

Université PARIS 13 « UFR Santé, Médecine et Biologie Humaine »

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS 13**

Discipline : **Physiologie**

présentée et soutenue publiquement

par

**Keyne CHARLOT**

le **28 novembre 2012**

**ÉTUDE DE L'OXYDATION DES SUBSTRATS, DE LA  
BALANCE SYMPATHOVAGALE ET DU GLUCOSE PRÉ ET  
POSTPRANDIAL DANS LES RELATIONS ENTRE EXERCICE,  
HYPOXIE ET COMPORTEMENT ALIMENTAIRE**

dirigée par **Jean-Paul RICHALET** et **Didier CHAPELOT**

JURY

Professeur **N. BOISSEAU** rapporteur

Professeur **X. BIGARD** rapporteur

Professeur **L. BRONDEL** examinateur

Professeur **A. GRATAS-DELAMARCHE** examinateur

Professeur **J.P. RICHALET** directeur de thèse

Docteur **D. CHAPELOT** co-directeur de thèse





## Remerciements

Je tiens, tout d'abord, à remercier les rapporteurs et membres du jury (**Nathalie Boisseau et Xavier Bigard**) ainsi que les examinateurs (**Laurent Brondel et Arlette Gratas-Delamarche**) d'avoir pris le temps de considérer mon travail, d'en donner une appréciation qui, je l'espère, sera des plus positives et de se rendre à ma soutenance.

Je remercie **Michèle Beaudry** de m'avoir facilité la vie afin de préparer plus sereinement la soutenance.

Je remercie également **Jean-Paul Richalet** de m'avoir accordé la liberté de m'épanouir dans des thématiques que l'on pourrait juger éloignées de celles habituellement étudiées dans son laboratoire et je le remercie d'autant plus d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.

Je tiens à remercier **Aurélien Pichon** de m'avoir permis de connaître ma première expérience en laboratoire mais surtout pour m'avoir fait confiance presque aveuglément en me laissant diriger et concevoir des travaux communs très enrichissants grâce auxquels j'ai pu aiguïser mon sens de l'autonomie.

Je remercie **Didier Chapelot** de m'avoir fait réaliser que je pouvais poursuivre des objectifs plus ambitieux et que j'avais les capacités de poursuivre une thèse. Je le remercie de m'avoir soutenu, conseillé et accompagné depuis 5 ans maintenant. Même si notre collaboration a pu être parfois compliquée au niveau du développement de ma confiance en moi, elle m'a permise d'énormément progresser et d'atteindre un niveau que j'aurais certainement été très loin d'approcher sans lui.

Je remercie **mes parents et mes frères** pour leur soutien constant et appuyé dans mes choix de vie depuis que je suis en âge de lire et d'écrire (et même bien avant).

Je remercie ma femme, **Elysa Esnault Charlot**, de m'avoir aidé à finaliser ce document, et surtout de m'avoir permis de me reconcentrer et me remotiver dans des moments parfois difficiles.

Et enfin, je tiens à remercier **Jérémy Philippe**, mon professeur de physique en 1ère S, d'avoir participé involontairement à mon choix de me diriger vers une thèse en m'"houspillant" (pour ne pas dire plus) quand je lui ai annoncé que je voulais rentrer en STAPS alors que j'aurais pu choisir plein d'autres cursus plus prestigieux à ses yeux. Ce souvenir m'est toujours resté et a influencé mes choix me menant ici.

## Sommaire

Remerciements.....	4
Sommaire .....	5
Abréviations.....	9
I. Introduction générale.....	11
II. Bases physiologiques du comportement alimentaire .....	14
II.1. Rappel des principaux déterminants centraux et périphériques du comportement alimentaire .....	14
II.1.1. Introduction .....	14
II.1.2. Séquence prandiale.....	16
II.1.3. Afférences périphériques.....	17
II.1.4. L'hypothalamus – centre d'intégration des afférences périphériques.....	23
II.1.5. Le tronc cérébral .....	27
II.1.5. Glucose et comportement alimentaire .....	27
II.1.5.1 L'hypoglycémie préprandiale.....	27
II.1.5.1.1. Historique.....	27
II.1.5.1.2. Mise en évidence chez l'animal.....	28
II.1.5.1.3. Mise en évidence chez l'homme.....	31
II.1.5.1.4. L'HGPP comme critère de différenciation du repas et du « snack ».....	34
II.1.5.2 Implication du glucose dans la commande centrale du comportement alimentaire.....	35
II.1.5.3. Mesure du glucose interstitiel en continu .....	37
II.1.5.3.1. Système de mesure du glucose interstitiel en continu .....	37
II.1.5.3.2. Fonctionnement et limites des moniteurs de glucose .....	38
II.1.5.3.3. Hypoglycémies préprandiales et CGMS.....	42
II.1.5.3.4. Exercice et CGMS.....	42
II.2. Effets de l'exercice physique sur le comportement alimentaire .....	43
II.2.1. Effet de l'exercice sur les HGPP .....	44
II.2.2. Effets de l'exercice physique sur la satiété .....	45
II.2.2.1. Effets de l'exercice physique sur l'intensité de la satiété.....	46
II.2.2.1.1. Modalités d'évaluation de l'intensité de la satiété .....	46
II.2.2.1.2. Exercice et intensité de la satiété : résultats publiés .....	47
II.2.1.3. Effets de l'exercice physique sur le délai de demande du repas .....	49
II.2.1.4. Effets de l'exercice physique sur la prise énergétique .....	49
II.2.1.4.1. Modalités d'évaluation de la prise énergétique.....	49
II.2.1.4.2. Exercice et prise énergétique : résultats publiés .....	50
II.2.1.5. Effets de l'exercice physique sur le choix alimentaire .....	54
II.2.1.6. Modifications de la réponse hormonale .....	56
II.3. Rôle de l'hypoxie sur le comportement alimentaire.....	58
II.3.1. Hypoxie d'altitude et hypoxie simulée.....	58
II.3.2. Effets de l'hypoxie sur le poids corporel .....	59
II.3.2.1. Effet de l'hypoxie sur le comportement alimentaire .....	60
II.3.2.1.1. Effet de l'hypoxie sur l'intensité de la satiété.....	61
II.3.2.1.2. Effet de l'hypoxie sur la prise énergétique.....	61
II.3.2.1.3. Effet de l'hypoxie sur les déterminants biologiques du comportement alimentaire.....	65
II.3.2.2. Effet de l'hypoxie sur la dépense énergétique de repos .....	69
II.3.2.3. Effet de l'hypoxie sur l'équilibre hydrique .....	69
II.3.2.4. Effet de l'hypoxie sur l'absorption intestinale.....	70

## Sommaire

II.3.2.5. Effet de l'hypoxie sur la synthèse protéique .....	70
III. Glucose postprandial.....	73
III.1. Différents déterminants du glucose postprandial.....	73
III.1.1. Macronutriments.....	73
III.1.2. Heure des repas .....	74
III.1.3. Phase céphalique d'insulino-sécrétion .....	75
III.1.3.1. Définition.....	75
III.1.3.2. Impact sur la réponse glycémique.....	77
III.2. Rôle délétère des hyperglycémies postprandiales sur la fonction cardiovasculaire.....	79
III.2.1. Hyperglycémies postprandiales : outil de diagnostic .....	79
III.2.2. Mécanismes pathogéniques .....	81
IV. Métabolisme et séquence prandiale.....	84
IV.1. Oxydation lipidique et déclenchement du repas .....	84
IV.2. Dépense énergétique et oxydation lipidique postprandiales .....	86
IV.2.1. Thermogénèse postprandiale.....	86
IV.2.2. Répartition en macronutriments et oxydation postprandiale des substrats .....	87
IV.2.3. Oxydation des lipides et satiété .....	89
V. Système nerveux autonome et séquence prandiale .....	92
V.1. La variabilité de la fréquence cardiaque.....	94
V.1.1. Méthodologie .....	94
V.1.1.1. Analyse temporelle.....	95
V.1.1.2. Analyse fréquentielle .....	96
V.1.1.2.1. Analyse spectrale de la VFC.....	96
V.1.1.2.2. Indices de la VFC .....	96
V.1.2. Validité et reproductibilité de la mesure de VFC .....	99
V.3. Variabilité de la fréquence cardiaque et phases céphaliques .....	100
V.4. Variabilité de la fréquence cardiaque et phase postprandiale.....	101
V.4.1. Effet du repas .....	101
V.4.2. Effet des macronutriments .....	102
V.5. Précautions d'utilisation de la VFC.....	102
VI. Pour un modèle périphérique gluco-neuro-métabolique de l'homéostasie énergétique ....	105
IV.1. La phase préprandiale.....	106
IV.2. La phase prandiale pré-absorptive.....	108
IV.3. La phase postprandiale post-absorptive.....	110
VII. Exercice et hypoxie.....	112
VII.1. Analogies entre ces 2 conditions.....	112
VII.2. Effet de l'exercice sur la séquence postprandiale .....	113
VII.2.1. Au niveau de la cellule.....	114
VII.2.1.1. Amélioration de la captation du glucose pendant l'exercice .....	114
V.2.1.2. Amélioration de la captation du glucose au décours de l'exercice.....	116
VII.2.1.2.1. Effet persistant de la contraction musculaire .....	116
VII.2.1.2.2. Effet de l'insuline .....	117

VII.2.1.2.3. Rôle de l'état des réserves de glycogènes musculaires.....	118
VII.2.2. Effets de l'exercice en endurance aérobie observés en situation réelle .....	120
VII.2.2.1. Glucose et insuline .....	120
VII.2.2.1.1. Effet de l'exercice sur le glucose postprandial .....	120
VII.2.2.1.2. Améliorations de l'action de l'insuline .....	122
VII.2.2.2. Oxydation des substrats .....	126
VII.2.2.3. Activité du système nerveux autonome.....	126
VII.2.3. Le cas particulier du repas consommé juste après la séance.....	127
VII.2.3.1. Réponse du glucose et insulinémie .....	127
VII.2.3.2. Effet des acides gras .....	131
VII.2.3.2.1. Influence des acides gras sur le métabolisme glucidique selon le cycle de Randle .....	131
VII.2.3.2.2. Influence des acides gras sur le métabolisme glucidique : le cycle de Randle modifié .....	132
VII.2.3.2.3. Transposition possible à l'exercice ?.....	133
VII.2.3.3. Modifications de l'action de l'insuline.....	133
VII.2.3.4. Modifications intestinales.....	134
VII.2.3.2.4. Rôle de l'activation sympathique.....	135
VII.2.4. L'exercice en résistance.....	137
VII.2.4.1. Le lendemain de la séance .....	137
VII.2.4.2. Juste après la séance .....	138
VII.2.5. Exercice à jeun : mécanismes et intérêts.....	140
VII.2.5.1. Particularités métaboliques d'une séance d'exercice à jeun .....	141
VII.2.5.2. Efficacité de l'entraînement à jeun : modifications métaboliques pendant l'exercice .....	143
VII.2.5.3. Efficacité de l'entraînement à jeun : perte de poids et performance.....	144
VII.2.5.3.1. Effet sur la perte de poids .....	144
VII.2.5.3.2. Effet sur les performances aérobie.....	144
V.2.5.4. Effets d'un entraînement à jeun sur la réponse au glucose .....	145
VII.3. Effet de l'hypoxie sur la séquence postprandiale.....	146
VII.3.1. Réponse glycémique postprandiale, profil oxydatif et activité du SNA à une exposition à l'hypoxie.....	147
VII.3.1.1. Effet de l'hypoxie aiguë sur la réponse au glucose (moins de 16 h) .....	147
VII.3.1.2. Effet de l'hypoxie intermédiaire sur la réponse au glucose (entre 16 h et 8 j).....	148
VII.3.1.3. Effet de l'hypoxie chronique sur la réponse au glucose (plus de 8 j).....	149
VII.3.2. Réponse au glucose et profil oxydatif après un exercice en hypoxie.....	150
VIII. Travail expérimental .....	152
VIII.1. Introduction .....	152
VIII.2. Effet de l'exercice sur l'oxydation des substrats, le glucose et le système nerveux autonome en pré et postprandial .....	154
VIII.3. Effet de l'hypoxie sur l'oxydation des substrats, le glucose et le système nerveux autonome en pré et postprandial .....	166
VIII.3.1. Introduction .....	166
IX.3.2. Matériel et méthodes .....	167
VIII.3.3. Résultats .....	168
VIII.3.3.1. Indices de la VFC, DE et oxydation des substrats pendant la période de repos en normoxie ou en hypoxie .....	168
VIII.3.3.2. Motivation ingestive, délai de la demande de repas et HGPP .....	168
VIII.3.3.3. Glucose interstitiel.....	169
VIII.3.3.4. DE et oxydation des substrats en pré et postprandial .....	170
VIII.3.3.5. Indices de la VFC en pré et postprandial .....	171
VIII.3.4. Discussion.....	172
VIII.3.4.1. Résultats préprandiaux.....	172

