D'après Febbraio et al. (Febbraio et al. 2000).

2.1. Étude de Noah et al. (2000)

Noah et al. (Noah et al. 2000) ont administré environ 200 g de glucose sous la forme d'amidon de maïs natif ou gélatinisé, le premier étant moins rapidement digestible que le second, à des cochons (40-48 kg) éveillés (Figure 1.7). La quantité de glucose absorbée par l'intestin et qui apparaît dans la veine porte est plus grande avec l'amidon gélatinisé que natif pendant les premières 105 min de la période d'observation seulement (45 g contre 36 g). Toutefois, sur les deux heures d'observation, les quantités totales absorbées sont semblables avec les deux types d'amidon (137,8 et 129,3 g avec l'amidon natif et gélatinisé, respectivement, soit 65 et 66 % de la dose). Six heures après l'ingestion de ce gros repas de glucides, tout le glucose n'a pas été absorbé et du glucose continue à être absorbé par l'intestin. La réponse de la glycémie n'est pas explicitement rapportée, mais la réponse de l'insuline est identique avec les deux types d'amidon. Pour ce qui est du RaE, il atteint un pic à environ $9 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ qui est semblable pour les deux types d'amidon et sa cinétique apparaît également très semblable dans les deux situations. Sur les premières 270 min qui font suite au repas environ 37 à 38 % du glucose exogène est apparu dans la circulation ($\sim 77 \text{ g}$), et à la fin de la période d'observation ce chiffre atteint 131 et 134 g après l'ingestion de l'amidon natif et gélatinisé, respectivement (63 et 68 % de la dose administrée).

2.2. Étude de Normand et al. (2001)

Dans l'étude de Normand et al. (Normand et al. 2001) les sujets, qui étaient de jeunes femmes en bonne santé, ont ingéré 75 g d'amidon intrinsèquement marqué au ^{13}C , sous forme de pâtes alimentaires, sans ajout de graisse ou avec ajout de 15 et 40 g de graisse (huile de tournesol) (Figure 1.8). La modification de la composition du repas a peu modifié le pic de la glycémie et de l'insulinémie mais, tel qu'attendu, l'ajout de graisse diminue l'aire sous la courbe (AUC, pour area under the curve) de la glycémie (au cours des trois premières heures) et de l'insulinémie (entre la 3^{ème} et la 7^{ème} heure). Par rapport aux pâtes sans ajout de graisse, le RaE est également peu modifié lorsque 15 g de graisse sont ajoutés, le

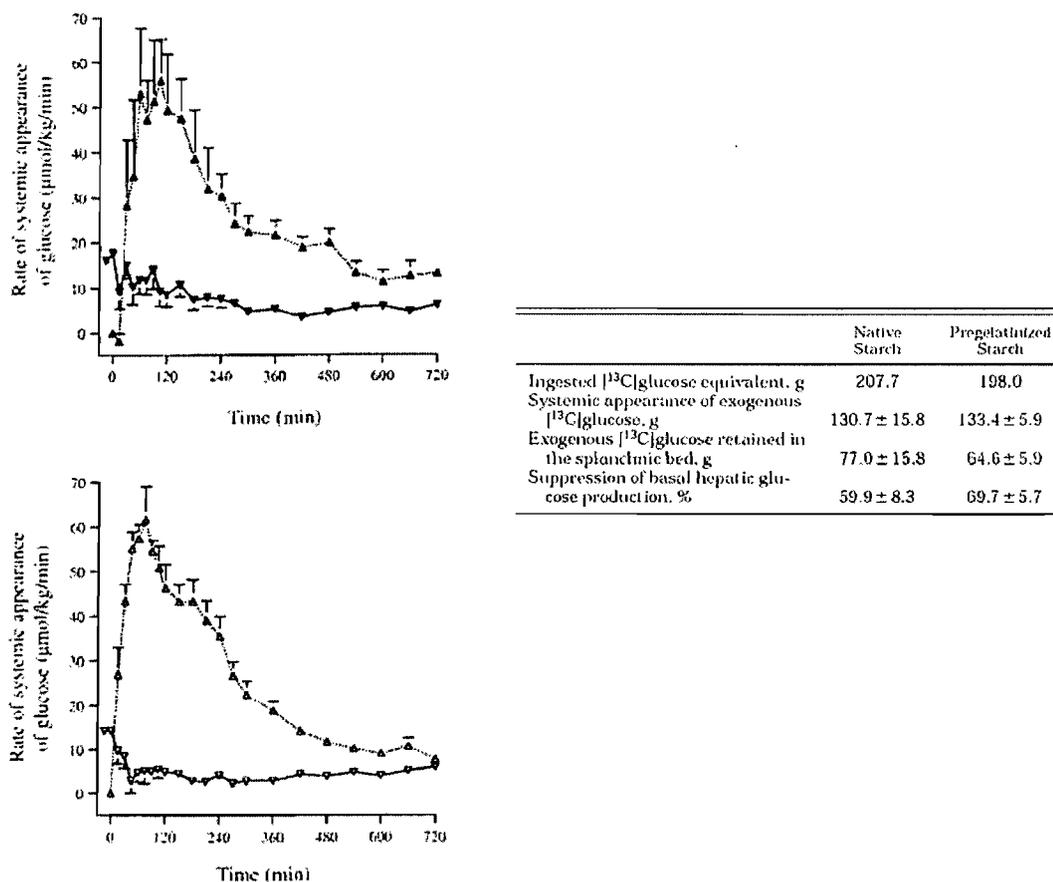


Figure 1.7 : Débit de glucose plasmatique exogène et endogène (triangles avec sommet en haut et en bas, respectivement) après ingestion d'amidon de maïs natif (en haut) ou gélatinisé (en bas), le premier étant moins rapidement digestible que le second chez le Cochon. Le tableau à droite montre les quantités de glucides ingérées (Ingested [¹³C]glucose equivalent, g), les quantités de glucose qui sont apparues dans la circulation périphérique (Systemic appearance of exogenous [¹³C]glucose, g), les quantités de glucose retenues dans le lit splanchnique (Exogenous [¹³C]glucose retained in the splanchnic bed, g) et l'inhibition de la production hépatique de glucose (Suppression of basal hepatic glucose production, %) après ingestion d'amidon natif ou gélatinisé (Native Starch et Pregelatinized Starch). D'après Noah et al. (Noah et al. 2000).

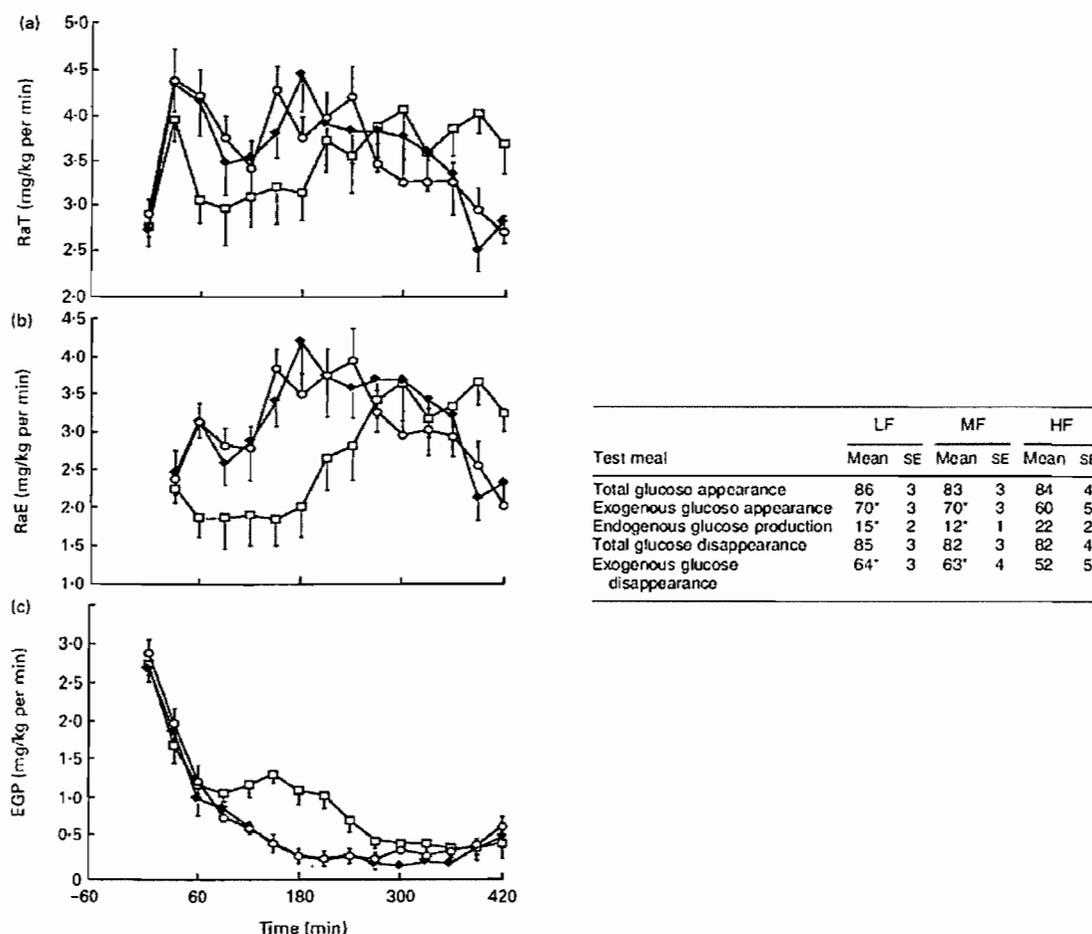


Figure 1.8 : Débit de glucose plasmatique total (RaT) et exogène (RaE), et production endogène de glucose (EGP) après ingestion de pâtes alimentaires intrinsèquement enrichies en ^{13}C (75 g de glucose) sans ajout de lipides (cercles et LF), et avec ajout de 15 g ou de 40 g de lipides (losanges et carrés, et MF et HF, respectivement). Le tableau à droite montre la moyenne et l'écart type de la moyenne (Mean et SE) des débits cumulatifs de glucose total (apparition et disparition : Total glucose appearance et Total glucose disappearance) et de glucose exogène (apparition et disparition : Exogenous glucose appearance et Exogenous glucose disappearance), et la production cumulative de glucose endogène (Endogenous glucose production) après les trois repas (Test meal). D'après Normand et al. (Normand et al. 2001).

pic se situant à environ $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (120 min environ après le repas) et la quantité totale de glucose apparue dans la circulation périphérique au cours des six heures faisant suite au repas, étant pratiquement égale à la quantité administrée (70 vs 75 g). L'ajout de 40 g de graisse ne réduit pas de façon marquée le pic de RaE ($3,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Par contre, ce pic se trouve décalé de 120 min, puisqu'il apparaît 4 heures après la fin du repas. Le RaE reste stable pendant les deux heures suivantes et à la fin de la période d'observation, la quantité totale de glucose exogène qui est apparue n'est que de 60 g (80 % de la dose administrée).

2.3. Étude de Rabasa-Lhoret et al. (2001)

L'étude de Rabasa-Lhoret et al. (Rabasa-Lhoret et al. 2001) a été conduite sur des diabétiques de type 1 au cours des 180 min faisant suite à l'ingestion de 75 g d'amidon intrinsèquement enrichis en ^{13}C , administré dans un repas mixte mimant un petit-déjeuner, avec et sans administration d'acarbose (Figure 1.9). Au milieu de cette période les sujets effectuaient un exercice de 30 min à 50 % du VO_2max . L'acarbose réduit la poussée de la glycémie faisant suite au repas et réduit aussi le RaE, qui atteint un pic après environ 2 heures, à environ 2,2 et 2,9 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ avec et sans acarbose. Il réduit aussi la quantité totale de glucose qui apparaît dans la circulation périphérique en 180 min : 25 vs 33 g avec le placebo, soit seulement 33 et 44 % de la dose administrée).

2.4. Étude de Robertson et al. (2002)

Pour l'étude rapportée dans ce mémoire qui porte sur des sujets féminins, l'étude de Robertson et al. (Robertson et al. 2002) présente l'intérêt de comparer le RaE chez des sujets masculins et féminins suite à l'ingestion d'amidon sous forme de petits pois intrinsèquement enrichis en ^{13}C (Figure 1.10). La dose administrée était cependant très faible (18,6 g seulement) et la fréquence d'échantillonnage faible également ne permet sans doute pas de suivre de très près les variations rapides de la cinétique du RaE. Les données montrent toutefois, que le pic de RaE qui est observé après environ 30 min pour les sujets féminins comme pour les

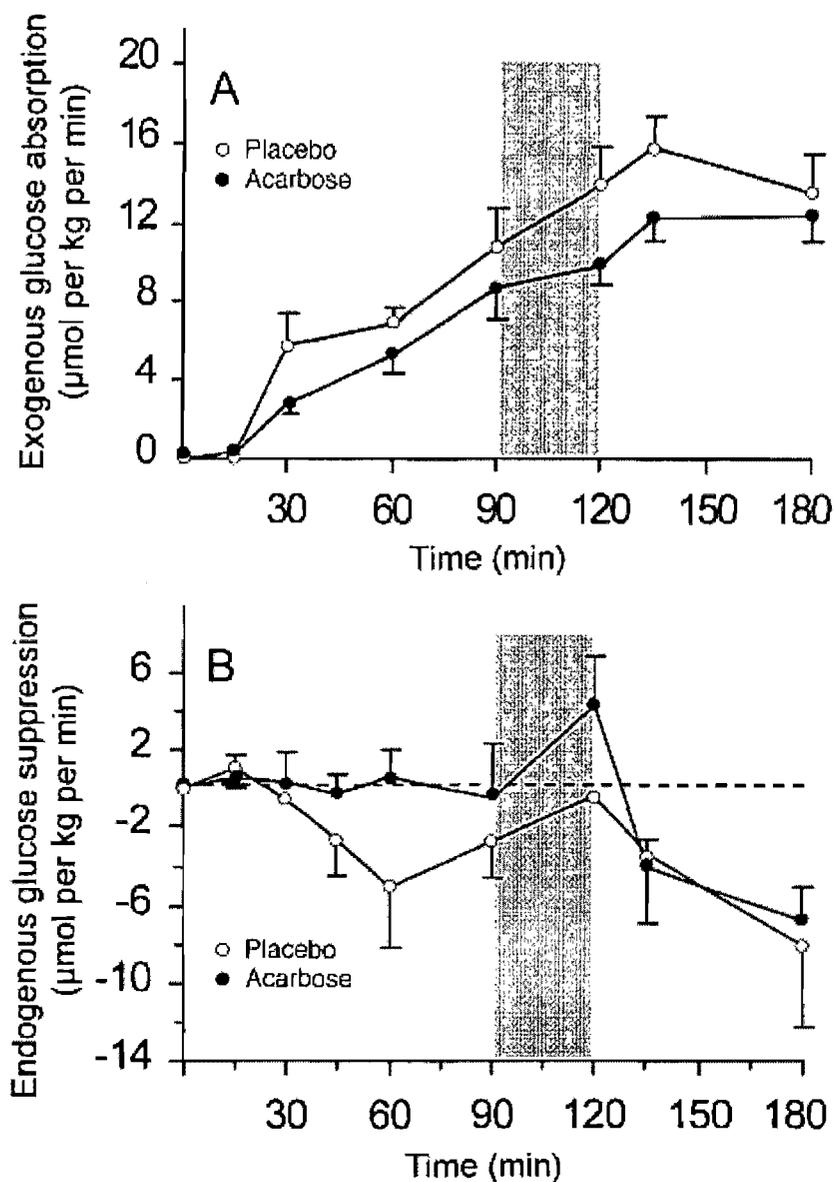


Figure 1.9 : Absorption du glucose exogène (Exogenous glucose absorption) et inhibition de la production endogène de glucose après ingestion de 75 g d'amidon intrinsèquement enrichi en ^{13}C chez des sujets diabétiques de type 1 bien contrôlés avec et sans ajout d'acarbose. D'après Rabasa-Lhoret et al. (Rabasa-Lhoret et al. 2001).

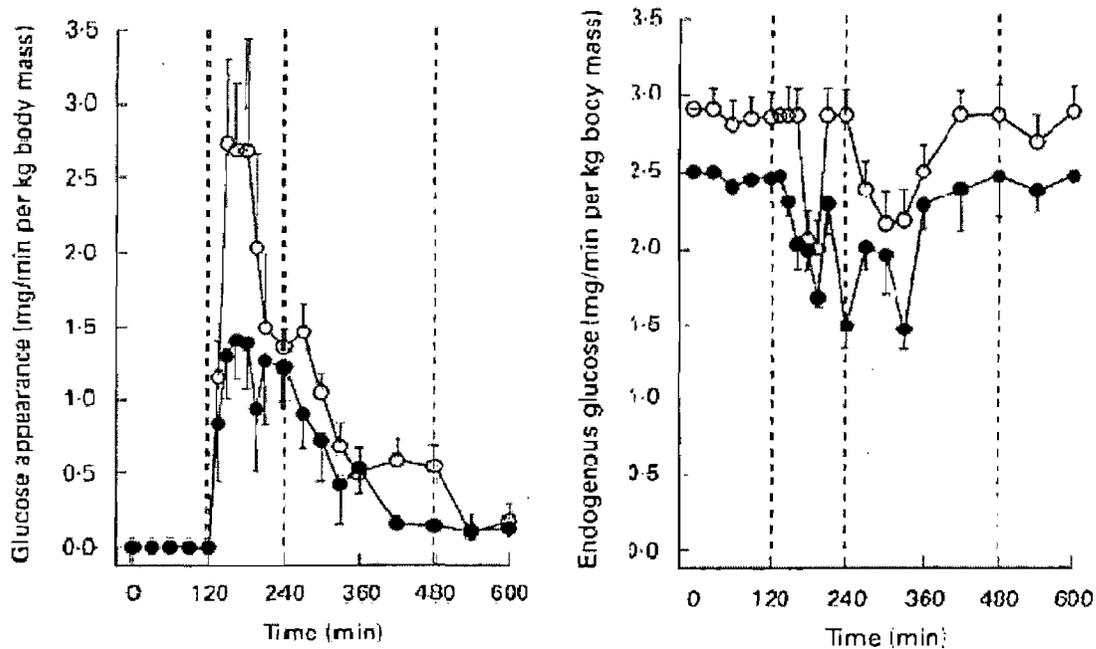


Figure 1.10 : Débit d'apparition du glucose exogène (glucose appearance) et production endogène de glucose (Endogenous glucose) après ingestion de 18 g de petits pois intrinsèquement marqués au ^{13}C chez des sujets masculins et féminins (cercles noirs et cercles ouverts, respectivement). D'après Robertson et al. (Robertson et al. 2002).

sujets masculins, est beaucoup plus bas pour ces derniers ($\sim 1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vs plus de $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ chez les sujets féminins). La différence peut sans doute être en partie attribuée à la différence de masse des sujets (59 kg pour les sujets féminins contre 72 kg pour les sujets masculins) mais elle suggère aussi que les sujets féminins et masculins pourraient répondre différemment à une charge de glucose sous forme d'amidon. Toutefois, à la fin de la période d'observation (10 heures) la quantité totale de glucose exogène qui est apparu dans la circulation est semblable chez les sujets féminins et masculins (16,2 et 16,6 g soit plus de 85 % de la dose administrée).

2.5. Étude de Korach-André et al. (2004)

Dans l'étude de Korach-André et al. (Korach-André et al. 2004), la quantité de glucose administrée sous forme de riz poli ou étuvé intrinsèquement enrichi en ^{13}C est très importante ($\sim 270 \text{ g}$) (Figure 1.11). Aucune différence significative n'est observée entre les deux types de riz, ni pour la réponse métabolique et hormonale, ni pour les débits de glucose dans la circulation périphérique. Le pic de RaE est beaucoup plus haut que dans les autres études discutées ici, probablement en raison de la grosse charge de glucose. Il est observé 2 h environ après la fin du repas et il atteint entre 7 et $8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Il redescend ensuite progressivement, et après 8 h d'observation, $\sim 200 \text{ g}$ de glucose exogène sont apparus dans la circulation périphérique, soit $\sim 75 \%$ de la dose administrée.

2.6. Études de Wachters-Hagedoorn et al. (2006 et 2007)

Les deux dernières études disponibles sur le RaE suite à l'administration d'amidon sont plus récentes (Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006). Dans la première, le RaE a été mesuré par double traçage après ingestion de glucose ou d'amidon de maïs, enrichi au niveau naturel (Figure 1.12). La composition en glucose rapidement ou lentement disponible des deux amidons, mesurée par la méthode d'Englyst et al. (Englyst et al. 1999) était très différente. Le premier amidon était ingéré en suspension dans de l'eau sans être cuit (glucose rapidement disponible : 28 %); le second était ingéré sous forme de

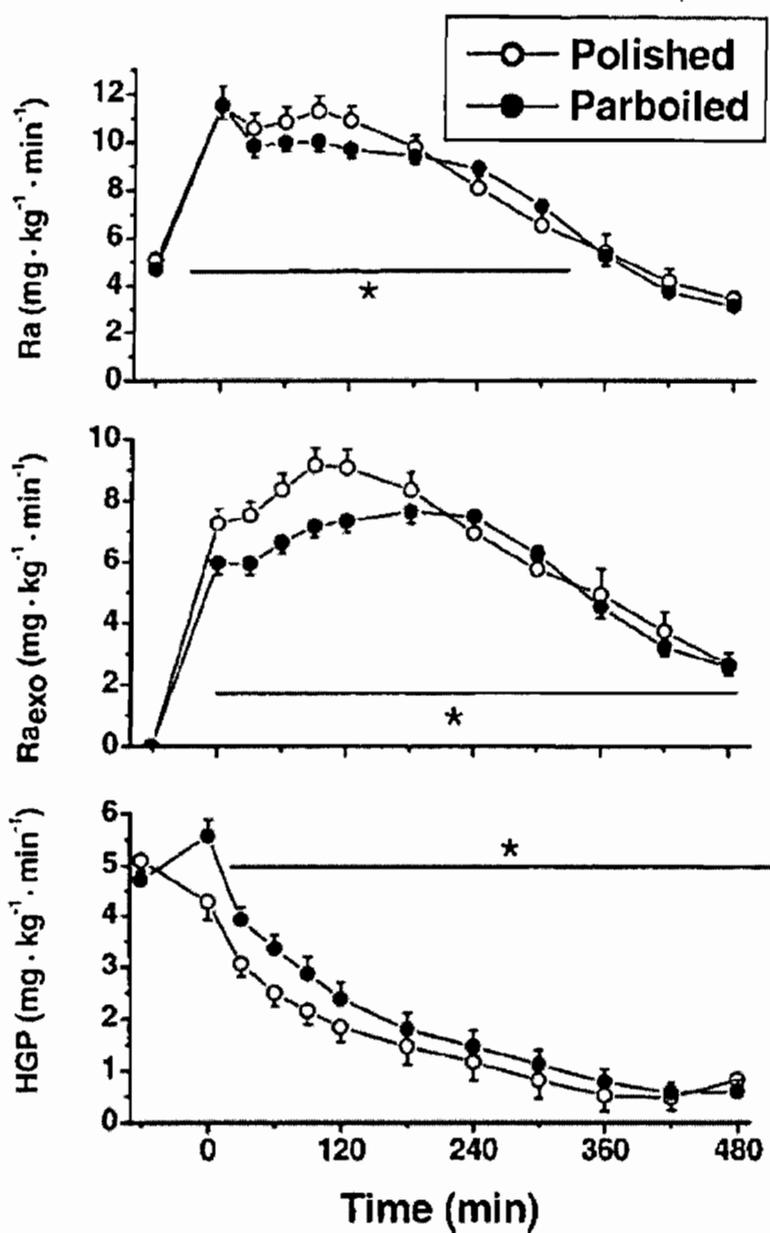


Figure 1.11 : Débit d'apparition du glucose total (Ra) et du glucose exogène (Raexo), et production hépatique de glucose (HGP) après ingestion de riz blanc (Polished) et de riz étuvé (Parboiled). D'après Korach-André et al. (Korach-André et al. 2004).

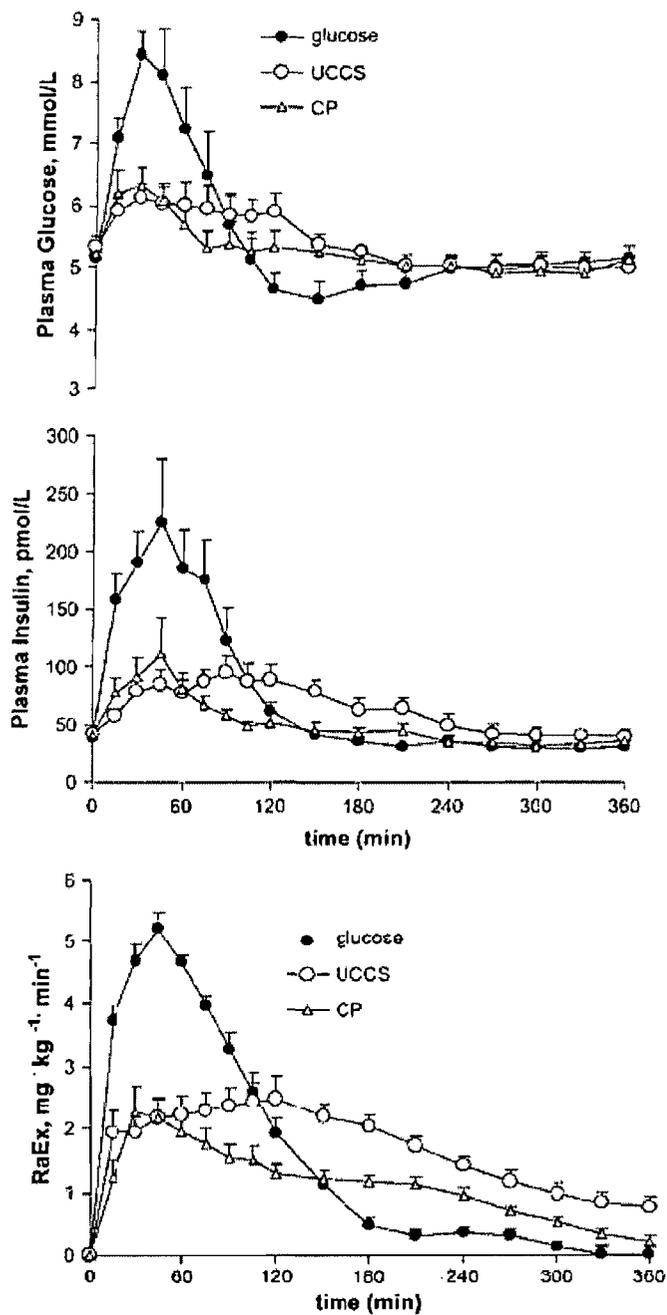


Figure 1.12 : Réponse de la glycémie (plasma glucose) et de l'insulinémie (plasma insulin) et débit d'apparition du glucose exogène après ingestion de 55 g de glucose, 53,5 g d'amidon de maïs non cuit (UCCS) et de 50,4 g de pâtes de maïs (CP). D'après Wachters-Hagedoorn et al. (Wachters-Hagedoorn et al. 2006).

pâtes alimentaires de maïs, cuites (glucose rapidement disponible : 89 %). Les trois repas-tests apportaient 50 g de glucose. Malgré ces différences importantes de digestibilité des amidons, les réponses de la glycémie et de l'insulinémie, qui étaient significativement plus basses que celles observées avec le glucose, n'étaient pas différentes. Le pic de RaE qui était aussi beaucoup plus bas que celui observé avec le glucose (2,4 et 2,6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ contre 5,2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) était aussi identique avec les deux amidons. Par contre, la valeur de RaE observée avec les deux types d'amidon demeurait plus longtemps élevée qu'avec le glucose, si bien qu'à la fin de la période d'observation la quantité totale de glucose qui est apparue dans la circulation périphérique était du même ordre de grandeur avec les trois glucides (35 à 38 g).

Dans la seconde étude de Wachters-Hagedoorn et al. (Wachters-Hagedoorn et al. 2007), le RaE a été comparé suite à l'ingestion de 50 g de pâtes de maïs dans une situation contrôle et avec administration d'une petite dose d'acarbose (12,5 mg) (Figure 1.13). L'acarbose réduit la réponse de la glycémie et de l'insulinémie et ceci est associé à une diminution importante du RaE, dont le pic est réduit de $\sim 2,5$ à $\sim 1,5$ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. La quantité de glucose exogène qui apparaît dans la circulation au cours des six heures d'observation est plus basse avec l'acarbose que dans la situation contrôle (32 vs 44 g).

3. RaT, RaE, absorption intestinale du glucose et PEG

De façon synthétique ou intégrative les modifications du métabolisme du glucose circulant après ingestion d'un repas riche en glucides peut être résumé en décrivant son absorption et le RaE, la réduction éventuelle de la PEG et les débits de disparition de glucose total (Bornet et al. 1987) et exogène (Lee et al. 2006).

3.1. RaE et absorption intestinale du glucose

Le RaE mesuré par la méthode de double traçage isotopique représente le débit d'apparition dans la circulation périphérique du glucose ingéré dans le repas sous forme d'amidon ou de sucres simples. Cette valeur n'est pas strictement

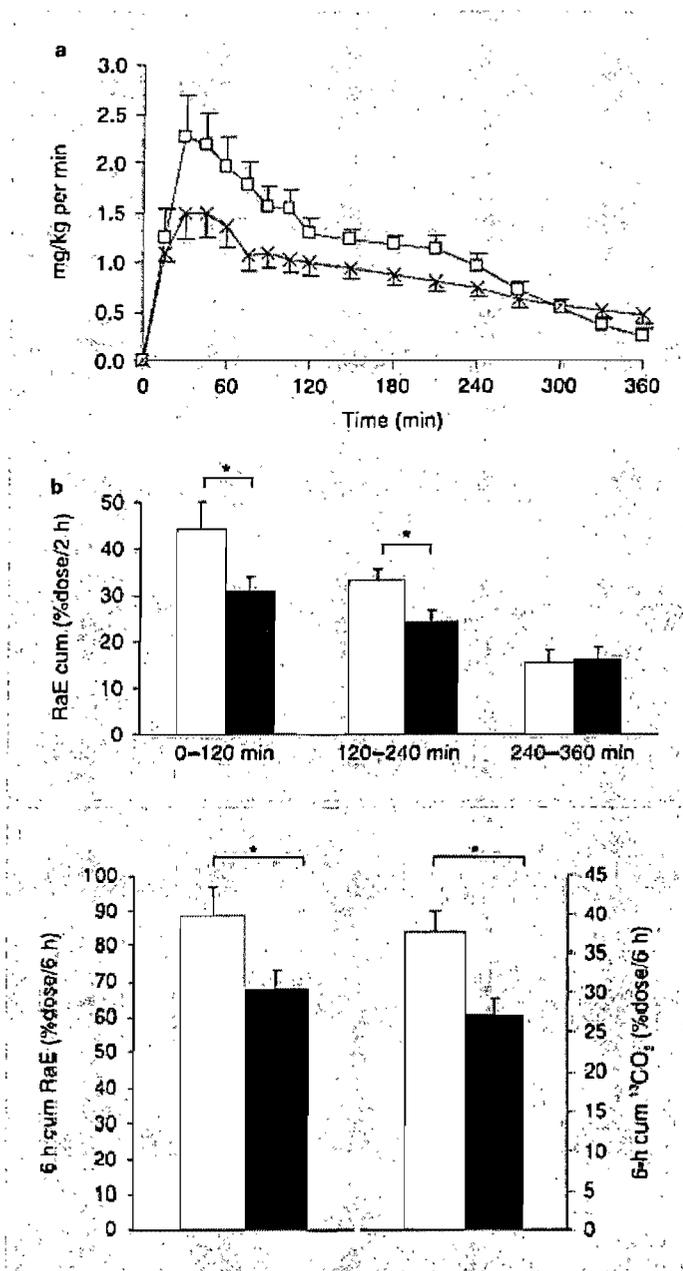


Figure 1.13: Débit d'apparition du glucose exogène (haut), et quantités cumulatives de glucose exogène étant apparues dans la circulation [cum RaE (%dose)] (milieu et bas), et quantité de $^{13}\text{CO}_2$ apparue à la bouche [cum $^{13}\text{CO}_2$ (%dose)] (bas) après ingestion de 50,3 g de pâtes de maïs en situation contrôle (carrés et histogrammes blancs) et avec ajout d'acarbose (croix et histogrammes noirs). D'après Wachters-Hagedoorn et al. (Wachters-Hagedoorn et al. 2007).

équivalente à l'absorption intestinale du glucose provenant du petit-déjeuner pour au moins quatre raisons.

La première et la seconde raisons sont qu'une partie du glucose exogène pourrait être directement utilisé par l'entérocyte (Kruszynska et al. 1993) ou transformé par l'entérocyte en lactate et alanine pour être absorbé sous ces formes (Abumrad et al. 1982). Les données quantitatives sur l'importance de ces phénomènes sont rares et pour des raisons techniques évidentes ne sont disponibles que chez l'animal, Chien (Abumrad et al. 1982; Youn and Bergman 1991) ou Cochon (Noah et al. 2000). Les données d'Abumrad et al. (Abumrad et al. 1982) ont été obtenues chez le Chien éveillé après ingestion par gavage intragastrique d'une charge importante de ^{14}C -glucose (1,63 g/kg). Les prélèvements dans la veine porte et la circulation périphérique suggèrent qu'au moins 4 % de la charge de glucose est directement oxydée dans l'intestin et 11 % absorbée sous forme de composés à trois atomes de carbone. Les données plus récentes de Youn et Bergman (Youn and Bergman 1991) obtenues chez le Chien et celles de Noah et al. (Noah et al. 2000) obtenues chez le Cochon ne permettent pas d'estimer l'utilisation directe du glucose exogène par l'intestin mais concordent pour estimer à environ seulement 3 à 4 % la quantité de glucose exogène qui est absorbée sous forme de lactate. La différence avec les données d'Abumrad et al. (Abumrad et al. 1982) pourrait être due à ce que la conversion en alanine n'a pas été évaluée.