## Sommaire

VIII.3.4.2. Résultats postprandiaux.....	173
VIII.3.5. Conclusion.....	174
VIII.4. Effet de l'entraînement à jeun sur le glucose postprandial, la composition corporelle, la condition physique et la performance.....	175
VIII.4.1. Introduction .....	175
VIII.4.1.1. Partie 1 : Effet de l'entraînement à jeun sur le système neuro-gluco-métabolique pendant la phase postprandiale et la composition corporelle.....	175
VIII.4.1.2. Partie 2 : Effet de l'entraînement à jeun sur l'oxydation des substrats pendant l'exercice, la condition physique et la performance.....	176
VIII.4.2. Matériel et méthodes.....	178
VIII.4.2.1. Sujets.....	178
VIII.4.2.2. Protocole de l'étude.....	179
VIII.4.2.2.1. Design de l'étude.....	179
VIII.4.2.2.2. Test de $VO_{2max}/Lipox_{max}$ .....	180
VIII.4.2.2.3. Exercice en état-stable et 3000 m.....	180
VIII.4.2.2.4. Mesures pré et postprandiales .....	181
VIII.4.2.2.5. Entraînement .....	182
VIII.4.2.2.6. Post-tests .....	182
VIII.4.2.2.7. Nourriture .....	182
VIII.4.2.3. Mesures .....	183
VIII.4.2.3.1. Glucose interstitiel.....	183
VIII.4.2.3.2. Dépense énergétique et oxydation des substrats .....	183
VIII.4.2.3.3. Activité du système nerveux autonome par VFC .....	183
VIII.4.2.3.4. Échelles visuelles analogiques .....	184
VIII.4.2.4. Analyses des données .....	184
VIII.4.3. Résultats .....	185
VIII.4.3.1. Glucose interstitiel.....	185
VIII.4.3.2. DE et oxydation des substrats.....	185
VIII.4.3.3. Indices de la VFC.....	186
VIII.4.3.4. Motivation ingestive .....	188
VIII.4.3.5. Composition corporelle .....	188
VIII.4.3.6. $VO_{2max}/Lipox_{max}$ .....	189
VIII.4.3.7. État-stable et 3000 m.....	189
VIII.4.3.8. DE et oxydation des substrats pendant les séances continues et intermittentes .....	191
VIII.4.4. Discussion.....	192
VIII.4.4.1. Partie 1 .....	192
VIII.4.4.2. Partie 2 .....	195
VIII.4.5. Conclusion.....	198
VIII.5. Effet de l'exercice sur la prise alimentaire et sa composition en macronutriments : rôle du niveau d'entraînement et de la masse grasse .....	199
VIII.6. Effet de la composition en macronutriments d'un repas sur la réponse ventilatoire, l'oxydation des substrats, le glucose et le système nerveux autonome à l'hypoxie et à l'exercice .....	217
VIII.7. Discussion générale et perspectives .....	230
VIII.7.1. Première partie .....	230
VIII.7.2. Deuxième partie.....	231
VIII.7.3. Troisième partie .....	232
Liste des Figures et Tables .....	235
Références bibliographiques .....	238

## Abréviations

**2-DG** 2-deoxy-D-glucose

**AA** Acide aminé

**ACC** Acétyl-CoA carboxylase

**ADP** Adénosine di-phosphate

**AgRP** Agouti-related peptide

**$\alpha$ -MSH**  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone

**AG** Acide gras

**AGL** Acide gras libre

**AICAR** 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribotide

**ARC** Noyau arqué

**AS160** S substrat Akt de 160 kDa

**ASC** Aire sous courbe

**ASCI** Aire sous courbe incrémentale

**ATP** Adénosine tri-phosphate

**AMP** Adénosine mono-phosphate

**AMPK** AMP-activated protein kinase

**BDNF** Brain-derived neurotrophic factor

**BE** Balance énergétique

**CaMK** protéines kinases dépendant de la calmoduline

**CART** Cocaine- et amphetamine-regulated transcript

**CCK** Cholécystokinine

**CG** Charge glycémique

**CGMS** Continuous glucose monitoring system

**CPT-1** Carnitine-palmytoyl transférase-1

**CRF** Corticotropin-releasing factor

**CUD** Coefficient d'utilisation digestive

**DE** Dépense énergétique

**DMN** Noyau dorsomédian

**DT2** Diabète (diabétique) de type 2

**ECG** Électrocardiogramme

**EPO** Érythropoïétine

**ESM** Erreur standard à la moyenne

**ETO** Etomoxir

**EVA** Échelle visuelle analogique

**FABPpm** Plasma membrane-bound fatty acid binding protein

**FAT** fatty acid translocase

**FiO<sub>2</sub>** Fraction inspirée en oxygène

**FC** Fréquence cardiaque

**FFT** Fast Fourier Transform

**G6P** Glucose 6 Phosphate

**GE** Glucose-excited

**GI** Glucose-inhibited

**GIP** Polypeptide insulinothropique

**GLP-1** Glucagon like peptide-1

**GLUT** Glucose transporter

**HbA<sub>1c</sub>** Hémoglobine glycosylée

**HCA** Hydroxycitrate

**HF** Hautes fréquences

**HGPP** Hypoglycémie préprandiale

**HIF-1 $\alpha$**  hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$

**IG** Index glycémique

**IIP** Intervalle interprandial

## Abréviations

<b>IMC</b> Indice de masse corporelle	<b>PI3K</b> Phosphatidylinositol 3 kinase
<b>IRS-1/2</b> Substrat du récepteur à l'insuline 1/2	<b>PKC</b> Protéines kinase C
<b>IVGTT</b> Test de tolérance au glucose intra- veineux	<b>POMC</b> Proopiomelanocortine
<b>LF</b> Basses fréquences	<b>PP</b> Polypeptide pancréatique
<b>LHA</b> Aire hypothalamique latérale	<b>PYY</b> Peptide YY
<b>Lipox<sub>max</sub></b> Intensité à laquelle l'oxydation lipidique est maximale	<b>RI</b> Résistance à l'insuline
<b>MA</b> Mercaptoacetate	<b>RL</b> Radicaux libres
<b>MAM</b> Mal aigu des montagnes	<b>QR</b> Quotient respiratoire
<b>MCH</b> Melanin-concentrating hormone	<b>S<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b> Saturation artérielle en oxygène
<b>NADH</b> Nicotinamide adénine dinucléotide	<b>SNA</b> Système nerveux autonome
<b>NOS</b> Nitric oxyde synthase	<b>SNC</b> Système nerveux central
<b>NPY</b> Neuropeptide Y	<b>SNP</b> Système nerveux parasympathique
<b>NTS</b> Noyau du tractus solitaire	<b>SNS</b> Système nerveux sympathique
<b>OGTT</b> Oral glucose tolerance test	<b>TG</b> Triglycérides
<b>OXY</b> Oxyntomoduline	<b>TPP</b> Thermogénèse postprandiale
<b>Pb</b> Pression barométrique	<b>TRH</b> thyrotropin-releasing hormone
<b>PCIS</b> Phase céphalique de sécrétion d'insuline	<b>VFC</b> Variabilité de la fréquence cardiaque
<b>PDH</b> Pyruvate déshydrogénase	<b>VIP</b> Vasoactive intestinal peptide
<b>PE</b> Prise énergétique	<b>VLF</b> Très basses fréquences
<b>PFK-1</b> Phosphofructokinase-1	<b>VMH</b> Noyau ventromédian
<b>PO<sub>2</sub></b> Pression partielle de l'oxygène dans l'air inspiré	<b>VCO<sub>2</sub></b> Production de dioxyde de carbone
<b>PT</b> Puissance totale	<b>VO<sub>2</sub></b> Consommation d'oxygène
<b>PVN</b> Noyau paraventriculaire	<b>VO<sub>2max</sub></b> Consommation maximale d'oxygène
<b>PHG</b> Production hépatique de glucose	
<b>PaO<sub>2</sub></b> Pression artérielle en oxygène	

## I. Introduction générale

À l'origine de cette thèse, se trouve un désir personnel d'aborder l'homéostasie énergétique avec une approche intégrative, impliquant non seulement les apports et les dépenses, mais aussi trois composantes physiologiques essentielles à cette homéostasie : le glucose périphérique, l'oxydation des substrats et l'activité du système nerveux autonome.

L'homéostasie (du grec *homoios*, similaire, et *histēmi*, immobile) peut être définie comme la capacité d'un système stable à revenir à son état de stabilité initial lorsqu'un élément de perturbation lui est imposé. Dans son acception la plus simple, l'homéostasie énergétique consiste en l'adaptation des apports aux modifications inhabituelles de dépenses imposées à l'organisme (volontairement ou non), ou, à l'inverse, à l'adaptation des dépenses à des modifications inhabituelles d'apports (ici aussi volontairement ou non). Ceci ne prend toutefois pas en compte une alternative adaptative consistant à mobiliser des réserves endogènes, permettant dans la première situation de fournir une énergie endogène et limiter le coût comportemental d'une prise énergétique (PE) exogène, dans la seconde situation de diriger vers des voies de stockage des excès énergétiques, ou de mobiliser ici aussi les réserves endogènes pour maintenir l'activité spontanée et les dépenses énergétiques nécessaires à la survie.

L'articulation entre la réponse homéostatique simple et alternative, va particulièrement impliquer les trois composantes évoquées. Le glucose est en effet à l'interface entre l'énergie chimique exogène potentielle (liaisons chimiques des macronutriments) et l'énergie endogène qu'elle soit chimique (telle que l'ATP ou adénosine tri-phosphate) ou mécanique (telle que la contraction musculaire) mais aussi à l'interface entre besoins énergétiques et comportement alimentaire, comme nous le verrons dans la première partie de cette thèse. L'oxydation des substrats est pour sa part à l'interface entre les choix alimentaires (notamment, mais pas uniquement, la composition en macronutriments) et les voies métaboliques (et leurs modulateurs neuro-hormonaux), et contribue ainsi à la performance chez le sportif (dépense de l'énergie), à la corpulence chez le sédentaire (stockage de l'énergie), mais elle aussi au comportement alimentaire (information sur la disponibilité énergétique), en une boucle de rétroaction insuffisamment connue. Le système nerveux autonome (SNA) est enfin à l'interface entre système central et périphérique, entre somatique et comportemental, et entre métabolisme périphérique et comportement alimentaire, que ce soit par l'activation sympathique efférente lorsque la mobilisation des réserves est nécessaire, ou par l'activité vagale,

## Introduction générale

afférente lors de l'arrivée de substrats énergétiques, efférente lors de la mise en route anticipée des réponses physiologiques appropriées.

Sans répondre parfaitement à la définition de l'holisme, cette approche s'en rapproche en considérant qu'on ne peut entièrement comprendre un système en se limitant à étudier les parties qui le composent séparément tout en fixant les parties non étudiées, et qu'on peut en améliorer la compréhension par une mise en parallèle, la plus fine possible, de phénomènes interdépendants le plus souvent étudiés de manière séparée, morcellement traditionnellement justifié par des arguments méthodologiques. Malgré les risques inhérents à l'étude conjointe de variables non fixées (difficulté à déduire des relations unicasales), cette démarche permet d'évaluer la réponse d'un système en situation naturelle, et au moins de vérifier si la fixation expérimentale de certaines variables ne produirait pas une réponse « expérimentale » sans pertinence en situation naturelle. Cette relative faiblesse méthodologique, au regard des critères habituels, peut être compensée en améliorant l'évaluation cinétique des phénomènes. En effet, bien que mesurés en milieux expérimentaux entièrement dévolus à des investigations invasives, la dimension cinétique des phénomènes étudiés est souvent très peu prise en considération. C'est regrettable tant la cinétique couplée de certains phénomènes peut parfois éclairer, bien mieux que d'autres caractéristiques, les mécanismes étudiés.

L'équipe du laboratoire avec laquelle j'ai conduit ces travaux, a une longue expérience dans l'analyse fine de la cinétique de variables biologiques, en particulier dans le domaine du comportement alimentaire. Mon souhait était de pouvoir poursuivre cette approche dans des domaines dans lesquels elle n'avait pas encore été conduite, et en y ajoutant des paramètres physiologiques dont l'étude n'avait encore jamais été menée avec un tel souci cinétique et une telle approche intégrative. Ainsi se justifient certaines procédures utilisées dans cette thèse (comportement alimentaire spontané, couplage de la mesure en continu du glucose et de l'activité autonome).

Pour étudier une réponse homéostatique, il faut choisir avec soin les stimuli expérimentaux qui serviront de perturbateurs. Dans le domaine de l'homéostasie énergétique, deux stimuli nous ont paru posséder les qualités nécessaires pour servir d'outils expérimentaux, conjointement ou séparément, au cours de cette thèse : l'exercice physique et l'hypoxie. L'un et l'autre ne se limitent pas à la sphère expérimentale et existent en situation naturelle. L'un et l'autre perturbent l'homéostasie énergétique, soit, pour l'exercice, par une dépense accrue du carburant (principalement le glucose et les acides gras [AG]) et une augmentation du besoin en comburant (l'oxygène ou  $O_2$ ), soit, pour l'hypoxie, par une réduction de l'apport du comburant associée à une diminution des apports en carburant. Les études menées à ce jour (et qui seront détaillées dans cette thèse) mon-

trent que ces deux stimuli ont la propriété de mettre spontanément l'organisme en balance énergétique (BE) négative et représentent donc des outils expérimentaux « naturels » permettant de comprendre les paramètres modifiés qui pourraient expliquer cette mise en échec de l'homéostasie. Leurs effets sur le glucose sanguin, l'oxydation des substrats et l'activité du SNA présentent par ailleurs des points communs.

Dans cette thèse, le comportement alimentaire sera étudié de deux manières. D'une part, en tant que variable étudiée, d'autre part en tant que déterminant d'une autre variable étudiée. Dans la première catégorie nous mettrons les études (ou les parties des études) menées sur les conséquences de l'exercice et/ou de l'hypoxie sur la satiété, la séquence neuro-gluco-métabolique préprandiale et la prise alimentaire (quantité et choix). Dans la seconde catégorie, nous mettrons celles menées sur les conséquences de certains comportements alimentaires (consommation d'un repas après un exercice ou une exposition à l'hypoxie, consommation d'un repas hyperglucidique ou hyperprotéique avant un exercice et/ou une exposition à l'hypoxie).

L'objectif général de cette thèse est donc de mieux comprendre les relations entre la triade neuro-gluco-métabolique de l'homéostasie énergétique et deux facteurs de perturbation pouvant mettre cette dernière en échec, tout au moins en aigu.

## II. Bases physiologiques du comportement alimentaire

### II.1. Rappel des principaux déterminants centraux et périphériques du comportement alimentaire

#### II.1.1. Introduction

Cette thèse n'étant pas principalement destinée à la mise en évidence de mécanismes à l'origine du comportement alimentaire, nous ne décrivons que de manière synthétique l'état de la question afin de pouvoir en évoquer des éléments lors de la discussion. Nous l'aborderons de plus principalement au travers du rôle du glucose, qui sera l'une des variables principales des études expérimentales effectuées pour cette thèse.

Dans une revue récente, Stensel écrivait « la régulation de l'appétit et de la prise alimentaire est un processus complexe impliquant une communication entre l'hypothalamus, de nombreux organes gastro-intestinaux (estomac, pancréas et intestins) et le tissu adipeux » (Stensel 2010). Cependant, plutôt que de régulation, il serait plus juste de parler d'homéostasie. En effet, à ce jour, il n'a pas été démontré que la prise alimentaire soit l'objet d'une régulation proprement dite. En revanche, il est exact qu'au terme d'un délai plus ou moins long (de 24 h à 5 jours selon les études) (Hopkins *et al.* 2011), le bilan énergétique est nul, c'est-à-dire que la DE s'est égalisée avec la PE. Nous verrons toutefois que cette homéostasie semble mise en échec dans le contexte alimentaire et sédentaire qui est celui des sociétés occidentales modernes et des autres sociétés dont le mode de vie s'est modernisé sur ce même modèle.

Cette homéostasie implique de nombreuses structures cérébrales, informées par voie humorale ou nerveuse de la présence d'aliments dans le tube digestif. Une fois les macronutriments (nous utiliserons cette terminologie pour désigner principalement les glucides, les lipides et les protides) absorbés, ils sont métabolisés pour assurer les différents postes de DE. Les apports excédentaires sont stockés dans l'organisme, soit sous forme de glycogène quand il s'agit des glucides, soit sous forme de triglycérides (TG) quand il s'agit des lipides. Le glycogène sera principalement stocké dans les tissus hépatique et musculaire, les TG dans les tissus adipeux et musculaire (Bjorntorp *et al.* 1982). Leur rôle est de servir de substrats énergétiques endogènes, par exemple pour fournir le surplus d'énergie nécessaire lors d'un exercice physique.

Les conditions de vie qui se sont développées dans les sociétés occidentales modernes (dont on peut situer l'origine durant les années soixante, et qui se sont encore accentuées ces deux der-

nières décennies) et celles qui ont suivi ce même modèle, peuvent toutefois déséquilibrer les deux plateaux de cette BE. Ces conditions se caractérisent principalement par une disponibilité d'aliments appréciés (que dans le domaine du comportement alimentaire on appelle « palatables ») jamais connue dans l'histoire de l'humanité, et par une motorisation et une automatisation réduisant le coût énergétique du travail et des déplacements à des niveaux eux aussi jamais rencontrés. Ceci conduit à trois phénomènes qui aboutissent à leur tour à une BE positive :

1. la consommation d'un régime glucido-lipidique particulièrement adapté au stockage énergétique et notamment adipocytaire,
2. une augmentation non homéostatique de la prise alimentaire du fait d'une perturbation des processus neuronaux cognitifs, émotionnels et de récompense liée à cette disponibilité alimentaire,
3. une diminution de la DE du fait de la réduction des postes de dépenses pour la majeure partie des tâches réalisées dans la journée, accompagnée par le développement des activités sédentaires.

Les mécanismes homéostatiques ne sont apparemment pas opérationnels dans ces conditions, tout au moins au sein d'une proportion importante de la population, et cette BE positive de manière chronique aboutit en quelques années à la constitution de réserves adipeuses parfois majeures (Guyenet & Schwartz 2012). On peut donc qualifier ces conditions environnementales d'adipogènes et même d'obésogènes.

Cet aspect ne sera toutefois pas abordé dans ce chapitre, dans lequel nous n'aborderons que la physiologie du comportement alimentaire. En effet, les études expérimentales contenues dans cette thèse n'ont été conduites que chez des sujets sains sans surpoids ni obésité, généralement assez actifs, et sans troubles du comportement alimentaire. Elles avaient pour objectifs de comprendre comment nos interventions (exercice physique et hypoxie) modifiaient certaines composantes du comportement alimentaire chez des sujets normaux, afin de pouvoir ensuite évoquer de possibles conséquences dans l'évolution de la corpulence et sa prise en charge.

A l'inverse, il existe de rares situations dans lesquelles l'organisme se met en BE négative spontanée. Ces situations présentent bien sûr un intérêt majeur pour comprendre les mécanismes homéostatiques, et pour en déduire de possibles interventions préventives ou curatives, notamment afin de produire une perte pondérale sans restriction énergétique volontaire. C'est le cas de l'exposition à l'altitude, milieu dans lequel, nous le verrons, une BE négative involontaire se produit

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

(Westerterp 2001). Elle peut se révéler délétère si des activités physiques importantes sont nécessaires. Comprendre les mécanismes de cet effet permettrait aussi de pouvoir éventuellement proposer des aménagements pour la limiter et améliorer la tolérance à l'altitude et à sa caractéristique essentielle : l'hypoxie. L'exercice physique induit également une BE négative mais celle-ci ne peut être qualifiée de « spontanée » car elle est réalisée principalement par une augmentation de la DE qui est volontaire. Toutefois, l'absence de compensation énergétique de la DE induite par l'exercice (que nous détaillerons dans cette thèse) est, elle, bien spontanée.

### II.1.2. Séquence prandiale

Avant d'évoquer les différents acteurs impliqués dans l'homéostasie énergétique, il est nécessaire de définir la séquence prandiale et ses différentes phases.

Afin de répondre aux divers besoins énergétiques, l'apport énergétique est discontinu et séquencé en plusieurs prises alimentaires qui seront appelés repas. La fréquence de ces repas peut varier entre espèces et également entre individus d'une même espèce. Lors de chaque repas, l'énergie apportée excède les besoins immédiats et couvre, au minimum, ceux jusqu'à la prise suivante, et souvent une partie de ceux de la longue période de sommeil sans apports énergétiques exogènes. La fréquence des repas n'est pas constante au cours du nyctémère. Ce dernier se divise entre période active et période passive, respectivement le jour et la nuit pour des espèces diurnes comme l'Homme, et la nuit et le jour pour les espèces nocturnes comme le rat. La période active se caractérise par une forte activité et une fréquence élevée de repas, la période passive par une faible activité et une fréquence des repas très faible (chez le rat) ou le plus souvent nulle (chez l'Homme).

La succession de repas et de périodes sans repas compose un rythme appelé « prandial » dans lequel on distingue désormais, de manière relativement consensuelle, trois phénomènes :

1. un signal de faim qui déclenche l'initiation du repas (ou un comportement de recherche alimentaire),
2. le rassasiement, qui est défini par l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à l'arrêt de ce repas,
3. la satiété, état marqué par l'absence de préoccupation, de recherche et de prise alimentaire, et qui se termine par la réapparition du signal de faim suivant.

On notera que cette séquence ne prend en compte que les prises alimentaires issues d'un signal de faim et n'inclue donc pas des prises qui seraient issues d'autres phénomènes tels que l'attrait

sensoriel d'un aliment, sa consommation pour répondre à un état de stress ou de mal être, ou une situation de convivialité associée à une consommation alimentaire.

Bien que ne se résumant pas à un déterminisme biologique, signal de faim, rassasiement et satiété sont issus de signaux métaboliques, hormonaux et/ou neuronaux déclenchés notamment par la présence de nourriture dans le tube digestif, puis dans la circulation, puis enfin suite à leur utilisation (oxydation ou stockage). En suivant le chemin emprunté par les aliments ingérés, il est possible de mettre en lumière les différents acteurs et les mécanismes déterminant le cycle prandial. On notera que pour beaucoup d'entre eux, les étapes de la séquence prandiale sur lesquelles ils agissent ne sont encore qu'imparfaitement connues.

### II.1.3. Afférences périphériques

Par l'intermédiaire des chémo- et mécano-récepteurs, les nutriments ingérés sont détectés le long du tube digestif. Un des premiers stimuli est l'étirement des parois de l'estomac du fait de la progression du bol alimentaire, détecté par les capteurs de tension (Page *et al.* 2005). L'information est acheminée via des afférences vagues jusqu'au complexe dorso-vagal situé dans le tronc cérébral. Toutefois, une distension induite par un ballon intragastrique avant un repas *ad libitum* ne diminue pas la PE malgré une baisse transitoire des sensations de faim (Oesch *et al.* 2006), ce qui tend à démontrer que le stimulus de tension doit être accompagné d'un stimulus chimique.

Dans l'estomac, ce stimulus pourrait être la ghréline (Kojima *et al.* 1999). Hormone orexigène (Seim *et al.* 2012) de 28 acides aminés (AA) possédant un acide gras (AG) (octanoyl) sur son 3<sup>ème</sup> AA, elle est sécrétée par les cellules P/D1 du fundus. Sa sécrétion est rapidement supprimée par l'ingestion de nourriture (Brennan *et al.* 2012), mais différemment selon les macronutriments : fortement avec les glucides et les protéines, faiblement ou pas avec les lipides (Foster-Schubert *et al.* 2008). L'augmentation postprandiale de l'insuline a un rôle essentiel (Murdolo *et al.* 2003) mais non obligatoire (Spranger *et al.* 2003) dans cette réduction. Lorsque les prélèvements sanguins sont réalisés à une fréquence élevée, la corrélation (négative et significative) entre insuline et ghréline est supérieure à 0,80 (Cummings *et al.* 2004). La ghréline a été considérée dès son origine comme impliquée dans le déclenchement du repas du fait de sa cinétique avec augmentation préprandiale, que les repas soient à heures fixes mais habituelles (Cummings *et al.* 2001) ou spontanément demandés (Cummings *et al.* 2004). Cependant, le délai entre son augmentation plasmatique et l'initiation du repas étant parfois de plusieurs heures (Cummings *et al.* 2004) et la démonstration que

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

l'augmentation de la ghréline peut être conditionnée par l'heure habituelle du repas (Frecka & Mattes 2008), ne plaident pas pour un tel rôle. A ce jour, la ghréline est surtout considérée comme un renforçateur de consommation notamment d'aliments palatables et/ou gras (Perello *et al.* 2010) en agissant sur la motivation alimentaire mais non sur la perception hédonique (Overduin *et al.* 2012).