La troisième raison pour laquelle le RaE n'est pas équivalent à l'absorption de glucose par l'intestin, est qu'une partie du glucose apparaissant dans la veine porte est capté directement par le foie au premier passage dans la circulation hépatique. Les données quantitatives sur ce phénomène sont éparses et ont été obtenues chez l'animal ou chez l'Homme avec des méthodes qui tiennent compte ou non de l'oxydation du glucose dans l'intestin et de sa transformation en produits à trois atomes de carbone (Abumrad et al. 1982; Capaldo et al. 1999; Fery et al. 2004; Galassetti et al. 1999; Hamilton et al. 1996; Lang et al. 1999b; Livesey et al. 1998b; Moore et al. 2000; Noah et al. 2000; Selz et al. 2003). Elles ne sont donc pas très concordantes. Toutefois, la plupart indiquent que le foie capte un

pourcentage non négligeable du glucose apporté par la veine porte et certaines données montrent que la disparition du glucose exogène en amont de la circulation périphérique (oxydation transformation en produits à 3 atomes de carbone, captation par le foie en premier passage) pourrait représenter jusqu'à 35 % du glucose absorbé dans le duodénum et jusqu'à 65 % du glucose absorbé plus distalement dans l'intestin (Livesey et al. 1998b).

Les trois phénomènes discutés ci-dessous font que le RaE peut sous-estimer l'absorption intestinale du glucose. La quatrième raison au contraire tendrait à surestimer le RaE et l'absorption intestinale du glucose. Il s'agit de la remise en circulation de glucose enrichi en ^{13}C après un stockage transitoire sous forme de glycogène, ou après sa transformation en lactate dans les tissus périphériques et recyclage dans le foie (cycle de Cori). Ce phénomène conduit à faire apparaître deux fois au moins le ^{13}C ou le ^{14}C utilisé pour marquer les glucides administrés en surestimant donc la quantité de glucose exogène qui apparaît pour la première fois dans la circulation périphérique.

Dans son analyse systématique d'une trentaine d'études sur la validité du traçage isotopique pour évaluer le RaE suite à l'ingestion de glucose pur, Livesey et al. (Livesey et al. 1998a) ne discutent que brièvement ces phénomènes pour lesquels on ne dispose pas de suffisamment de données pour apprécier leur importance quantitative. Ils soulignent cependant que la captation du glucose au premier passage (à quoi on peut ajouter l'oxydation ou la fermentation du glucose par l'entérocyte) peut expliquer le recouvrement incomplet du glucose exogène observé dans de nombreuses études, bien que ceci puisse être compensé en partie par la recirculation du traceur. Parmi les études conduites par double traçage avec divers types d'amidon (Korach-Andre et al. 2004; Noah et al. 2000; Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002; Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006) seuls Noah et al. (Noah et al. 2000) font une différence claire entre l'absorption intestinale de glucose et son apparition dans la circulation périphérique, car dans cette étude conduite chez le Cochon, ces deux phénomènes sont mesurés indépendamment grâce à la cannulation de la veine porte. Dans les études conduites chez l'Homme les

auteurs discutent ou non les différences existant entre l'absorption intestinale du glucose et son apparition dans la circulation périphérique, mais en général, tous, en dernière analyse, interprètent le RaE comme étant ou reflétant l'absorption intestinale du glucose.

3.2. Inhibition de la PEG après ingestion d'amidon

La réduction du PEG suite à l'ingestion d'amidon n'a été rapportée que dans un petit nombre d'études en utilisant la méthode de double traçage (Korach-Andre et al. 2004; Noah et al. 2000; Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002). Dans les deux études de Wachters-Hagedoorn et al. (Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006) les variations du RaE mais non celles du RaT sont rapportées, si bien qu'il n'est pas possible d'estimer le PEG. Dans les études de Lang et al. (Lang et al. 1999a; Lang et al. 1999b) le clamp hyperinsulinémique bloque la libération de glucose par le foie : la PEG est nulle.

Dans l'étude de Robertson et al. (Robertson et al. 2002) la quantité administrée sous forme de petits pois intrinsèquement enrichis en ^{13}C n'était que de 18,6 g. En conséquence, les perturbations métaboliques et hormonales (RaE, élévation de la glycémie, de l'insulinémie et du RaT) ont été modestes et très transitoires, et la réduction de la PEG n'a été que d'environ 40 % (chez les sujets féminins comme chez les sujets masculins) et a duré moins d'une heure. La réduction de la PEG observée dans l'étude de Rabasa-Lhoret et al. (Rabasa-Lhoret et al. 2001) après ingestion de 75 g d'amidon sous forme d'un biscuit intrinsèquement enrichi en ^{13}C (cracottes), est également modeste (environ 50 %) et elle est complètement abolie par l'administration d'acarbose. Toutefois, cette étude portait sur des sujets diabétiques de type 1 chez qui le contrôle de la libération de glucose par le foie est mal asservi à l'apparition de glucose dans l'intestin et la circulation en raison de l'absence de réponse de l'insuline. Les données de Normand et al. (Normand et al. 2001) et de Korach-André et al. (Korach-Andre et al. 2004) sont cohérentes et indiquent que chez le sujet sain, l'inhibition de la PEG suite à un repas riche en amidon est importante. Dans l'étude

de Normand et al. (Normand et al. 2001) l'administration de 75 g d'amidon sous forme de pâtes alimentaires intrinsèquement enrichies en ^{13}C sans ajout de graisses ou avec un ajout de graisses modéré (15 g), réduit la PEG de près de 90 % après environ 3 heures. L'ajout de 40 g de graisses ne supprime pas cette inhibition mais la retarde seulement. Sur les sept heures d'observation la PEG totale moyenne était de 15, 12 et 22 g suite à l'ingestion des pâtes sans ajout de graisse et avec 15 et 40 g de graisse, respectivement (pour des sujets féminins de 57 kg). Dans l'étude de Korach-André et al. (Korach-André et al. 2004) les sujets ont ingéré une quantité importante de riz poli et étuvé (~270 g) intrinsèquement enrichi en ^{13}C . La réduction de la PEG est plus progressive que dans l'étude de Normand et al. (Normand et al. 2001) puisqu'elle n'atteint son nadir que six heures après la fin du repas avec les deux types de riz. Par contre elle est du même ordre de grandeur (~90 %), la quantité de glucose totale libérée par le foie pour les quatre heures d'observation après le repas s'établissant à 45 et 60 g, respectivement, pour le riz poli et étuvé (pour des sujets masculins de 68 kg). Finalement, les données rapportées par Noah et al. (Noah et al. 2000) chez le Cochon éveillé montrent aussi que la PEG instantanée chute d'environ 80 % suite à l'ingestion d'une très grande quantité d'amidon de maïs (~200 g chez des animaux de 40 à 48 kg), sans différence significative entre de l'amidon résistant ou susceptible à l'hydrolyse par l' α -amylase.

Prise dans leur ensemble, ces données montrent que suite à l'ingestion d'un repas riche en amidon apportant au moins 75 g de glucose, chez le sujet sain, la PEG chute de façon importante mais qu'elle ne semble jamais être totalement inhibée, même lorsque les doses de glucose administrées sont élevées. Les données de Robertson et al (Robertson et al. 2002) montrent bien que l'inhibition de la PEG est dose-dépendant.

3.3. Débits de glucose et index glycémique

Il existe en fait trois études antérieures (Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002) et deux postérieures (Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006) à celle de Schenk et al.

(Schenk et al. 2003) qui ont décrit les relations entre la réponse de la glycémie et la réponse du RaE par double traçage isotopique dans des situations où l'on suspectait que l'un ou l'autre des déterminants de la glycémie pouvaient être affectés, y compris par une modification de l'IG du repas (Normand et al. 2001) ou lorsque la vitesse de digestion de l'amidon était réduite par l'administration d'acarbose (Rabasa-Lhoret et al. 2001). Lang et al. (Lang et al. 1999a; Lang et al. 1999b) ont aussi décrit le RaE lors de l'administration de glucides d'IG différent chez le Cochon éveillé (Lang et al. 1999b) et chez l'Homme (Lang et al. 1999a) en utilisant la technique du clamp euglycémique hyper-insulinémique. Finalement on peut ajouter à ces données observées suite à l'ingestion de divers types d'amidon de digestibilité et d'IG différente, ou suite à l'ingestion d'un type d'amidon dont la digestion était modifiée par l'administration d'acarbose, les données de l'étude de Kruszynska et al. (Kruszynska et al. 1993) conduite chez des sujets porteurs d'une cirrhose du foie. Dans cette étude conduite dès 1993, Kruszynska et al. (Kruszynska et al. 1993) utilisent le double traçage isotopique au glucose tritié et au glucose marqué au ^{14}C (introduit en 1978 par Radziuk et al. (Radziuk et al. 1978)) pour vérifier si la réponse de la glycémie plus élevée chez des patients cirrhotiques que chez des sujets sains est due à une élévation de RaE, à une réduction de RdT ou à un défaut d'inhibition de la PEG. Les résultats montrent qu'initialement la hausse de la glycémie est due à une apparition plus rapide du glucose exogène dans la circulation périphérique qui est sans doute due à une réduction de la captation du glucose en premier passage par le foie cirrhotique. La glycémie se maintient ensuite plus élevée que chez les sujets sains par suite d'une réduction de RdT témoignant de la résistance à l'insuline bien documentée chez ces malades. Le pic de RaE observé atteint 6 à 7 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ chez les sujets sains et les sujets cirrhotiques, respectivement, mais au cours des quatre heures faisant suite à l'ingestion du glucose, la quantité totale de glucose exogène apparu dans la circulation était semblable dans les deux groupes (~54 g soit 72 % de la quantité ingérée).

Globalement, les résultats rapportés dans les études listées ci-dessus montrent que dans des conditions expérimentales données, la réponse de la glycémie est reliée au RaE dont elle est un bon reflet. Ainsi, toutes choses étant

égales par ailleurs et notamment pour la même dose ingérée, lorsque l'IG des glucides ou du repas ingéré est plus haut ou plus bas que dans la situation contrôle, ou lorsque de l'acarbose est administré pour ralentir la digestion de l'amidon, le RaE varie dans le même sens.

Chapitre 2

Étude expérimentale :
Introduction et
matériels et méthodes

1. Introduction

Au cours de cette étude, nous nous sommes intéressés à l'influence de deux produits céréaliers pris au cours d'un petit déjeuner type sur le métabolisme des glucides et des lipides pendant la matinée, chez de jeunes sujets féminins en bonne santé. Les deux repas mimaient autant que possible un petit déjeuner et se composaient de biscuits (produit céréalier), de lait et de café décaféiné ou thé déthéiné. Les glucides des biscuits étaient enrichis de façon intrinsèque en ^{13}C . Le lait était ajouté aux biscuits car certaines études ont montré que les produits laitiers peuvent accroître de façon importante la sécrétion d'insuline et donc réduire la réponse glycémique du repas (Liljeberg Elmstahl and Bjorck 2001; Ostman et al. 2001), conduisant à une diminution de son IG. De plus la consommation de lait est courante au petit-déjeuner.

1.1. Objectifs principaux de l'étude

Le premier objectif de l'étude était de décrire les débits de glucose du plasma suite à l'ingestion de deux petits-déjeuners riches en amidon chez des volontaires sains de sexe féminin. Comme cela a été mentionné, il existe une trentaine d'études décrivant les débits de glucose après l'ingestion de glucose seulement (voir la revue de Livesey et al. 1998) mais il existe seulement sept études décrivant les débits de glucose après l'ingestion d'amidon (voir revue de littérature). De plus, deux de ces études seulement (Normand et al. 2001; Robertson et al. 2002) ont été réalisées chez des sujets féminins, et aucune n'a été réalisée après l'ingestion d'un véritable repas. Au contraire, dans l'étude présentée ici, les sujets ont ingérés, le matin, un repas qui ressemble en tous points à un petit-déjeuner. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle le choix a été fait de ne pas comparer les débits de glucose après le petit-déjeuner à ceux qui pourraient être observés après ingestion d'une quantité identique de glucose en solution dans l'eau. L'ingestion de telles quantités de glucose pur, en une seule fois, constitue un moyen commode pour évaluer la tolérance au glucose en clinique. Par contre, elle ne correspond pas à une situation d'alimentation réelle et les recommandations en matière d'alimentation proscrivent l'administration de

telles quantités de glucose sous cette forme (Anonyme 2005). Au lieu de cette comparaison l'étude présentée ici a comparé les débits de glucose suite à l'ingestion de deux petits déjeuners afin d'atteindre le deuxième objectif de ce travail, à savoir d'évaluer la fidélité de la mesure des débits de glucose du plasma suite à la consommation de deux petits déjeuners semblables pour ce qui est de la quantité de macronutriments et de la composition des glucides en terme de proportions de polysaccharides, d'oligosaccharides et de sucres simples, et en terme de proportion de glucose lentement (SAG, pour slowly available glucose) et rapidement disponible dans les polysaccharides et les disaccharides.

Le RaE était la variable critère principale. Les autres débits : RaT, PEG, RdT, RdE ainsi que l'enrichissement en ^{13}C (et en deutérium) du glucose circulant et le pourcentage de glucose exogène dans le pool de glucose circulant, qui en découle par une simple règle de trois, constituaient des variables secondaires, tout comme les variables décrites ci-dessous dont la description et l'étude de la fidélité de la mesure constituent des objectifs secondaires de l'étude.

1.2. Objectifs secondaires de l'étude

Un premier objectif secondaire de l'étude était de mesurer la réponse de la glycémie à l'ingestion des repas, et de la comparer au RaE et au RaT. La réponse de la l'insulinémie ainsi que les réponses de la concentration d'acides gras libres et de triacylglycérols du plasma ont aussi été mesurées, ces deux dernières étant des indices du métabolisme des lipides. Ont également été mesurées, les concentrations de certaines hormones qui pourraient être impliquées dans la réponse de l'insulinémie et/ou dans les phénomènes de satiété : ghréline active, GIP et GLP-1. Finalement, l'effet de l'ingestion des petits-déjeuners sur l'oxydation des macronutriments et la dépense énergétique a été mesuré par calorimétrie indirecte respiratoire corrigée pour l'excrétion d'urée dans l'urine.

1.3. Aspects éthiques

L'étude, qui ne comprenait pas de bénéfice individuel pour le sujet, a reçu l'approbation des Comités d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de l'Université de Montréal (CHU de Montréal Saint-Luc) et de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. Les objectifs, la méthode et les inconvénients éventuels de l'étude ont été expliqués à chaque sujet, à la fois oralement et par écrit (lettre d'information au sujet) par l'un des investigateurs avant le début de l'étude. Chaque volontaire a signé un formulaire de consentement éclairé qui a été cosigné par un des investigateurs. Un original du formulaire a été remis au sujet et un second exemplaire original a été conservé dans les documents archivés de l'étude. Une fois inclus dans l'étude, le sujet pouvait s'en retirer à tout moment, sans avoir à se justifier. Le caractère confidentiel des observations a été respecté en attribuant à chaque sujet un code et un numéro de randomisation (voir ci-dessous) qui ne permettait pas de l'identifier. Les sujets ont reçus un dédommagement de 300 \$ pour leur participation à l'étude.

2. Sujets

L'étude a été conduite sur des sujets féminins qui ont accepté volontairement de participer à l'étude après avoir été recrutés par voie d'affiche. Les sujets ne pouvaient être inclus dans l'étude que s'ils répondaient à tous les critères d'inclusion et ne répondaient à aucun des critères de non inclusion définis au tableau 2.1. Le calcul du nombre de sujets a été basé sur la variable principale à savoir le débit d'apparition du glucose exogène dans la circulation périphérique après l'ingestion du petit déjeuner. Dans une étude préliminaire comparant deux produits céréaliers de SAG différents (biscuit vs céréales extrudées), réalisée par le Centre de Recherche en Nutrition Humaine de Lyon, la différence obtenue pour le RaE entre deux produits céréaliers différents par leur composition en SAG a été de $0,86 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ avec une variance de $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Du fait que les produits alimentaires testés dans notre étude étaient semblables en termes de composition en SAG, la différence maximale attendue était de $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Tableau 2.1 : Critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion

Sujet de sexe féminin ;
 Sujet ayant un âge compris entre 18 et 40 ans (bornes incluses) ;
 Sujet actuellement non fumeur ;
 Sujet présentant un indice de masse corporelle compris entre 20 et 25 kg/m² (bornes incluses) ;
 Sujet présentant une masse corporelle stable au cours des 3 mois précédant l'étude (\pm 1 kg) ;
 Sujet utilisant un moyen de contraception orale et présentant des cycles menstruels réguliers ;
 Sujet qui, au jugement de l'investigateur, ne présente pas de problème métabolique identifié ;
 Sujet n'ayant pas d'antécédents familiaux au premier degré de diabète de type 1 ou 2 ou de maladies cardiovasculaires qui, au jugement de l'investigateur, ne permet pas la participation à l'étude ;
 Sujet sédentaire ou ayant une activité physique modérée (< 3 heures par semaine) ;
 Sujet n'ayant pas donné son sang dans le mois précédant la sélection et acceptant de ne pas faire de don de sang pendant toute la durée de l'étude ;
 Sujet ayant donné un consentement écrit pour sa participation à l'étude ;
 Sujet acceptant de se soumettre au protocole de l'étude ;
 Sujet consommant régulièrement un petit déjeuner couvrant plus de 15% de l'apport énergétique total journalier et contenant au moins un produit céréalier, et ayant une répartition adéquate de l'apport en énergie par les divers nutriments : environ 50-55% par les glucides, 30-35% par les lipides et le reste par les protéines ; consommation d'alcool de moins de 20 g/jour (en moyenne une consommation/jour ou moins).

Critères de non inclusion

Sujet présentant une maladie sévère ou aiguë susceptible d'influencer les résultats de l'étude et/ou de mettre en jeu le pronostic vital ;
 Sujet ayant un antécédent de maladie vasculaire symptomatique (infarctus, angor, syndrome de menace, intervention chirurgicale ou endocoronaire, accident vasculaire cérébral, artérite des membres inférieurs symptomatique) qui, selon l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec une participation optimale à l'étude ou constituer un risque particulier pour le sujet ;
 Sujet présentant un diabète de type 1 ou 2, une insulino-résistance ou une intolérance au glucose connu ;
 Sujet présentant une allergie aux produits alimentaires testés ou à l'un de leurs composants ;
 Sujet présentant, selon l'avis de l'investigateur, des troubles du comportement alimentaire ;
 Sujet ayant des antécédents d'abus ou consommant de façon régulière de la drogue ou de l'alcool ;
 Sujet consommant de façon régulière des corticoïdes, des anorexigènes, des adrénérgiques, des pansements gastriques, des traitements contre le cholestérol et/ou les lipides sanguins et des médicaments à visée d'amaigrissement ;
 Sujet enceinte ou allaitant ;
 Sujet ayant déclaré participer à une autre étude ou ayant participé à une autre étude dans les 3 mois précédant la première visite de sélection ;
 Sujet consommant des quantités excessives de produits riches en ¹³C.

Pour détecter cette différence avec une puissance de 70% et un risque α de 5 %, le nombre de sujets à inclure par groupe a été calculé à 14 (Dixon and Massey 1969). En fait, 15 sujets ont complété l'étude. Suite à des annonces par affiche, par mesure de précaution, 20 sujets ont été invités à participer. L'un d'eux n'a pas pu être inclus en raison d'un indice de masse corporelle trop bas : 19 sujets ont donc été inclus et randomisés. Parmi ces 19 sujets, l'un a été retiré en cours d'étude par le médecin responsable après avoir changé le type de contraception orale qu'elle utilisait et avoir eu des effets secondaires laissant soupçonner des problèmes hormonaux. Un autre a dû abandonner en raison d'une modification de ses horaires de travail qui l'empêchait d'être disponible. Une dernière a été retirée de l'étude après concertation entre les investigateurs et le promoteur en raison de nausées lors de la prise du premier repas. Aucun autre incident n'a été à déplorer lors de l'étude. Les résultats et les statistiques ont donc été effectués sur un échantillon de 15 sujets. Le tableau 2.2 décrit les caractéristiques de ces 15 sujets.

3. Déroulement de l'étude

3.1. Rencontre initiale

Après un premier contact téléphonique et une visite préliminaire pour expliquer les buts et le déroulement de l'étude, ainsi que ses éventuels inconvénients, une première visite avec le responsable médical de l'étude a permis la signature du formulaire d'information et de consentement éclairé, l'évaluation des caractéristiques du sujet (âge, masse corporelle, taille, indice de masse corporelle), l'identification des antécédents médicaux et chirurgicaux, et la vérification de la méthode contraceptive utilisée. Le médecin a aussi effectué un examen clinique et mesuré les pressions artérielles systolique et diastolique et la fréquence cardiaque, et une prise de sang a été faite à jeun pour fin d'analyse des paramètres hématologiques (hémoglobine et plaquettes) et biochimiques (concentrations de glucose, de cholestérol total, de cholestérol des HDL et des LDL, des triacylglycérols, et de l'activité des enzymes hépatiques : AST, ALT et γ -GT). Finalement le sujet a eu un entretien avec une nutritionniste expérimentée afin de lui fournir un journal alimentaire et d'expliquer la manière de le tenir (sur

Tableau 2.2 : Caractéristiques des sujets (moyenne \pm SD ou effectif)

Nombre de sujets	15
Âge (années)	22,4 \pm 2,2
Taille (cm)	165,2 \pm 4,7
Masse corporelle (kg)	60,2 \pm 6,8 (1)
Index de masse corporelle (kg/m ²)	22,0 \pm 1,5
Ancien fumeur	11
Durée depuis l'interruption (ans)	4,47 \pm 5,54
Consommation d'alcool (n)	9
Consommation hebdomadaire (verres)	0,71 \pm 0,35
Heures d'activités/semaine	1,96 \pm 0,8
Pression systolique (mmHg)	110,9 \pm 12,8
Pression diastolique (mmHg)	69,9 \pm 9,2
Fréquence cardiaque (bpm)	70,1 \pm 8,9

(1) La masse corporelle n'a pas varié significativement au cours de l'expérience. Elle était de 59,3 \pm 6,7 et 59,7 \pm 6,3 kg lors de l'ingestion des petits-déjeuners I et II, respectivement.

une période de trois jours dont une journée de la fin de semaine). L'objectif était de vérifier l'apport calorique du petit déjeuner (qui devait correspondre à au moins 15% de l'apport énergétique de la journée et comprendre au moins un produit céréalier), la répartition de l'apport en énergie par les divers nutriments (la répartition adéquate recherchée était d'environ 50-55% par les glucides, 30-35% par les lipides et le reste par les protéines, la consommation d'alcool de moins de 20 g/jour), et la consommation limitée des produits naturellement riches en ^{13}C (moins de ~10 % de son apport en glucides).

3.2. Visite d'inclusion

Lors de la visite suivante (visite d'inclusion), la nutritionniste a analysé le journal alimentaire et le médecin a vérifié les résultats des analyses hématologiques et biochimiques. Si le sujet répondait à tous les critères d'inclusion et ne présentait aucun des critères de non inclusion, il était inclus dans l'étude et recevait un numéro de randomisation afin de l'identifier en préservant son anonymat. Ce numéro de randomisation a été défini d'après la liste de randomisation réalisée avant le début de l'étude, et a été alloué dans l'ordre chronologique de randomisation. Il était composé de la lettre R (randomisation) et d'un nombre de 2 chiffres, allant de 01 à 20.

3.3. Journées métaboliques

À la suite de la visite d'inclusion, les sujets ont été soumis à deux expériences (appelées ici « journées métaboliques ») qui se sont déroulées en phase folliculaire soit entre 6 et 10 jours après le début des règles. L'intervalle moyen entre les deux journées métaboliques était de $63,3 \pm 36,63$ jours. Trois jours avant chacune de ces journées, les sujets ont suivi les indications nutritionnelles qui leur ont été fournies afin de limiter leur consommation de produits naturellement riches en ^{13}C (produits dérivés du maïs ou de la canne à sucre). De plus, la veille de chaque journée métabolique, les sujets n'ont pas consommé de nourriture ni de boisson sucrée ou alcoolisée après 20 h 00. La journée métabolique s'est déroulée de 07 h 00 à 14 h 00. Les sujets arrivaient au

laboratoire après 10 h de jeûne en ne faisant qu'un effort modéré (utilisation des transports en commun ou de leur véhicule personnel). Ils ont été pesés, et leur pression artérielle et leur fréquence cardiaque ont été mesurées. De plus, lors de la première des deux journées, un test de grossesse urinaire a été réalisé pour s'assurer qu'aucun sujet n'était enceinte (les tests se sont tous révélés négatifs). Après l'installation des cathéters veineux aux deux avant-bras (l'un pour l'infusion de glucose marqué, l'autre pour les prélèvements de sang), et le sujet étant au repos en position semi-assise, l'infusion de la solution de [6,6-²H₂] glucose a débuté. Le taux d'infusion nominal de [6,6-²H₂] glucose était de 0,0625 mg.kg⁻¹.min⁻¹. Après vérification de la concentration de la solution infusée et de la quantité infusée, les taux d'infusion moyen ont été calculés à 0,0623 ± 0,008 et 0,0633 ± 0,012 mg.kg⁻¹.min⁻¹ pour les petits-déjeuners I et II. La période d'équilibration a duré 120 min, après quoi les sujets ont ingéré le petit déjeuner sous la supervision de l'investigateur ou d'une personne déléguée, en un temps maximum de 15 minutes, et les observations se sont poursuivies pendant 255 min. Par ailleurs, les sujets n'ont consommé aucun aliment ou boisson dans les 4,5 heures qui ont suivi la prise du petit-déjeuner (hormis 1 verre d'eau s'ils le désiraient). Des échantillons de sang artérialisé ont été prélevés au temps -120, -60, 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210, 240 et 270 minutes, afin de mesurer la glycémie et l'insulinémie, la concentration de triglycérides et d'acides gras libres plasmatiques les rapports D/H et ¹³C/¹²C du glucose circulant, et la concentration de la ghréline active, du GIP et du GLP-1). Le sang était artérialisé par un coussinet chauffant. Le volume total prélevé a été au maximum de 125 ml à chacune des journées métaboliques. De plus les échanges gazeux à la bouche ont été mesurés à intervalles réguliers sous canopy (Deltatrac II Metabolic Monitor, Datex-Ohmeda, Finlande) pour calculer l'oxydation des glucides et des lipides par calorimétrie indirecte respiratoire corrigée pour l'excrétion urinaire d'urée, et la dépense énergétique. L'excrétion d'urée dans l'urine a été évaluée de façon globale pendant une période d'observation aussi longue que possible afin de minimiser les erreurs dues à une vidange incomplète de la vessie. Pour cela les sujets notaient l'heure de leur dernière miction avant l'arrivée au laboratoire et l'ensemble de l'urine était collectée au cours de la journée jusqu'à la fin de l'expérience, en utilisant le bassin pour uriner pendant la période où il ne pouvait

pas quitter le lit où il se tenait en position semi-allongée, sans dormir. L'oxydation des protéines, des lipides et des glucides et la dépense énergétique totale ont été mesurées sur des périodes de 60 minutes (à l'exception de la dernière période de mesure qui ne durait que 30 minutes) entrecoupées par des pauses de 15 minutes.

À la fin de l'expérience les cathéters ayant été retirés et les derniers échantillons d'urine ayant été prélevés, le sujet prenait un repas au laboratoire, ce qui permettait de le restaurer mais aussi de le garder sous observation pendant environ 90 min.

4. Description des petits-déjeuners

Les produits ingérés au cours de cette étude étaient des produits céréaliers destinés à être consommés au petit-déjeuner et qui appartiennent à la catégorie des biscuits dits à « énergie à diffusion progressive », ou biscuits EDP, dans la gamme des produits céréaliers du fabricant qui a commandité cette étude. Ces biscuits-prototypes sont désignés sous le code de biscuits I et II. Les matières premières utilisées dans la fabrication des biscuits ainsi que les biscuits eux-mêmes ont été analysés pour une détermination précise de leur composition et de leurs caractéristiques physiques. Comme le montre le tableau 2.3, les deux biscuits à l'étude étaient très semblables en termes de composition en glucides, lipides et protéines, et en termes de contenu en énergie. Leurs index glycémiques mesurés étaient aussi très semblables, et leurs index insulinémiques et leurs teneurs en SAG étaient identiques.

Les biscuits ont été ingérés dans un ordre aléatoire, l'allocation de la séquence de produits aux sujets ayant été effectuée par un tirage au sort aléatoire réalisé par le promoteur avant le début de l'étude. La quantité totale de biscuits ingérée était de 70 g, et les biscuits ont été consommés avec 150 mL de lait et 300 mL de café ou de thé sans caféine ni théine (chaque sujet devait consommer selon son choix le café ou le thé à chacune des deux journées métaboliques). Le tableau 2.3 montre les apports en nutriments et en énergie des deux petits-

Tableau 2.3. Composition des petits-déjeuners

Petits-déjeuners	I	II
Biscuits (g)	71,8	71,8
<i>Énergie (kcal)</i>	330,3	328,7
<i>Protéines (g)</i>	4,5	5
<i>Lipides (g)</i>	11,9	11,4
<i>Amidon (g)</i>	33,0	37,0
<i>Saccharose et sucres simples (g)</i>	18,4	14,6
<i>Glucides totaux (g)</i>	51,4	51,6
<i>Sucre simples disponibles (g)</i>	54,7	55,3
<i>Glucose lentement disponible (SAG) (g)</i>	15,3	15,5
<i>Index glycémique</i>	54	50
<i>Index insulinémique</i>	61	61
Lait écrémé (ml)	150	150
<i>Protéines (g)</i>	5	5
<i>Lipides (g)</i>	0,3	0,3
<i>Glucides (g)</i>	6,9	6,9
Petit-déjeuner total		
<i>Protéines (g)</i>	9,4	9,9
<i>Lipides (g)</i>	12,2	11,7
<i>Glucides (g)</i>	58,3	58,5
<i>Sucres simples disponibles (g)</i>	61,6	62,2
<i>Énergie totale (kcal)</i>	380,6	379
<i>% d'énergie des protéines</i>	9,9	10,5
<i>% d'énergie des lipides</i>	28,8	27,7
<i>% d'énergie des glucides</i>	61,3	61,8

déjeuners qui sont appelés « petit-déjeuner I » et « petit-déjeuner II » du nom des biscuits ingérés.

L'amidon des biscuits étaient enrichis de façon intrinsèque en ^{13}C . Pour cela, ils ont été fabriqués avec une farine de blé tendre issue du mélange d'une farine commerciale et d'une farine issue de la mouture de blé tendre intrinsèquement enrichi en ^{13}C . Ce blé a été obtenu en le cultivant dans une atmosphère enrichie en $^{13}\text{CO}_2$. Le ^{13}C est un isotope stable naturellement présent dans la nature (1,1 % du carbone total). Il ne présente aucun risque toxicologique. La teneur finale recherchée en ^{13}C des produits céréaliers correspondait à l'enrichissement naturel en ^{13}C du sucre de canne qui a été utilisé pour fabriquer et sucrer les biscuits. La composition isotopique finale des glucides des biscuits après hydrolyse enzymatique par des amyloglucosidases et des disaccharidases, en utilisant la méthode de Thivend (Thivend et al., 1972) de l'amidon a été mesurée à -11,01 et -10,21 ‰ $\delta^{13}\text{C}$ PDB pour le biscuit I et II, respectivement.

5. Dosages

Les prélèvements de sang, prélevés sur des préservatifs, ont été immédiatement centrifugés et le plasma a été réparti dans des cryotubes et conservés à -80°C jusqu'à analyse, sauf pour un aliquot d'environ 1 ml qui était utilisé pour doser immédiatement la glycémie (Analyseur de glucose 2 de Beckman, Californie, USA, utilisant la glucose oxydase et une électrode à oxygène). Le plasma recueilli a permis le dosage des concentrations de d'insuline (radioimmuno-essai selon la technique du double anticorps/PEG de Linco, USA), de triglycérides (méthode enzymatique et colorimétrique de Roche Diagnostics GmbH, Suisse) et d'acides gras libres (méthode enzymatique et colorimétrique de Wako Chemicals GmbH, Allemagne), de ghréline active (radioimmuno-essai selon la technique du double anticorps/PEG de Linco, USA), de GIP (technique de radioimmuno-essai compétitif de Phoenix Pharmaceuticals, USA) et de GLP-1 (radioimmuno-essai selon la technique du double anticorps/PEG de Linco, USA), et de l'enrichissement en ^{13}C et en deutérium du glucose plasmatique.

Les enrichissements isotopiques du glucose du plasma ont été déterminés sur la fraction neutre de plasma déprotéinisé et purifié sur résines échangeuses d'ions (Tissot et al, 1990; Normand et al, 1992). Le rapport entre $[6,6-^2\text{H}_2]$ glucose et le glucose total a été mesuré par couplage de la chromatographie en phase gazeuse et de la spectrométrie de masse organique (GC-MS, Hewlett Packard 5890, Evry, France) avec un dérivé glucose acétyl-bis-butane-boronyl, par impact électronique sur les ions m/z 297 et 299 (Bier et al, 1977). Le rapport entre le ^{13}C -glucose et le glucose total a été mesuré par couplage de la chromatographie en phase gazeuse, de la combustion, et de la spectrométrie de masse isotopique (GC-C-IRMS, SIRA 10, VG Isogas, Middlewich, UK) après dérivation en glucose pentacétate (Dejongh, 1965).

6. Calculs

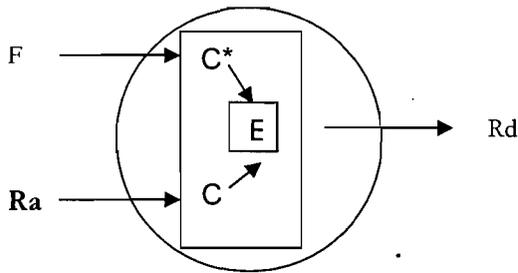
6.1. Débits de glucose

Les calculs du RaT et du RdT ont été effectués à partir de l'enrichissement en deutérium du glucose plasmatique, et les calculs du RaE et du RdE ont été effectués à partir du RaT et du RdT et de l'enrichissement en ^{13}C du glucose plasmatique, en utilisant l'équation de Steele en état non stationnaire (De Bodo et al. 1963; Proietto et al. 1987) comme précédemment décrit (Tissot et al. 1990). La PEG a été calculée par différence entre le RaT et le RaE.

Le modèle de Steele à un compartiment pour le calcul des débits de glucose du plasma par traçage isotopique simple ou double a été proposé en 1959 (Steele 1959). Il repose sur l'hypothèse que le glucose se distribue uniformément et instantanément dans un espace bien défini des liquides de l'organisme qui est un pourcentage qui est évalué à environ 80% de l'espace-glucose et correspond à 150 ml/kg (Livesey et al. 1998a; Normand et al. 1992).