Dans le duodénum, la cholécystokinine (CCK), et en particulier sa forme octapeptidique (CCK-8), est considérée depuis plusieurs décennies comme un médiateur hormonal majeur de la diminution de la PE (Gibbs *et al.* 1973). La présence dans la lumière intestinale de lipides et de protéines (Dockray 2012), déclenche la sécrétion de CCK par les cellules I de l'intestin grêle (Dockray 2012). Son effet passerait par les récepteurs CCK1r (anciennement CCK-A pour *Alimentary*) (Corwin *et al.* 1991) et par l'intermédiaire des terminaisons vagues (4061684, Smith 1985) qui possèdent ces récepteurs (Moran *et al.* 1987). Cependant, plus récemment, il a été montré qu'une action directe dans le SNC, non vago-dépendante était aussi impliquée dans cette action (Reidberger *et al.* 2004). Depuis les origines, la CCK est considérée agir sur le rassasiement (Gibbs *et al.* 1973), même si sa cinétique sécrétoire peut interroger sur sa capacité à exercer une action à si court-terme. On notera que ce rassasiement porterait plus spécifiquement sur les glucides, l'administration de CCK-8 réduisant spécifiquement la consommation de ce macronutriment (Thibault *et al.* 1990). Chez l'homme, bien que l'administration intraveineuse d'un antagoniste aux récepteurs à la CCK n'induit pas de modification de la prise alimentaire (Lieverse *et al.* 1995), la perfusion de CCK-8 120 min avant un repas de type buffet diminue les sensations de faim ainsi que la PE à ce repas (Brennan *et al.* 2005), cet effet anorexique étant dose-dépendant (Brennan *et al.* 2008). Il a ainsi été rapporté que parmi les hormones gastro-intestinales, seules les concentrations postprandiales de CCK pouvaient être incluses dans un modèle prédisant la PE en aigu (Seimon *et al.* 2010).

Dans la partie distale de l'intestin grêle et dans le colon, deux autres hormones, le peptide YY (PYY) et le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), protéines respectivement de 30 et 36 AA, sont sécrétées par les cellules L en réponse à la présence de nutriments dans la lumière intestinale. La sécrétion de PYY est plus importante après ingestion de lipides que de glucides ou de protéines (Batterham & Bloom 2003) et s'accompagne d'une diminution de la prise alimentaire (Steinert *et al.* 2010). Elle pourrait également augmenter la DE (Guo *et al.* 2006) et ralentir la vidange gastrique (Witte *et al.* 2009). Co-sécrétée avec le PYY, le GLP-1 est stimulé par chacun des trois ma-

cronutriments lors de leur contact avec la muqueuse intestinale (Herrmann *et al.* 1995). Il agit de façon plus importante que le PYY sur la diminution de la PE (Steinert *et al.* 2010) et la vidange gastrique via des voies indépendantes l'une de l'autre (Talsania *et al.* 2005). C'est une incrétine, ainsi nommée car elle stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle du glucagon, ce qui en fait un régulateur de l'homéostasie glycémique (Schirra & Goke 2005).

Moins étudiée que les 2 précédentes hormones, l'oxyntomoduline (OXY) est une protéine de 37 AA sécrétée elle aussi par les cellules L de l'intestin grêle en réponse à l'ingestion de nourriture, et proportionnellement au contenu énergétique (Suzuki *et al.* 2011). Elle complète les actions du GLP-1 et du PYY (Field *et al.* 2010) en freinant la prise alimentaire et en augmentant la DE au prorata de la PE (Cohen *et al.* 2003).

Les signaux gastriques et intestinaux agissent en synergie sur la prise alimentaire, et une étude récente a montré l'importance de la phase gastrique dans la sécrétion des signaux intestinaux chez l'homme (Steinert *et al.* 2012). Ainsi la perfusion intraduodénale de glucose ou d'un repas mixte liquide, modifie très peu les sensations de faim et la sécrétion de GLP-1 et de PYY, alors que la même quantité de nourriture administrée par voie intragastrique supprime l'appétit et triple les niveaux plasmatiques de GLP-1 et de PYY. Ceci montre l'importance primordiale des récepteurs gastriques dans le rassasiement. La sécrétion de ghréline étant supprimée de manière identique par les deux techniques, ceci suggère une rétroaction intestinale sur la sécrétion de ghréline dont le mécanisme reste à mettre en évidence.

Ces différentes hormones vont « informer » le cerveau des situations gastrique et intestinale vis-à-vis des aliments de deux façons. Certaines vont rejoindre le système nerveux central (SNC) par voie sanguine, grâce au fait que la barrière hémato-encéphalique n'isole qu'imparfaitement l'hypothalamus de la circulation sanguine (notamment via les organes circumventriculaires), et pourront alors agir directement sur les différents noyaux impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire. Le second moyen d'action est nerveux, et implique les nombreuses fibres du nerf vague qui se trouvent dans la paroi du tube digestif, et leurs projections dans le noyau du tractus solitaire (NTS), permettant ainsi d'informer les structures supérieures du contenu intestinal. Il a d'ailleurs été montré chez le rat que la stimulation électrique du nerf vague pouvait aboutir en 3 semaines à la diminution de la prise alimentaire et notamment de la taille des repas (Gil *et al.* 2011). Cet effet pourrait être médié par la sécrétion de nesftatin-1, une protéine produite par le cerveau récemment

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

découverte (Oh *et al.* 2006), et associée à une baisse de l'appétit et de la prise alimentaire (Atsuchi *et al.* 2010; Gonzalez *et al.* 2011).

En dehors du tube digestif, d'autres organes peuvent également sécréter des substances pouvant agir sur le SNC et modifier la prise alimentaire. Dans le pancréas, l'insuline, protéine sécrétée par les cellules  $\beta$  et composée de 2 chaînes polypeptidiques de 21 et 30 AA, est principalement connue pour son action hypoglycémisante. Elle agit notamment pendant les périodes postprandiales en favorisant la clairance sanguine du glucose, et, dans les tissus, à la fois son stockage (glycogénogénèse) et son oxydation (glycolyse), quand ce n'est, dans des conditions particulières, sa transformation en TG (néolipogénèse). Sur le plan du comportement alimentaire, l'augmentation de l'insuline périphérique produit une hyperphagie bien connue (Pankseep *et al.* 1975), mais celle-ci est uniquement liée à l'hypoglycémie qu'elle provoque. Ainsi, des niveaux très élevés n'ont aucune conséquence sur la consommation au repas test lors d'un clamp euglycémique (Chapman *et al.* 1998). Cependant, l'insuline peut également agir en tant que molécule de signalisation avec une action anorexigène (il serait plus exact de parler d'hyporexigène mais le terme est peu utilisé) sur l'hypothalamus (Figlewicz *et al.* 2008). Cette action avait été mise en évidence il y a plusieurs décennies par l'administration intracérébro-ventriculaire d'insuline (Brief & Davis 1984). Il a plus récemment été montré que l'insuline pouvait inhiber l'action de la ghréline dans l'hypothalamus (Maejima *et al.* 2011). Chez l'Homme, une administration intra-nasale d'insuline s'est ainsi montrée capable d'augmenter le métabolisme énergétique cérébral avec une diminution proportionnelle de la prise alimentaire lors d'un repas test (Jauch-Chara *et al.* 2012), témoignant de cet effet central anorexigène et ouvrant des perspectives thérapeutiques nouvelles.

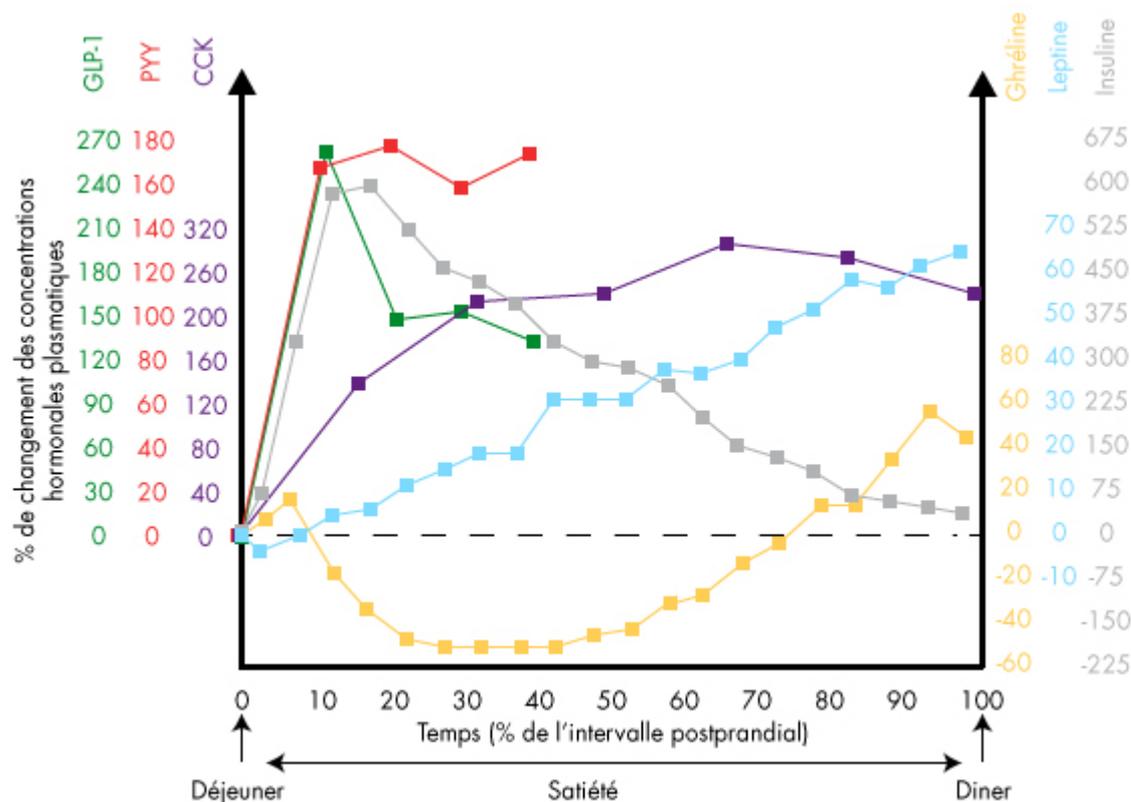
Les cellules PP ou F du pancréas sécrètent également le polypeptide pancréatique (PP), un peptide de 36 AA qui diminue la prise alimentaire (Liu *et al.* 2008), action médiée à la fois par des afférences vagues (Asakawa *et al.* 2003) et par sa fixation sur son récepteur Y4, exprimé dans de très nombreuses aires cérébrales de l'hypothalamus et du tronc cérébral (Parker & Herzog 1999). Après un repas, les concentrations plasmatiques de PP augmentent proportionnellement à la PE (Suzuki *et al.* 2010). Son administration intracérébrale stimule la PE (Katsuura *et al.* 2002) sans que les mécanismes n'aient été clairement établis à ce jour.

La leptine est une hormone peptidique de 167 AA sécrétée principalement mais pas exclusivement, par le tissu adipeux, avec une pulsativité ultradienne d'environ 30 min (Licio *et al.* 1997) et un rythme circadien caractérisé par un pic nocturne atteint autour de 1h00 du matin (Saad *et al.*

1998). Ses effets hypophagiant (au sens de réduction de la prise alimentaire) et amaigrissant (avec une diminution quasi-exclusive de la masse grasse) ont été mis en évidence dès sa découverte (Zhang *et al.* 1994), et ont même été à l'origine de son nom (*leptos* signifie « maigrir » en grec). Ces actions sont induites par sa liaison, dans l'hypothalamus, avec l'isoforme long du récepteur à la leptine (Meister 2000). Elle augmente également la DE (Tuominen *et al.* 1997a) via un mécanisme indépendant de cet isoforme long (Akasaka *et al.* 2010). Son rythme est fixé sur le rythme prandial et non sur une horloge biologique (Dallongeville *et al.* 1998). D'ailleurs son niveau plasmatique augmente au cours des heures qui suivent la consommation d'un repas (Chapelot *et al.* 2000b), d'autant plus que ce dernier est riche en glucides (Romon *et al.* 1999). Ceci s'explique notamment par la forte corrélation entre insulinémie et leptinémie, la première entraînant la seconde (Chapelot *et al.* 2000a). Elle franchit la barrière hémato-encéphalique au niveau de zones circumventriculaires (Banks *et al.* 1996) et agit directement au niveau central (Sahu 2003).

L'estomac sécrète lui aussi de la leptine en réponse à la présence d'aliments (Akther *et al.* 2009). Elle se mélange alors au contenu gastrique sans être détruite, atteint le duodénum, traverse la barrière intestinale par transcytose active, rejoint la circulation sanguine, puis le SNC (Cammisotto *et al.* 2010; Cammisotto & Bendayan 2012). De même structure que la leptine d'origine adipeuse, elle va agir de manière identique sur le comportement alimentaire et la DE (Cammisotto *et al.* 2010). Tandis que la sécrétion de leptine par le tissu adipeux est lente et endocrine, celle de l'estomac est rapide et exocrine. Cela suggère que le rassasiement pourrait être assuré par la leptine gastrique (Pico *et al.* 2003) et contredit donc l'idée très répandue selon laquelle la leptine ne pourrait agir sur l'homéostasie énergétique qu'à moyen ou long terme, en réponse à des modifications des réserves de tissu adipeux (Gautron & Elmquist 2011). Le rôle de la leptine sur le comportement alimentaire a par ailleurs principalement été attribué à une action sur la satiété, c'est-à-dire à l'augmentation de la durée entre les repas spontanés (Zorrilla *et al.* 2005). Toutefois, lors du suivi en continu de sujets humains avec repas spontanés, une corrélation inverse entre leptine plasmatique à la demande du repas et quantité consommée (en énergie) au repas a été régulièrement retrouvée (Chapelot *et al.* 2000b; Chapelot *et al.* 2004; Gatta *et al.* 2009) et suggère bien un rôle dans le rassasiement, même de la leptine plasmatique. La relation entre ces deux leptines apportera probablement la réponse à leur action respective et combinée sur le rassasiement. On notera enfin la forte interaction entre leptine et CCK, cette dernière ne pouvant exercer son action anorexigène

qu'en présence de leptine et à condition que les afférences vagales soient intactes (de Lartigue *et al.* 2012).



**Figure 1** - Évolution de la concentration de ghréline, leptine, insuline, GLP-1, PYY et CCK après un déjeuner jusqu'au repas suivant. Les valeurs de ghréline, leptine et insuline sont issues de l'article de Cummings *et al.* (2004). Le second repas était demandé librement (l'intervalle postprandial mesuré était de 360 min en moyenne). Les valeurs de CCK sont issues de l'article de Gullo *et al.* (1998) et celles de GLP-1 et PYY de celui de Lemmens *et al.* (2001). Ces 2 derniers articles utilisaient un déjeuner et un échantillon de sujets très similaires au premier article mais n'utilisaient pas de mesure de l'intervalle interprandial et effectuaient uniquement des mesures pendant 430 (Gullo *et al.* 1998) et 210 min (Lemmens *et al.* 2011) après le déjeuner. Les valeurs ont donc été ajustées temporellement pour que la cinétique de ces hormones puisse être comparée à celles du premier article.

La figure 1 illustre le profil interprandial de la concentration plasmatique de ces hormones. Elle a été construite à partir de plusieurs études, citées dans la légende. L'intervalle interprandial (IIP) n'étant que rarement établi dans les études, les valeurs ont parfois été extrapolées lorsque la durée était compatible avec la survenue du repas suivant. Ces modifications hormonales ne sont pas toujours en apparence cohérentes avec leur rôle dans le comportement alimentaire, tout au moins tel qu'il est connu à ce jour. Ainsi, la leptine, hormone anorexigène, va poursuivre son augmentation tout au long de l'IIP pour atteindre des niveaux plus élevés à la demande du repas suivant, que lors des heures qui ont suivi le repas précédent. On note toutefois que lorsque les prélèvements sont

faits avec une fréquence suffisante, une diminution préprandiale de la leptine a été observée (Chapelot *et al.* 2000b). Même apparent paradoxe avec la ghréline, dont le niveau ré-augmente à la moitié de l'IIP, soit bien avant le repas suivant. La situation de l'insuline est très particulière car, comme nous l'avons vu, son effet sur la prise alimentaire est opposé selon que l'on considère son taux périphérique ou central. L'insulinémie périphérique, par son action hypoglycémiant (voir ci-dessous) a un effet orexigène, l'insuline centrale un effet anorexigène. Ainsi, son taux sanguin est cohérent avec son effet sur la prise alimentaire. La CCK n'a à ce jour pas été mesurée sur tout un IIP mais les données publiées à ce jour font penser qu'elle rejoint son niveau basal à la demande du repas suivant, ce qui rend son profil cohérent avec son rôle supposé.

### II.1.4. L'hypothalamus – centre d'intégration des afférences périphériques

Le noyau arqué (ARC pour *arcuate nucleus*) de l'hypothalamus est le « noyau clé » du comportement alimentaire (Suzuki *et al.* 2010), c'est-à-dire qu'il « ouvre la porte » du SNC aux « messagers » périphériques. On peut considérer qu'il procède à l'évaluation des besoins énergétiques à partir des afférences périphériques décrites ci-dessus, et transmet ensuite ces messages aux structures supérieures afin de moduler la prise alimentaire. En raison de sa proximité avec l'éminence médiane, où peuvent passer certaines molécules retenues par la barrière hémato-encéphalique, il est stratégiquement positionné pour être ce premier relai central des messages périphériques, notamment la leptine, l'insuline et la ghréline. Ce noyau est composé de deux populations de neurones. L'une co-sécrète le neuropeptide Y (NPY) et l'*agouti-related peptide* (AgRP), l'autre le proopiomelanocortine (POMC) et le *cocaine- et amphetamine-regulated transcript* (CART). L'activité sécrétoire de ces neurones NPY/AgRp et POMC/CART va être modulée dans un sens ou dans un autre en fonction des concentrations de ces hormones, mais aussi de celles des métabolites circulants qui vont induire, via un très important réseau de projections neuronales entre l'ARC, l'hypothalamus et d'autres structures cérébrales, des modifications du comportement alimentaire (Blouet & Schwartz 2010) Les phases de la séquence prandiale modifiées (rassasiement, satiété) sont en revanche encore assez peu connues.

Les neurones à NPY et AgRP se situent majoritairement dans l'ARC (Broberger *et al.* 1998). L'ablation post-embryonnaire de ces neurones chez la souris induit un phénotype « mince » et hypophagique (Bewick *et al.* 2005), alors que l'injection hypothalamique de NPY ou d'AgRP stimule la prise alimentaire (Semjonous *et al.* 2009). Le NPY agit en se fixant sur ses récepteurs Y1 et Y5 (Nguyen *et al.* 2012). En plus d'induire un comportement hyperphagique, le NPY inhibe les

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

neurones à POMC dans l'ARC (Roseberry *et al.* 2004). L'AgRP agit pour sa part comme un antagoniste sélectif de MC3R et MC4R, tous deux récepteurs de l' $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH), issu du clivage de POMC (Rossi *et al.* 1998). En l'absence d'inhibition réciproque des neurones NPY par les neurones POMC, ce mécanisme peut être interprété comme un système de protection, le mode d'action par défaut étant la prise alimentaire.

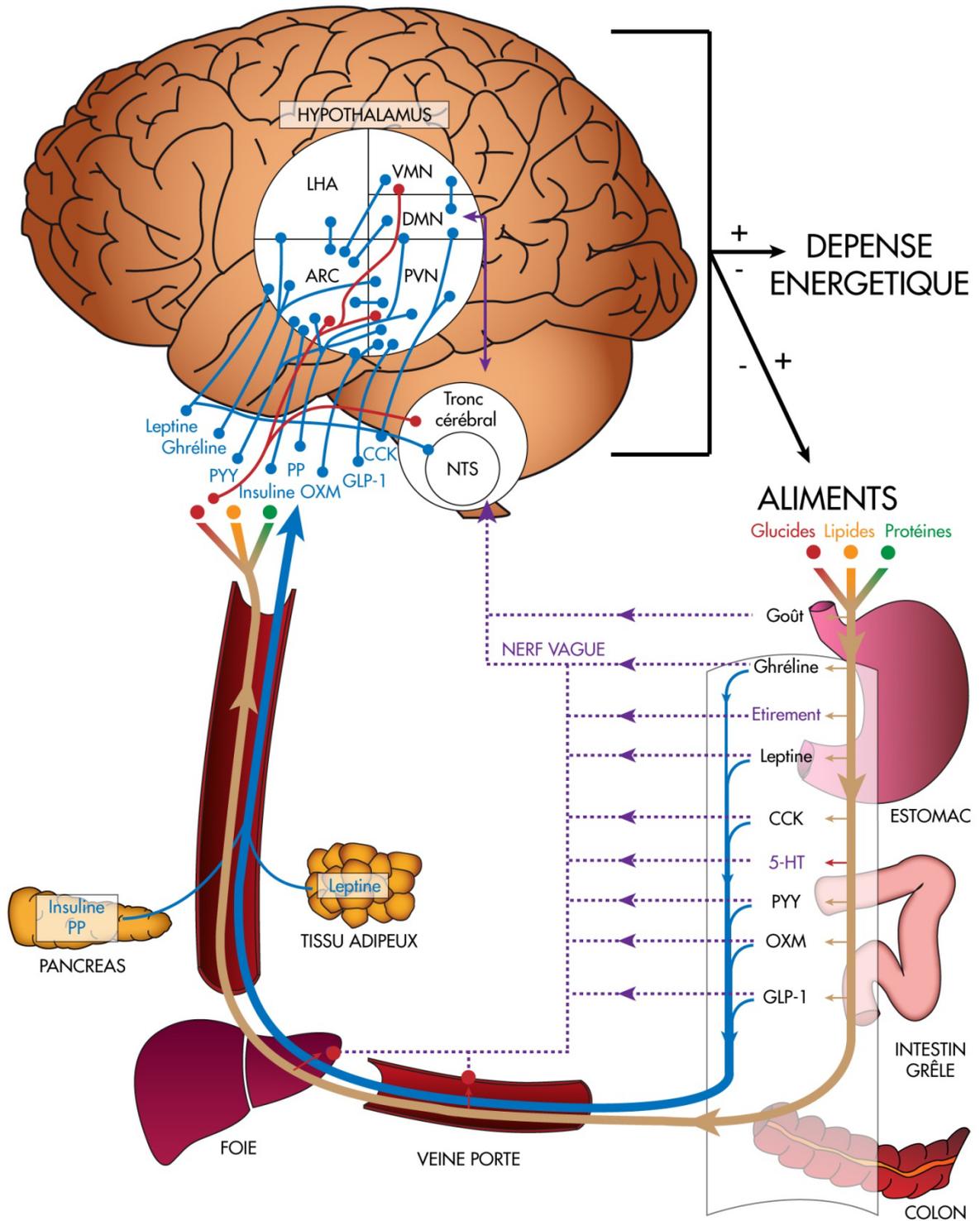
L' $\alpha$ -MSH peut agir sur de très nombreuses régions du cerveau pour inhiber la prise alimentaire (Cone 2006), ceci en raison de la grande répartition de ses récepteurs : aire hypothalamique latérale (LHA), noyau paraventriculaire (PVN) et NTS (Mountjoy *et al.* 1994). Ces récepteurs sont particulièrement importants puisque leur inactivation induit obésité, hyperphagie et hyperglycémie (Butler 2006). On considère que le polymorphisme du MC4R représente un des candidats majeurs des causes génétiques de l'obésité humaine (Loos 2011). La majorité des neurones POMC co-expriment l'ARNm du CART. Toutefois les modalités d'action du CART sont encore imparfaitement définies actuellement, car si une administration de CART inhibe la prise alimentaire chez le rat (Kristensen *et al.* 1998), aucune altération du comportement alimentaire chez des souris déficientes en CART n'est observée (Asnicar *et al.* 2001). De plus la surexpression de CART dans le PVN augmente même paradoxalement la prise alimentaire et le poids des animaux (Smith *et al.* 2008). Son rôle est donc nuancé et encore incertain (Murphy 2005).

Ces deux populations de neurones se projettent sur le PVN mais également sur d'autres noyaux hypothalamiques tels que le noyau dorsomedian (DMN), le LHA et le noyau ventromedian hypothalamique (VMH). Le LHA et le VMH étaient auparavant considérés respectivement comme les centres de la faim et de la satiété (Mayer & Thomas 1967). Si le LHA a conservé un rôle de dernier relai avant le déclenchement du repas, le rôle de centre de la satiété attribué au VMH a été abandonné, et sa fonction désormais considérée plus neurométabolique (notamment l'activation du SNS).

En plus de recevoir des projections des neurones NPY/AgRP et POMC/CART, le PVN contient également la thyrotropin-releasing hormone (TRH) et la corticotropine-releasing hormone (CRH), toutes deux exerçant des effets anorexigènes. Il n'est donc pas surprenant qu'une destruction du PVN induise hyperphagie et obésité (Leibowitz *et al.* 1981). Le LHA contient pour sa part des neuromédiateurs orexigènes tels que la *melanin-concentrating hormone* (MCH) et l'orexine (Leininger 2011). Le NPY, l'AgRP et des terminaisons de l' $\alpha$ -MSH sont directement en contact avec les neurones exprimant ces deux neuromédiateurs. Le DMN reçoit aussi les projec-

tions des neurones sécrétant le NPY (Wynne *et al.* 2005) mais est également sensible à l'action de l' $\alpha$ -MSH (Singru *et al.* 2005). Ces fibres se projettent d'ailleurs du DMN vers le PVN pour rejoindre les neurones contenant de la TRH (Mihaly *et al.* 2001). Enfin, le VMN contient une large population de neurones glucosensibles et reçoit les projections neuronales de NPY, d'AgRP et de POMC issues de l'ARC (Simpson *et al.* 2009). Le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) est un autre acteur hautement exprimé dans le VMN qui supprime la prise alimentaire en étant activé par les neurones POMC de l'ARC (Xu *et al.* 2003).