Sachant que l'on infuse à un taux connu (F , en $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) le traceur (C^*) et que le taux d'apparition de la substance tracée (C) est Ra (en $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$),

l'enrichissement du tracé (E) est le rapport C^*/C , où C^* et C sont les concentrations du traceur et du tracé, respectivement, en-mg/L:



$$E = \frac{C^*}{C}$$

La concentration du traceur correspond donc à la valeur de l'enrichissement multipliée par la concentration du tracé,

$$C^* = E \cdot C$$

$$\frac{mg}{L} = \frac{mg}{L}$$

et la valeur de l'enrichissement est obtenue en divisant le taux d'infusion par le taux d'apparition,

$$E = \frac{F}{Ra} = \frac{C^*}{C}$$

$$E = \frac{mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}}{mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}} = \frac{mg \cdot L^{-1}}{mg \cdot L^{-1}}$$

Le taux d'apparition est donc égal au taux d'infusion divisé par la valeur de l'enrichissement,

$$Ra = \frac{F}{E}$$

$$mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1} = mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$$

En état stable le taux d'apparition correspond au taux de disparition,

$$Rd = Ra$$

$$mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1} = mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$$

Ces équations ne sont valides qu'en état stable, c'est-à-dire quand les concentrations du traceur et du tracé, et l'enrichissement ne varient pas en

fonction du temps. Lorsque l'une ou l'autre de ces fonctions, ou toutes varient en fonction du temps (état non-stable), ces équations s'écrivent :

$$C_t^* = E_t \cdot C_t$$

$$mg \cdot L^{-1} = mg \cdot L^{-1}$$

$$E_t = \frac{F}{Ra_t} = \frac{C_t^*}{C_t}$$

$$E_t = \frac{mg \cdot \cancel{kg^{-1}} \cdot \min^{-1}}{mg \cdot \cancel{kg^{-1}} \cdot \min^{-1}} = \frac{mg \cdot L^{-1}}{mg \cdot L^{-1}}$$

où les termes C_t^* , E_t , Ra_t et C_t représentent les variables C^* , E et C au temps t . Ces équations peuvent être résolues en les dérivant, sachant que la dérivée d'un produit de fonctions est la somme du produit de chaque fonction multipliée par la dérivée de l'autre fonction, c'est-à-dire :

Si

$$uv = u \cdot v$$

Alors

$$\frac{d(uv)}{dx} = u'v + uv'$$

Avec les variables de l'équation de Steele, on obtient :

$$\frac{dC_t^*}{dt} = E_t \frac{dC_t}{dt} + C_t \frac{dE_t}{dt} \quad (\text{Équation 1})$$

$$mg \cdot L^{-1} \cdot \min^{-1} = mg \cdot L^{-1} \cdot \min^{-1}$$

La différence entre le taux d'apparition et le taux de disparition du tracé représente la variation de la quantité de tracé dans son espace de distribution (V , L /kg). La variation de sa concentration est donc :

$$\Delta C = \frac{Ra_t - Rd_t}{V}$$

$$mg \cdot L^{-1} \cdot \min^{-1} = \frac{mg \cdot \cancel{kg^{-1}} \cdot \min^{-1}}{L \cdot \cancel{kg^{-1}}}$$

Et la variation de la quantité totale de tracé dans l'espace V, à un instant donné correspond à:

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{Ra_t - Rd_t}{V} \quad (\text{Équation 2})$$

$$mg \cdot L^{-1} \cdot \text{min}^{-1} = mg \cdot L^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

La variation de la quantité de traceur dans le volume V correspond à la différence entre le taux d'infusion et le taux auquel il quitte le volume V (R_t et dE_t).

$$\frac{dC_t}{dt} \cdot V = F - Rd_t E_t \quad (\text{Équation 3})$$

$$mg \cdot L^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \times L \cdot kg^{-1} = mg \cdot kg^{-1} \cdot \text{min}^{-1} - mg \cdot kg^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

En substituant les termes de l'équation 1 par leurs valeurs (équations 2 et 3), on obtient

$$\frac{F - R_t dE_t}{V} = \left(\frac{Ra_t - Rd_t}{V} \right) E_t + C_t \frac{dE_t}{dt}$$

$$F = Ra_t \cdot E_t + V \cdot C_t \frac{dE_t}{dt}$$

Et donc

$$Ra_t \cdot E_t = F - V \cdot C_t \frac{dE_t}{dt}$$

$$Ra_t = \frac{F - V \cdot C_t \frac{dE_t}{dt}}{E_t}$$

$$Rd_t = Ra_t - V \cdot \frac{dC_t}{dt} \quad \text{et} \quad \frac{dC_t}{dt} = \frac{Ra_t - Rd_t}{V}$$

Pour le calcul de Ra_T , cette équation est appliquée à l'enrichissement en deutérium :

$$Ra_T = \frac{F_{D_2} - V \cdot C_t \cdot \frac{dE_{D_2}}{dt}}{E_{D_2t}}$$

Pour le calcul de Ra_E , on peut exprimer la valeur de Ra_T en fonction de l'enrichissement en ^{13}C :

$$Ra_{T_1} = \frac{F^{13}C_t - V \cdot C_t \cdot \frac{dE^{13}C_t}{dt}}{E^{13}C_t}$$

Comme le ^{13}C glucose provient de glucides ingérés, $F^{13}C_t$ est égal à RaE

$$Ra_{T_1} = \frac{RaE - V \cdot C_t \cdot \frac{dE^{13}C_t}{dt}}{E^{13}C_t}$$

Ainsi,

$$RaE = Ra_{T_1} \cdot E^{13}C_t + V_t \cdot C_t \cdot \frac{dE^{13}C_t}{dt}$$

6.2 Remarques sur le double traçage et le modèle à un compartiment

La méthode de double-traçage isotopique introduite par Raziuk et al. (Radziuk et al. 1978) est considérée ici comme la méthode de référence pour décrire les débits de glucose, y compris le débit de glucose exogène suite à l'ingestion d'un repas, et c'est la méthode qui a été employée dans l'étude expérimentale. Toutefois, il est nécessaire de remarquer ici que cette méthode a récemment fait l'objet de critiques de la part de Basu et al. (Basu et al. 2003). Ces auteurs ont introduit une méthode de mesure des débits de glucose endogène et exogène qui utilise non pas deux mais trois traceurs isotopiques, à savoir, outre le ^{13}C -glucose pour tracer le glucose exogène, le glucose deutéré et tritié. L'approche consiste à varier le taux d'infusion du glucose tritié de façon à mimer les variations attendues du RaE ou de la PEG et à utiliser les variations du rapport entre le glucose deutéré et tritié pour corriger le rapport entre le ^{13}C -glucose et le glucose deutéré. Les variations du rapport deutérium/tritium dépendent à la fois des modifications du taux d'infusion du glucose tritié (qui sont connues) et de la cinétique de la distribution du glucose deutéré dans les compartiments où se distribue le glucose. Une correction peut donc être faite pour prendre en compte le fait que contrairement à l'hypothèse sous jacente au modèle de Steele, le glucose exogène ne se distribue pas instantanément dans un seul compartiment. Les données de Basu et al. (Basu et al. 2003) montrent que la méthode de double et de triple traçage isotopique basée sur un seul compartiment ne fournissent pas

des données semblables pour le RaE et la PEG, le RaE étant sous-estimé et la PEG surestimée avec une augmentation artéfactuelle au début de la période postprandiale : ces erreurs sont corrigées en utilisant les données obtenues par double traçage mais dans un modèle à deux compartiments (Figure 2.1 et figure 2.2).

La méthode de triple traçage isotopique a été utilisée pour décrire les débits de glucose du plasma dans diverses situations où du glucose a été administré, seul (Basu et al. 2006; Dalla Man et al. 2005; Dalla Man et al. 2006) ou dans un repas simulé (Basu AJP 291 p 800 2006, Basu Diabetes 56 753 2007; Bock Diabetes 55 3536 2006). Toutefois, elle n'a jamais été utilisée lorsqu'un repas contenant de l'amidon enrichi en ^{13}C a été administré. Livesey et al. (1998) font remarquer que dans cette situation où l'arrivée de glucose exogène est plus lente et progressive que lorsque du glucose seul est administré, le double traçage avec un modèle à un seul compartiment qui est le plus simple, devrait être adéquat. Cette question ne sera tranchée que lorsqu'on disposera de données comparant les débits de glucose avec double et triple traçage après administration de glucose et d'amidon. En l'absence de ces données, il ne nous apparaissait pas possible de conduire une étude par triple traçage pour une raison éthique : cette méthode nécessite en effet l'utilisation de glucose tritié dont l'emploi est difficile sinon impossible à justifier chez l'homme dans le cadre d'une simple étude nutritionnelle. Il ne nous apparaissait pas non plus justifié d'utiliser un modèle à deux compartiments par souci de parcimonie : le modèle à deux compartiments nécessite des hypothèses et le choix de constantes qui sont difficiles à justifier sauf pour des raisons ad hoc. Par simplicité et parcimonie, nous avons choisi le modèle à un seul compartiment qui est le plus largement utilisé.

6.3. Oxydation des substrats

De T-120 min à T0, l'oxydation basale des protéines, des glucides et des lipides a été déterminée par calorimétrie indirecte respiratoire corrigée pour l'excrétion urinaire d'azote. Pendant la période postprandiale consécutive à la prise du petit déjeuner test (T15 à T270), des mesures de calorimétrie indirecte ont été

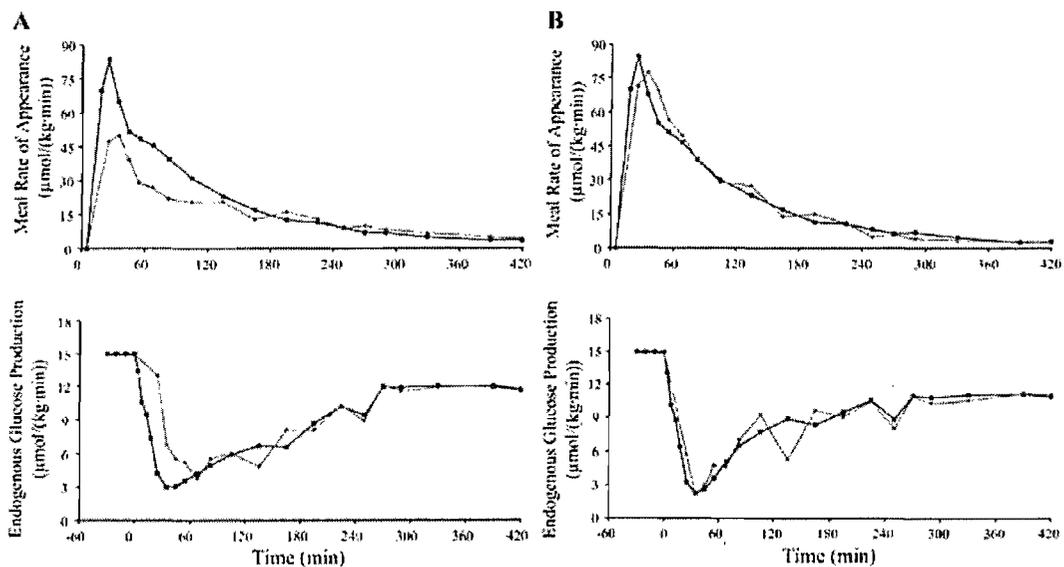


Figure 2.1 : Comparaison des valeurs de RaE et la PEG calculées par la méthode de triple traçage isotopique et par la méthode de double traçage isotopique en utilisant un modèle à un (A) ou deux compartiments (B): tiré de Basu et al. (Basu et al. 2003). Meal rate of Appearance : RaE ; Endogenous Glucose Production : PEG ; Time: temps.

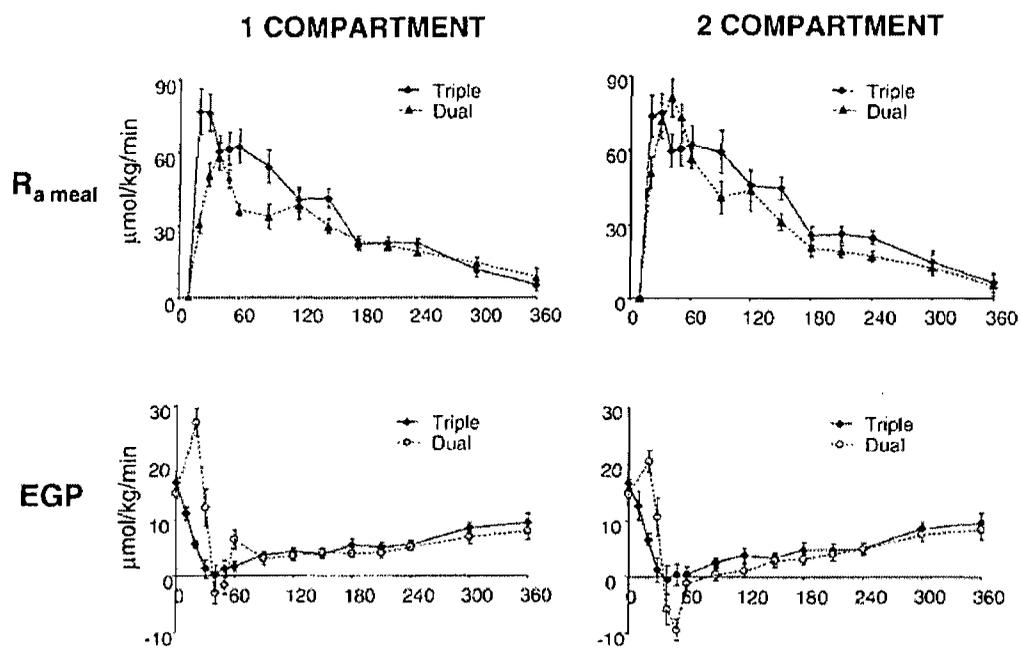


Figure 2.2 : Comparaison du RaE ($R_{a\text{ meal}}$) et de la PEG (EGP) calculées par la méthode de triple traçage isotopique et par la méthode de double (dual) traçage isotopique en utilisant un modèle à un ou deux compartiments (compartment): tiré de Toffolo et al. (Toffolo et al. 2006).

réalisées par périodes de 60 minutes séparées par des pauses de 15 minutes (hormis la dernière période de mesure qui ne durait que 30 minutes). Les sujets ne se sont pas assoupis pendant toute la durée du protocole.

L'oxydation des protéines a été calculée à partir de l'excrétion urinaire d'azote (1g = 6,25 g de protéines oxydées). L'oxydation des glucides (en g de glucose) et des lipides (en g de triglycéride standard) ont été calculées à partir du $\dot{V} O_2$ et du $\dot{V} CO_2$ corrigé pour l'oxydation des protéines, à partir des équations d'oxydation de ces substrats (Livesey and Elia 1988). En cas de lipogénèse *de novo*, les calculs ont été effectués selon les équations de Livesey et Elia (Livesey and Elia 1988). La dépense énergétique a été calculée à partir des quantités de substrats énergétiques oxydés et de leur potentiel énergétique.

6.4. Statistiques

Pour les statistiques descriptives la moyenne et l'écart-type ont été calculées. Dans le cas où une valeur était manquante après la prise du petit déjeuner, sa valeur a été estimée par la moyenne des valeurs adjacentes à la valeur manquante. Lorsqu'une des deux valeurs adjacentes n'était pas disponible (cas des premières et dernières valeurs postprandiales) ou aucune valeur postérieure à la valeur manquante n'était disponible, la méthode de remplacement était la LOCF (Last Observation Carried Forward). Les comparaisons ont été faites par analyse de variance à deux facteurs en mesure répétée sur les deux facteurs, suivie, lorsque cela était nécessaire, par un test a posteriori de Newman-Keuls. Pour la fidélité de la mesure des variables, les relations entre les observations faites lors des petits-déjeuners I et II ont été évaluées en calculant la régression linéaire intraclasse et le coefficient de corrélation associé. Pour tous les tests, le seuil retenu pour le risque global de première espèce était 5 % en bilatéral.

Chapitre 3

Résultats

1. Débit d'apparition du glucose exogène (RaE)

La figure 3.1 montre que glucose exogène provenant du petit déjeuner apparaît dans la circulation dès la 15^{ème} min et surtout après la 30^{ème} min qui fait suite à la fin du repas, la différence entre la valeur observée suite à l'ingestion des deux biscuits n'étant pas statistiquement significative et s'établissant à 1,71 à 2,01 mg.kg⁻¹.min⁻¹ à la 30^{ème} min. Cette valeur constitue le pic de RaE observé puisqu'après la 30^{ème} min le RaE suite à l'ingestion de deux petits-déjeuners reste remarquablement stable dans une étroite bande comprise entre 1,5 et 2 mg.kg⁻¹.min⁻¹, sans aucun accident majeur. À la fin de la période d'observation, elle est encore à 1,83 mg.kg⁻¹.min⁻¹.

La quantité totale de glucose exogène qui est apparue dans la circulation périphérique après l'ingestion des petits déjeuners peut-être appréciée en calculant l'aire sous la courbe du RaE sur des portions de la période d'observation ou la période entière. On obtient ainsi des mg de glucose exogène par kg de masse corporelle. En multipliant ces valeurs pour chaque sujet, par sa masse corporelle, on obtient la quantité totale de glucose exogène qui est apparue dans la circulation périphérique, en grammes (g cumulés). Cette valeur peut être alors comparée à la quantité totale de glucose marqué apportée par le petit-déjeuner, qui est rappelons-le de 52 g pour les deux biscuits. Ces données sont résumées dans le tableau 3.1 pour différents intervalles de temps pendant la période postprandiale et pendant la période postprandiale toute entière. Comme le laissait supposer la cinétique du RaE (Figure 3.1), la quantité de glucose exogène qui est apparue dans la circulation périphérique n'est pas significativement différente entre les deux biscuits pour tous les intervalles de temps considérés et pour toute la période d'observation. Globalement en 270 min, environ 26 à 28 g de glucose exogène sont apparus dans la circulation périphérique après l'ingestion des biscuits, soit 47 ± 10 et 52 ± 13 % de la quantité totale de glucose disponible dans les petits déjeuners I et II, respectivement (non significativement différent).

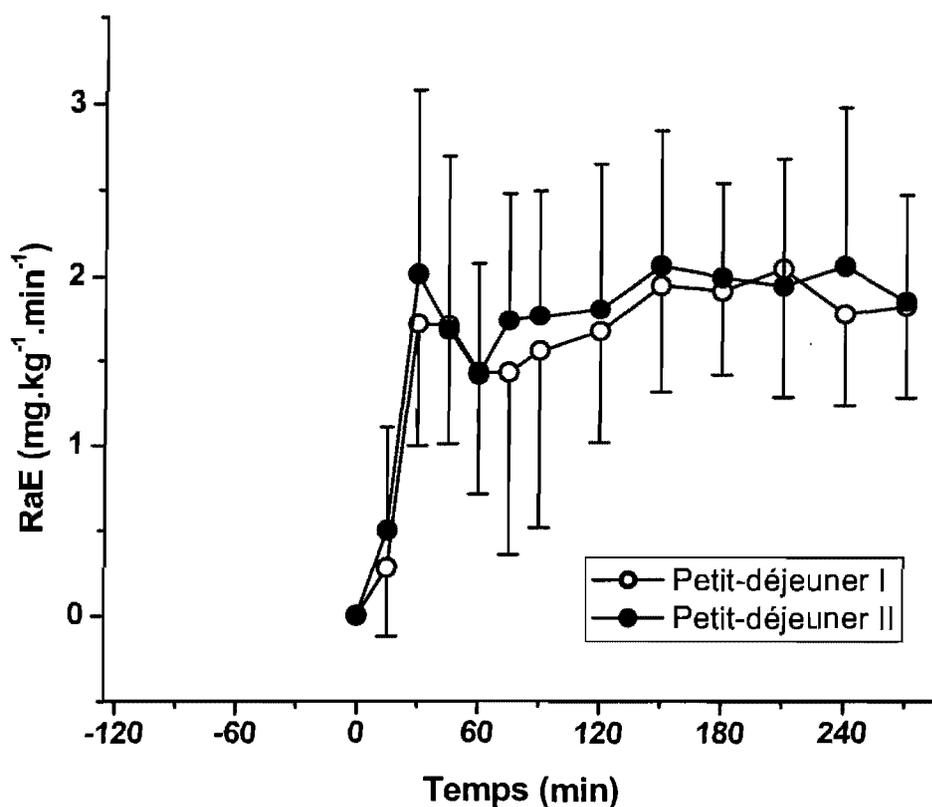


Figure 3.1 : Taux d'apparition du glucose exogène (RaE) dans la circulation après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). La signification statistique de l'augmentation ne peut être testée car à 0 min $\text{RaE} = 0 \pm 0 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

Tableau 3.1. Quantité de glucose exogène étant apparue dans la circulation périphérique pour divers intervalles de temps pendant la période postprandiale et pendant toute la période postprandiale, en g et en pourcentage de la quantité totale de glucose disponible dans les petits-déjeuners (~55 g) (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).

Intervalles	Petit-déjeuner I	Petit-déjeuner II
0-120 min	9,4 \pm 3,7	10,7 \pm 4,0
0-180 min	18,0 \pm 4,4	17,9 \pm 5,7
180-270 min	10,0 \pm 2,1	10,5 \pm 2,7
0-270 min	26,0 \pm 5,2	28,4 \pm 7,4
%	47 \pm 10	52 \pm 13

2. RaT, PEG et contribution du RaE au RaT

La valeur de RaT 60 min avant le petit-déjeuner n'est pas significativement différente dans les deux situations expérimentales ($2,03$ - $2,16 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) (Figure 3.2). Comme pour le RaE, les valeurs augmentent de façon très importante rapidement après le petit-déjeuner atteignant un pic à $4,67$ et $4,61$ respectivement pour le petit-déjeuner I et le petit-déjeuner II dès la 30^{ème} min. Le RaT chute ensuite très fortement et de la 60^{ème} min à la fin de la période d'observation il est stable à environ $2,8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs obtenues après l'ingestion des deux petits-déjeuners à aucun moment pendant la période postprandiale. En conséquence, et comme le montre le tableau 3.2, aucune différence significative n'apparaît entre les quantités de glucose cumulées qui sont apparues dans la circulation périphérique pour différents intervalles de temps de la période postprandiale et pour la période postprandiale toute entière après l'ingestion des deux petits-déjeuners.

Par simple arithmétique, l'écart entre les valeurs de RaT et de RaE observées après l'ingestion des petits-déjeuners correspond à la PEG (Figure 3.3). La cinétique de la PEG présente sans doute, transitoirement, des artéfacts de calculs manifestes immédiatement après la fin du petit-déjeuner. Il n'y a en effet aucune raison de penser que la PEG augmente de façon transitoire alors que le glucose exogène commence à arriver dans la circulation périphérique. Un échantillonnage à une fréquence plus élevée ou l'utilisation du triple traçage (Basu, voir figure 2.2) aurait sans doute permis d'éviter ceci, mais pour des raisons techniques ceci aurait été difficile. Il faut noter toutefois que le pic d'augmentation de la PEG, 30 min après le petit-déjeuner, au dessus des valeurs observées au temps -60 min (qui est avant l'ingestion du petit-déjeuner) et 0 min (avant que le glucose du petit-déjeuner apparaissent dans la circulation périphérique) qui sont égales au RaT, n'est pas statistiquement significative. Au-delà de la 30^{ème} min après le repas la PEG diminue de façon régulière pour atteindre, à la fin de la période d'observation, des valeurs qui se situent au voisinage de $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, soit une réduction d'environ 50 à 60 % par rapport aux valeurs observées au

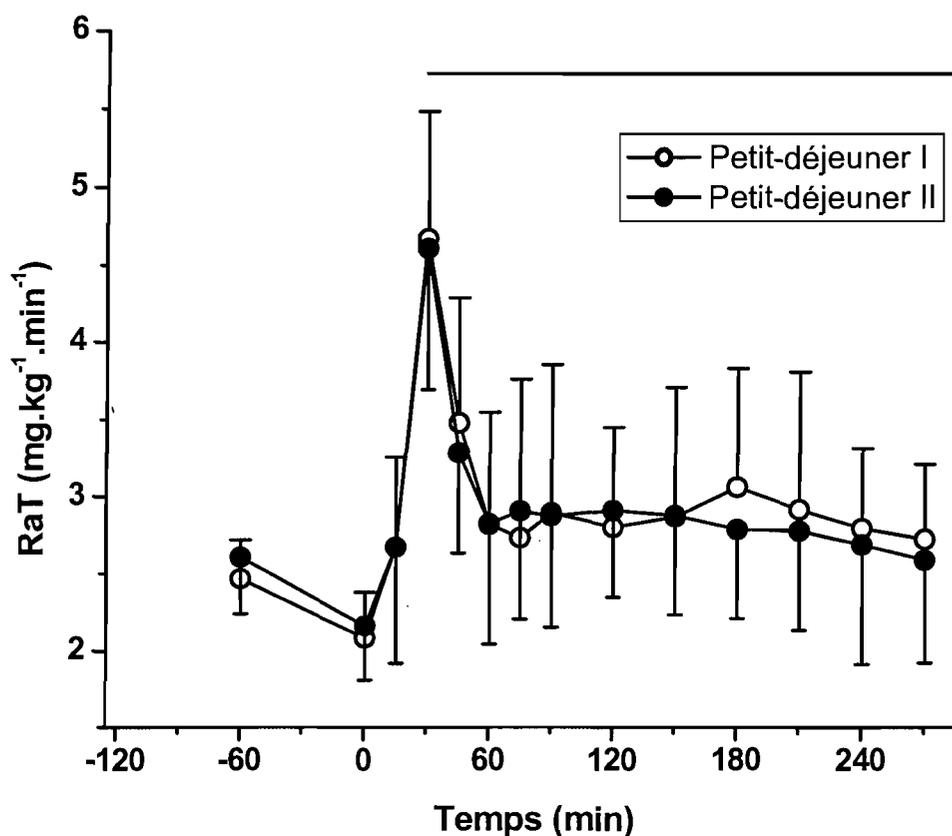


Figure 3.2 : Taux d'apparition du glucose plasmatique (RaT) dans la circulation périphérique avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs sous la barre horizontale sont significativement plus grandes que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

Tableau 3.2. Quantité de glucose total étant apparue dans la circulation périphérique pour divers intervalles de temps pendant la période postprandiale et pendant toute la période postprandiale, en g (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).

Intervalles	Petit-déjeuner I	Petit-déjeuner II
0-120 min	21,7 \pm 3,9	22,7 \pm 4,5
0-180 min	31,9 \pm 5,5	33,0 \pm 6,0
180-270 min	15,1 \pm 2,6	14,3 \pm 2,4
0-270 min	47,1 \pm 6,8	47,3 \pm 7,1

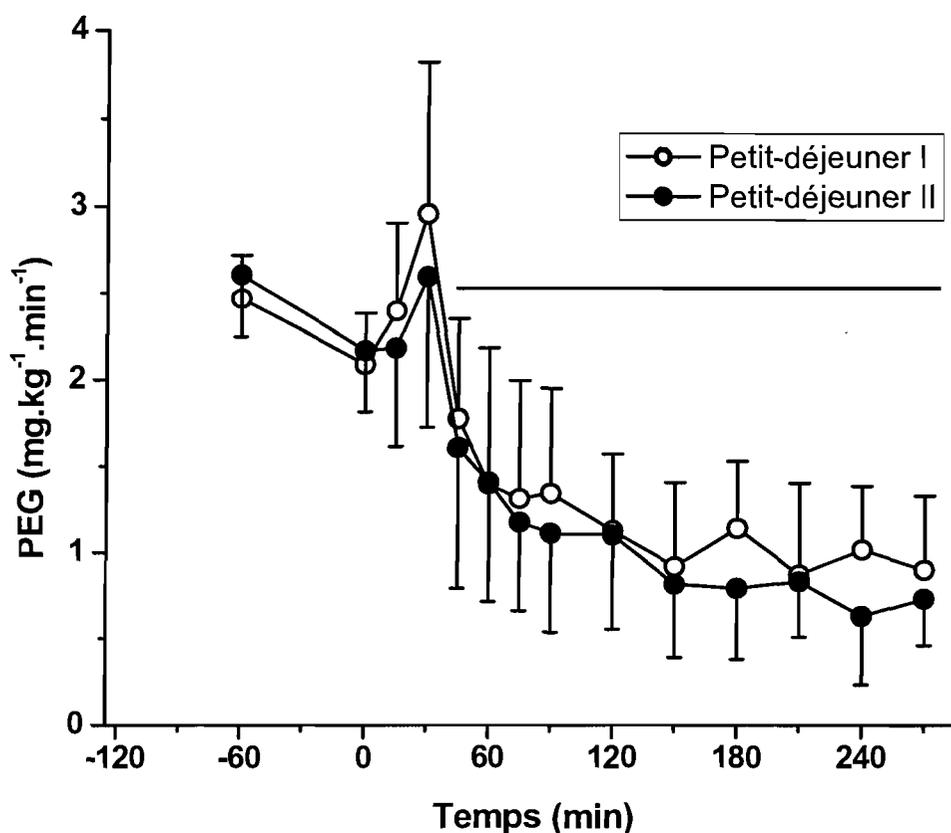


Figure 3.3 : Production endogène de glucose (PEG) (moyenne \pm SD). Les valeurs sous la barre horizontale sont significativement plus petites que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

temps -60 et 0 min. Aucune différence significative n'apparaît à aucun des moments de la période d'observation entre les valeurs observées après l'ingestion des deux petits-déjeuners. En conséquence, et comme le montre le tableau 3.3, aucune différence significative n'apparaît entre les quantités de glucose endogène cumulées qui ont été libérées dans la circulation périphérique pour différents intervalles de temps de la période postprandiale et pour la période postprandiale toute entière après l'ingestion des deux petits-déjeuners.

Les figures 3.4 et 3.5 montrent la cinétique du RdT et du RdE avant et/ou après l'ingestion des deux petits-déjeuners. Le RdT qui est égal au RaT aux temps -60 et 0 min puisque la glycémie est stable (voir ci-dessous), augmente fortement après l'ingestion du petit-déjeuner et atteint un pic à la 45^{ème} min (3,44 et 3,37 mg.kg⁻¹.min⁻¹). Après cela il s'établit à environ 3,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹ jusqu'à la fin de la période d'observation. Aucune différence significative n'apparaît à aucun des moments de la période d'observation entre les valeurs du RdT observées après l'ingestion des deux petits-déjeuners. En conséquence, et comme le montre le tableau 3.4, aucune différence significative n'apparaît entre les quantités de glucose cumulées totales qui ont disparu de la circulation périphérique après l'ingestion des deux biscuits (contrairement à ce qui a été fait pour le RaT, les calculs n'ont pas été effectués pour divers intervalles de temps de la période d'observation mais pour toute la période postprandiale). Aucune différence significative n'apparaît entre les quantités de glucose total qui ont apparu et disparu de la circulation périphérique au cours la période d'observation, ce qui est cohérent avec le fait que le glucose ne s'accumule pas façon significative dans l'espace extracellulaire (voir ci-dessous la description de la glycémie). Pour ce qui est du RdE, il augmente lentement à partir de la fin de l'ingestion du petit-déjeuner puisqu'il n'atteint son pic qu'à la quatrième heure de la période d'observation. Toutefois, dès la 60^{ème} min il atteint environ 1,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ après quoi il tend à plafonner. Aucune différence significative n'apparaît à aucun des moments de la période d'observation entre les valeurs du RdE observées après l'ingestion des deux petits-déjeuners. En conséquence, et comme le montre le tableau 3.4, aucune différence significative n'apparaît entre les quantités de glucose exogène cumulées totales qui ont disparu de la circulation périphérique après l'ingestion des

Tableau 3.3. Quantité de glucose endogène libérée dans la circulation périphérique pour divers intervalles de temps pendant la période postprandiale et pendant toute la période postprandiale, en g (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).

Intervalles	Petit-déjeuner I	Petit-déjeuner II
0-120 min	12,3 \pm 2,2	11,9 \pm 3,1
0-180 min	15,9 \pm 3,2	15,1 \pm 3,9
180-270 min	5,1 \pm 1,4	3,8 \pm 1,0
0-270 min	21,1 \pm 4,3	18,9 \pm 4,1

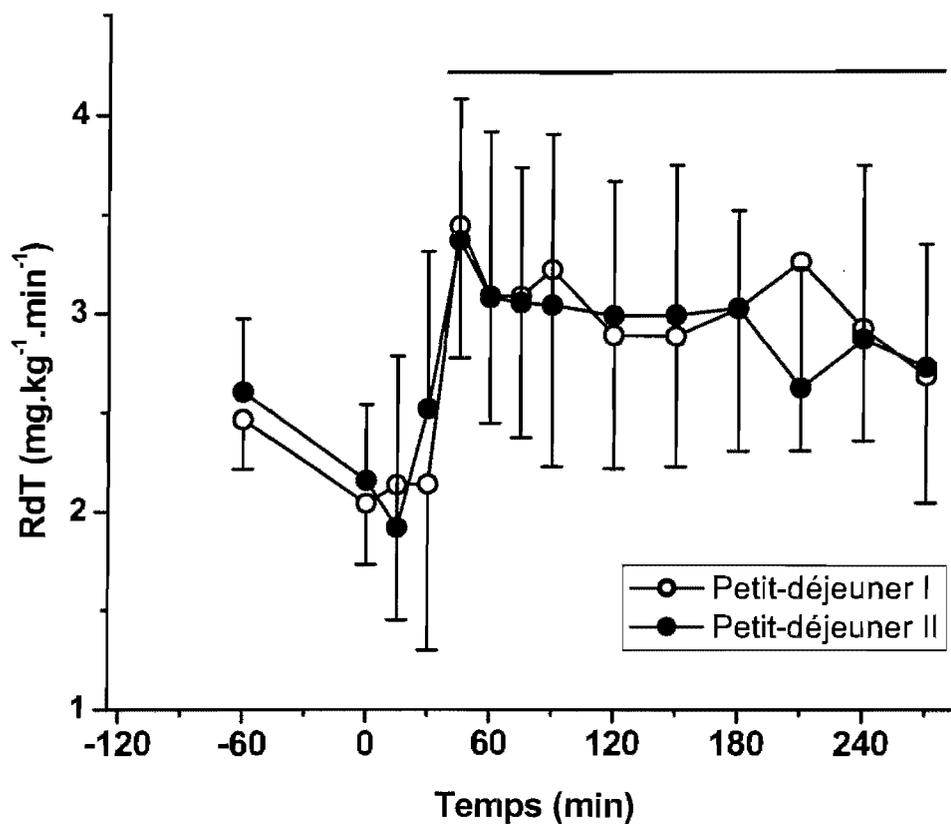


Figure 3.4 : Taux de disparition du glucose plasmatique total (RdT) avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs sous la barre horizontale sont significativement plus grandes que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

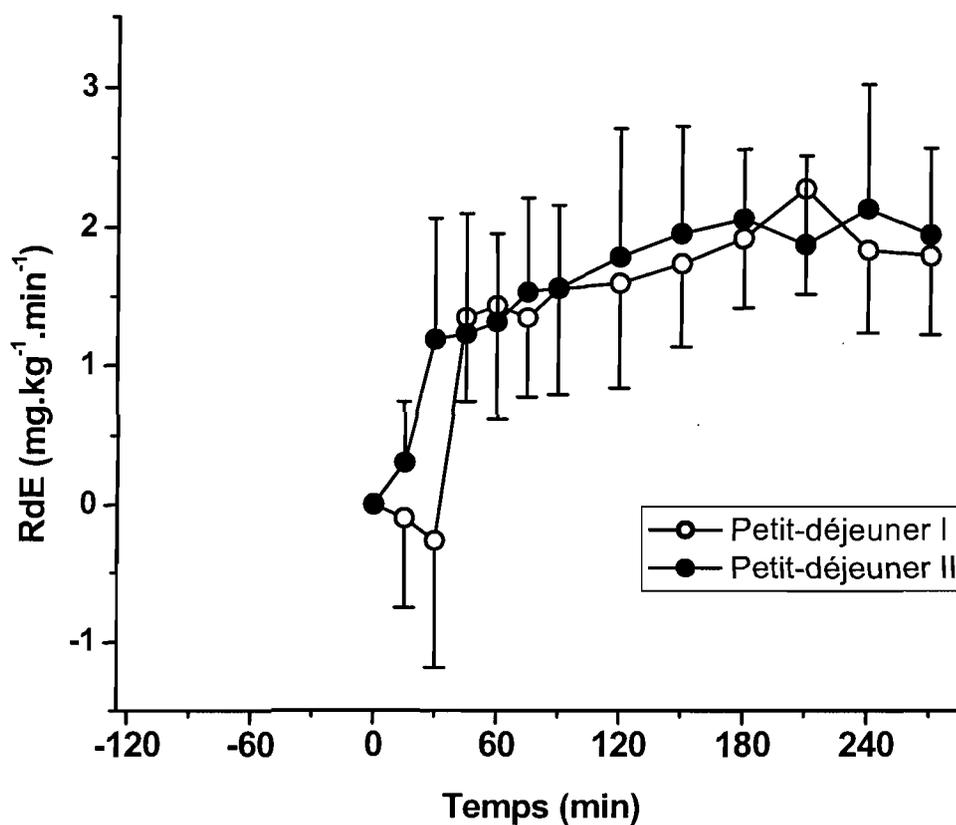


Figure 3.5 : Taux de disparition du glucose exogène de la circulation périphérique après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). La signification statistique de l'augmentation ne peut être testée car à 0 min $RdE = 0 \pm 0$ $mg.kg^{-1}.min^{-1}$. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales au cours de la période d'observation sauf à 30 min : indiqué par l'astérisque (Analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

Tableau 3.4. Quantités de glucose total et de glucose exogène ayant disparu de la circulation périphérique pendant toute la période postprandiale, en g (moyenne \pm SD). À fin de comparaisons les quantités de glucose total et de glucose exogène ayant apparu dans la circulation périphérique pendant toute la période postprandiale sont rappelées. Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).