L'adénosine mono-phosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) pourrait jouer un rôle clef dans la production de réponses comportementales adaptées au statut énergétique global. Elle est considérée depuis peu comme un senseur métabolique cellulaire qui est activée par tout facteur altérant le statut énergétique de la cellule (Xue & Kahn 2006). Elle répond à divers stimuli, de natures hormonale, physiologique ou pathologique et son activation inhibe les processus consommateurs d'ATP (molécule qui fournit par son hydrolyse l'énergie nécessaire aux processus chimiques ou mécaniques endergoniques) et stimule les processus générateurs d'ATP en favorisant notamment l'oxydation des différents substrats (glucose et acide gras) (Xue & Kahn 2006). L'AMPK joue un rôle important dans le métabolisme lipidique en phosphorylant et inactivant l'acétyl-CoA carboxylase (ACC), qui permet la transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA (Lane *et al.* 2008). Ce dernier réduit le transport des AG du cytosol vers la mitochondrie en inhibant la carnitine-palmytoyl transférase-1 (CPT-1). Ainsi une activation de l'AMPK entraîne une diminution de la concentration cytosolique de malonyl-CoA facilitant ainsi la pénétration des AG dans la mitochondrie et leur oxydation (Wolfgang & Lane 2006). Dans l'hypothalamus, il a été montré que les facteurs anorexigènes tels que la leptine, l'insuline centrale ou le glucose réduisaient l'activité de l'AMPK dans l'ARC et le PVN (Minokoshi *et al.* 2004) en activant très probablement l'ACC et donc en augmentant les concentrations de malonyl-CoA. L'expression des différents neuropeptides est ainsi modifiée dans le sens d'une baisse de la PE (Gao *et al.* 2007; Mountjoy *et al.* 2007; Lane *et al.* 2008). L'inhibition de l'AMPK par la metformine bloque la stimulation de l'expression du gène NPY dans l'hypothalamus induite par de faibles concentrations de glucose (Chau-Van *et al.* 2007). Ce résultat confirme le rôle pivot de l'AMPK dans la modulation de la PE. Un facteur orexigène, tel que la ghréline, active l'AMPK (Andersson *et al.* 2004; Stark *et al.* 2012) ceci conduisant à une stimulation de la PE (Kirsch & Zieba 2011).



**Figure 2** - Déterminants centraux et périphériques du comportement alimentaire : implication du glucose. Adapté de Simpson *et al.* (2009), Suzuki *et al.* (2010), Parker *et al.* (2012), Lenard et Berthoud (Lenard & Berthoud 2008) et Blouet *et al.* (2010).

### II.1.5. Le tronc cérébral

L'hypothalamus est souvent considéré comme le « gardien » de la prise alimentaire recevant des signaux de la périphérie (voir ci-dessus) mais aussi du tronc cérébral. A l'instar de l'ARC, l'aire postrema située dans le tronc cérébral possède une barrière hémato-céphalique incomplète. Certains signaux périphériques peuvent donc agir directement sur les structures qui y sont localisées. Ainsi, chez la souris, l'inactivation (ou *knockout*) du gène du récepteur à la leptine dans le NTS (isoforme long) ou l'area postrema, induit une hyperphagie augmentant adiposité et poids corporel (Hayes *et al.* 2010). De plus, la communication entre périphérie et SNC s'effectue aussi, comme nous l'avons vu, par l'intermédiaire du nerf vague, branche du système nerveux parasympathique (SNP). Les corps cellulaires des fibres afférentes vagues sont localisés dans le noyau inférieur du vague et leurs terminaisons convergent dans le NTS. Sur le plan fonctionnel, la déafférentation vagale ne modifie pas la prise alimentaire (Berthoud 2008) suggérant que les afférences vagues jouent un rôle secondaire comparé à celui de l'hypothalamus dans le contrôle de la PE. Cependant, l'intégrité de ces afférences vagues semble importante pour le fonctionnement optimal des signaux périphériques impliqués dans la prise alimentaire. Ainsi, la vagotomie sélective abolit partiellement l'effet orexigène de la ghréline, que ce soit chez le rat (Date *et al.* 2002) ou chez l'Homme (le Roux *et al.* 2005), l'effet anorexigène de la CCK (Brown *et al.* 2011), du PYY (Kamiji *et al.* 2011) et du GLP-1 (Abbott *et al.* 2005).

### II.1.5. Glucose et comportement alimentaire

#### II.1.5.1 L'hypoglycémie préprandiale

##### II.1.5.1.1. Historique

Au début des années 50, Jean Mayer formalisa le concept selon lequel l'initiation du repas serait due à une diminution du glucose systémique détectée par des neurones cérébraux sensibles au glucose, ou dotés de récepteurs au glucose (Mayer 1953). Ces neurones étaient déjà supposés se situer dans l'hypothalamus, notamment dans le LHA, alors considérée comme le « centre de la faim » du fait du comportement hyperphagique d'un animal auquel une stimulation électrique de cette zone est appliquée (Delgado & Anand 1953). De ce concept naquit une théorie dite « glucostatique » (Mayer 1955), qui donna lieu, dans les décennies qui suivirent, à un corpus expérimental important, tout d'abord chez l'animal, puis chez l'Homme. Ceci permit d'apporter des éléments factuels en sa faveur, même si à ce jour il n'est pas encore l'objet d'un consensus dans la communauté scientifique travaillant dans ce domaine.

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

Le déclenchement du repas est considéré par l'ensemble des chercheurs comme la manifestation comportementale d'un signal endogène, que l'on désigne généralement sous l'expression « signal de faim ». Ceci sous-entend que ne devrait être appelé « repas » que ce qui est initié par un tel signal et que toute autre prise alimentaire devrait de préférence être désignée par un autre terme, tel que « *snack* » ou « encas ». Ceci est encore l'objet de débats dans la communauté scientifique (Chapelot 2011) et ne sera peut-être l'objet d'un consensus que lorsque seront définitivement mises en évidence les différences entre les déterminants biologiques de ces deux types de prise alimentaires. Afin de simplifier, nous dirons donc que dès son origine, la théorie glucostatique est une approche mécanistique du signal de faim dont la cause est alors attribuée à une glucopénie cellulaire (Mayer 1955).

Plus que la glycémie en soi, le gradient artériovoineux était initialement considéré comme l'élément essentiel du mécanisme. En effet, chez l'Homme, il avait été montré dès cette époque que lors de la période interprandiale, les sensations de faim réapparaissaient non pas pour une certaine valeur de glycémie, mais lors de la disparition du gradient artériovoineux (mesuré entre artériole digitale et veine cubitale) (Van Itallie *et al.* 1953). Ceci permettait de considérer le rôle majeur de l'utilisation cellulaire du glucose et donc de sa métabolisation. On notera aussi que dès le début de la théorie glucostatique (Mayer 1953), les problèmes soulevés par le cas du diabète, au cours duquel la glycémie reste élevée sans disparition du signal de faim ni des repas, furent évoqués. Le rôle du gradient artériovoineux, permit dans un premier temps de répondre, tout au moins sur un plan théorique, à cette objection, car son le profil était identique chez les diabétiques et les sujets témoins (Van Itallie *et al.* 1953).

### *II.1.5.1.2. Mise en évidence chez l'animal*

Il fallut attendre près de 30 ans pour que soit mise en évidence (tout d'abord chez l'animal), l'existence d'une diminution de la glycémie avant le déclenchement du repas (Louis-Sylvestre & Le Magnen 1980). Ceci nécessita de mettre au point un dispositif spécial avec prélèvements sanguins et dosages de la glycémie en continu, chez un rat cathétérisé mais libre de ses mouvements, et ayant à sa disposition une source d'aliments permanente. Cette étude a été répétée quelques années plus tard avec le même dispositif par une équipe américaine (Campfield & Smith 1986b). Nous décrirons ci-dessous les résultats groupés de ces deux expérimentations. Il était ainsi observé que chaque repas spontané de l'animal était précédé par une baisse de la glycémie dont l'amplitude était de 6 à 12 % par rapport au niveau basal, débutant 5 à 12 min avant l'initiation de la prise alimentaire et ne revenant à la valeur basale que 3 à 5 min après. La faible amplitude de cette baisse de la glycémie et

le niveau variable auquel elle peut être observée ne doivent pas la faire confondre avec l'hypoglycémie telle qu'on la définit cliniquement. C'est pour cela que le terme « préprandial » lui fut systématiquement associé et qu'elle fut donc appelée hypoglycémie préprandiale (HGPP). En anglais, elle prit même le nom de « *transient decline in blood glucose* » (TDBG) ou de « *preprandial glucose decline* » (PPGD), ôtant toute référence au phénomène d'hypoglycémie, réduisant ainsi les risques de confusion. Il fut d'ailleurs montré que l'HGPP était aussi observée chez l'animal diabétique (Smith *et al.* 1991) apportant enfin la preuve que l'état diabétique n'était pas une réfutation valable de la théorie glucostatique, comme le craignait son concepteur Jean Mayer lui-même (Mayer 1953). On notera que cette HGPP était aussi retrouvée chez des rats génétiquement obèses qui présentent une importante insulino-résistance (Smith *et al.* 1990). La situation inverse, c'est-à-dire un rat maintenu à jeun durant 24h et dont la glycémie est faible (bien que maintenue) et l'arrivée digestive de glucides nulle, était elle aussi marquée par une HGPP, mais avec une durée plus longue (Smith *et al.* 1993). La persistance de cette séquence dans des états aussi contrastés, plaidait en faveur du rôle de l'HGPP dans le déclenchement du repas. Le fait que cette HGPP déclenchait dans les 15 min la pression d'un levier chez le rat qui devait effectuer cette tâche pour voir et obtenir sa nourriture (Moore *et al.* 1993) confortait la théorie selon laquelle ce phénomène biologique correspondait bien à un signal de faim et donc à une motivation ingestive.

Même si chez le rat les repas semblent précédés d'une HGPP, il n'était pour autant pas certain qu'il y ait entre eux un lien de causalité. Seul l'effet de la manipulation de ce phénomène sur l'initiation du repas pouvait permettre de conclure sur la nature de ce lien. La première stratégie pour cela consista à supprimer l'HGPP, la deuxième à l'induire artificiellement. Ainsi, il fut bien montré que le repas était repoussé si l'on supprimait cette HGPP par une administration de glucose (Campfield *et al.* 1985). A noter que pour obtenir cet effet, il fallait que cette correction soit réalisée avant la remontée du glucose, ce qui illustre que c'était bien la cinétique et l'amplitude de la diminution de la glycémie, plus que la valeur réelle de cette glycémie, qui formaient le signal initiateur. Autre technique de correction de l'HGPP, une injection d'adrénaline repoussait l'initiation du repas, vraisemblablement via l'augmentation de la production hépatique de glucose (PHG), et le repas suivant intervenait effectivement après une autre l'HGPP, probablement au terme de l'utilisation du glucose produit par le foie (Lagaillarde 1985). A l'inverse, lorsque du fructose était administré (Smith *et al.* 1988), de l'insuline injectée (Larue-Achagiotis & Le Magnen 1983), ou un agoniste cholinergique perfusé (chlorure de béthanéchol) induisant une brève augmentation du niveau systémique de l'insuline (Smith & Campfield 1993), l'animal initiait un repas chaque fois

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

qu'une diminution de la glycémie répondant aux valeurs décrites ci-dessus était ensuite observée, et ceci même durant sa période diurne, c'est-à-dire passive. Ces résultats étaient donc en faveur d'une relation de causalité entre HGPP et initiation d'un repas, la première entraînant la seconde.

Il fut aussi montré que l'effet de l'HGPP en tant qu'initiateur du repas était transitoire. Ainsi, si la nourriture était présentée à l'animal avant le retour de la glycémie aux valeurs basales, le repas était initié au bout de 2 min. En revanche, si la nourriture n'était disponible qu'après son retour aux valeurs basales, la nourriture était alors ignorée jusqu'à la prochaine HGPP, qui se produisait plus de 80 min plus tard (Campfield & Smith 1986b). Ceci peut s'expliquer par la sécrétion des hormones de contre-régulation (notamment le glucagon) qui permet la correction de la glycémie par la PHG.

La théorie glucostatique repose sur le postulat selon lequel cette soudaine chute (le terme anglais « *decline* », souvent utilisé, n'a pas de réelle traduction en Français) du glucose sanguin, est due à un apport (intestinal ou hépatique) qui devient insuffisant par rapport à la clairance de ce substrat. La découverte qu'un très fugace mais réel pic d'insuline précédait ce phénomène (Campfield & Smith 1986a), fit suggérer que le *primum movens* de ce mécanisme était en réalité une stimulation insulinique. Le fait qu'une déafférentation vagale supprimait ce pic insulinique et réduisait le nombre de couplages entre HGPP et initiation du repas (Campfield *et al.* 1988) évoquait par ailleurs le rôle possible (mais non obligatoire) des afférences vagales dans ce mécanisme. L'hypothèse fut donc que plus qu'une glucopénie centrale dont l'HGPP serait l'illustration (sur le plan expérimental) et le déclencheur (sur le plan des flux) périphérique, ce serait le « delta » glycemique en lui-même qui serait le signal déclencheur. Cependant, le fait que 45% des repas sont encore précédés d'une HGPP chez le rat vagotomisé (Campfield *et al.* 1988) sans être précédé d'un pic insulinique, et le maintien du rôle de déclencheur de prise alimentaire de la carence en glucose (*glucoprivic feeding*) (Ritter & Taylor 1990) après vagotomie, alors que la réponse pour la carence en lipides était abolie (*lipoprivic feeding*), montraient qu'une médiation par le vague n'était pas obligatoire, que ce soit en tant qu'efférence (sécrétion d'insuline) ou d'afférence (projection vers les centres cérébraux de traitement de l'information). D'autant que la modulation de l'activité neuronale par le glucose au niveau du NTS et de l'hypothalamus avait donné lieu dès les années 80 à des démonstrations neurophysiologiques (Oomura 1983). De plus, si une baisse de 300  $\mu\text{mol}$  au niveau plasmatique, généralement observée lors d'une HGPP, ne se répercute au niveau du liquide extracellulaire cérébral que par une baisse de 100  $\mu\text{mol}$  (le rapport entre ces deux milieux étant de 3) (Smith & Campfield 1993), ces faibles variations peuvent être détectées par les neurones gluco-

sensibles des régions cérébrales impliquées dans la prise alimentaire (Himmi *et al.* 1988; Silver & Erecinska 1998; Routh 2002). L'existence d'une relation dose-dépendant entre l'activité des neurones gluco-sensibles et la glycémie était donc compatible avec ce type de variations (Routh 2002)

L'équipe de Campfield montra toutefois les limites de ce phénomène. Ainsi, un nouvel aliment présenté à l'animal était consommé sans HGPP préalable (Campfield & Smith 1986b). Ceci permettait déjà de proposer l'existence de deux types de prises alimentaires, les unes déclenchées par un signal endogène et considérées comme issues d'un processus d'homéostasie énergétique, les autres qui semblaient consécutives à un signal sensoriel exogène (vue, odeur) et sans relation apparente avec une fonction homéostasique, tout au moins énergétique. Ceci était donc une manière de différencier les repas de ce qu'on appellera les snacks, prise déclenchée par la disponibilité d'un aliment soit nouveau soit, le plus souvent, hautement apprécié.

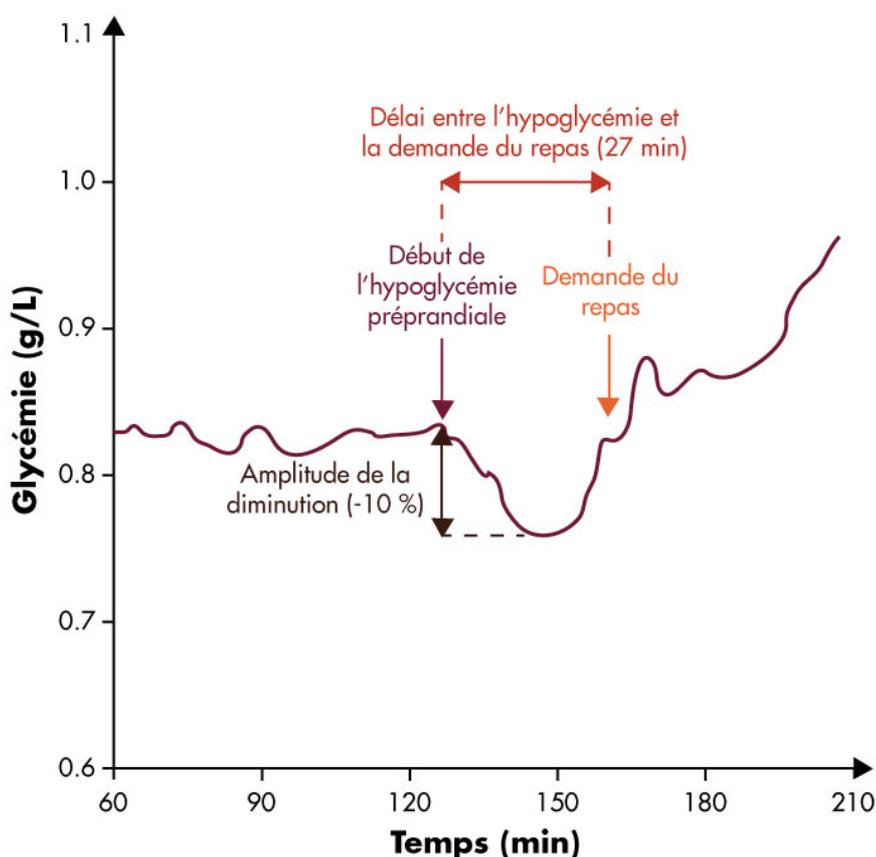
Autre limite, la possibilité de conditionner un animal à manger lors de la présence d'un signal lumineux préalablement associé à un repas durant une période de 12 jours, sans que ce signal ne déclenche pour autant d'HGPP (Weingarten *et al.* 1994). De nouveau, ceci permet d'assimiler ces prises à des snacks plus qu'à des repas. D'ailleurs, l'HGPP était retrouvée si l'on regardait l'heure à laquelle le repas était habituellement proposé à l'animal durant les 12 jours d'association. Ainsi, le rat s'arrangeait-il probablement pour manger la quantité nécessaire à chaque repas afin que son signal de faim soit synchronisé avec la disponibilité alimentaire, comme l'avait montré Jacques Le Magnen de nombreuses années auparavant (Le Magnen & Julien 1999).

### *II.1.5.1.3. Mise en évidence chez l'homme*

Il a fallu attendre 15 ans pour que l'existence de l'HGPP soit montrée chez l'homme (Campfield & Smith 1986b). Sa durée, tout comme son amplitude, sont plus importantes : elle débute en moyenne 27 min avant la demande spontanée du repas et son amplitude est d'environ 10% (Campfield & Smith 1986b). La classification des HGPP a été depuis l'objet d'une normalisation. Une baisse de 5 % de la glycémie par rapport au niveau basal et une durée d'au-moins 5 min (avec des prélèvements au moins toutes les 5 minutes) sont nécessaires pour que l'on puisse conclure à une HGPP (Campfield & Smith 2003). Les sujets doivent par ailleurs être placés dans un environnement dépourvu de tout indice temporel, sonore ou sensoriel, afin d'éviter le plus possible une demande alimentaire due à des stimuli ou des conditionnements indépendants des signaux biologiques.

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

Concrètement, ce phénomène, schématisé dans la figure 3, se définit donc par une légère hypoglycémie observée dans les minutes qui précèdent le signal de faim, et la mise en route d'un comportement de recherche motivée de nourriture, selon que cette dernière est disponible ou non. La fluctuation peut-être d'une amplitude si faible et d'une durée si courte que des prélèvements sanguins trop espacés (20 min) ne permettent pas sa mise en évidence (Pollak *et al.* 1989). Ainsi, lorsque l'on examine un profil glycémique lors d'un IIP, il paraissait parfois difficile de distinguer cette HGPP des fluctuations plus importantes qui survenaient antérieurement.

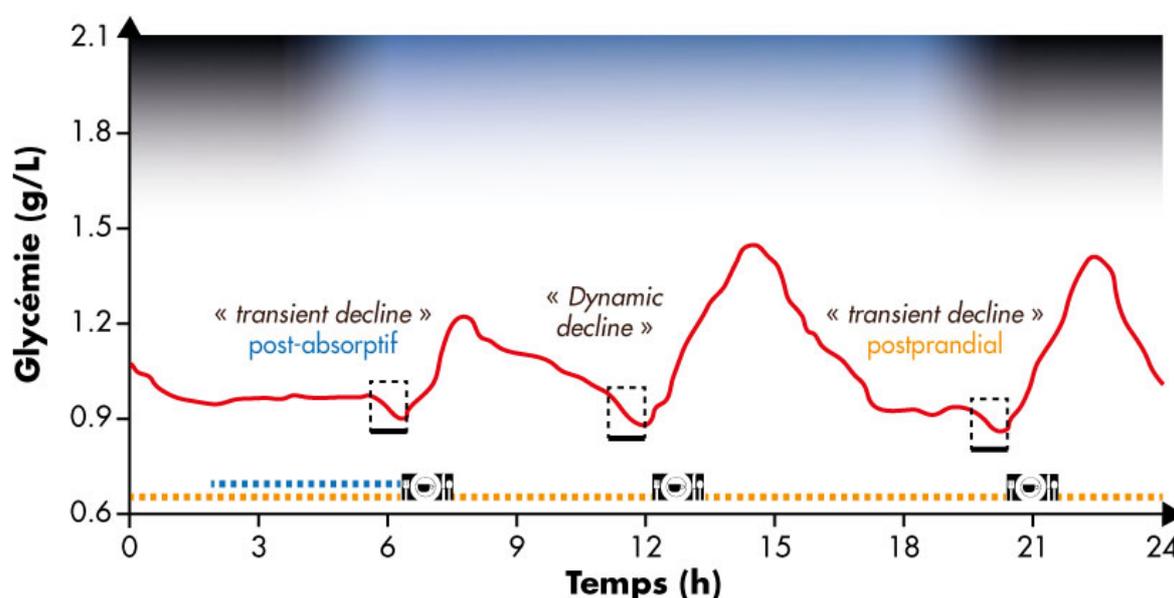


**Figure 3** - Représentation et description d'une hypoglycémie préprandiale chez l'homme

Devant les différences de contexte glycémique dans lesquelles ces HGPP surviennent, Melanson *et al.* (Melanson *et al.* 1999c) ont donc défini deux types d'HGPP. Lorsque l'HGPP intervient dans une situation de relative stabilité glycémique, elle est nommée *Transient glucose decline*, cette dernière pouvant être post-absorptive ou, moins fréquemment, postprandiale. L'état post-

absorptif est défini comme un état dans lequel les macronutriments du repas précédent, dans le cas présent les glucides, ont été absorbés. L'état postprandial est un état dans lequel le tube digestif contient encore des macronutriments à absorber. Lorsque l'HGPP est observée dans un état glycémique non stable, le plus souvent lors d'une diminution de la glycémie dont l'HGPP va accroître la pente, elle est alors nommée *Dynamic glucose decline*. A ce jour, aucune de ces deux entités n'a bénéficié de traduction française officielle. Dans la suite de cette thèse, nous n'aurons à différencier ces deux types d'HGPP que dans ce chapitre et dans la discussion de notre première étude, et nous utiliserons donc par convenance les expressions américaines pour les évoquer.

Pour illustrer ces deux entités, la figure 4 nous montre un petit déjeuner spontané déclenché à la suite d'un *transient decline* du glucose post-absorptif, puisque les glucides du dîner de la veille ont normalement été entièrement absorbés. Le dîner est lui aussi précédé par un *transient decline* dans un contexte vraisemblablement postprandial puisque la période interprandiale précédente a été trop courte pour que tous les glucides du déjeuner aient été absorbés. Enfin l'HGPP observée avant le déjeuner intervient dans un état instable, au cours (et probablement au terme) de la chute du glucose sanguin et représente donc un exemple de *dynamic decline*. Évidemment, la nature des HGPP va dépendre du rythme alimentaire de chacun.



**Figure 4** - Différents types d'hypoglycémies. Les lignes pointillées représentent les périodes **post-absorptives** et **postprandiales**. Les cadres en pointillés représentent les hypoglycémies.

Plusieurs études, conduites par la même équipe, ont utilisé un protocole identique pour étudier ces différentes HGPP (Melanson *et al.* 1999b; Melanson *et al.* 1999c; Westerterp-

Plantenga *et al.* 2002). Après une nuit de jeûne, les sujets devaient demander leur repas, mais à la place d'un repas, une boisson riche en glucides ou en lipides (Melanson *et al.* 1999c; Westerterp-Plantenga *et al.* 2002) ou édulcorée à l'aspartame (Westerterp-Plantenga *et al.* 2002) leur étaient servies. Après cette « précharge » (*preload*) les sujets devaient demander leurs repas durant une période allant de 6 à 8 h. La nature des boissons n'eut pas d'incidence sur l'occurrence des HGPP qui furent observées avant la plupart des repas. Par ailleurs, 89 et 80 % des HGPP respectivement de nature *transient* et *dynamic decline*, étaient suivies du déclenchement du repas. Chez des individus en surpoids ayant été mis durant 2 semaines sous régime hypoénergétique (2842 kJ.j<sup>-1</sup>) (Kovacs *et al.* 2002), *dynamic decline* et *transient decline* n'étaient retrouvés respectivement que dans 30% et 3% des cas. On notera qu'aucun *transient decline* post-absorptif n'était observé. Ainsi, l'association entre HGPP et déclenchement du repas n'était pas retrouvée chez des individus en surpoids et placés en BE négative. Les auteurs suggérèrent que la forte PHG à partir de composé non glucidique (néoglucogénèse) pouvait avoir inhibé ce phénomène. Une autre hypothèse serait que les seuils de détection de cette HGPP deviennent insuffisants lorsque la glycémie est trop basse. Nous verrons plus bas que l'exercice physique conduira à des observations qui renforcent cette hypothèse.