	Petit-déjeuner I	Petit-déjeuner II
Glucose total apparu	47,1 \pm 6,8	47,3 \pm 7,1
Glucose total disparu	47,0 \pm 13,0	46,7 \pm 14,0
Glucose exogène apparu	26,0 \pm 5,2	28,4 \pm 7,4
Glucose exogène disparu	21,7 \pm 5,1	23,4 \pm 6,8

deux petits-déjeuners (contrairement à ce qui a été fait pour le RaE, les calculs n'ont pas été effectués pour divers intervalles de temps de la période d'observation mais pour toute la période postprandiale). La quantité de glucose exogène qui a disparu de la circulation périphérique au cours de la période postprandiale est significativement plus basse que la quantité de glucose exogène ayant disparu, ce qui est cohérent avec le fait que le glucose exogène s'accumule de façon significative dans l'espace extracellulaire (voir ci-dessous la description du pourcentage de glucose exogène dans le glucose circulant et de la glycémie).

La figure 3.6 montre le pourcentage de glucose circulant qui dérive des glucides ingérés dans les petits-déjeuners. Cette valeur augmente à partir de zéro, à la fin du petit-déjeuner, jusqu'à un plateau d'environ 65 et 70 %, qui n'est atteint qu'au cours de la dernière de la période d'observation. Aucune différence significative n'apparaît à aucun des moments de la période d'observation entre le pourcentage de glucose circulant qui dérive du glucose exogène après l'ingestion des deux petits-déjeuners. De la même façon, la figure 3.7 montre le pourcentage de glucose circulant qui provient du glucose deutéré perfusé pour tracer le flux de glucose circulant total. Cette donnée est une variable intermédiaire importante dans le calcul des débits de glucose : elle n'a pas de signification physiologique puisqu'elle dépend du taux de perfusion du glucose deutéré, mais elle doit être présentée à des fins de contrôle de qualité des procédures et des résultats.

3. Glucose, insuline, acides gras libres et triacylglycérols

La figure 3.8 montre les variations de la glycémie au cours de la période d'observation. La glycémie est stable avant l'ingestion des petits-déjeuners à environ 4,5-4,6 mmol/L. En réponse à l'ingestion des petits-déjeuners la glycémie augmente rapidement pour atteindre un pic à environ 6,3 mmol/L dès la 30^{ème} min pendant la période postprandiale. Elle diminue ensuite progressivement jusqu'à la fin de la période d'observation où elle demeure encore supérieure aux valeurs basales (5,2-5,3 mmol/L). Aucune différence significative n'apparaît à aucun des moments de la période basale ni à aucun moment de la période postprandiale

deux petits-déjeuners (contrairement à ce qui a été fait pour le RaE, les calculs n'ont pas été effectués pour divers intervalles de temps de la période d'observation mais pour toute la période postprandiale). La quantité de glucose exogène qui a disparu de la circulation périphérique au cours de la période postprandiale est significativement plus basse que la quantité de glucose exogène ayant disparu, ce qui est cohérent avec le fait que le glucose exogène s'accumule de façon significative dans l'espace extracellulaire (voir ci-dessous la description du pourcentage de glucose exogène dans le glucose circulant et de la glycémie).

La figure 3.6 montre le pourcentage de glucose circulant qui dérive des glucides ingérés dans les petits-déjeuners. Cette valeur augmente à partir de zéro, à la fin du petit-déjeuner, jusqu'à un plateau d'environ 65 et 70 %, qui n'est atteint qu'au cours de la dernière heure de la période d'observation. Aucune différence significative n'apparaît à aucun des moments de la période d'observation entre le pourcentage de glucose circulant qui dérive du glucose exogène après l'ingestion des deux petits-déjeuners. De la même façon, la figure 3.7 montre le pourcentage de glucose circulant qui provient du glucose deutéré perfusé pour tracer le flux de glucose circulant total. Cette donnée est une variable intermédiaire importante dans le calcul des débits de glucose : elle n'a pas de signification physiologique puisqu'elle dépend du taux d'infusion du glucose deutéré, mais elle doit être présentée à des fins de contrôle de qualité des procédures et des résultats.

3. Glucose, insuline, acides gras libres et triacylglycérols

La figure 3.8 montre les variations de la glycémie au cours de la période d'observation. La glycémie est stable avant l'ingestion des petits-déjeuners à environ 4,5-4,6 mmol/L. En réponse à l'ingestion des petits-déjeuners la glycémie augmente rapidement pour atteindre un pic à environ 6,3 mmol/L dès la 30^{ème} min pendant la période postprandiale. Elle diminue ensuite progressivement jusqu'à la fin de la période d'observation où elle demeure encore supérieure aux valeurs basales (5,2-5,3 mmol/L). Aucune différence significative n'apparaît à aucun des moments de la période basale ni à aucun moment de la période postprandiale

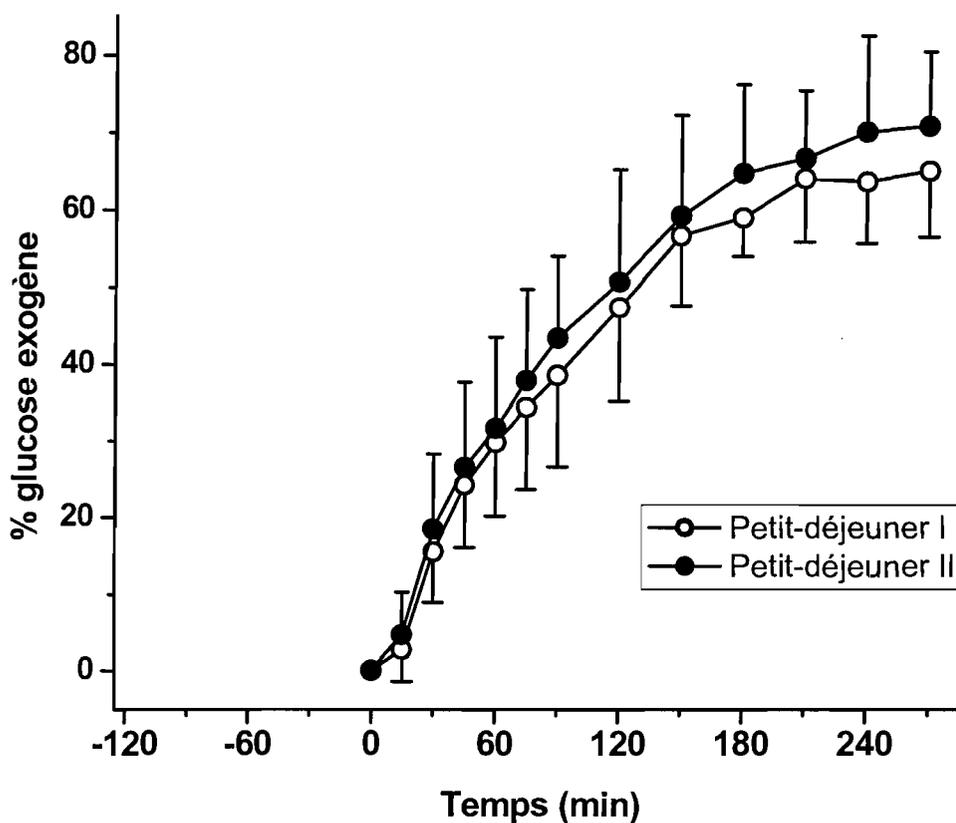


Figure 3.6 : Pourcentage du glucose plasmatique provenant des glucides exogènes après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). La signification statistique de l'augmentation ne peut être testée car à 0 min le pourcentage de glucose exogène dans le glucose circulant est 0 ± 0 %. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

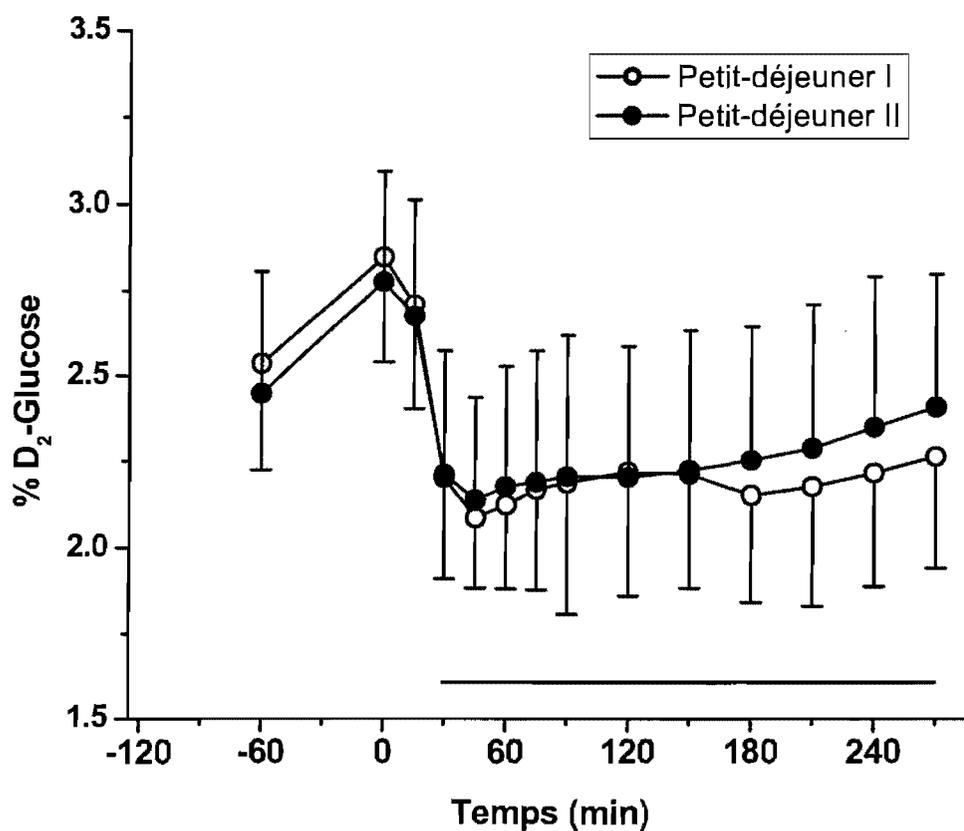


Figure 3.7 : Pourcentage de glucose plasmatique provenant du D₂-glucose perfusé avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessus de la barre horizontale sont significativement plus petites que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

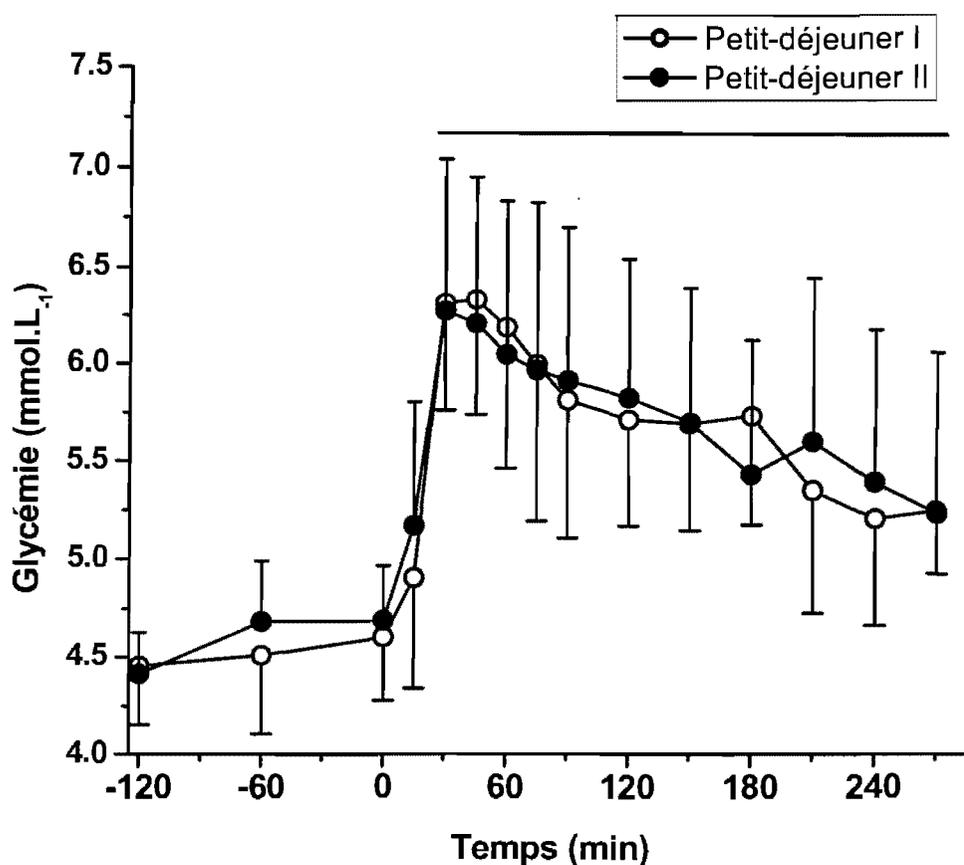


Figure 3.8 : Glycémie avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessous de la barre horizontale sont significativement plus grandes que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

entre les valeurs de la glycémie observées dans les deux situations expérimentales.

La figure 3.9 montre les variations de l'insulinémie au cours de la période d'observation. L'insulinémie est stable avant l'ingestion des petits-déjeuners à environ 9-10 U/L. En réponse à l'ingestion des petits-déjeuners l'insulinémie augmente rapidement pour atteindre un pic à environ 38-42 U/L dès la 30^{ème} min pendant la période postprandiale. Elle diminue ensuite progressivement et retourne aux valeurs préprandiales après trois heures dans la période postprandiale. Aucune différence significative n'apparaît à aucun des moments de la période basale ni à aucun moment de la période postprandiale entre les valeurs de l'insulinémie observées dans les deux situations expérimentales.

La figure 3.10 montre les variations de la concentration d'acides gras libres au cours de la période d'observation. Avant l'ingestion des petits-déjeuners elle se situe à environ 0,7-0,61 mmol/L. En réponse à l'ingestion des petits-déjeuners la concentration plasmatique d'acides gras libres chute progressivement pour atteindre un nadir qui se situe à environ 0,13 mmol/L et qui est observé entre la 60^{ème} et la 150^{ème} min suite à l'ingestion des petits-déjeuners. Elle remonte ensuite très progressivement mais, à la fin de la période d'observation elle n'est pas revenue aux valeurs basales (0,43-0,37 mmol/L). Aucune différence significative n'apparaît à aucun des moments de la période basale ni à aucun moment de la période postprandiale entre les valeurs de la concentration d'acides gras libres observées dans les deux situations expérimentales.

La figure 3.11 montre la concentration de triacylgcérols plasmatiques au cours de la période d'observation. Cette concentration est stable malgré une très légère diminution transitoire non significative après l'ingestion des petits-déjeuners. Aucune différence significative n'apparaît à aucun des moments de la période basale ni à aucun moment de la période postprandiale entre les valeurs de la concentration de triacylgcérols observées dans les deux situations expérimentales.

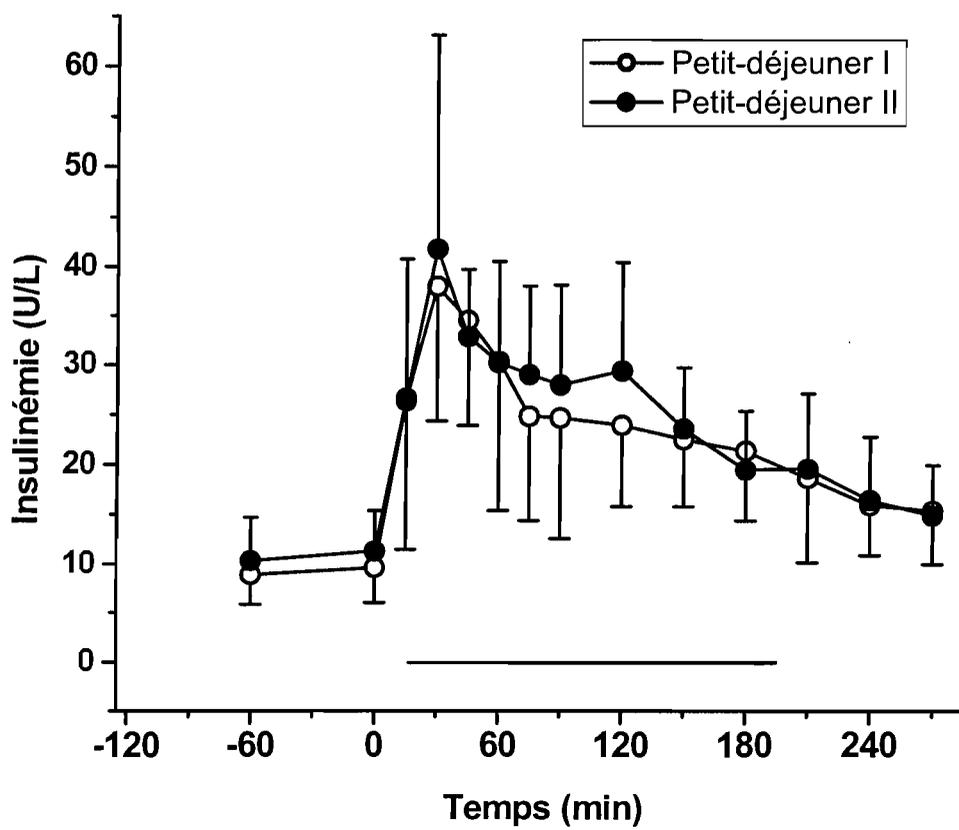


Figure 3.9: Insulinémie avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessus de la barre horizontale sont significativement plus grandes que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (Analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

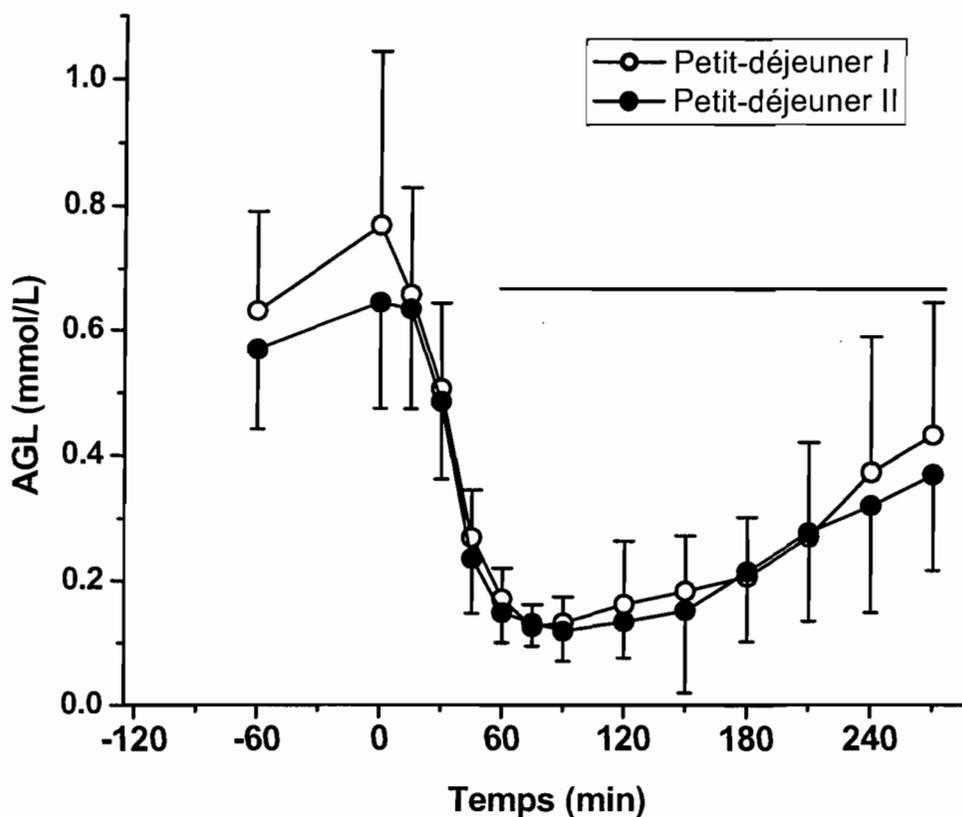


Figure 3.10 : Concentration plasmatique d'acides gras libres (AGL) avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessous de la barre horizontale sont significativement plus petites que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (Analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

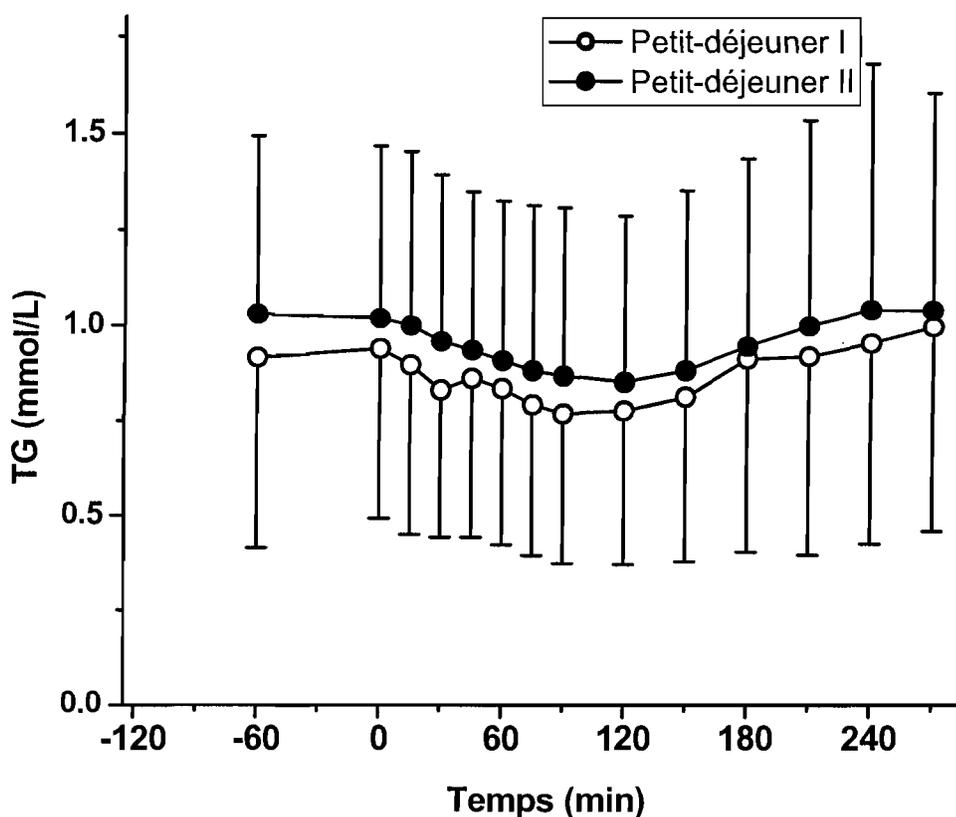


Figure 3.11 : Concentration plasmatique de triglycérides avant et suivant l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées a) dans la période postprandiale et à 0 min ; b) dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

4. Ghréline active et incrétines

Les figures 3.12 à 3.14 montrent les concentrations de ghréline active, de GLP-1 et de GIP pendant la période d'observation. La concentration de GLP-1 n'a pas été modifiée suite à l'ingestion des petits-déjeuners, l'augmentation observée au début de la période postprandiale n'étant pas statistiquement significative. Pour ce qui est de la concentration de ghréline, elle varie assez peu puisqu'elle ne chute de façon significative et très transitoire (au cours de la première heure) seulement après le petit-déjeuner I, la chute qui est observée après le petit-déjeuner II n'étant pas significative. Au contraire la concentration de GIP augmente significativement de façon marquée après l'ingestion des petits-déjeuners. La réponse est déjà significative à la 15^{ème} min et elle atteint 5-8 fois la valeur basale dès fin de la première heure. La concentration de GIP continue d'augmenter bien que modérément jusqu'à environ la fin de la troisième heure d'observation avant de redescendre très progressivement, sans toutefois être revenue aux valeurs basales à la fin de la période postprandiale.

5. Oxydation des macronutriments et dépense énergétique

Le tableau 3.5 et les figures 3.15 à 3.17, respectivement montrent l'excrétion urinaire d'urée, la consommation d'oxygène, la production de gaz carbonique et le quotient respiratoire non protéique pendant la période d'observation. Ces variables sont des données intermédiaires dans le calcul de l'oxydation des substrats énergétiques qui est présentée à la table 3.5 (oxydation des protéines), et aux figures 3.18 (oxydation des glucides), 3.19 (oxydation des lipides) et 3.20 (dépense énergétique). L'oxydation des substrats énergétiques les quantités d'énergie produites et la contribution de l'oxydation des divers substrats énergétiques à la fourniture de l'énergie avant et après l'ingestion des petits-déjeuners sont résumées, respectivement aux tableaux 3.6 et 3.7.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux situations expérimentales pour ce qui est de la production d'urine, de la concentration

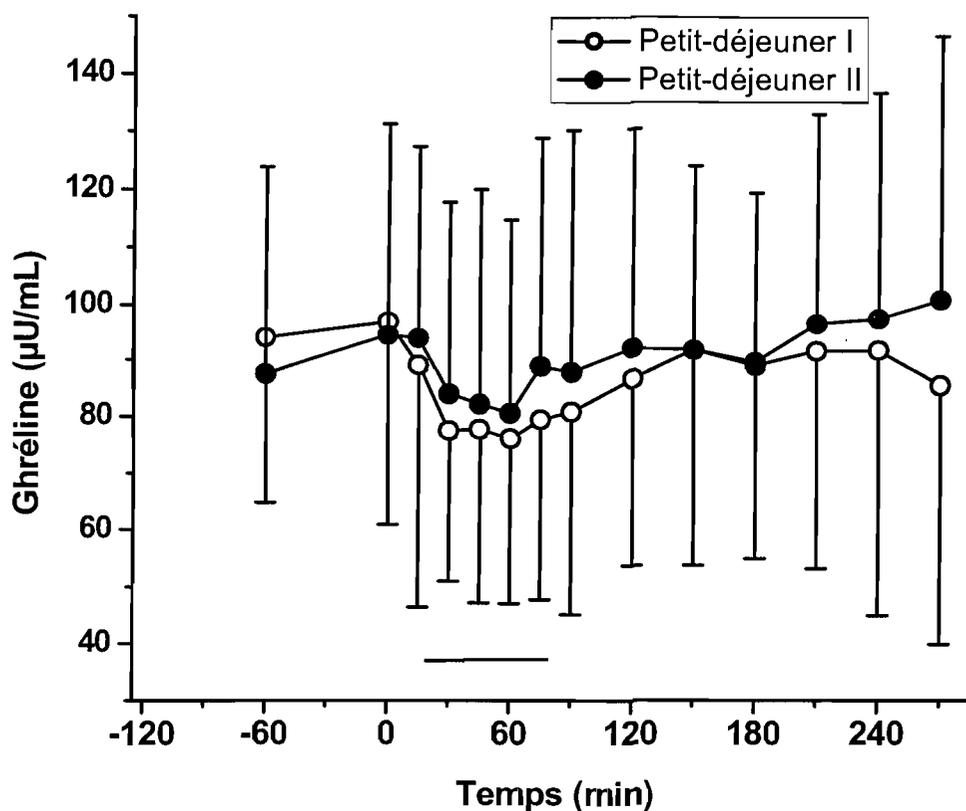


Figure 3.12 : Concentration plasmatique de ghréline active avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessus de la barre horizontale sont significativement plus petites que les valeurs observées à 0 min pour le petit-déjeuner I seulement. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

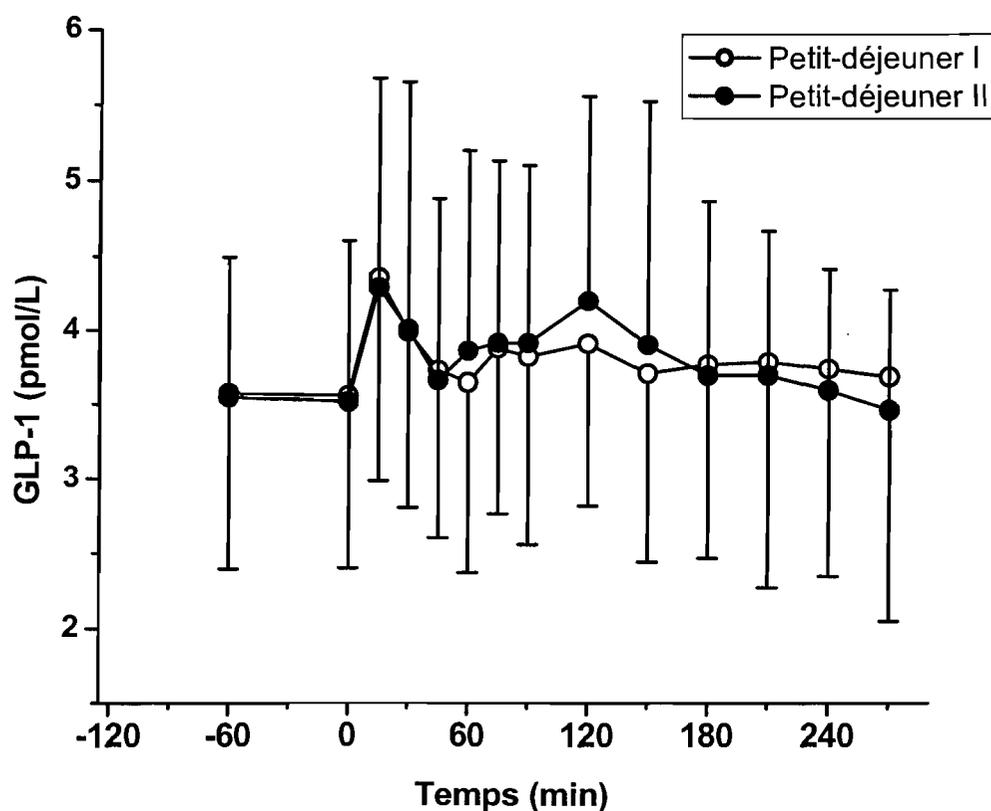


Figure 3.13 : Concentration plasmatique de GLP-1 avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées a) dans la période postprandiale et à 0 min ; b) dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

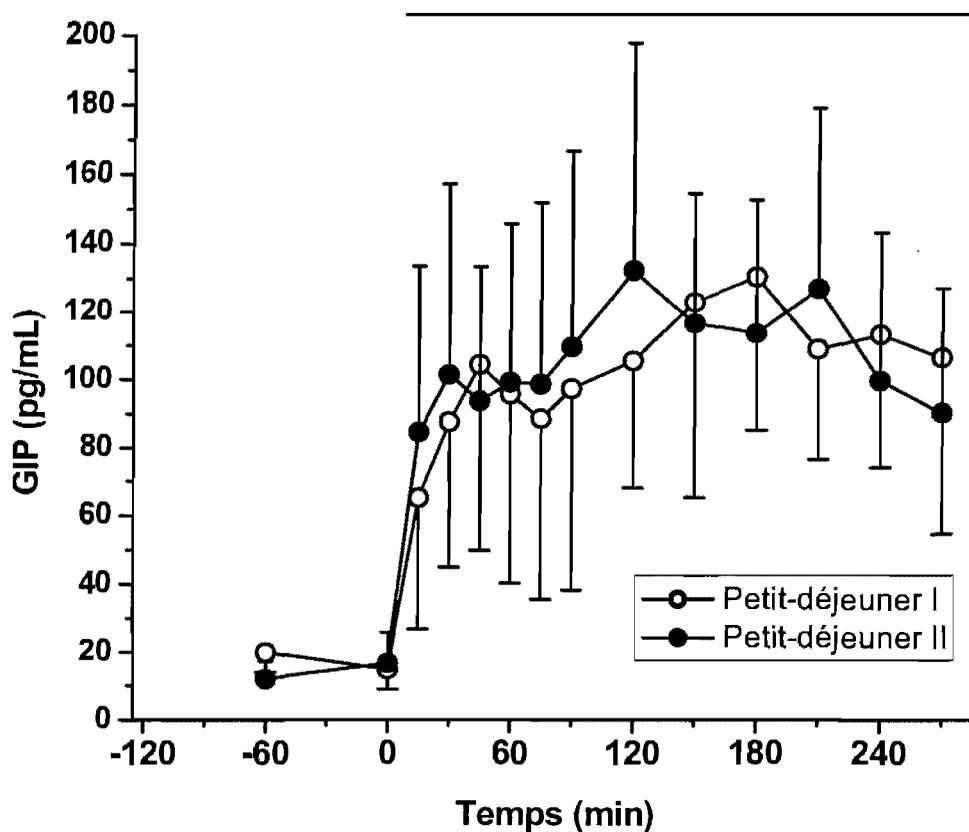


Figure 3.14 : Concentration plasmatique de GIP avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Les valeurs au-dessous de la barre horizontale sont significativement plus grandes que les valeurs observées à 0 min. Aucune différence significative n'est observée entre les valeurs mesurées dans les deux situations expérimentales à aucun des temps au cours de la période d'observation (analyse de variance à deux facteurs pour mesures répétées, $P < 0,05$).

Tableau 3.5. Production d'urine, excrétion d'urée et oxydation des protéines pendant la période d'observation (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).

	Petit-déjeuner I	Petit-déjeuner II
Durée (min)	543 \pm 153	528 \pm 108
Urine (mL)	622,8 \pm 262,6	619,7 \pm 257,5
Urée (mmol/L)	188,1 \pm 12,7	192,2 \pm 6,2
Urée (mmol)	117,1 \pm 37,7	118,8 \pm 44,2
Urée (g)	7,02 \pm 2,26	7,13 \pm 2,65
Protéines oxydées (g)	20,1 \pm 6,48	20,4 \pm 7,6
Protéines oxydées (mg/min)	38,0 \pm 12,6	38,3 \pm 11,1

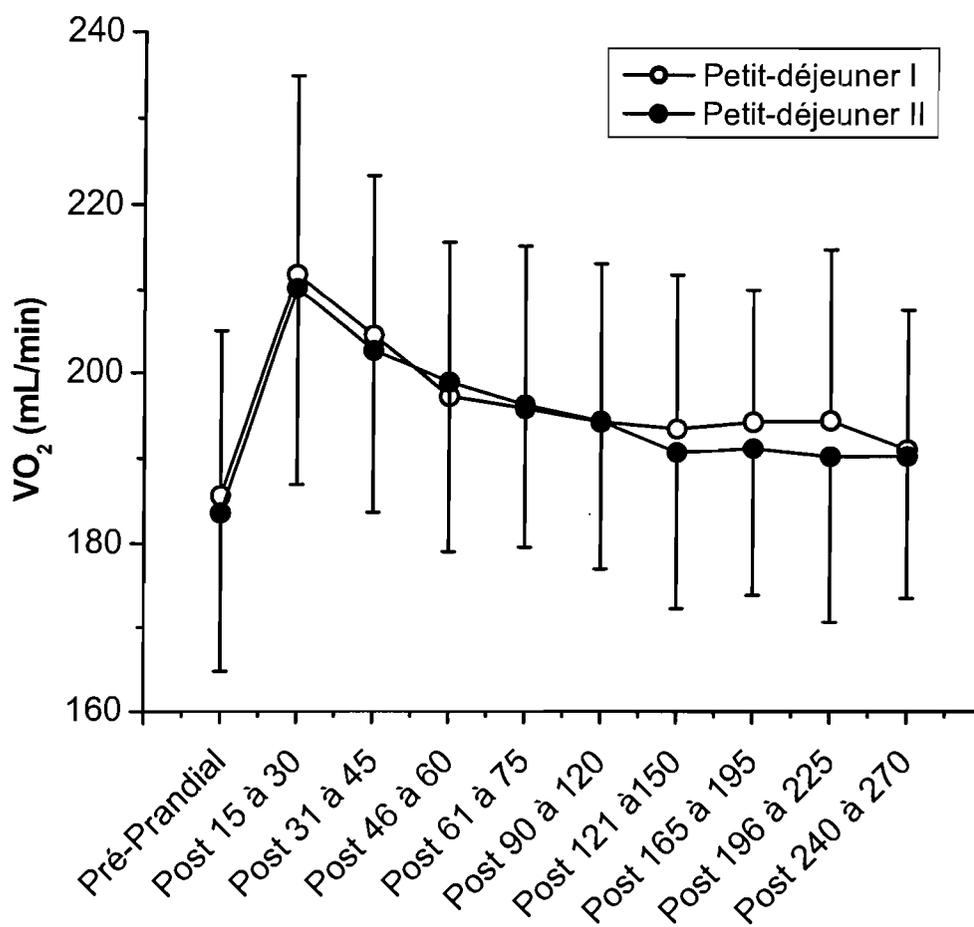


Figure 3.15 : Consommation d'oxygène avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min; moyenne \pm écart-type).

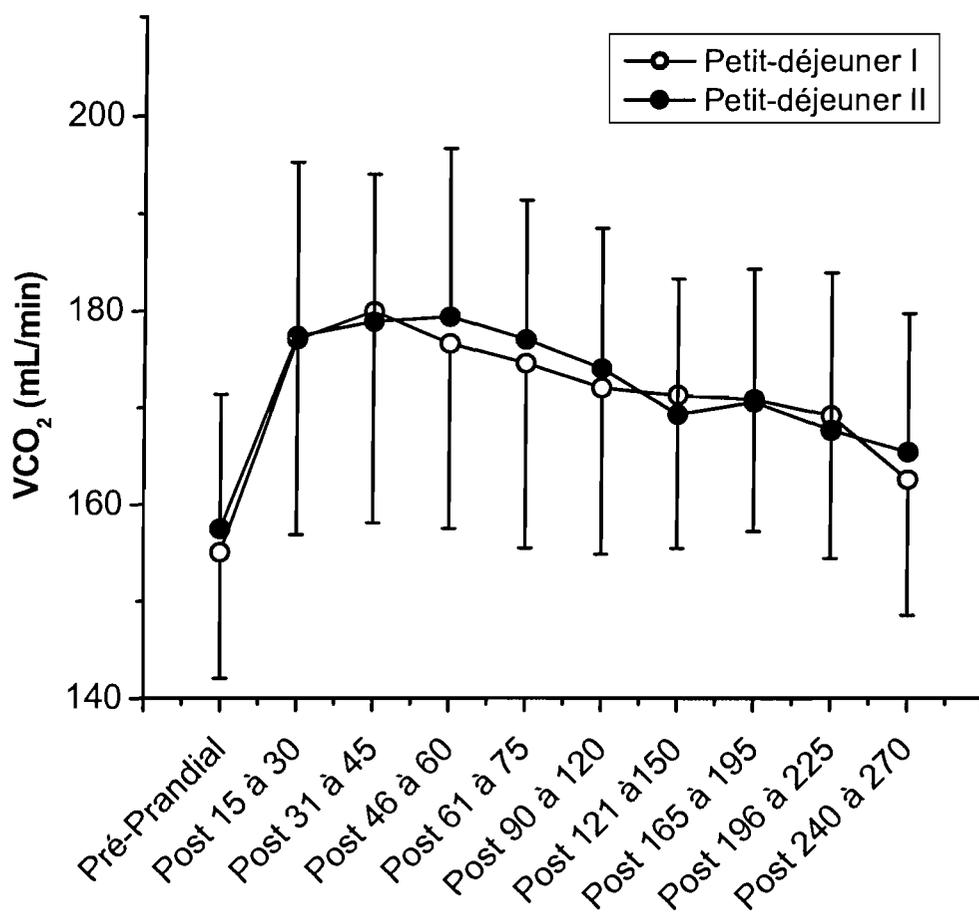


Figure 3.16 : Production de dioxyde de carbone avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min ; moyenne \pm écart-type).

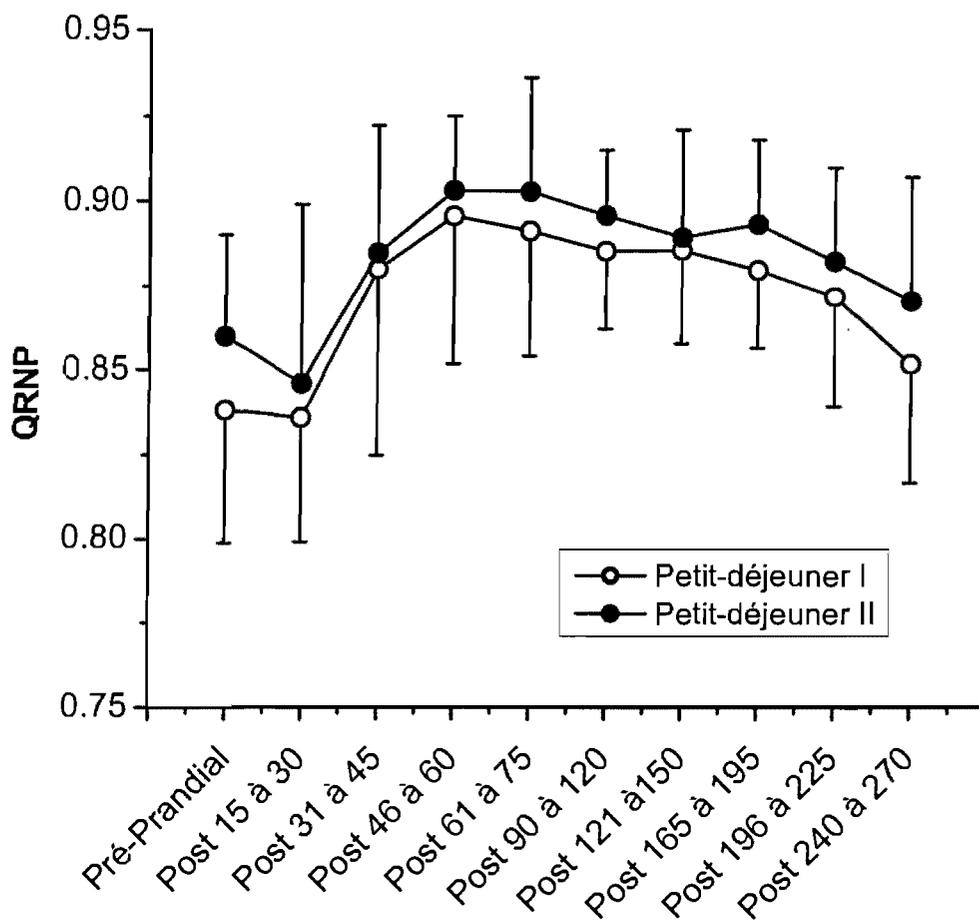


Figure 3.17 : Quotient respiratoire non-protéique avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min ; moyenne \pm écart-type).

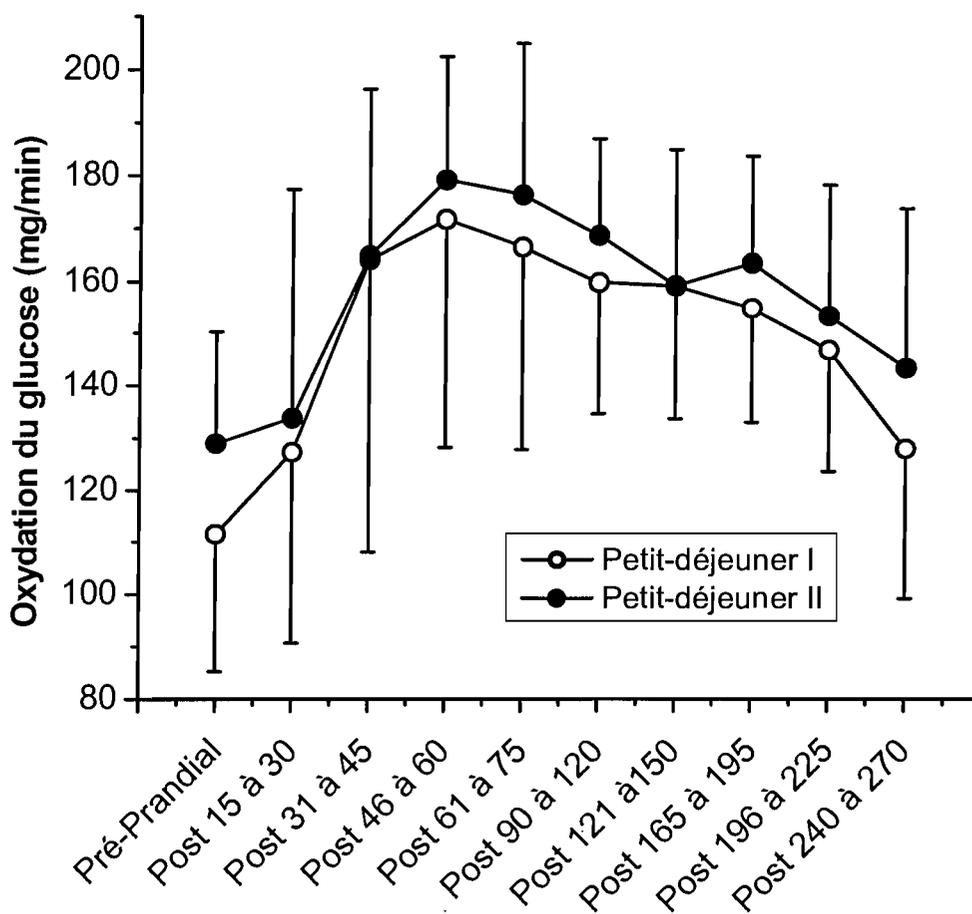


Figure 3.18 : Taux d'oxydation du glucose avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min ; moyenne \pm écart-type).

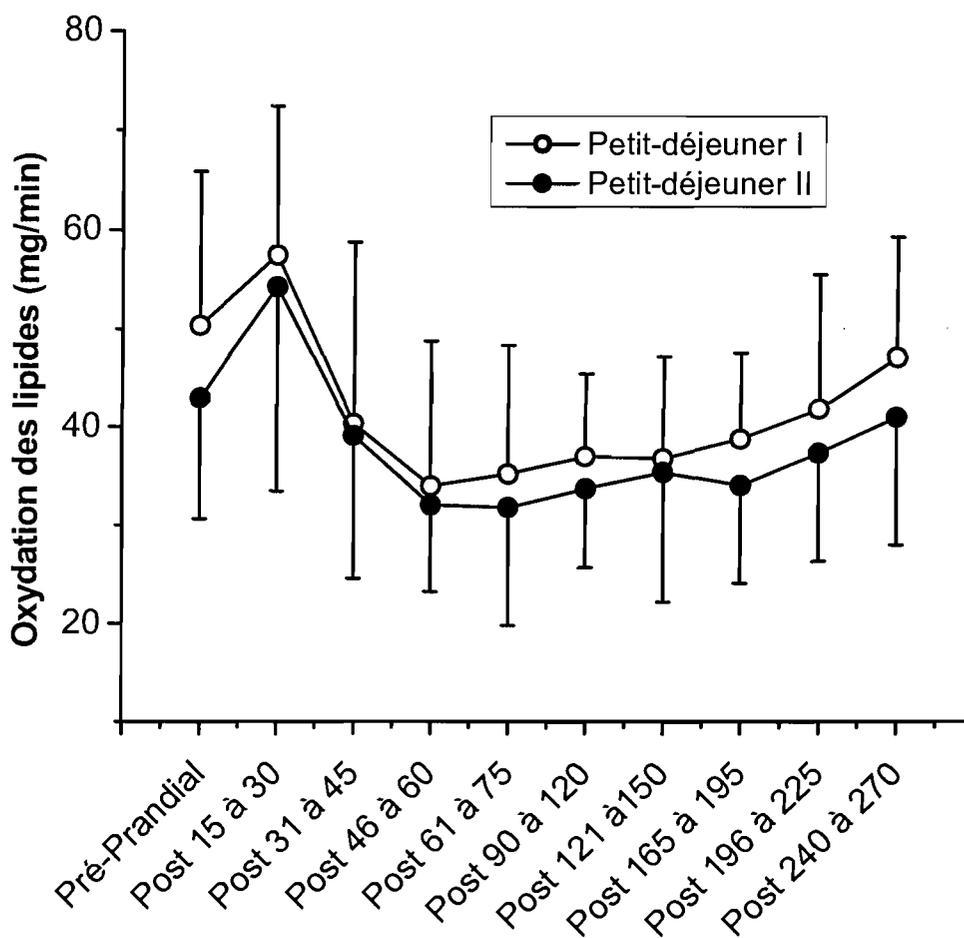


Figure 3.19 : Taux d'oxydation des lipides avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min ; moyenne \pm écart-type).

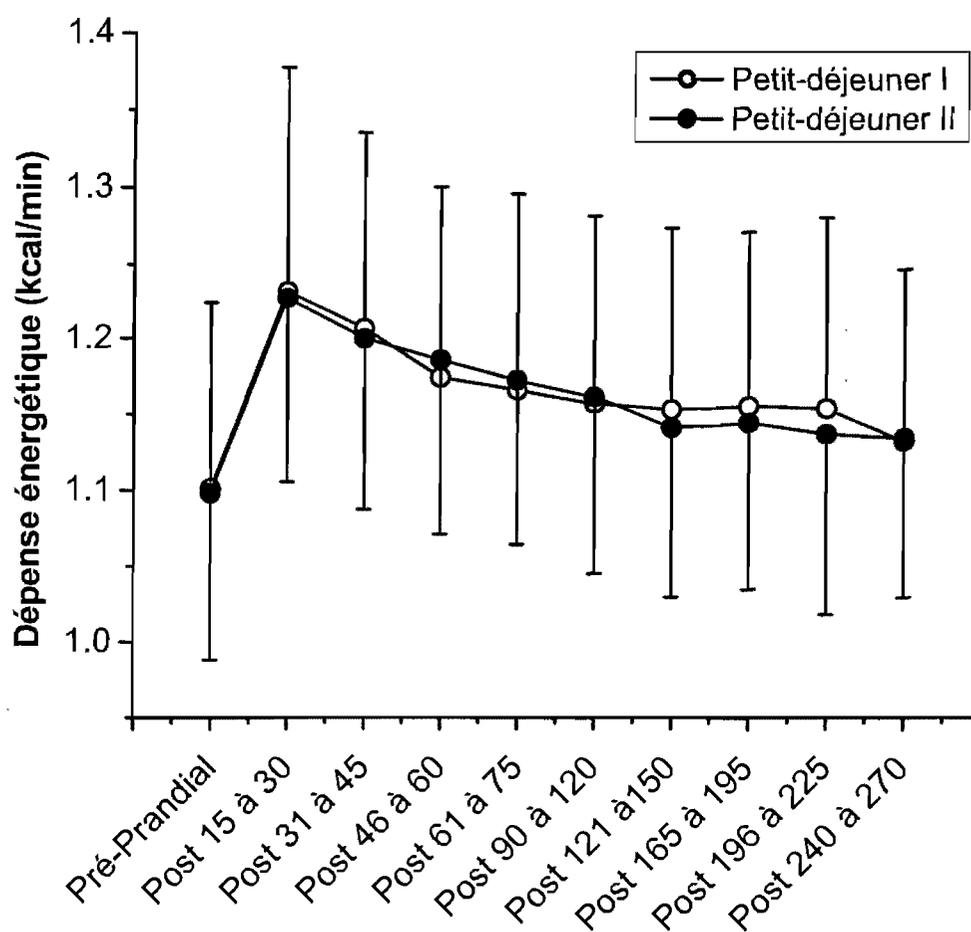


Figure 3.20 : Dépense énergétique avant et après l'ingestion des deux petits-déjeuners pour les différents intervalles de temps où la mesure des échanges gazeux respiratoires a été faite (les temps sont en min ; moyenne \pm écart-type).

Tableau 3.6. Oxydation des macronutriments, fournitures d'énergie, dépense énergétique totale et contributions respectives de l'oxydation des macronutriments à la fourniture d'énergie avant les petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).

		Petit-déjeuner I	Petit-déjeuner II
mg/min	Glucose	111,5 \pm 26,4	128,9 \pm 21,3
	Lipides	50,3 \pm 15,5	43,0 \pm 12,3
	Protéines	38,0 \pm 12,6	38,3 \pm 11,1
cal/min	Glucose	431,7 \pm 102,0	498,8 \pm 82,6
	Lipides	491,6 \pm 151,3	418,9 \pm 120,2
	Protéines	178,7 \pm 59,1	180,2 \pm 52,0
Dépense énergétique (cal/min)		1101,0 \pm 123,3	1097,9 \pm 110,0
% énergie	Glucose	39,7 \pm 10,4	45,8 \pm 8,5
	Lipides	44,3 \pm 11,7	37,9 \pm 8,7
	Protéines	16,0 \pm 4,4	16,3 \pm 4,2

Tableau 3.7. Oxydation des macronutriments, fournitures d'énergie, dépense énergétique totale et contributions respectives de l'oxydation des macronutriments à la fourniture d'énergie après les petits-déjeuners (moyenne \pm SD). Aucune différence significative n'est observée entre les mesures faites après l'ingestion des petits-déjeuners I et II (Analyse de variance à un facteur, $P < 0,05$).

		Petit-déjeuner I	Petit-déjeuner II
mg/min	Glucose	153,1 \pm 26,1	160,3 \pm 19,7
	Lipides	40,9 \pm 9,7	37,6 \pm 9,3
	Protéines	38,0 \pm 12,6	38,3 \pm 11,1
cal/min	Glucose	592,5 \pm 100,8	620,2 \pm 76,1
	Lipides	398,8 \pm 94,8	366,6 \pm 90,2
	Protéines	178,7 \pm 59,1	180,2 \pm 52,0
Dépense énergétique (cal/min)		1170,0 \pm 121,6	1167,0 \pm 108,3
% énergie	Glucose	50,7 \pm 7,4	53,5 \pm 6,6
	Lipides	34,2 \pm 7,9	31,2 \pm 6,1
	Protéines	15,1 \pm 4,1	15,3 \pm 3,9

moyenne d'urée et de la quantité d'urine produite (Tableau 3.5). Par conséquent, l'oxydation des protéines calculée dans les deux situations n'est pas significativement différente et elle est, en fait, très semblable.

Le $\dot{V} O_2$ et le $\dot{V} CO_2$ augmentent significativement au dessus des valeurs pré-prandiales après l'ingestion des petits-déjeuners. Le pic est observé à l'intervalle 16 à 30 min et 31 à 45 min, respectivement pour le $\dot{V} O_2$ et le $\dot{V} CO_2$. Au-delà de cet intervalle les valeurs du $\dot{V} O_2$ et du $\dot{V} CO_2$ diminuent progressivement et sont de retour aux valeurs basales à l'intervalle 241 à 270 min. Aucune différence significative n'est observée entre les deux situations expérimentales à aucun des intervalles de temps où les mesures ont été faites pour le $\dot{V} O_2$ ni pour le $\dot{V} CO_2$ (Figures 3.15 et 3.16). Toutefois, l'augmentation de la $\dot{V} O_2$ est supérieure à celle du $\dot{V} CO_2$, si bien que le QR non-protéique, après une réduction transitoire qui est sans doute un artéfact due à la vague alcaline (voir la discussion) augmente de façon importante après les petits-déjeuners (Figure 3.17). Le pic est observé à l'intervalle 46 à 60 min. Au-delà de cet intervalle le QR non-protéique diminue progressivement, mais, à la fin de la période d'observation il demeure supérieur aux valeurs préprandiales. Aucune différence significative n'est observée entre les deux situations expérimentales à aucun des intervalles de temps où les mesures ont été faites pour le QR non-protéique (Figures 3.15 et 3.16).

Comme le montrent les figures 3.18 et 3.19, l'oxydation des glucides augmente alors que celle des lipides (à l'exception de l'artefact de l'intervalle 16 à 30 min) diminue en période postprandiale. Le pic et le nadir, respectivement, de l'oxydation des glucides et des lipides sont observés aux intervalles 46 à 60 min. Au-delà, l'oxydation des glucides et des lipides reviennent progressivement vers les valeurs préprandiales qu'elles rejoignent à l'intervalle 241 à 270 min. Aucune différence significative n'est observée entre les deux situations expérimentales à aucun des intervalles de temps où les mesures et les calculs ont été faits pour l'oxydation des glucides et des lipides (Figures 3.18 et 3.19).

Comme le montre la figure 3.20 la dépense énergétique augmente en période postprandiale, avec un pic observé à l'intervalle 16 à 30 min. Au-delà, la dépense énergétique revient progressivement vers les valeurs préprandiales qu'elle rejoint à l'intervalle 241 à 270 min. Aucune différence significative n'est observée entre les deux situations expérimentales à aucun des intervalles de temps où les mesures et les calculs ont été faits pour la dépense énergétique (Figures 3.20). La contribution de l'oxydation des protéines à la fourniture de l'énergie reste stable au cours de la période d'observation (Figure 3.21). Quant aux contributions respectives de l'oxydation du glucose (Figure 3.22) et des lipides (Figure 3.23) à la fourniture de l'énergie, elles suivent la cinétique de l'oxydation de ces substrats (Figures 3.18 et 3.19).

Les tableaux 3.6 et 3.7 résument l'oxydation des substrats énergétiques avant et après l'ingestion des petits-déjeuners. Ils montrent que globalement la contribution de l'oxydation des glucides à la fourniture de l'énergie est plus élevée et celle des lipides est plus basse en période postprandiale qu'en période préprandiale. Ils montrent aussi qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les deux situations expérimentales.

6. Fidélité de la mesure des débits

Le tableau 3.8 présente les coefficients de corrélation calculés entre les séries de mesures correspondantes effectuées lors des deux situations expérimentales pour les variables permettant de calculer les débits de glucose (glycémie, et rapports D/H et $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ du glucose du plasma), et les débits de glucose eux-mêmes, pour chacun des sujets et pour l'ensemble des sujets. Les relations entre ces séries de variables sont aussi résumées, pour l'ensemble des sujets aux figures 3.21 à 3.28. La mesure qui est la plus fidèle est le pourcentage de glucose exogène dans le glucose circulant pour laquelle les coefficients de corrélation sont significatifs et élevés pour chacun des sujets et pour l'ensemble des sujets. Les séries de mesures du rapport D/H faites dans les deux situations expérimentales sont aussi bien assez corrélées pour l'ensemble des sujets. Toutefois, pris un à un, ces mesures ne sont corrélées de façon significatives que

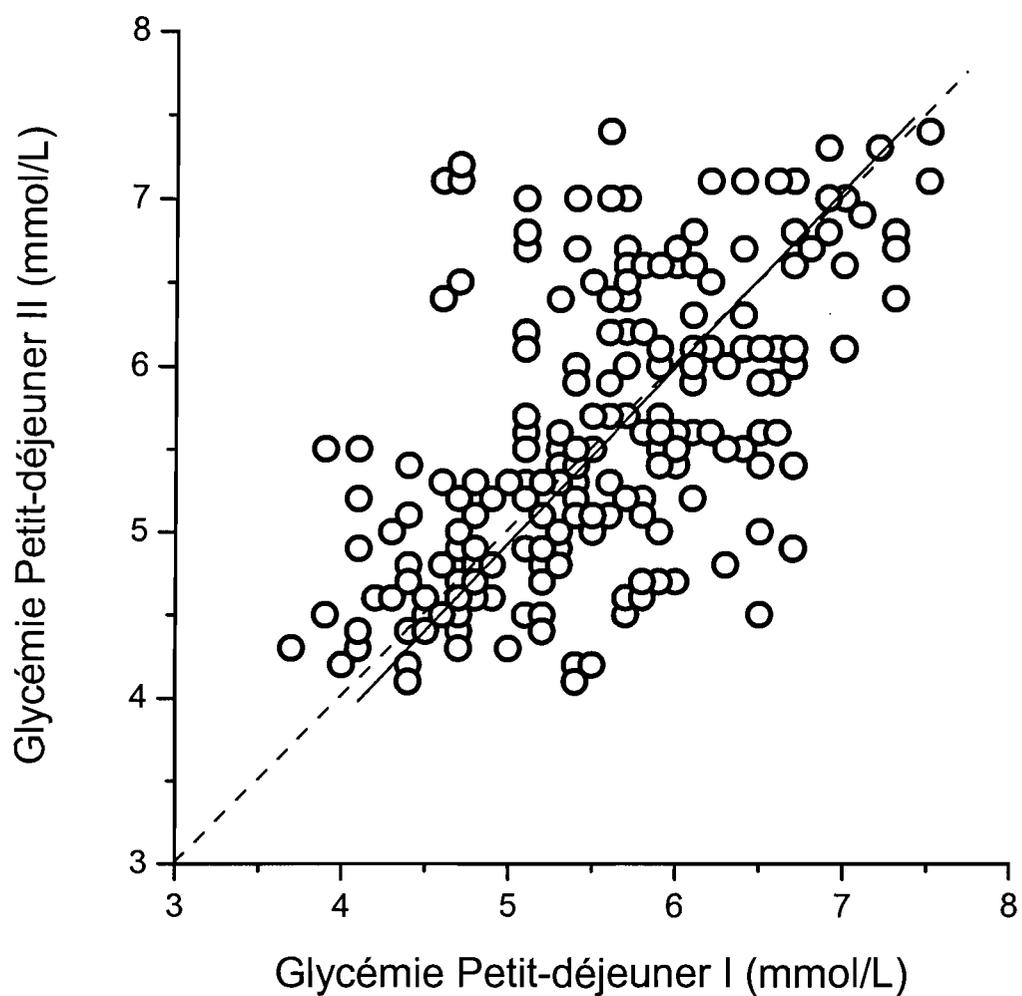


Figure 3.21 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de la glycémie mesurées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité ; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,06 x - 0,36$; $r = 0,610$, $P < 0,05$).

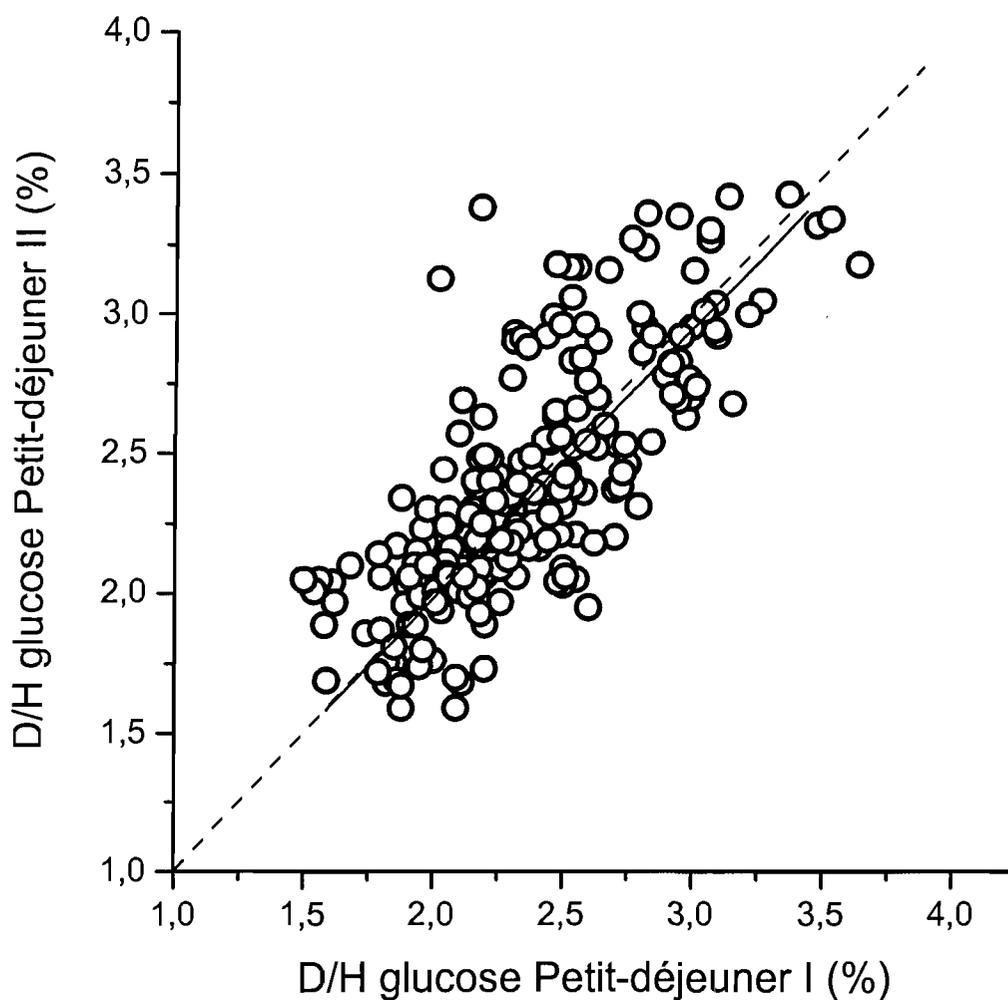


Figure 3.22 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles du rapport D₂-glucose sur -glucose (D/H) mesurées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité ; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 0,97 x + 0,05$; $r = 0,756$, $P < 0,05$).

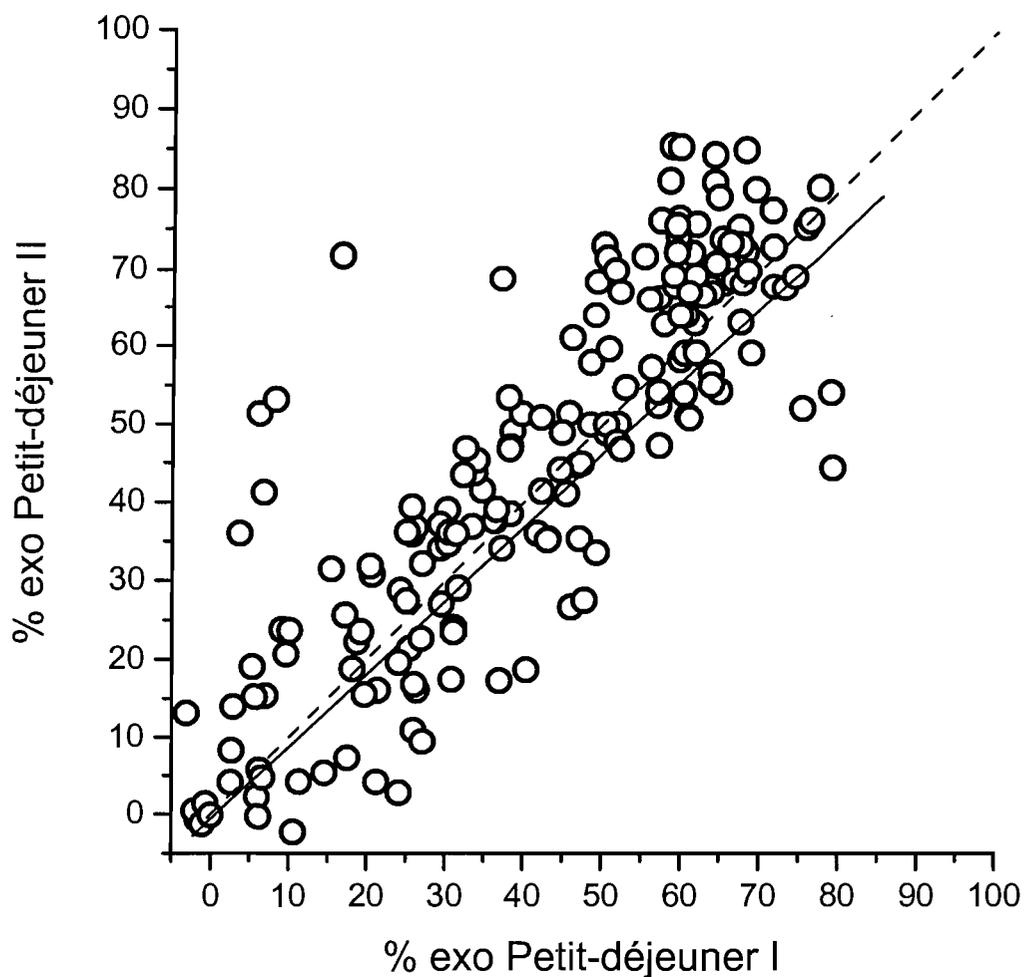


Figure 3.23 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles du pourcentage du glucose circulant provenant du glucose exogène (% exo) mesurées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 0,93 x - 0,68$; $r = 0,849$, $P < 0,05$).

Tableau 3.8. Coefficients de corrélations entre les variables permettant de calculer des débits de glucose et les débits de glucose mesurés lors du petit-déjeuner I et II, pour chaque sujet et pour l'ensemble des sujets (Glyc. : glycémie ; D/H : rapport entre le glucose deutéré et le glucose circulant ; %exo : pourcentage de glucose exogène dans le glucose circulant ; pour les données de chaque sujet, le coefficient de corrélation est significatif s'il est supérieur à 0,532; Pour les données de l'ensemble des sujets, le coefficient de corrélation est significatif s'il est supérieur à 0,124 , $P = 0,05$; les coefficients de corrélation en caractères gras sont statistiquement significatifs).

sujets	Glyc.	D/H	%exo	RaT	RaE	PEG	RdT	RdE
1	0,556	0,682	0,981	0,655	0,735	0,878	0,457	0,551
2	0,751	0,884	0,942	0,639	0,722	0,796	0,332	0,441
3	0,860	0,837	0,973	0,575	0,704	0,585	0,239	0,827
4	0,627	0,323	0,918	0,313	0,574	0,568	0,411	0,736
5	0,661	0,483	0,971	0,918	0,725	0,862	0,437	0,956
6	0,943	0,924	0,889	0,848	0,352	0,713	0,177	0,853
7	0,134	0,770	0,952	0,592	0,562	0,666	0,177	0,852
8	0,751	0,957	0,976	0,885	0,773	0,848	0,822	0,919
9	0,877	0,769	0,986	0,626	0,651	0,855	0,604	0,911
10	0,910	0,696	0,979	0,663	0,759	0,658	0,526	0,576
11	0,740	0,473	0,969	0,761	0,348	0,613	0,478	0,107
12	0,313	0,528	0,827	0,598	0,435	0,779	0,424	0,599
13	0,339	0,695	0,977	0,632	0,837	0,829	0,694	0,676
14	0,730	0,612	0,959	0,468	0,451	0,611	0,286	0,493
15	0,858	0,616	0,942	0,843	0,472	0,441	0,738	0,044
tous	0,610	0,756	0,849	0,644	0,427	0,623	0,478	0,435

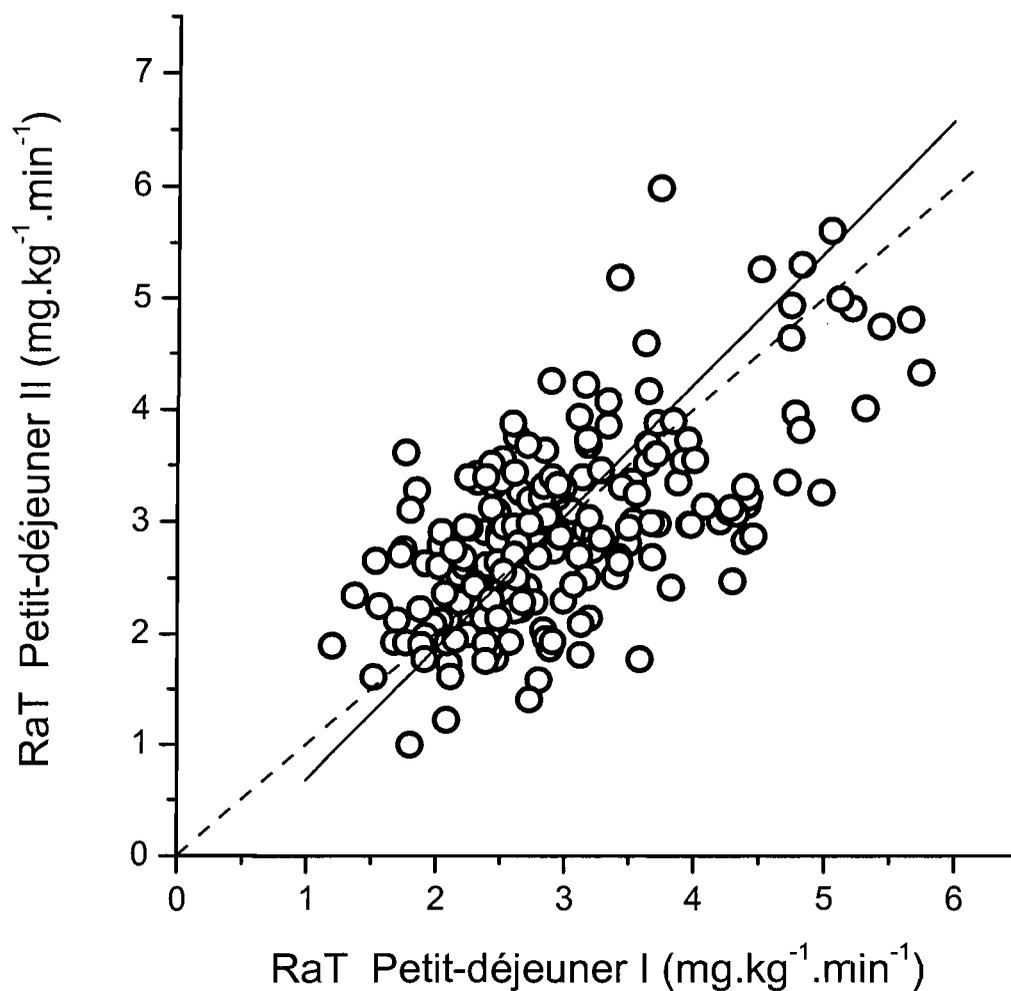


Figure 3.24 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de RaT calculées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,18 x - 0,49$; $r = 0,849$, $P < 0,05$).

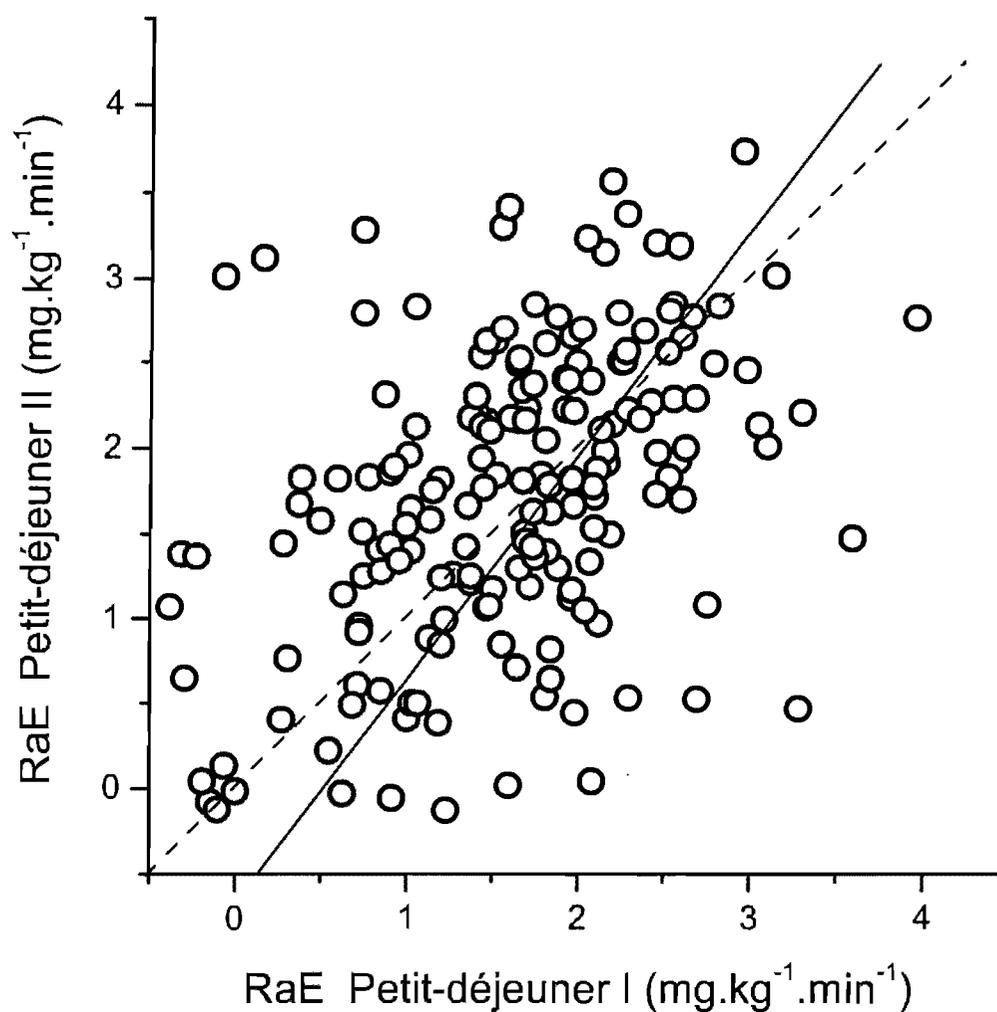


Figure 3.25 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de RaE calculées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,32x - 0,68$; $r = 0,427$, $P < 0,05$).

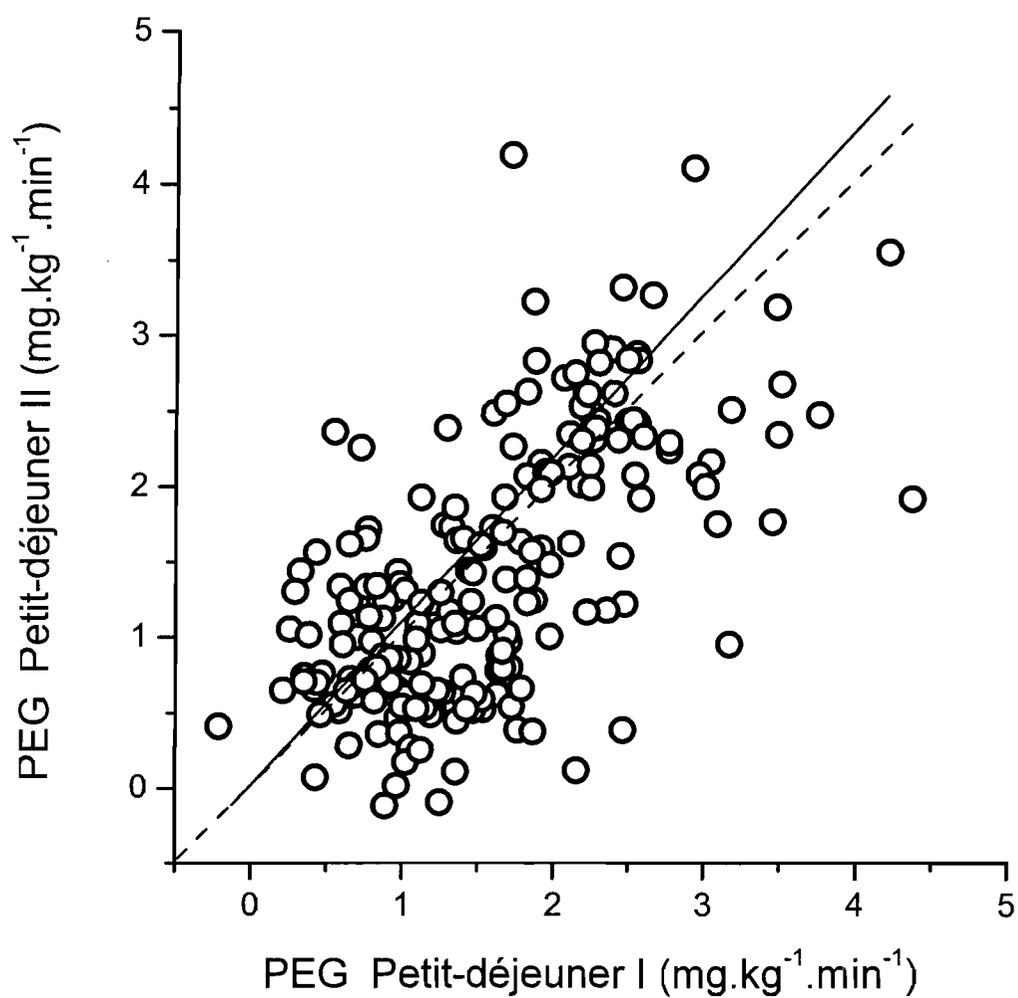


Figure 3.26 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de la PEG calculées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,09x - 0,02$; $r = 0,623$, $P < 0,05$).

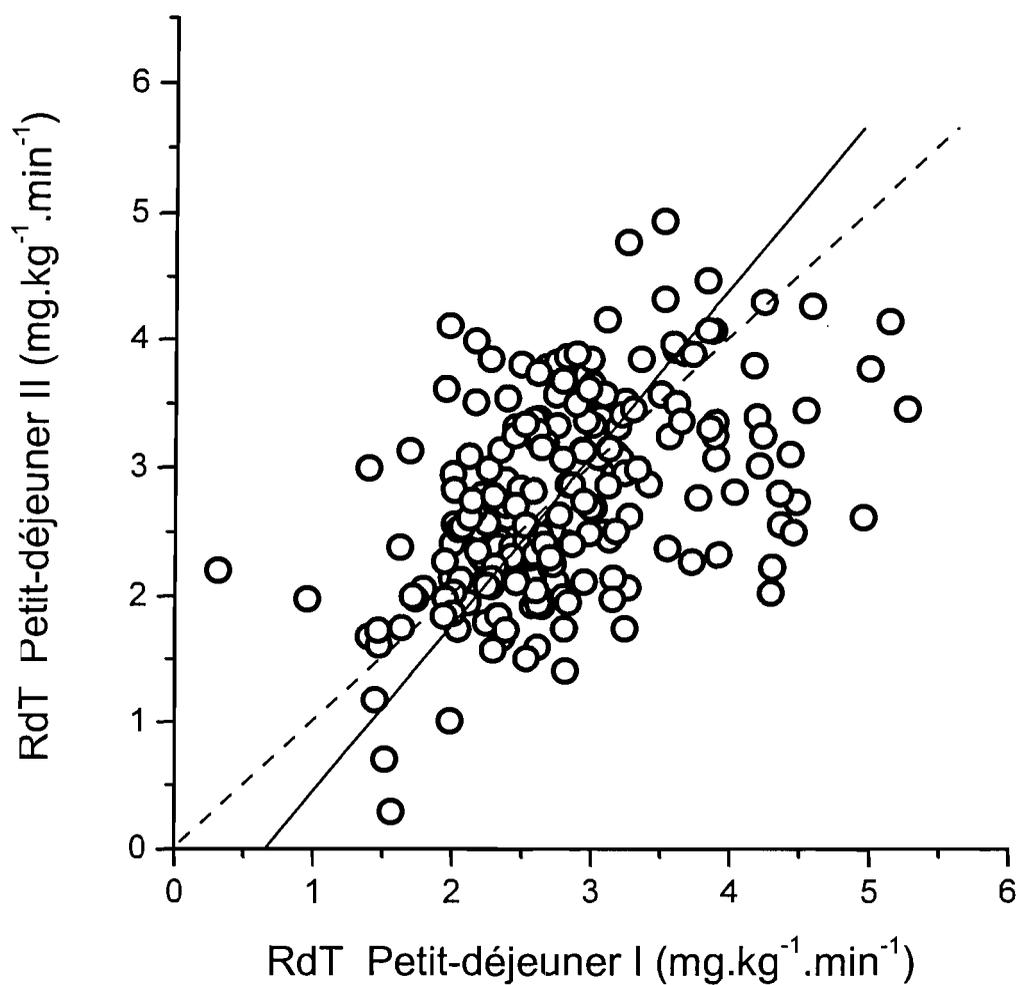


Figure 3.27 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de RdT calculées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,32x - 0,87$; $r = 0,478$, $P < 0,05$).

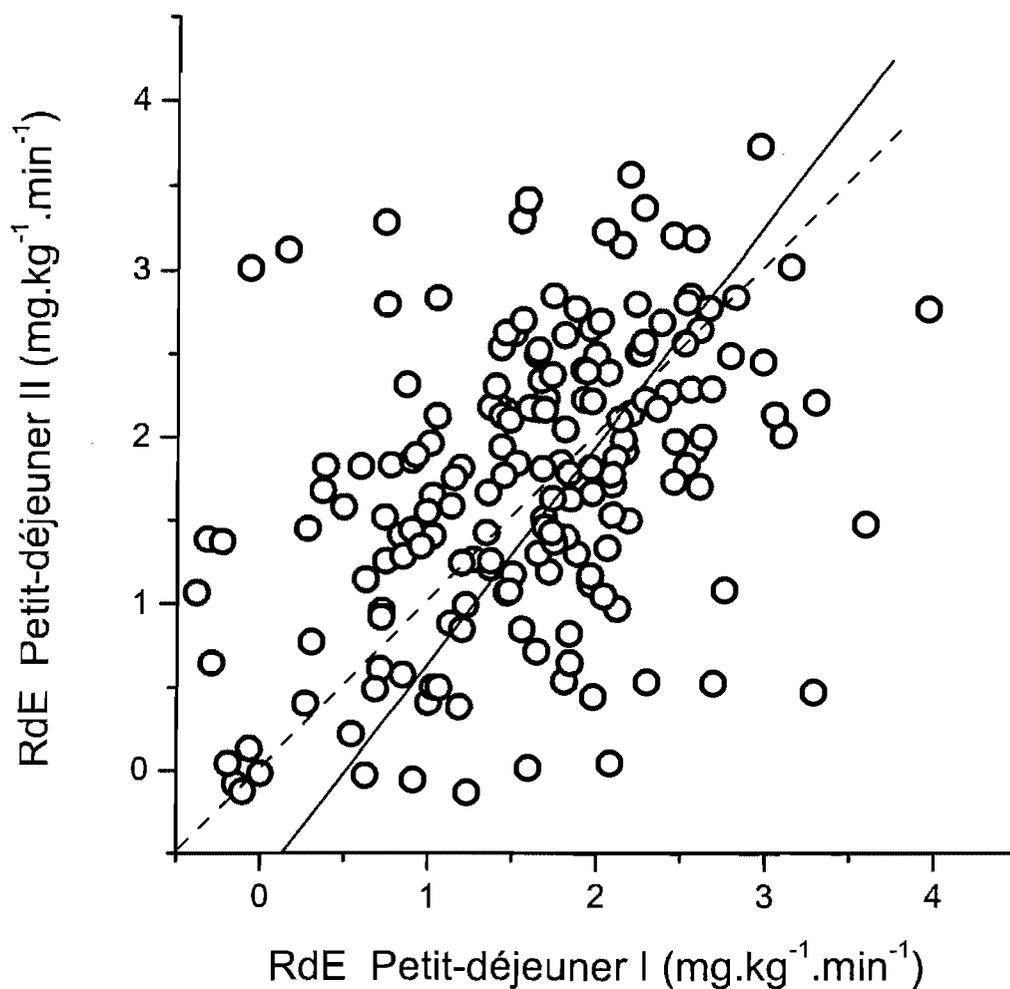


Figure 3.28 : Diagramme de dispersion bidimensionnel montrant la relation entre les valeurs individuelles de RdE calculées lors des petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité; la ligne continue est la droite de régression intraclasse ($y = 1,32x - 0,68$; $r = 0,478$, $P < 0,05$).

chez environ 2/3 des sujets. On observe à peu près la même chose pour la glycémie avec une relation qui est un peu moins forte encore. Les séries de mesures du RaT, qui ne dépendent que du rapport D/H et de la glycémie, sont aussi assez fortement corrélées pour l'ensemble des sujets et les coefficients de corrélation calculés pour chaque sujet sont significatifs chez la plupart d'entre-eux. Il en est de même pour les coefficients de corrélation calculés pour les séries de mesures du PEG, bien que ce calcul dépendent à la fois du RaT et du RaE. Les coefficients de corrélation sont un peu moins élevés mais restent significatifs pour les 2/3 des sujets et pour l'ensemble des sujets pour le RaE. Finalement les coefficients de corrélation les plus faibles sont calculés pour le RdE (qui reste toutefois statistiquement significatif pour la plupart des sujets) et plus encore pour le RdT qui n'est statistiquement significatif que pour quatre des sujets.

Les équations des droites d'estimation calculées par régression linéaire intraclasse pour l'ensemble des sujets (Figure 3.21 à 3.28) montrent que même pour les variables pour lesquelles le coefficient de corrélation est faible et donc la dispersion des points est importante, la pente de la droite ne s'écarte jamais beaucoup de l'unité et que l'ordonnée à l'origine ne s'écarte jamais beaucoup de zéro. En fait, pour la plupart des variables la droite est pratiquement confondue avec la droite d'identité : pourcentage de glucose exogène dans le glucose circulant, rapport D/H du glucose, glycémie, PEG et dans une moindre mesure RaT et RaE.

Chapitre 4

Discussion

1. Débit d'apparition du glucose exogène (RaE)

Les études ayant décrit le RaE par double traçage isotopique suite à l'ingestion de glucose seulement, à des doses voisines de celles utilisées pour les épreuves de tolérance au glucose (de 50 à 87 g : moyenne = 70 g), ont été revues et discutées de façon détaillées par Livesey et al. (Livesey et al. 1998a). Ces études sont au nombre d'une trentaine. Si on exclut les valeurs observées chez les sujets diabétiques le pic de RaE rapporté varie de 2,1 à 7 mg.kg⁻¹.min⁻¹ et la quantité totale de glucose exogène apparaissant dans la circulation périphérique au cours de la période d'observation après l'ingestion du glucose (de 3,5 à 8 h) varie de 64 à 104 % de la dose ingérée, sans que ceci soit relié à la dose ingérée ni à la durée de la période d'observation. Comme cela a été présenté et discuté en détails dans la revue de la littérature, les données concernant le RaE suite à l'ingestion d'amidon sont beaucoup plus rares. Leur analyse n'est pas reprise ici de façon détaillée.

Les données de l'étude rapportée ici ne permettent pas d'estimer la quantité de glucose exogène qui a été oxydée directement dans l'intestin, ni la quantité qui pu être absorbée sous forme de composés à trois atomes de carbone, ni la quantité captée par le foie au premier passage. Sur la base des données qui ont été présentées et discutées dans la revue de la littérature citées on peut toutefois faire l'hypothèse que ces facteurs de sous-estimation de l'absorption intestinale du glucose par la mesure du RaE ne sont pas négligeables et pourraient représenter jusqu'à environ 30 % de la charge de glucose ingérée. Pour ce qui est de la possibilité d'une surestimation de RaE et de l'absorption du glucose par l'intestin par suite de la recirculation du ¹³C-glucose, elle ne peut pas être estimée directement non plus à partir des données obtenues dans l'étude rapportée ici. Toutefois, la recirculation du glucose exogène via le cycle de Cori est sans doute un phénomène tardif puisque dans un premier temps on peut s'attendre à ce que le glucose exogène soit principalement oxydé ou mis en réserve sous forme de glycogène. La recirculation ne devrait pas altérer la valeur de RaE avant le dernier tiers de la période d'observation. De plus, le recyclage du glucose exogène via le cycle de Cori, s'accompagne d'une perte de ¹³C à l'entrée du cycle de Krebs et

dans le cycle de Krebs (Folch et al. 2005). Ceci a pour conséquence que le glucose ainsi fourni est appauvri en ^{13}C , contamine peu le pool de glucose circulant d'origine exogène et donc affecte peu la valeur du RaE. L'hypothèse d'une absence de recirculation est d'ailleurs supportée par l'allure générale de la cinétique du RaE. Les courbes du RaE observées après l'ingestion des biscuits sont remarquablement stables ce qui n'est pas compatible avec un phénomène de recirculation important.

Finalement, il faut noter que si le RaE n'est pas strictement égal au taux d'absorption du glucose par l'intestin en raison de sa transformation en lactate par l'entérocyte, de sa captation par le foie au premier passage, et de la recirculation, ces phénomènes semblent exercer des effets stables et constants d'un petit-déjeuner à l'autre. En effet, dans le cas des deux petits-déjeuners dont la composition en glucides rapidement ou lentement digestibles est identique, et pour lesquels on peut faire l'hypothèse que l'absorption procède selon des taux comparables, les RaE sont non significativement différents et très proches les uns des autres (dans une fourchette de 9 % autour de la moyenne observée pour les deux petits-déjeuners entre la 30^{ème} et la 270^{ème} min de la période d'observation). La quantité de glucose exogène cumulée apparue dans la circulation périphérique est aussi très voisine suite à l'ingestion des deux petits-déjeuners. À moins de faire l'hypothèse tout à fait spéculative que le taux d'absorption par l'intestin est différent pour le glucose apporté par les deux petits-déjeuners mais que les différences sont parfaitement compensées par les quatre phénomènes discutés ci-dessus, on peut admettre que ces quatre phénomènes exercent des effets comparables dans les deux situations expérimentales.

La figure 4.1 compare le pic de RaE observé dans les diverses études où de l'amidon a été ingéré chez l'Homme ou le Cochon (Korach-Andre et al. 2004; Lang et al. 1999a; Lang et al. 1999b; Noah et al. 2000; Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002; Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006), en fonction de la dose administrée. Les données rapportées par Lang et al. (Lang et al. 1999a) chez l'Homme (environ 6,8 et 7,2 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour une quantité d'amidon ingérée de 1 g/kg) apparaissent

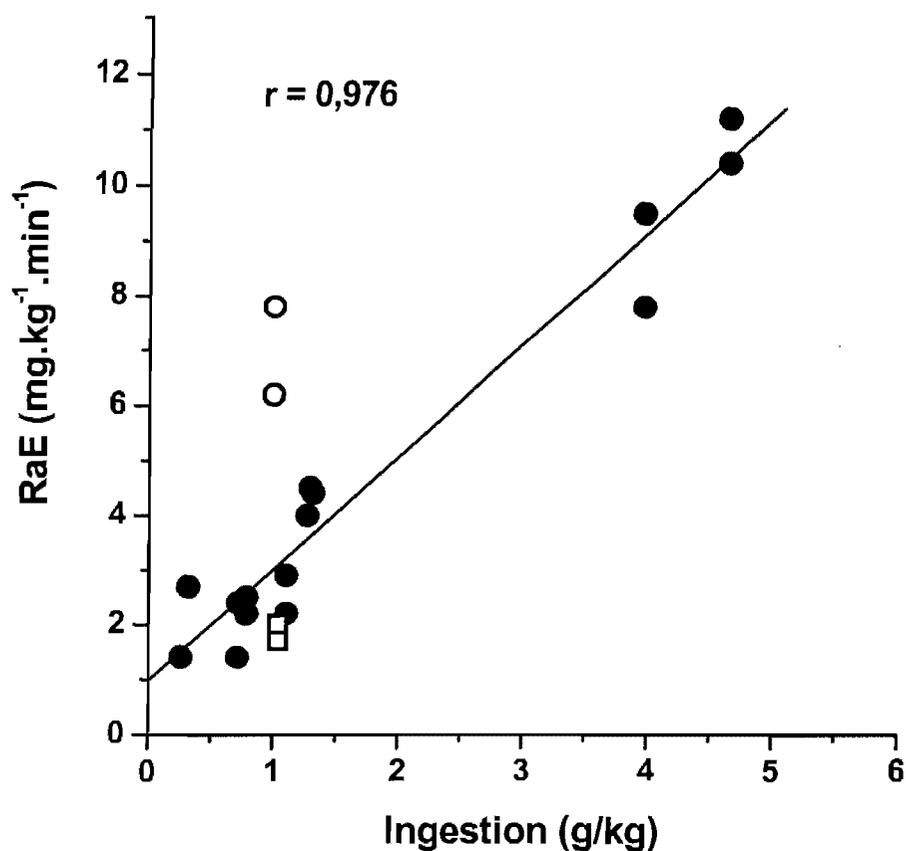


Figure 4.1 : Relation entre la quantité de glucose ingérée sous forme d'amidon, en g/kg, et le débit d'absorption du glucose exogène (RaE, mg.kg⁻¹.min⁻¹), selon les données de la littérature (cercles noirs et ouverts) (Korach-Andre et al. 2004; Lang et al. 1999a; Lang et al. 1999b; Noah et al. 2000; Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002; Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006) et dans l'étude rapportée ici (carrés). Les cercles ouverts sont les données de Lang et al. (Lang et al. 1999a; Lang et al. 1999b) obtenues avec un clamp hyperinsulinémique-euglycémique chez le Cochon et l'Homme. Les données d'ingestion et de RaE les plus élevées sont celles de Noah et al. (Noah et al. 2000) chez le Cochon et de Korach-André (Korach-Andre et al. 2004) chez l'Homme.

surestimées par rapport à l'ensemble des résultats de la littérature. Ceci pourrait être dû à la méthode utilisée pour estimer RaE à partir de la réduction du taux de perfusion de glucose pour maintenir la glycémie stable lors d'un clamp hyperinsulinémique-euglycémique. Si l'on exclut ces valeurs, les données rapportées dans la littérature sont bien alignées sur une droite, le coefficient de corrélation de la droite de régression de la valeur du pic de RaE par rapport à la quantité d'amidon ingérée s'établissant à 0,976. Il est à noter que ces valeurs rapportées après l'ingestion de divers types d'amidon sont inférieures à celles rapportées avec du glucose pur. Dans la trentaine d'études analysées de façon critique par Livesey et al. (Livesey et al. 1998a), pour une ingestion moyenne de 1,1 g/kg, le pic du RaE se situe à 4,9 mg.kg⁻¹.min⁻¹ contre une valeur estimée pour la même quantité d'amidon de seulement 3,1 mg.kg⁻¹.min⁻¹. Dans une seule des études du RaE conduite par double traçage isotopique après ingestion d'amidon le RaE a été comparé avec celui observé suite à l'ingestion d'une quantité équivalente de glucose (55 g) (Wachters-Hagedoorn et al. 2006). Le pic de RaE observé après ingestion de glucose était d'environ 5,4 mg.kg⁻¹.min⁻¹ contre seulement environ 2,2 à 2,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ selon le type d'amidon ingéré. Les valeurs du pic de RaE observées dans l'étude conduite ici ont été portées sur la figure 4.1 (mais n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la régression). Pour la clarté de la présentation la figure a été refaite en excluant les valeurs extrêmes rapportées par Korach-André et al. (Korach-Andre et al. 2004) à la suite de l'ingestion de très grosses quantités d'amidon, et par Noah et al. (Noah et al. 2000) également à la suite de l'ingestion de très grosses quantités d'amidon chez le Cochon, ainsi que les valeurs rapportées par Lang et al. (Lang et al. 1999a) qui sont sans doute surestimées (Figure 4.2). Cette figure montre que les valeurs du pic de RaE qui ont été mesurés dans l'étude rapportée ici sont sensiblement plus basses aux valeurs attendues à partir des données disponibles dans la littérature. Ceci peut tenir à la richesse de l'amidon des biscuits en SAG. Ces biscuits appartiennent à une gamme de produits développés pour libérer lentement le glucose dans la circulation. Ceci peut tenir à ce que, dans les autres études disponibles dans la littérature et dont les données sont reportées dans les figures 4.1 et 4.2, l'amidon a, en général, été ingéré seul. Par contre, dans l'étude rapportée ici, l'amidon a été administré à l'intérieur d'un véritable repas apportant

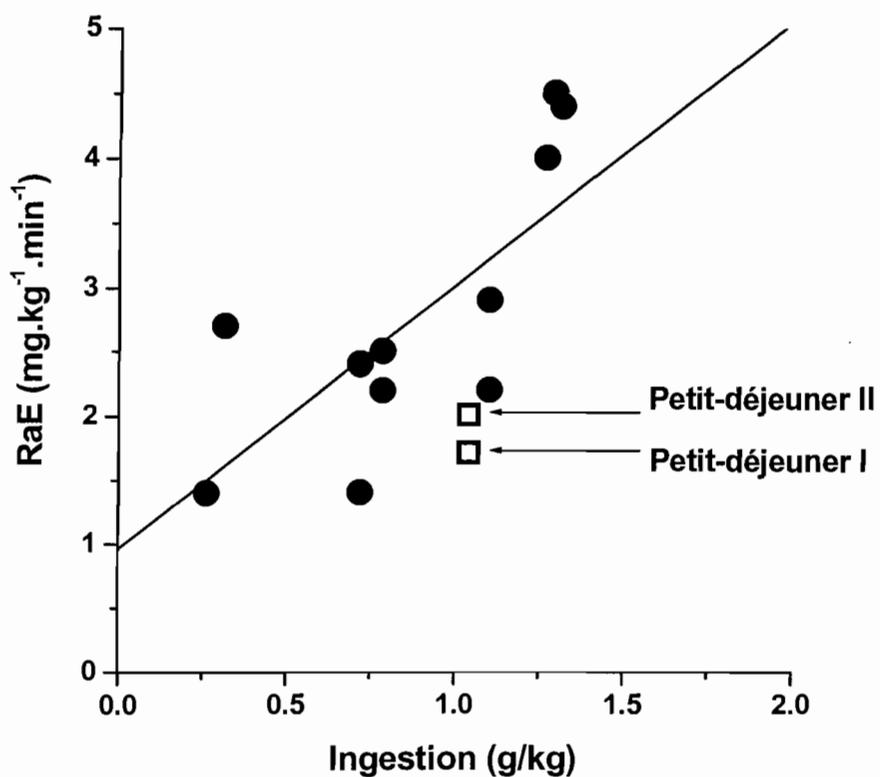


Figure 4.2 : Relation entre la quantité de glucose ingérée sous forme d'amidon, en g/kg, et le débit d'absorption du glucose exogène (RaE, mg.kg⁻¹.min⁻¹), selon les données de la littérature (cercles noirs et ouverts) (Lang et al. 1999a; Lang et al. 1999b; Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002; Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006) et dans l'étude rapportée ici (carrés) (extrait de la figure précédente : figure 4.1).

non seulement des glucides mais aussi des lipides et des protéines. Les données de Normand et al. (Normand et al. 2001) montrent que dans ces conditions le RaE est réduit.

Pour ce qui est de la quantité totale de glucose exogène qui est apparu dans la circulation périphérique au cours des 270 min d'observation, une comparaison peut être faite avec les données recalculées par digitalisation de la figure 3.b de Normand et al. (Normand et al. 2001) (Figure 1.8) et de la figure 6 de Robertson et al. (Robertson et al. 2002) (Figure 1.10), et avec les données de (Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006) (Figures 1.12 et 1.13). Dans ces études, les doses d'amidon administrées sont du même ordre de grandeur que celles administrées dans l'étude présentée ici (50 à 75 g contre 55 g). Les comparaisons sont plus difficiles et moins pertinentes avec les données rapportées par Korach-André et al. (Korach-Andre et al. 2004), Noah et al. (Noah et al. 2000), Robertson et al. (Robertson et al. 2002) et Rabasa-Lhoret et al. (Rabasa-Lhoret et al. 2001) car les doses utilisées sont beaucoup plus considérables (4 à 5 g/kg) (Korach-Andre et al. 2004; Noah et al. 2000) ou beaucoup plus faibles (0,25-0,3 g/kg) (Robertson et al. 2002), ou car la période d'observation est plus courte (180 min) et les sujets sont des diabétiques de type 1 (Rabasa-Lhoret et al. 2001). Dans l'étude présentée ici, la quantité totale de glucose exogène qui est apparue dans la circulation périphérique est de 27,5 et 29,4 g, soit 54 et 57 % de la dose ingérée, pour les petits-déjeuners I et II. Ces chiffres sont tout à fait comparables à ceux calculés à partir des données rapportées par Normand et al. (Normand et al. 2001) sur la même période (~45 g ou 60 % de la dose avec les pâtes ajout de graisse ou avec ajout de 15 g de graisse (26 g soit 31 % de la dose avec ajout de 40 g de graisse), et ils sont du même ordre de grandeur que ceux rapportés par Wachters-Hagerdoorn (Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006): entre 25 et 41 g de glucose soit entre 55 et 75 % de la dose administrée (50 à 55 g) selon le type d'amidon utilisé ou que de l'acarbose est administrée simultanément ou non.

Prises dans leur ensemble ces comparaisons montrent que les données mesurées dans l'étude présentée ici sont très cohérentes avec les données de la

littérature concernant le débit d'apparition du glucose exogène après ingestion d'amidon si l'on prend en compte les caractéristiques des glucides des petits-déjeuners et notamment leur teneur en SAG.

2. RaT, PEG, glycémie et insulinémie et contribution du RaE au RaT

2.1. RaT

La valeur de RaT avant le petit-déjeuner n'est pas significativement différente dans les deux situations expérimentales (2,47-2,61 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) et elle est très comparable à celle qui peut être compilée à partir de la trentaine d'études revues par Livesey et al. (Livesey et al. 1998a) (2,03 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), ainsi qu'à celles rapportées par exemple par Kruszynska et al. (Kruszynska et al. 1993) (~2,2 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), Schenck et al. (Schenk et al. 2003) (~2,3 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), Normand et al. (Normand et al. 2001) (~2,8 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) et Robertson et al. (Robertson et al. 2002) (2,5 et 3,0 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour les sujets masculins et féminins, respectivement). La valeur supérieure à 4 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ rapportée par Korach-André et al. (Korach-Andre et al. 2004) est sans doute une surestimation due à une erreur méthodologique que nous n'avons malheureusement pas identifiée même si cette étude provient de notre laboratoire. Suite à l'ingestion du repas, la réponse générale du RaT suit la réponse du RaE exception faite du pic observé au milieu de la première heure qui est beaucoup plus élevé (4,6 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) (Figure 3.2) et qui tient à ce que la PEG ne s'est pas encore adaptée à la baisse suite à l'afflux de glucose exogène. Au-delà de ce pic qui est résolu après une heure la valeur de RaT est remarquablement stable tout comme celle de RaE à laquelle elle est légèrement supérieure. En fait, le RaT diminue très progressivement, la différence entre le RaT et le RaE se pinçant peu à peu. À la fin de la période d'observation, le RaT est encore supérieur de ~30 % au RaE. Ces comportements parallèles du RaT et du RaE et les différences qui existent entre ces deux valeurs, reflètent la PEG, qui est discutée ci-dessous.

2.2. Production endogène de glucose

Sur le plan descriptif et par simple arithmétique, l'écart qui s'amenuise progressivement entre les valeurs de RaT et de RaE correspond à la réduction de la PEG suite à l'ingestion du petit-déjeuner (Figures 3.1 à 3.3). La cinétique de la PEG présente transitoirement des artéfacts de calculs manifestes immédiatement après la fin du petit-déjeuner. En effet, contrairement à ce qui est attendu suite à l'afflux de glucose exogène on observe une hausse transitoire mais marquée de la PEG et qui atteint un pic à environ 130 % de la valeur immédiatement avant le repas à la 30^{ème} min après la fin du petit-déjeuner. Comme cela a été mentionné, il est possible que ce soit une limitation inhérente à la méthode de double traçage que permettrait d'éviter la méthode de triple traçage (Basu) (voir figure 2.2). Elle tiendrait principalement à une surestimation du pic de RaT, par suite d'une sous estimation de l'espace où se distribue le glucose lequel ne diffuse pas instantanément dans l'ensemble des liquides auxquels il a accès. Toutefois, après cette augmentation, la PEG chute rapidement de façon significative et importante. Cette chute participe à la régulation de la glycémie en période postprandiale. En effet, face à une augmentation importante du débit d'apparition du glucose dans la circulation périphérique, l'augmentation de la glycémie peut être contenue de deux façons. La seconde, qui est discutée ci-dessous, est l'augmentation du débit de disparition du glucose plasmatique. La première est la réduction de la PEG. Ce moyen de contrôle est effectivement mis en œuvre après l'ingestion des petits-déjeuners, probablement via l'augmentation de l'insulinémie. Toutefois son efficacité est limitée puisque la PEG ne peut s'abaisser plus que de sa valeur basale, qui est relativement faible (environ $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ alors que le pic de RaE atteint après l'ingestion des petits-déjeuners est de $2,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). De plus, malgré l'augmentation importante de l'insulinémie, la PEG n'est pas totalement inhibée : par rapport à la valeur basale d'environ $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ elle n'est réduite à la fin de la période d'observation (entre la 180^{ème} et la 270^{ème} min) que de 40 %. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature discutées ci-dessous qui montrent que la PEG est inhibée suite à l'ingestion de glucides, mais ceci de façon partielle (à l'exception des résultats de Jeukendrup et al.

(Jeukendrup et al. 1999) obtenus après ingestion d'une très grande quantité de glucose).

Comme le montrent les données rapportées par Livesey et al. (Livesey et al. 1998a) dans leur analyse systématique d'une trentaine d'études sur la validité du traçage isotopique pour évaluer le RaE, et la PEG, la réduction de la PEG peut atteindre 90 % lorsque du glucose seul est ingéré en un seul bolus, à des doses correspondantes à celles utilisées lors de tests de tolérance au glucose (75 à 100 g). Cette chute survient rapidement, le nadir de la PEG étant observé environ deux heures après l'administration de glucose. Par contre, après cela la PEG augmente et revient progressivement vers les valeurs basales. Les données rapportées par Selz et al. (Selz et al. 2003) montrent que l'inhibition moyenne est moins importante lorsque du glucose est ingéré en plus grandes quantités mais par doses répétées (de 60 à 180 mg.kg⁻¹.h⁻¹ pendant quatre heures consécutives). En effet, la PEG moyenne rapportée n'est jamais inférieure à environ 1 mg.kg⁻¹.min⁻¹, ce qui est seulement environ 50 % de la valeur moyenne observée à jeun. Seuls Jeukendrup et al. (Jeukendrup et al. 1999) ont montré une inhibition complète de la PEG chez des sujets effectuant un exercice de 120 min à 50 % du VO₂max en ingérant une quantité considérable de glucose (350 g). Dans cette étude, au cours de l'exercice sans ingestion de glucose, la PEG (qui est égale au RaT et au RdT car la glycémie reste stable), s'établit à 5,6 mg.kg⁻¹.min⁻¹. En réponse à l'ingestion d'une dose de glucose modérée (~70 g), la PEG est réduite de ~65% à 2,2 mg.kg⁻¹.min⁻¹ alors que le RaT monte à 8 mg.kg⁻¹.min⁻¹ et que le RaE est de ~6 mg.kg⁻¹.min⁻¹. En réponse à l'ingestion de 350 g de glucose, la PEG est totalement nulle, et le RaT et le RaE s'établissent à ~13,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹.

La réduction de la PEG suite à l'ingestion d'amidon n'a été rapportée que dans un petit nombre d'études en utilisant la méthode de double traçage isotopique (Korach-Andre et al. 2004; Noah et al. 2000; Normand et al. 2001; Rabasa-Lhoret et al. 2001; Robertson et al. 2002). Dans les études de Wachters-Hagedoorn et al. (Wachters-Hagedoorn et al. 2007; Wachters-Hagedoorn et al. 2006) les variations du RaE mais non du RaT sont rapportées, si bien qu'il n'est pas possible d'estimer la PEG. Dans les études de Lang et al. (Lang et al. 1999a;

Lang et al. 1999b) le clamp hyperinsulinémique bloque la libération de glucose par le foie : la PEG est nulle.

Dans l'étude de Robertson et al. (Robertson et al. 2002) la quantité d'amidon administrée sous forme de petits pois intrinsèquement enrichis en ^{13}C n'était que de 18,6 g. En conséquence, les perturbations métaboliques et hormonales (RaE, élévation de la glycémie, de l'insulinémie et du RaT) ont été modestes et très transitoires, et la réduction de la PEG n'a été que d'environ 40 % (chez les sujets féminins comme chez les sujets masculins) et a duré moins d'une heure. La réduction de la PEG observée dans l'étude de Rabasa-Lhoret et al. (Rabasa-Lhoret et al. 2001) après ingestion de 75 g d'amidon sous forme d'un biscuit intrinsèquement enrichi en ^{13}C (cracottes), est également modeste (environ 50 %) et elle est complètement abolie par l'administration d'acarbose. Toutefois, cette étude portait sur des sujets diabétiques de type 1 chez qui le contrôle de la libération de glucose par le foie est mal asservi à l'apparition de glucose dans l'intestin et la circulation en raison de l'absence de réponse de l'insuline. Les données de Normand et al. (Normand et al. 2001) et de Korach-André et al. (Korach-André et al. 2004) sont cohérentes et indiquent que chez le sujet sain, l'inhibition de la PEG suite à un repas riche en amidon est importante. Dans l'étude de Normand et al. (Normand et al. 2001) l'administration de 75 g d'amidon sous forme de pâtes alimentaires intrinsèquement enrichies en ^{13}C sans ajout de graisses ou avec un ajout de graisses modéré (15 g), réduit la PEG de près de 90 % après environ 3 heures. L'ajout de 40 g de graisses ne supprime pas cette inhibition mais la retarde seulement. Sur les sept heures d'observation la PEG totale moyenne était de 15, 12 et 22 g suite à l'ingestion des pâtes sans ajout de graisse et avec 15 et 40 g de graisse, respectivement (pour des sujets féminins de 57 kg). Dans l'étude de Korach-André et al. (Korach-André et al. 2004) les sujets ont ingéré une quantité importante de riz poli ou étuvé (~270 g) intrinsèquement enrichi en ^{13}C . La réduction de la PEG est plus progressive que dans l'étude de Normand et al. (Normand et al. 2001) puisqu'elle n'atteint son nadir que six heures après la fin du repas avec les deux types de riz. Par contre elle est du même ordre de grandeur (~90 %), la quantité de glucose totale libérée par le foie pour les quatre heures d'observation après le repas s'établissant à 45 et 60 g,

respectivement, pour le riz poli et étuvé (pour des sujets masculins de 68 kg). Finalement, les données rapportées par Noah et al. (Noah et al. 2000) chez le Cochon éveillé montrent aussi que la PEG instantanée chute d'environ 80 % suite à l'ingestion d'une très grande quantité d'amidon de maïs (~200 g chez des animaux de 40 à 48 kg), sans différence significative entre de l'amidon résistant ou susceptible à l'hydrolyse par l' α -amylase.

Prise dans leur ensemble, ces données montrent que suite à l'ingestion d'un repas riche en amidon apportant au moins 75 g de glucose, chez le sujet sain, la PEG chute de façon importante mais qu'elle ne semble jamais être totalement inhibée, même lorsque les doses de glucose administrées sont importantes. Les résultats de l'étude rapportée ici sont en bon accord avec ces observations disponibles dans la littérature. L'inhibition plus faible de la PEG que celles rapportée par Normand et al. (Normand et al. 2001) suite à l'ingestion de 75 g d'amidon, et Korach-André et al. (Korach-André et al. 2004), suite à l'ingestion de ~270 g d'amidon, peut simplement s'expliquer par le fait que la dose de glucides administrée (55 g) était plus faible. Les données de Robertson et al. (Robertson et al. 2002) montrent bien que l'inhibition de la PEG est dose-dépendante.

2.3. Débit de disparition du glucose circulant (RdT et RdE)

Comme on l'a souligné ci-dessus, face à une augmentation importante du débit d'apparition du glucose dans la circulation périphérique, l'augmentation de la glycémie peut être contenue de deux façons. La première, qui est discutée ci-dessus, est la réduction de la PEG. La seconde façon est d'augmenter le débit de disparition du glucose circulant. Ce moyen de contrôle est aussi mis en jeu dans l'étude rapportée ici, comme le montre la cinétique du RdT à la suite de l'ingestion des petits-déjeuners, ainsi que la quantité totale de glucose plasmatique qui a disparu de la circulation périphérique au cours de la période d'observation. La comparaison statistique de ces variables montre que le RdT qui est semblable suite à l'ingestion des deux petits-déjeuners, descend très progressivement de la 45^{ème} à la 270^{ème} min d'environ 3,4 à 2,7 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (Figure 3.5). La quantité

totale de glucose plasmatique qui a disparu de la circulation entre 0 et 270 min, n'est que de 47,3 et 46,4 g pour les petits-déjeuners I et II, respectivement.

Ces données montrent qu'il existe un goulot d'étranglement au niveau de la captation du glucose circulant, qui limite la capacité à réguler la glycémie face à une hausse importante de RaE et de RaT en augmentant le RdT. Ce goulot d'étranglement se conjugue à l'incapacité de réduire de façon importante la PEG (voir ci-dessus) pour conduire à une accumulation de glucose dans le liquide extracellulaire et donc à une hausse de la glycémie.

Les valeurs de RdE (cinétique, AUC et valeurs cumulées) et la proportion de glucose circulant qui dérive du petit déjeuner qui ont été calculées et sont présentées aux figures 3.5 et 3.6 et au tableau 3.1 ajoutent directement peu à la description qui vient d'être faite sur la base des valeurs de RdT. Toutefois, elles sont cohérentes avec cette description. Suite à l'ingestion des petits-déjeuners, la PEG diminue progressivement alors que l'augmentation du RaE est soutenue tout au long de la période d'observation. Ceci se traduit par une augmentation quasi-linéaire du pourcentage de glucose circulant qui dérive du repas, qui atteint environ 75 % à la 270^{ème} min. Comme le RdT est très stable de la 45^{ème} à la 270^{ème} min, et en l'absence d'utilisation préférentielle du glucose marqué (exogène) et non marqué (endogène), le RdE augmente aussi régulièrement et de façon quasi-linéaire jusqu'à représenter aussi environ 75 % du RdT (environ $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ sur $2.5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Quant au RdE il chute parallèlement au RdT et au pourcentage de glucose exogène dans le glucose plasmatique.

2.4. Glycémie et insulïnémie

Sur le plan des mécanismes physiologiques, la réduction de la PEG et l'augmentation du RdT après ingestion des petits-déjeuners sont certainement dues pour une bonne part à l'élévation de la concentration d'insuline, qui est due à son tour à la réponse de la glycémie (Figures 3.8 et 3.9). Avant l'ingestion des petits-déjeuners, la glycémie et l'insulïnémie, respectivement, ne sont pas significativement différentes dans les deux situations expérimentales. Suite à

l'ingestion des petits déjeuners la glycémie augmente et cette augmentation est prolongée puisque de la 30^{ème} à la 90^{ème} minute, la glycémie demeure élevée (valeur moyenne = 6,1 mmol/L). Au-delà de la 90^{ème} minute, elle décline progressivement (de 5,8 mmol/L à la 90^{ème} minute à environ 5,3 mmol/L à la 270^{ème} minute). Ce comportement de la glycémie suite à l'ingestion des petits-déjeuners concorde bien avec les caractéristiques de ces produits et notamment avec leur composition en glucides rapidement et lentement disponibles, mesurée in vitro avec la méthode de Englyst (Englyst et al. 1999).

3. Métabolisme énergétique

L'impact de l'ingestion du petit-déjeuner sur le métabolisme énergétique a été évalué en mesurant l'oxydation des protéines, du glucose et des lipides et la dépense énergétique par calorimétrie indirecte respiratoire corrigée pour l'excrétion d'urée dans l'urine au cours de toute la période d'observation. Les variations de la concentration de triglycérides (triacyglycérols) et d'acides gras du plasma ont aussi été mesurées.

3.1. Dépense énergétique

Aucune différence significative n'est apparue dans l'oxydation des protéines dans les deux situations expérimentales. Le taux d'oxydation moyen calculé (0,038 g/min) correspond à une oxydation quotidienne de ~55 g de protéines, représentant une production d'énergie de $0,038 \times 4,7 = 0,18$ kcal/min, soit ~16 % de la dépense énergétique totale calculée. Cette valeur est celle attendue dans une population consommant une diète normale apportant 15 à 20 % de l'énergie sous forme de protéines, comme c'est le cas au Canada (Garriguet 2006).

Avant le petit déjeuner, l'oxydation des glucides et des lipides et la dépense énergétique ne sont pas significativement différentes dans les deux conditions expérimentales. En réponse à l'ingestion des petits-déjeuners la dépense énergétique augmente de façon significative et passe par un pic qui n'est pas significativement différent (moyenne globale : 1,23 kcal/min contre 1,10 kcal/min

avant le petit-déjeuner) pour les deux petits-déjeuners, sans différence significative entre eux. Par la suite la dépense énergétique revient de façon quasi-linéaire vers les valeurs de base, la dépense énergétique à la fin de la période d'observation s'établissant à 1,13 kcal/min. Ce profil est typique de la réponse thermique à un repas, avec une dépense énergétique moyenne d'environ 1,2 kcal/min soit, respectivement 9,4 % au-dessus de la valeur de base. Cette observation est conforme avec la notion selon laquelle, contrairement aux lipides dont l'effet thermique est modéré, l'augmentation de la disponibilité des glucides favorise leur oxydation et l'augmentation de la dépense énergétique, ce qui permet de dissiper sous forme de chaleur une partie de l'énergie qu'ils apportent (Jequier 2002; Tappy 1996).

3.2. Oxydation des lipides, des glucides et des protéines

Le calcul de la dépense énergétique est peu affecté par l'estimation qui est faite des contributions respectives de l'oxydation des glucides et des lipides à la dépense énergétique, car l'équivalent énergétique de l'O₂ est très voisin pour les deux substrats énergétiques. C'est donc une estimation robuste qui dépend assez peu du quotient d'échange gazeux respiratoire. Cette remarque doit être faite parce qu'il est possible que le quotient d'échanges gazeux respiratoire mesurée à la bouche au début de la période postprandiale reflète mal le QR dans les tissus. Ceci est dû au fait que la sécrétion de protons dans l'estomac au début de la digestion s'accompagne d'une augmentation du pH du plasma. Ce phénomène, qui est connu sous le nom de vague alcaline (Andrade et al. 2004; Hicks and Bennett 2004; Niv and Fraser 2002), produit une dépression de la ventilation et une rétention de bicarbonate due à la fois à la baisse de la ventilation alvéolaire et à l'alcalose, en simple application de l'équation d'Henderson-Hasselbalch. Le résultat est donc une baisse du rapport $\dot{V} \text{ CO}_2 / \dot{V} \text{ O}_2$ mesuré à la bouche (appelé ici QR, par commodité).

La figure 3.17 montre que le QR (corrigé pour l'oxydation des protéines) diminue légèrement immédiatement au début de la période post-prandiale. Ce

comportement est typique de l'effet de la vague alcaline et il se traduit par une augmentation statistiquement significative de l'utilisation des lipides, ce qui est paradoxal compte tenu de la composition du repas. On doit donc considérer ceci comme un artéfact.

Au-delà de la première demi-heure après la fin des petits-déjeuners, le QR et l'oxydation des glucides et des lipides se comportent de la façon typiquement observée après un repas qui contient des glucides. Le QR augmente progressivement jusqu'à un pic observé au début de la deuxième heure. Il plafonne ensuite puis chute pour revenir au voisinage des valeurs préprandiales à la fin de la période d'observation. Les valeurs atteintes à la fin de la période d'observation ne sont pas significativement différentes suite à l'ingestion des deux petits-déjeuners.

Après l'augmentation artéfactuelle du QR et de l'oxydation des lipides discutée ci-dessus, l'oxydation des lipides diminue de façon franche pour atteindre un nadir au cours de la deuxième heure de la période postprandiale. Elle demeure pratiquement stable jusqu'au début de la quatrième heure, et remonte ensuite légèrement au dessous des valeurs pré-prandiales à la fin de la période d'observation. L'oxydation des glucides se comporte en image miroir de celle des lipides, augmentant progressivement vers un pic atteint à la fin de la première heure, se stabilisant ensuite et chutant finalement à la fin de la période d'observation où elle revient vers des valeurs légèrement supérieures à celles observées en période pré-prandiale. Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les valeurs de l'oxydation des lipides entre les quatre petits déjeuners.

Prises dans leur ensemble les données concernant l'oxydation des substrats énergétiques et la dépense énergétique suite à l'ingestion des petits-déjeuners montrent la réponse attendue à un repas riche en glucides sans différence remarquable entre les deux produits à l'étude.

3.3. Concentration d'acides gras et de triglycérides

Les modifications de la concentration d'acides gras libres du plasma sont souvent utilisées comme un indice de la lipolyse et de l'oxydation des lipides. Cette utilisation doit être faite avec prudence puisqu'une variation de la concentration d'un substrat dans le plasma n'est pas nécessairement le reflet d'une variation semblable du débit de ce substrat, et que l'oxydation d'un substrat énergétique du plasma ne suit pas nécessairement non plus son débit d'apparition ou de disparition. Ces réserves étant faites, la figure 3.10 montre qu'en réponse au repas la concentration d'acides gras libres chute de façon significative dès la 30^{ème} min pour atteindre un nadir qui se situe à des valeurs très basses ($\sim 0,1$ mmol/L) et qui est observé peu après la 60^{ème} minute. La concentration d'acides gras libres reste alors stable jusqu'à la 150^{ème} min environ avant de remonter progressivement vers des valeurs qui restent toutefois nettement au dessous des valeurs pré-prandiales. Aucune différence n'apparaît entre les deux petits-déjeuners. Globalement la cinétique de la concentration d'acides gras libres reflète sans doute simplement une inhibition de la lipolyse qui est probablement due à l'élévation de l'insulinémie après les petits-déjeuners. Cette réduction de la lipolyse qui diminue la disponibilité des acides gras libres est sans doute responsable en grande partie de la chute de l'oxydation des lipides, dont la cinétique ressemble beaucoup à celle de la concentration des acides gras libres. Cette réponse est caractéristique de la période postprandiale suite à un repas riche en glucides (exemple : (Korach-Andre et al. 2004; Normand et al. 2001)).

Pour ce qui est des triglycérides du plasma, à jeun, avant l'ingestion du petit-déjeuner, leur concentration reflète principalement la mise en circulation de VLDL par le foie. Suite à l'ingestion d'un repas contenant des glucides et des triacylglycérols à longue chaîne, comme c'était le cas dans l'étude rapportée ici, le glucose exogène apparaît rapidement dans la circulation. Au contraire, l'apparition des lipides exogènes est lente parce que leur digestion est plus lente que celle des glucides, mais surtout parce que leur arrivée dans la circulation sanguine via les chylomicrons et la circulation lymphatique est très retardée. Les observations faites ici confirment ce phénomène et indiquent par ailleurs que le glucose exogène qui

est rapidement disponible et dont une partie importante pourrait être captée par le foie ne stimule pas la lipogénèse *de novo*, qui semble être la principale source de triglycérides des VLDL. En effet, la concentration de triglycérides est restée remarquablement stable tout au long de la période d'observation sans tendance aucune à s'élever et sans aucune différence entre les produits.

4. Réponses de la ghréline active et des incrétines

La concentration de la ghréline active et des incrétines (GIP ou glucose-dependent insulintropic polypeptide, autrefois connu sous le nom de gastric inhibitory polypeptide, et GLP-1 ou glucagon-like peptide-1) a été dosée à titre complémentaire compte tenu de ce que la libération de ces hormones est stimulée par la présence de glucose dans le tube digestif et que ces hormones, parmi d'autres rôles possibles diminueraient l'appétit et la prise alimentaire (voir par exemple (Beglinger and Degen 2006; Fernandez-Fernandez et al. 2006; Frid et al. 2005; Gil-Campos et al. 2006; Higgins et al. 2007; Vahl and D'Alessio 2003) pour revue).

4.1. Ghréline

Comme le montre la figure 3.12, la concentration de ghréline active diminue environ 30 min après l'ingestion du petit-déjeuner. Elle se maintient stable entre T30 et T60, et à partir de T60 elle remonte progressivement vers les valeurs basales. Aucune différence significative n'est observée entre les réponses suite à l'ingestion des deux petits-déjeuners.

La réponse de la ghréline active observée dans l'étude présentée ici est en accord avec les données de la littérature (voir par exemple (Higgins et al. 2007), pour revue). La concentration de ghréline peut augmenter en anticipation d'un repas peut-être via un réflexe conditionné (on observe ici, en effet, une légère hausse de la concentration de ghréline à T0), et elle diminue de façon modeste suite à l'ingestion de nourriture par des mécanismes qui ne sont pas clairs et qui sont déclenchés par l'arrivée du bol alimentaire dans le duodénum. Ils pourraient

mettre en jeu la cholecystokinine et le GIP, l'insuline et la concentration de glucose, ainsi que des réflexes d'origine gastrointestinale dont les voies afférentes et efférentes emprunteraient le nerf vague. Il existe un peu de documentation sur l'effet du contenu en protéines du repas sur la réponse de la ghréline (ex : (Lee et al. 2006)). Par contre il existe, semble-t-il, une seule étude conduite sur un seul sujet diabétique et un seul sujet sain, nourris avec des glucides d'IG bas et haut (Spranger et al. 2003). Elle montre une plus grande réduction de la concentration de ghréline avec les glucides d'IG haut. Les petits-déjeuners ingérés dans l'étude présentée ici ayant un IG bas, ceci peut expliquer la réduction modeste et très transitoire de la concentration de ghréline observée.

4.2. Incrétines

La réponse du GIP à l'ingestion des deux petits-déjeuners est beaucoup plus marquée que celle de la ghréline (Figure 3.14). Aucune différence significative n'est observée entre les deux petits-déjeuners. La concentration de GIP s'élève d'environ dix fois (de ~10 à ~90-100 pg/mL) de T0 à T30. Elle se stabilise ensuite jusqu'à T90 puis s'élève légèrement à nouveau jusqu'à 120-130 pg/mL entre T90 et T210. Elle redescend ensuite à ~110 pg/mL à la fin de la période d'observation.

La concentration du GLP-1 quant à elle répond peu à l'ingestion des petits-déjeuners (Figure 3.13). On observe seulement un petit pic transitoire dont la valeur n'est pas significativement différente après ingestion des petits déjeuners (~4,3 pmol/L). La concentration de GLP-1 se stabilise ensuite au voisinage des valeurs préprandiales et ce jusqu'à la fin de la période d'observation, sans différence entre les deux situations expérimentales.

Comme pour la ghréline il existe un peu de documentation sur l'effet des protéines alimentaires sur la réponse des incrétones (exemple : (Frid et al. 2005)). L'une d'entre elles montre que l'ajout de protéines du lait à un repas de purée de pommes de terre augmente la réponse de GIP et de GLP-1 qui, à leur tour, pourraient être responsables de l'augmentation de la réponse de l'insuline et d'un meilleur contrôle de la glycémie (Frid et al. 2005). Pour ce qui est de l'effet de

glucides d'IG différents, Juntunen et al. (Juntunen et al. 2002) ont comparé la réponse du GIP et du GLP-1 à des aliments contenant des glucides de caractéristiques différentes et qui conduisent à une réponse glycémique différente. De façon générale la réponse des incrétines suit la réponse de la glycémie : les aliments à IG bas stimulant moins la réponse du GIP et du GLP-1 et inversement. Bakof et al. (Bakhoj et al. 2003) ont aussi montré que la réponse du GIP mais non celle du GLP-1 ni celle de l'insuline et du glucose, était plus basse suite à l'ingestion d'un pain danois de fabrication traditionnelle (Einkorn) que de pain moderne. Plus récemment, Wachters-Hagerdoorn et al. (Wachters-Hagerdoorn et al. 2006) ont comparé la réponse du GIP et du GLP-1 suite à l'ingestion de quantités équivalentes de glucose (55 g), d'amidon de maïs cru et de pâtes de maïs. La concentration des deux incrétines était plus basse suite à l'ingestion des deux types d'amidon que du glucose et elles répondaient de façon parallèle à la glycémie et l'insulinémie. De plus, le RaE apparut étroitement relié à la concentration de GIP ($r = 0,68$) mais non de GLP-1 ($r = 0,32$). Les auteurs discutent la signification physiologique de cette observation en faisant remarquer que le GIP pourrait stimuler l'externalisation de GLUT2 sur la membrane apicale de l'entérocyte via son action sur le GLP-2.

La figure 4.3 montre la relation existant entre les valeurs moyennes de la concentration de GIP et le RaE mesurés au cours de la période postprandiale. Comme cela a été rapporté par Wachters-Hagerdoorn et al. (Wachters-Hagerdoorn et al. 2006) une bonne corrélation est observée entre ces deux variables en utilisant une régression linéaire ($r = 0,500$) et plus encore une relation curvilinéaire (décroissance exponentielle) (Figure 4.3). Bien qu'il faille se garder d'interpréter directement ces corrélations comme une évidence d'une relation de cause à effet entre ces variables, elle est suggestive d'une contribution du GIP dans le contrôle de l'absorption intestinale du glucose après un repas. La relation entre les deux variables pourrait être plutôt curvilinéaire plutôt que linéaire car il existe sans doute une limite à la vitesse d'absorption du glucose par l'intestin et car lorsque RaE tend vers cette limite la relation entre la concentration du GIP et la RaE s'infléchit de façon asymptotique.

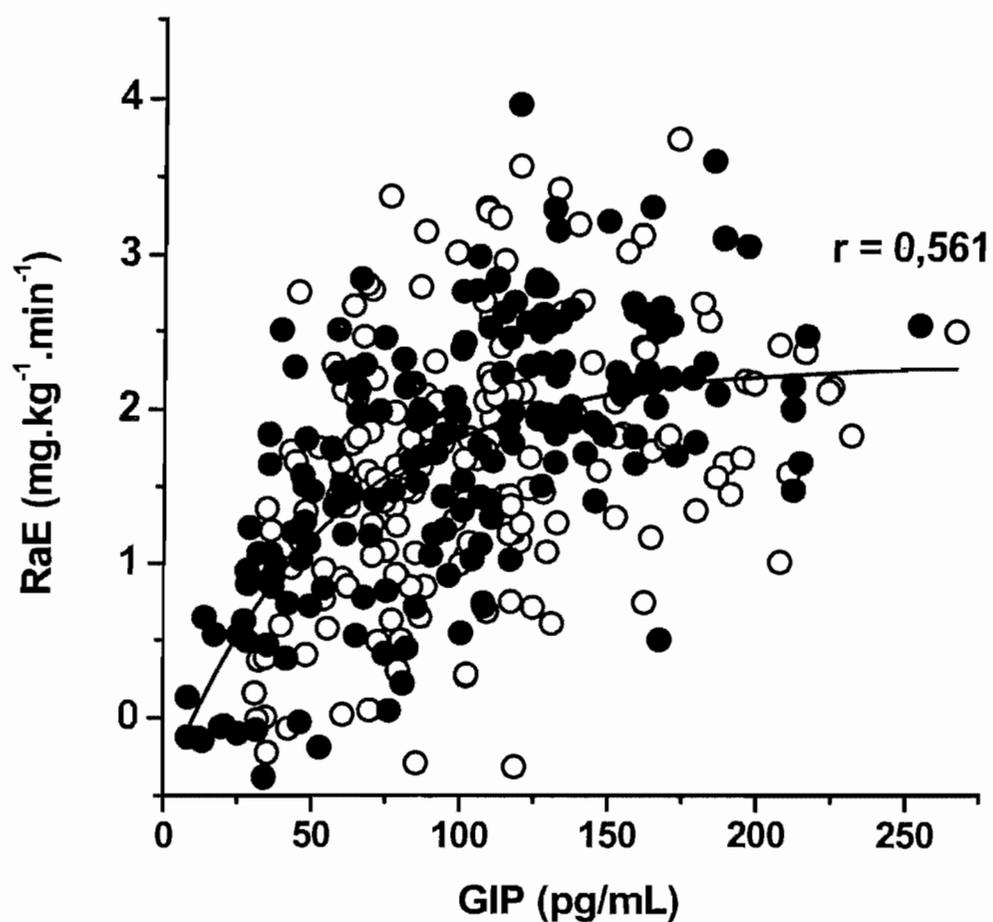


Figure 4.3 : Relation entre la concentration de GIP et le RaE après l'ingestion du petit-déjeuner I (cercles noirs) et II (cercles ouverts); la courbe de régression non linéaire (décroissance exponentielle) et le coefficient de corrélation associé ont été calculés pour l'ensemble des données.

5. Reproductibilité de la méthode du double traçage isotopique

En raison du coût et de la lourdeur des études des débits du glucose circulant et plus encore du débit de glucose exogène suite à un repas, il ne semble y avoir aucune donnée dans la littérature sur la stabilité de ces phénomènes d'une mesure à l'autre, ni de la fidélité des mesures obtenues par traçage isotopique. La seule évidence expérimentale indirecte de la stabilité de ces phénomènes et de la reproductibilité de la méthode de double traçage isotopique sont les résultats de Korach-André et al. (Korach-Andre et al. 2004) qui comparaient le RaE suite à l'ingestion de riz blanchi et étuvé et montraient qu'ils étaient semblables. L'étude rapportée ici porte sur deux petits-déjeuners qui avaient des caractéristiques nutritionnelles relativement semblables et des teneurs en glucose rapidement ou lentement disponible égales. Les données de RaE peuvent donc être utilisées pour évaluer à la fois la stabilité de cette variable d'une mesure à l'autre et la fidélité de la mesure du RaE par la méthode du double traçage. C'était un des objectifs de cette étude que d'évaluer cette stabilité et cette fidélité. Bien entendu, la stabilité physiologique de cette variable (et des autres débits de glucose) et la fidélité de leur mesure ne peuvent pas être évaluées indépendamment. Toutefois, en dehors de l'hypothèse spéculative et peu probable que les débits de glucose ne sont pas physiologiquement stables d'un petit-déjeuner à l'autre mais que les erreurs inhérentes aux méthodes de mesure et aux modèles utilisés dans les calculs les compensent exactement, on peut supposer avec confiance que si les valeurs mesurées d'un petit-déjeuner à l'autre sont stables ceci indique à la fois la stabilité physiologique de la variable et la fidélité de sa mesure.

Pour estimer correctement les facteurs qui peuvent faire varier les valeurs des débits de glucose il faut rappeler que selon l'équation de Steele, ces données découlent par calculs de trois mesures indépendantes, à savoir la glycémie, l'enrichissement en D_2 du glucose du plasma et son enrichissement en ^{13}C ou, ce qui revient au même, le pourcentage de glucose du plasma qui provient du glucose exogène. À partir de ces trois mesures le RaT est d'abord calculé à partir de la glycémie et de l'enrichissement en D_2 du glucose du plasma, puis le RaE est

calculé à partir du RaT et du pourcentage de glucose du plasma qui provient du glucose exogène. La PEG est calculée par différence entre le RaT et le RaE. Finalement le RdT est calculé à partir du RaT et de la glycémie et le RdE est calculé à partir du RdT et du pourcentage de glucose du plasma qui provient du glucose exogène. La reproductibilité des valeurs des débits de glucose dépend donc en premier lieu de la reproductibilité des valeurs de la glycémie, de l'enrichissement en D_2 du glucose du plasma et de son enrichissement en ^{13}C .

Comme on le voit aux figures 3.1 et 3.8 ainsi qui montrent les valeurs moyennes de la glycémie, de l'enrichissement en D_2 du glucose du plasma et de son enrichissement en ^{13}C et des débits de glucose mesurées aux divers moments d'échantillonnage lors de l'ingestion des petits-déjeuners I et II, ces variables sont remarquablement reproductibles, sur un groupe de sujets évalués à deux reprises. En effet, aucune différence significative n'apparaît pour aucune des variables, respectivement, à aucun des moments d'échantillonnage. L'excellente reproductibilité de ces mesures est confirmée par l'observation des droites de régression et des coefficients de corrélations associés calculées entre les valeurs données mesurées dans les deux situations expérimentales (Figures 3.21 à 3.28). Sauf pour le RdT et le RdE pour lesquels les coefficients de corrélation sont de 0,860 et 0,831, respectivement, les coefficients de régression sont tous supérieurs à 0,95. De plus les points sont bien regroupés autour de la droite de régression. Finalement, la droite de régression (intraclasse car il n'y a pas de raison de considérer une des deux mesures comme la variables indépendante et l'autre la variable dépendante) est pratiquement confondue avec la ligne d'identité. Ces observations montrent clairement que les valeurs moyennes des débits de glucose après ingestion d'un repas riche en amidon sont des variables reproductibles sur un groupe de sujets évalués à deux reprises, sans erreur systématique.

Ceci est une contribution importante sur le plan de la physiologie, de la nutrition et sur le plan méthodologique. Le taux d'apparition du glucose exogène dans la circulation périphérique suite à l'ingestion d'un repas de glucides n'est pas un phénomène variable voire chaotique, qui dépendrait considérablement des conditions initiales et serait donc difficile à prédire ou à reproduire : à l'intérieur de

conditions expérimentales qui peuvent être aisément contrôlées c'est une réponse qui peut être prédite et décrite de façon fidèle par les méthodes de traçage dont on dispose. Sur le plan de l'interprétation des résultats de cette étude ou d'autres études semblables, ces données de reproductibilité montrent que lorsque des différences de débits de glucose sont rapportées dans un groupe de sujets évalués dans des conditions expérimentales semblables raisonnablement bien contrôlées, elles ne peuvent pas être imputées à la variabilité biologique ou méthodologique, mais sont dues aux différences de caractéristiques nutritionnelles des glucides ou du repas ingéré.

Cette conclusion qui porte sur les valeurs moyennes calculées pour les 15 sujets du groupe ne s'applique toutefois pas aux valeurs individuelles mesurées chez chaque sujet. En effet, comme on le voit aux figures 3.21 à 3.28 ainsi qu'au tableau 3.8, qui résume les coefficients de corrélation calculés pour chaque sujet et pour tout le groupe sur l'ensemble des valeurs mesurées, il existe une très grande dispersion des valeurs individuelles. Par conséquent les coefficients de corrélation calculés entre les ensembles de valeurs observées dans les deux situations expérimentales chez un sujet donné pour une variable donnée ne sont pas toujours élevés et ne sont pas toujours significatifs. La variable la plus reproductible est le pourcentage de glucose exogène dans le glucose circulant (Tableau 3.8 et figure 3.23) avec des coefficients de corrélation très élevés ($> 0,9$) pour chaque sujets sauf un, et pour l'ensemble des sujets (0,849). Les variables les moins reproductibles sont les taux de disparition du glucose total et exogène (Tableau 3.8 et figures 3.27 et 3.28). Les autres variables se situent entre ces extrêmes avec une bonne reproductibilité de la mesure du rapport D/H (malgré la relative complexité de la mesure), qui est supérieure à celle de la glycémie, qui est pourtant un variable simple à mesurer avec une méthode automatique précise (0,1 mmol/L). La mesure du RaT (Figure 3.24) est plus reproductible que celle du RaE, qui l'est assez peu (Tableau 3.8 et figure 3.25). Ceci peut s'expliquer par le fait que le calcul du RaE découle de celui du RaT et que les erreurs systématiques possibles sur les variables qui entrent dans le calcul ont tendance à s'accumuler. Curieusement, par contre la mesure de la PEG, qui se trouve encore plus en aval dans les calculs, est plus reproductibles (Tableau 3.8 et figure 3.26).

Ces observations concernant la reproductibilité des valeurs individuelles de la glycémie et des débits de glucose après ingestion d'un repas contenant de l'amidon ont d'abord une implication méthodologique. Dans l'étude de la réponse du métabolisme du glucose circulant à l'ingestion d'amidon, il faut se garder d'interpréter des différences observées chez un individu dans deux situations expérimentales identiques ou, ce qui revient au même, d'interpréter une absence de différence observée dans des situations expérimentales différentes (par exemple, l'ingestion de deux types d'amidon). Ces mesures sont en effet entachées d'erreurs importantes qui enlèvent toute signification à ces différences ou à une absence de différence. Fort heureusement, ces erreurs sont aléatoires et tendent donc à s'annuler lorsque les observations sont répétées peut-être chez un même sujet, en tout cas sur un groupe de sujets, comme le montre la bonne reproductibilité des mesures faites sur le groupe de 15 sujets étudiés ici.

Finalement, ces observations concernant la reproductibilité des valeurs individuelles de la glycémie et des débits de glucose après ingestion d'un repas contenant de l'amidon peuvent être interprétées en termes de mécanisme de contrôle de la glycémie. Même si chez le sujet sain ayant une bonne tolérance au glucose, la glycémie est contrôlée à l'intérieur d'une fourchette étroite, en moyenne, en réponse à une charge de glucose, ses excursions sont importantes et dans des conditions identiques ces variations et surtout leur cinétique sont très variables d'une fois à l'autre, comme le montrent les données de la figure 3.21. Ceci peut se comprendre d'un point de vue finaliste. En effet, l'objectif n'est pas de contrôler la glycémie lorsqu'elle augmente de façon importante mais de la ramener aussi rapidement que possible à son niveau de consigne. Comme, la quantité de glucose en circulation à un moment donné est très faible par rapport au débit de glucose quand une quantité importante de glucose exogène arrive en circulation et comme la réduction de la PEG et l'augmentation du RdT sont des phénomènes lents à se développer, il s'ensuit nécessairement un signal d'erreur important, qui est d'ailleurs sans doute nécessaire pour mettre en jeu les mécanismes de contrôle. Ce signal d'erreur, c'est-à-dire la glycémie et surtout la cinétique de la glycémie, peuvent varier sensiblement pour de très petites différences de RaE, de

PEG et de RdT. Ainsi, plus que les débits de glucose, chez un sujet donné, c'est la glycémie et sa cinétique qui est variable en réponse à une charge donnée de glucose. Ceci est bien illustré aux figures 4.4 et 4.5 qui montrent les relations entre les valeurs observées après les deux petits-déjeuners entre, respectivement, la réponse de la glycémie (valeur pic après l'ingestion du petit-déjeuner – valeur immédiatement avant le petit-déjeuner) et le temps auquel ce pic est observé. Il est clair que la réponse pic de la glycémie est reproductible d'une situation expérimentale à l'autre (moyenne $1,88 \pm 0,69$ et $2,12 \pm 0,46$ mmol/L, non significativement différent après les petits-déjeuners I et II, respectivement; coefficient de corrélation = $0,734$, $P < 0,05$) : c'est une caractéristique stable du sujet. Par contre, le temps auquel ce pic apparaît ne l'est pas du tout. Bien que les valeurs moyennes observées (67 ± 48 et 66 ± 44 min après les petits-déjeuners I et II, respectivement) ne soient pas significativement différentes, le coefficient de corrélation entre les deux ensembles de valeurs est non significativement différent de zéro, et très faible. Cette variable n'est donc pas une caractéristique du sujet. À titre d'hypothèse on peut suggérer que ceci est dû à des différences existant dans les conditions nutritionnelles initiales du sujet malgré les efforts faits pour contrôler autant que possible son alimentation avant chaque expérience. Il est possible que ces différences puissent être identifiées et que l'on puisse expliquer la grande variation du délai entre la fin du repas et le pic de la glycémie. Il est aussi possible que l'on ne puisse pas identifier les facteurs qui déterminent la durée de ce délai ou que la durée de ce délai soit très sensible à de très petites modifications de ces facteurs et des conditions initiales de l'expérience, ce qui est la définition même d'un phénomène chaotique.

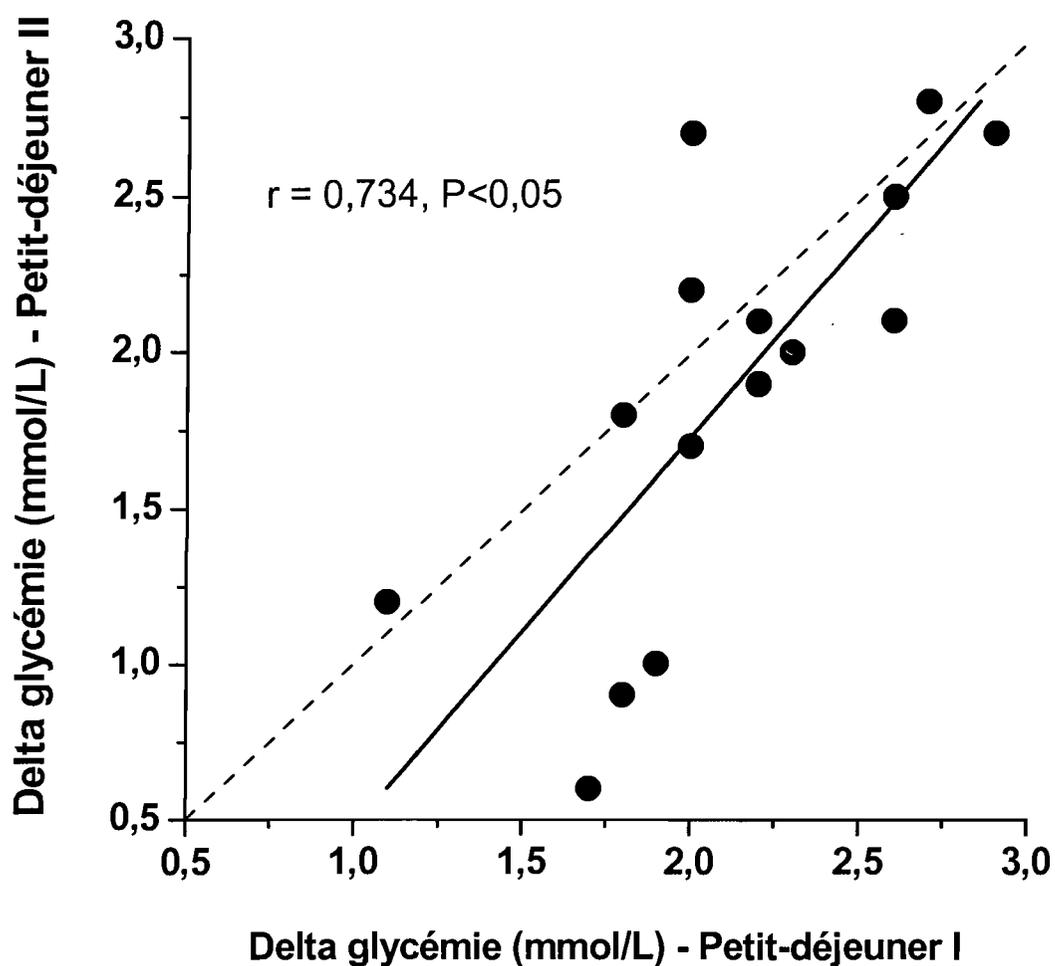


Figure 4.4 : Relation entre l'augmentation de la glycémie au pic de la réponse en période postprandiale (Delta glycémie : glycémie pic – glycémie avant le petit-déjeuner) observée après les petits-déjeuners I et II. La ligne en pointillés est la ligne d'identité, la ligne en trait plein est la droite de régression intraclasse.

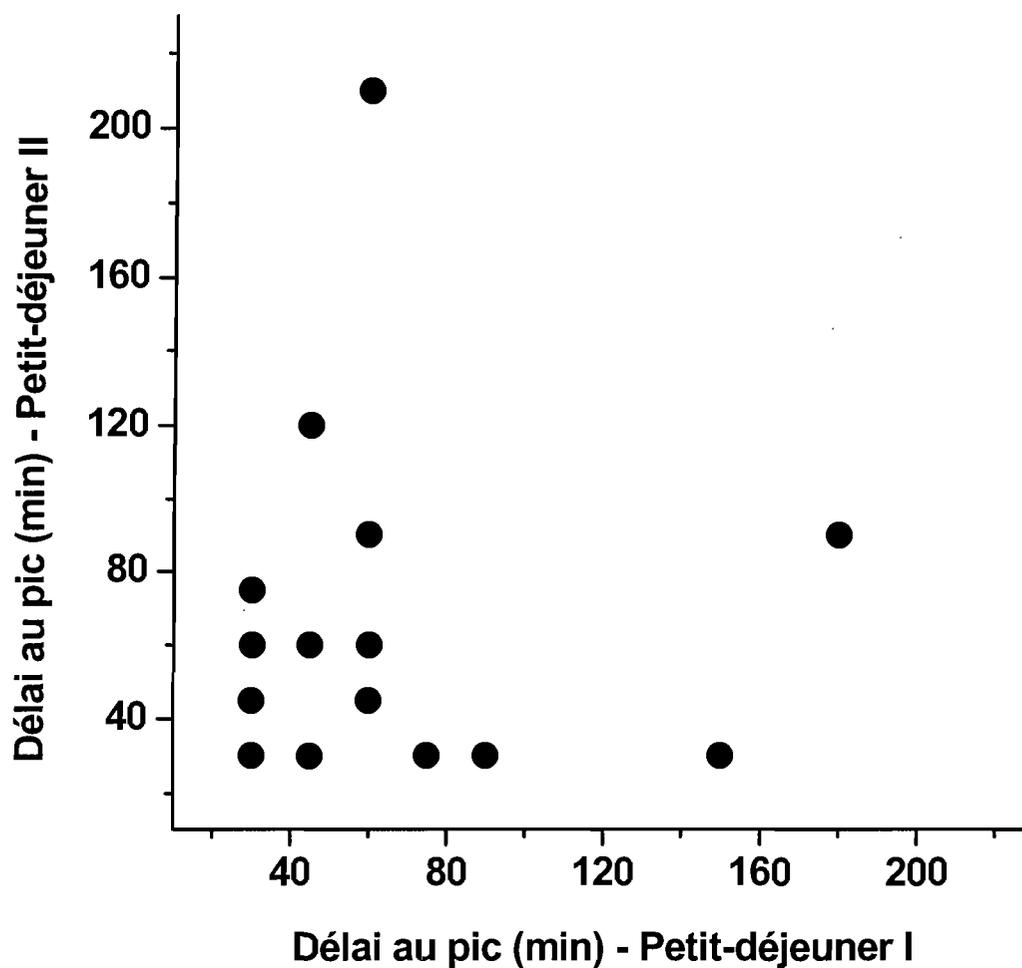


Figure 4.5 : Relation entre le délai entre la fin du repas et la glycémie au pic de la réponse période postprandiale (Delta glycémie : glycémie pic – glycémie avant le petit-déjeuner) observé après les petits-déjeuners I et II ($r = -0,021$, non significativement différent de zéro, $P > 0,05$).

Bibilographie

Abumrad NN, Cherrington AD, Williams PE, Lacy WW, Rabin D (1982) Absorption and disposition of a glucose load in the conscious dog. *Am J Physiol* 242: E398-406

Andrade DV, De Toledo LF, Abe AS, Wang T (2004) Ventilatory compensation of the alkaline tide during digestion in the snake *Boa constrictor*. *J Exp Biol* 207: 1379-1385

Anonyme (2005) Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). THE NATIONAL ACADEMIES PRESS, Washington DC

Bakhoj S, Flint A, Holst JJ, Tetens I (2003) Lower glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) response but similar glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glycaemic, and insulinaemic response to ancient wheat compared to modern wheat depends on processing. *Eur J Clin Nutr* 57: 1254-1261

Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC (2008) Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 87: 627-637

Basu R, Dalla Man C, Campioni M, Basu A, Klee G, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA (2006) Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction. *Diabetes* 55: 2001-2014

Basu R, Dalla Man C, Campioni M, Basu A, Nair KS, Jensen MD, Khosla S, Klee G, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA (2007a) Effect of 2 years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men. *Diabetes Care* 30: 1972-1978

Basu R, Di Camillo B, Toffolo G, Basu A, Shah P, Vella A, Rizza R, Cobelli C (2003) Use of a novel triple-tracer approach to assess postprandial glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E55-69

Basu R, Man CD, Campioni M, Basu A, Nair KS, Jensen MD, Khosla S, Klee G, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA (2007b) Two years of treatment with dehydroepiandrosterone does not improve insulin secretion, insulin action, or postprandial glucose turnover in elderly men or women. *Diabetes* 56: 753-766

Beglinger C, Degen L (2006) Gastrointestinal satiety signals in humans--physiologic roles for GLP-1 and PYY? *Physiol Behav* 89: 460-464

Bock G, Dalla Man C, Campioni M, Chittilapilly E, Basu R, Toffolo G, Cobelli C, Rizza R (2006) Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 55: 3536-3549

Bock G, Schumann WC, Basu R, Burgess SC, Yan Z, Chandramouli V, Rizza RA, Landau BR (2008) Evidence that processes other than gluconeogenesis may influence the ratio of deuterium on the fifth and third carbons of glucose: implications for the use of $2\text{H}_2\text{O}$ to measure gluconeogenesis in humans. *Diabetes* 57: 50-55

Bornet FR, Costagliola D, Rizkalla SW, Blayo A, Fontvieille AM, Haardt MJ, Letanoux M, Tchobroutsky G, Slama G (1987) Insulinemic and glycemic indexes of six starch-rich foods taken alone and in a mixed meal by type 2 diabetics. *Am J Clin Nutr* 45: 588-595

Capaldo B, Gastaldelli A, Antoniello S, Auletta M, Pardo F, Ciociaro D, Guida R, Ferrannini E, Sacca L (1999) Splanchnic and leg substrate exchange after ingestion of a natural mixed meal in humans. *Diabetes* 48: 958-966

Chew I, Brand JC, Thorburn AW, Truswell AS (1988) Application of glycemic index to mixed meals. *Am J Clin Nutr* 47: 53-56

Chierici M, Pillonetto G, Toffolo G, Cobelli C (2006) Glucose production by deconvolution in intravenous and oral glucose tolerance tests: role of output variable. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 5045-5048

Collier GR, Wolever TM, Wong GS, Josse RG (1986) Prediction of glycemic response to mixed meals in noninsulin-dependent diabetic subjects. *Am J Clin Nutr* 44: 349-352

Craig H (1953) The geochemistry of stable isotopes. *Geochemical Cosmochemical Acta* 3: 53-92

Dalla Man C, Caumo A, Basu R, Rizza R, Toffolo G, Cobelli C (2005) Measurement of selective effect of insulin on glucose disposal from labeled glucose oral test minimal model. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289: E909-914

Dalla Man C, Toffolo G, Basu R, Rizza RA, Cobelli C (2006) A model of glucose production during a meal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 5647-5650

De Bodo RC, Steele R, Altszuler N, Dunn A, Bishop JS (1963) Effects of insulin on hepatic glucose metabolism and glucose utilization by tissues. *Diabetes* 12: 16-30

Dixon WJ, Massey FJJ (1969) *Introduction to statistical analysis*. McGraw Hill, New York

Ells LJ, Seal CJ, Kettlitz B, Bal W, Mathers JC (2005) Postprandial glycaemic, lipaemic and haemostatic responses to ingestion of rapidly and slowly digested starches in healthy young women. *Br J Nutr* 94: 948-955

Englyst KN, Englyst HN, Hudson GJ, Cole TJ, Cummings JH (1999) Rapidly available glucose in foods: an in vitro measurement that reflects the glycemic response. *Am J Clin Nutr* 69: 448-454

Febbraio MA, Keenan J, Angus DJ, Campbell SE, Garnham AP (2000) Preexercise carbohydrate ingestion, glucose kinetics, and muscle glycogen use: effect of the glycemic index. *J Appl Physiol* 89: 1845-1851

Fernandez-Fernandez R, Martini AC, Navarro VM, Castellano JM, Dieguez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M (2006) Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Mol Cell Endocrinol* 254-255: 127-132

Fery F, Tappy L, Deviere J, Balasse EO (2004) Comparison of intraduodenal and intravenous glucose metabolism under clamp conditions in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E176-183

Flint A, Moller BK, Raben A, Pedersen D, Tetens I, Holst JJ, Astrup A (2004) The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of composite breakfast meals. *Br J Nutr* 91: 979-989

Folch N, Peronnet F, Pean M, Massicotte D, Lavoie C (2005) Labeled CO₂ production and oxidative vs nonoxidative disposal of labeled carbohydrate administered at rest. *Metabolism* 54: 1428-1434

Frid AH, Nilsson M, Holst JJ, Bjorck IM (2005) Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr* 82: 69-75

Galassetti P, Coker RH, Lacy DB, Cherrington AD, Wasserman DH (1999) Prior exercise increases net hepatic glucose uptake during a glucose load. *Am J Physiol* 276: E1022-1029

Garriguet D (2006) Vue d'ensemble des habitudes alimentaires des Canadiens. Statistique Canada, Ottawa

Gil-Campos M, Aguilera CM, Canete R, Gil A (2006) Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *Br J Nutr* 96: 201-226

Hamilton KS, Gibbons FK, Bracy DP, Lacy DB, Cherrington AD, Wasserman DH (1996) Effect of prior exercise on the partitioning of an intestinal glucose load between splanchnic bed and skeletal muscle. *J Clin Invest* 98: 125-135

Hicks JW, Bennett AF (2004) Eat and run: prioritization of oxygen delivery during elevated metabolic states. *Respir Physiol Neurobiol* 144: 215-224

Higgins SC, Gueorguiev M, Korbonits M (2007) Ghrelin, the peripheral hunger hormone. *Ann Med* 39: 116-136

Hovorka R, Jayatilake H, Rogatsky E, Tomuta V, Hovorka T, Stein DT (2007) Calculating glucose fluxes during meal tolerance test: a new computational approach. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: E610-619

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV (1981) Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 34: 362-366

Jequier E (2002) Pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 Suppl 2: S12-17

Jeukendrup AE, Wagenmakers AJ, Stegen JH, Gijsen AP, Brouns F, Saris WH (1999) Carbohydrate ingestion can completely suppress endogenous glucose production during exercise. *Am J Physiol* 276: E672-683

Juntunen KS, Niskanen LK, Liukkonen KH, Poutanen KS, Holst JJ, Mykkanen HM (2002) Postprandial glucose, insulin, and incretin responses to grain products in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 75: 254-262

Korach-Andre M, Roth H, Barnoud D, Pean M, Peronnet F, Leverve X (2004) Glucose appearance in the peripheral circulation and liver glucose output in men after a large ¹³C starch meal. *Am J Clin Nutr* 80: 881-886

Kruszynska YT, Meyer-Alber A, Darakhshan F, Home PD, McIntyre N (1993) Metabolic handling of orally administered glucose in cirrhosis. *J Clin Invest* 91: 1057-1066

Lang V, Bornet FR, Vaugelade P, van Ypersele de Strihou M, Luo J, Pacher N, Rossi F, La Droitte P, Duee PH, Slama G (1999a) Euglycemic hyperinsulinemic clamp to assess posthepatic glucose appearance after carbohydrate loading. 2. Evaluation of corn and mung bean starches in healthy men. *Am J Clin Nutr* 69: 1183-1188

Lang V, Vaugelade P, Bernard F, Darcy-Vrillon B, Alamowitch C, Slama G, Duee PH, Bornet FR (1999b) Euglycemic hyperinsulinemic clamp to assess posthepatic glucose appearance after carbohydrate loading. 1. Validation in pigs. *Am J Clin Nutr* 69: 1174-1182

Lee YP, Mori TA, Sipsas S, Barden A, Puddey IB, Burke V, Hall RS, Hodgson JM (2006) Lupin-enriched bread increases satiety and reduces energy intake acutely. *Am J Clin Nutr* 84: 975-980

Lefebvre PJ (1985) From plant physiology to human metabolic investigations. *Diabetologia* 28: 255-263

Liljeberg Elmstahl H, Bjorck I (2001) Milk as a supplement to mixed meals may elevate postprandial insulinaemia. *Eur J Clin Nutr* 55: 994-999

Liljeberg HG, Granfeldt YE, Bjorck IM (1996) Products based on a high fiber barley genotype, but not on common barley or oats, lower postprandial glucose and insulin responses in healthy humans. *J Nutr* 126: 458-466

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. *Am J Clin Nutr* 47: 608-628

Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J (2008a) Glycemic response and health-- a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr* 87: 258S-268S

Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J (2008b) Glycemic response and health-- a systematic review and meta-analysis: the database, study characteristics, and macronutrient intakes. *Am J Clin Nutr* 87: 223S-236S

Livesey G, Wilson PD, Dainty JR, Brown JC, Faulks RM, Roe MA, Newman TA, Eagles J, Mellon FA, Greenwood RH (1998a) Simultaneous time-varying systemic appearance of oral and hepatic glucose in adults monitored with stable isotopes. *Am J Physiol* 275: E717-728

Livesey G, Wilson PD, Roe MA, Faulks RM, Oram LM, Brown JC, Eagles J, Greenwood RH, Kennedy H (1998b) Splanchnic retention of intraduodenal and intrajejunal glucose in healthy adults. *Am J Physiol* 275: E709-716

Mitchell HL (2008) The glycemic index concept in action. *Am J Clin Nutr* 87: 244S-246S

Monro JA, Shaw M (2008) Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr* 87: 237S-243S

Moore MC, Hsieh PS, Neal DW, Cherrington AD (2000) Nonhepatic response to portal glucose delivery in conscious dogs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279: E1271-1277

Niv Y, Fraser GM (2002) The alkaline tide phenomenon. *J Clin Gastroenterol* 35: 5-8

Noah L, Krempf M, Lecannu G, Maugere P, Champ M (2000) Bioavailability of starch and postprandial changes in splanchnic glucose metabolism in pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E181-188

Normand S, Khalfallah Y, Louche-Pelissier C, Pachiaudi C, Antoine JM, Blanc S, Desage M, Riou JP, Laville M (2001) Influence of dietary fat on postprandial glucose metabolism (exogenous and endogenous) using intrinsically (¹³C)-enriched durum wheat. *Br J Nutr* 86: 3-11

Normand S, Pachiaudi C, Khalfallah Y, Guilluy R, Mornex R, Riou JP (1992) ¹³C appearance in plasma glucose and breath CO₂ during feeding with naturally ¹³C-enriched starchy food in normal humans. *Am J Clin Nutr* 55: 430-435

Ostman EM, Liljeberg Elmstahl HG, Bjorck IM (2001) Inconsistency between glycemic and insulinemic responses to regular and fermented milk products. *Am J Clin Nutr* 74: 96-100

Proietto J, Rohner-Jeanrenaud F, Ionescu E, Terrettaz J, Sauter JF, Jeanrenaud B (1987) Non-steady-state measurement of glucose turnover in rats by using a one-compartment model. *Am J Physiol* 252: E77-84

Rabasa-Lhoret R, Burelle Y, Ducros F, Bourque J, Lavoie C, Massicotte D, Peronnet F, Chiasson JL (2001) Use of an alpha-glucosidase inhibitor to maintain glucose homeostasis during postprandial exercise in intensively treated Type 1 diabetic subjects. *Diabet Med* 18: 739-744

Radziuk J, McDonald TJ, Rubenstein D, Dupre J (1978) Initial splanchnic extraction of ingested glucose in normal man. *Metabolism* 27: 657-669

Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R (2008) Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr* 87: 269S-274S

Robertson MD, Livesey G, Mathers JC (2002) Quantitative kinetics of glucose appearance and disposal following a ¹³C-labelled starch-rich meal: comparison of male and female subjects. *Br J Nutr* 87: 569-577

Schenk S, Davidson CJ, Zderic TW, Byerley LO, Coyle EF (2003) Different glycemic indexes of breakfast cereals are not due to glucose entry into blood but to glucose removal by tissue. *Am J Clin Nutr* 78: 742-748

Seal CJ, Daly ME, Thomas LC, Bal W, Birkett AM, Jeffcoat R, Mathers JC (2003) Postprandial carbohydrate metabolism in healthy subjects and those with type 2 diabetes fed starches with slow and rapid hydrolysis rates determined in vitro. *Br J Nutr* 90: 853-864

Selz R, Theintz G, Tappy L, Schneiter P (2003) Evaluation of hepatic and whole body glycogen metabolism in humans during repeated administrations of small loads of ¹³C glucose. *Diabetes Metab* 29: 643-649

Spranger J, Ristow M, Otto B, Heldwein W, Tschop M, Pfeiffer AF, Mohlig M (2003) Post-prandial decrease of human plasma ghrelin in the absence of insulin. *J Endocrinol Invest* 26: RC19-22

Steele R (1959) Influences of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output. *Ann N Y Acad Sci* 82: 420-430

Tappy L (1996) Thermic effect of food and sympathetic nervous system activity in humans. *Reprod Nutr Dev* 36: 391-397

Tissot S, Normand S, Guilluy R, Pachiaudi C, Beylot M, Laville M, Cohen R, Mornex R, Riou JP (1990) Use of a new gas chromatograph isotope ratio mass spectrometer to trace exogenous ^{13}C labelled glucose at a very low level of enrichment in man. *Diabetologia* 33: 449-456

Toffolo G, Basu R, Dalla Man C, Rizza R, Cobelli C (2006) Assessment of postprandial glucose metabolism: conventional dual- vs. triple-tracer method. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291: E800-806

Vahl T, D'Alessio D (2003) Enteroinsular signaling: perspectives on the role of the gastrointestinal hormones glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in normal and abnormal glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6: 461-468

Vella A, Bock G, Giesler PD, Burton DB, Serra DB, Saylan ML, Dunning BE, Foley JE, Rizza RA, Camilleri M (2007) Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes* 56: 1475-1480

Vicini P, Zachwieja JJ, Yarasheski KE, Bier DM, Caumo A, Cobelli C (1999) Glucose production during an IVGTT by deconvolution: validation with the tracer-to-tracee clamp technique. *Am J Physiol* 276: E285-294

Vonk RJ, Hagedoorn RE, de Graaff R, Elzinga H, Tabak S, Yang YX, Stellaard F (2000) Digestion of so-called resistant starch sources in the human small intestine. *Am J Clin Nutr* 72: 432-438

Wachters-Hagedoorn RE, Priebe MG, Heimweg JA, Heiner AM, Elzinga H, Stellaard F, Vonk RJ (2007) Low-dose acarbose does not delay digestion of starch but reduces its bioavailability. *Diabet Med* 24: 600-606

Wachters-Hagedoorn RE, Priebe MG, Heimweg JA, Heiner AM, Englyst KN, Holst JJ, Stellaard F, Vonk RJ (2006) The rate of intestinal glucose absorption is

correlated with plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide concentrations in healthy men. *J Nutr* 136: 1511-1516

Wolever TM, Bolognesi C (1996) Prediction of glucose and insulin responses of normal subjects after consuming mixed meals varying in energy, protein, fat, carbohydrate and glycemic index. *J Nutr* 126: 2807-2812

Wolever TM, Jenkins DJ (1986) The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am J Clin Nutr* 43: 167-172

Youn JH, Bergman RN (1991) Conversion of oral glucose to lactate in dogs. Primary site and relative contribution to blood lactate. *Diabetes* 40: 738-747