### II.1.5.1.4. L'HGPP comme critère de différenciation du repas et du « snack »

Les prises alimentaires interprandiales, généralement appelées « snacks », sont considérées comme ayant un rôle dans le développement du surpoids (Zizza *et al.* 2001). Or, de manière apparemment paradoxale, il a été rapporté que plus le nombre de repas quotidien était élevé, plus le risque de prise de poids était faible (Fabry *et al.* 1964; Fabry *et al.* 1966). Cela pose le problème de la définition du repas et de l'inclusion des snacks dans ce terme générique (Chapelot 2011). Pour tenter de voir si l'HGPP pouvait contribuer à différencier ces deux types de prises, une équipe française (Chapelot *et al.* 2004) a équipé des sujets d'un système de prélèvement continu (avec valeurs moyennées sur 5 min) afin de pouvoir suivre non seulement la glycémie mais aussi tous les substrats et hormones impliquées dans le comportement alimentaire. Ils ont demandé à 8 sujets consommant habituellement 4 repas par jour (G1), le 4ème repas étant pris entre le déjeuner et le dîner (le goûter) de demander leur goûter quand ils le désiraient. Cette prise était alors considérée comme un repas. Par ailleurs, 3h30 après le déjeuner, ils ont proposé des biscuits et des fruits à 8 sujets consommant habituellement 3 repas par jour (G2), mais jamais rien entre déjeuner et dîner. Cette prise était, elle, considérée comme un snack. Enfin, ils ont laissé les 8 autres sujets (G3), eux aussi habitués à consommer 3 repas par jour sans goûter, sans possibilité de manger entre déjeuner et dîner.

Les 3 groupes étaient ensuite libres de demander leur dîner quand ils le souhaitaient. Il est apparu que les sujets du G1 demandaient leur goûter à la suite d'une HGPP et avec des scores de faim élevés tandis que les « snackers » mangeaient toute une partie du snack proposé sans HGPP préalable, et avec des scores de faim beaucoup plus faibles. À noter que le dîner des sujets du G1 était demandé plus tard et était moins énergétique que celui du G3, alors que les sujets du G2 demandèrent leur dîner à la même heure et consommèrent la même quantité que les sujets du G3, comme si ce snack n'avait pas été pris en compte par l'organisme, tout au moins dans sa réponse au repas suivant. Ainsi, la présence d'une HGPP permettait de différencier un « snack », qui semble ne pas répondre pas à un besoin de l'organisme émis via un signal biologique et sensoriel (sensation de faim), et qui augmente significativement la totalité de la PE quotidienne, et un repas (ici le goûter). On notera que contrairement à ce qui était attendu suite aux observations chez l'animal (Campfield & Smith 1986a), les goûters étaient aussi précédés par une diminution de l'insuline. Il n'était pas possible de dire si celle-ci correspondait à la fin de la chute post-prandiale ou à une réelle hypoinsulinémie préprandiale, mais en tout état de cause, elle semblait réfuter l'hypothèse d'un pic insulinaire pré-HGPP pouvant en être à l'origine, tout au moins chez l'Homme.

Dans les autres études de la même équipe française, avec repas spontané et suivi en continu de la glycémie (Chapelot *et al.* 2000b; Chapelot *et al.* 2006; Gatta *et al.* 2009), cette HGPP fut bien retrouvée.

Chez l'Homme, les démonstrations de la nature causale de cette HGPP sur le déclenchement du repas manquent. Seule une étude, citée mais non publiée, montrait que l'injection d'insuline créait une HGPP et augmentait les sensations de faim (Campfield & Smith 2003) mais cet effet bien connu de l'insuline chez l'animal comme chez l'Homme ne peut suffire à démontrer que l'HGPP en situation naturelle est bien suffisante pour déclencher le repas.

### II.1.5.2 Implication du glucose dans la commande centrale du comportement alimentaire

La sécrétion d'hormones induite par le passage des nutriments dans le tube digestif, permet d'informer le SNC de l'arrivée prochaine de nutriments disponibles puis de modifier le comportement alimentaire. Cependant, les macronutriments peuvent aussi agir directement sur le cerveau. C'est en particulier le cas du glucose (Thorens 2011). Avant de rejoindre les structures cérébrales, le glucose est détecté dans la cavité buccale (Kitamura *et al.* 2010), l'intestin grêle (Ashley Blackshaw & Young 2011), la veine porte ou le foie (Lenard & Berthoud 2008) stimulant les afférences vagales qui convergent vers le tronc cérébral. Récemment, il a même été montré que des cel-

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

lules intestinales telles que les entérochromaffines (sécrétant notamment la sérotonine), les cellules de type L (principales cellules de la chémodétection et sécrétant le GLP-1), les cellules de type K (sécrétant le GIP) ou les cellules de type I (sécrétant la CCK) sont équipées d'une cascade de signalisation qui leur permettent de transmettre au SNC par voie vagale la présence de molécules sucrées dans la lumière intestinale. Les effets sont à ce jour mal connus mais pourraient contribuer à réduire la prise alimentaire, en partie *via* un ralentissement de la vidange gastrique (Young 2011).

Une fois dans le sang, le glucose stimule la sécrétion d'insuline en agissant directement sur les cellules  $\beta$  : l'entrée cellulaire du glucose grâce aux transporteurs GLUT (Glucose transporter) 2 puis son oxydation augmente le rapport ATP/ADP (adénosine di-phosphate), ce qui induit la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants, une dépolarisation membranaire ouvrant les canaux calciques, l'entrée du calcium dans le cytoplasme de la cellule et la migration des vésicules contenant l'insuline jusqu'à la membrane où l'exocytose la libère dans la circulation. L'insuline est, comme nous l'avons vu, une hormone dont l'action centrale est anorexigène. Toutefois, son puissant effet hypoglycémiant va déterminer son rôle périphérique.

Après avoir franchi la barrière hémato-encéphalique, le glucose module l'action des hormones telles que l'insuline, la leptine et la ghréline pour activer et/ou inhiber les populations distinctes de neurones contrôlant la prise alimentaire et le DE. En induisant une glucoprivation via l'injection de 2-deoxy-D-glucose (2-DG), un analogue du glucose capable d'inhiber le métabolisme du glucose, il a été possible d'identifier des aires du tronc cérébral comme le NTS et le noyau moteur dorso-vagal comme les principaux sites de la détection de la glucoprivation. Des injections de 2-DG et d'un analogue dans ces aires stimulent la prise alimentaire (Berthoud & Mogenson 1977; Ritter *et al.* 2000) alors que des injections pratiquées directement dans le VMH ou le LH n'induisent pas de modifications. La destruction des projections neuronales du tronc cérébral vers l'hypothalamus par immunotoxines, supprime l'effet de l'administration de 2-DG périphérique sur la prise alimentaire (Ritter *et al.* 2001) indiquant que le tronc cérébral reçoit les informations puis les transmet ensuite à l'hypothalamus. Deux types de neurones existent. Les uns (dit *glucose-excited* ou GE) augmentent leur activité quand la concentration de glucose extracellulaire augmente, les autres (dits *glucose-inhibited* ou GI) au contraire lorsqu'elle diminue (Penicaud *et al.* 2006). Ces neurones sont largement présents dans le SNC mais se trouvent principalement dans les aires hypothalamiques. Les neurones stimulés par le glucose sont plus abondants dans le VMN, l'ARC et le PVN, tandis que les neurones inhibés par le glucose sont surtout présents dans le LH et le PVN (Silver & Erecinska 1998). Ces neurones sont aussi présents dans le tronc cérébral (Marty *et al.*

2007) et des modifications de concentrations de glucose peuvent donc être détectées puis modulées par la sécrétion de neuromédiateurs appropriées aux réponses comportementales homéostasiques : sécrétion de neuromédiateurs anorexigènes pour les GE du VMH, et inhibition de la sécrétion des neuromédiateurs orexigènes pour les GI du LH. Les transporteurs supposés impliqués ont tout d'abord été les GLUT3 (Penicaud *et al.* 2006) puis les GLUT4, mais probablement pas les GLUT2 (Kang *et al.* 2004). Le mécanisme d'action fut considéré passer une séquence telle celle décrite plus haut dans la cellule  $\beta$  : augmentation du ratio ATP/ADP, fermeture du canal  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , dépolarisation membranaire, ouverture des canaux calciques, exocytose (Mountjoy *et al.* 2007). Cependant, les GLUT2 sont très nombreux dans les aires hypothalamiques (Arluison *et al.* 2004). L'expression des neuropeptides orexigènes (NPY, AgRP) ou anorexigènes (POMC, CART) est altérée en l'absence d'expression de GLUT 2 dans l'ARC (Bady *et al.* 2006), ce qui fait reconsidérer le rôle potentiel des GLUT2, transporteurs on le rappelle impliqués dans la réponse insulinique au glucose dans la cellule  $\beta$  pancréatique. Le fait qu'un blocage sélectif des GLUT2, autorisant le transport de glucose mais plus la détection du glucose extracellulaire augmente la taille des repas (mais pas leur fréquence) (Stolarczyk *et al.* 2010) suggère donc 1) que les GLUT2 sont impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire, 2) que le mécanisme n'est pas exclusivement lié à la métabolisation du glucose après phosphorylation par la glucokinase comme supposée.

### II.1.5.3. Mesure du glucose interstitiel en continu

#### II.1.5.3.1. Système de mesure du glucose interstitiel en continu

Peu d'études portent sur l'étude de l'HGPP. Les difficultés liées aux très nombreux prélèvements en sont une des explications. Un système permettant à la fois un prélèvement sanguin en continu durant de nombreuses heures et les conditions d'une demande spontanée de repas qui ne soit pas influencée par cet environnement technique, est délicat à mettre en place. En effet, son caractère transitoire ne permet pas de trop espacer les mesures. Chez l'Homme, l'HGPP a été retrouvée avec une fréquence d'un échantillon toutes les 5 minutes (Campfield & Smith 1990; Chapelot *et al.* 2000b) et toutes les 10 min (Chapelot *et al.* 2004), mais en revanche pas avec un prélèvement toutes les 20 min (Pollak *et al.* 1989), ce qui était prévisible étant donnée sa durée. Il n'est pas possible d'anticiper la durée nécessaire des prélèvements puisque, par nature, une demande de repas spontanée ne peut être fixée. Aussi, faut-il attendre cette demande, qui peut prendre parfois près de 8 h, et que cette durée soit compatible avec le volume de sang qu'il est possible de prendre sans risque pour le sujet. Quant aux conditions propices à la demande du repas, elle suppose que les

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

sujets ne soient pas trop perturbés par la vue du sang. On ajoutera que ces obligations ne sont guère compatibles avec la pratique d'une activité physique quelle qu'elle soit, et donc avec l'exploration de l'HGPP en post-exercice. Cependant, une nouvelle technologie parut permettre de contourner toutes ces difficultés et d'enregistrer plus facilement les HGPP. En effet, depuis le début des années 2000, des systèmes de moniteurs de glucose en continu (CGMS pour *continuous glucose monitoring system*) ont été développés, validés puis commercialisés (Mastrototaro 1999), pour une utilisation initialement destinée aux diabétiques (Reach 2008). Ces appareils ne détectent pas le glucose sanguin mais le glucose interstitiel. Nous étudierons par la suite les relations entre ces 2 sites de mesure. Ces CGMS permettaient tout d'abord d'enregistrer rétrospectivement des valeurs de glucose pendant 3 jours et de détecter les périodes pendant lesquelles le glucose était anormal. Depuis, tous les dispositifs proposent des mesures en temps réel afin d'ajuster immédiatement son comportement en cas d'événement particulier (Diabetes Research in Children Network 2004). Fort de sa praticité, l'usage du CGMS a depuis été appliqué à des patients non-diabétiques (Rosa *et al.* 2010; Bialasiewicz *et al.* 2011) et à des sujets sains (Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group *et al.* 2010; Vrolix & Mensink 2010), notamment pour remplacer les prélèvements sanguins itératifs.

### II.1.5.3.2. Fonctionnement et limites des moniteurs de glucose

#### Fonctionnement

Les CGMS disposent tous d'un capteur aux dimensions réduites (1mm de large sur 5 mm de long pour le Freestyle Navigator, un des moniteurs de glucose actuellement le plus utilisé), implanté en sous-cutané strict (en évitant tissus musculaire et adipeux), dans le tissu interstitiel, généralement dans l'abdomen ou sur la face postérieure du bras. La majorité des moniteurs utilisent une enzyme qui oxyde le glucose, la glucose oxydase, immobilisée sur le capteur. Cela entraîne la formation d'acide gluconique et de peroxyde d'hydrogène, ce dernier étant ensuite décomposé en flux d'électrons générant un courant électrique. L'intensité de ce courant est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans le tissu interstitiel. Les mesures sont effectuées toutes les 5 à 10 min selon les appareils. Certains appareils mesurent les concentrations de glucose toutes les minutes mais n'enregistrent qu'une partie de ces valeurs. Afin de calibrer les valeurs de glucose interstitiel mesurées par l'appareil, plusieurs mesures de glycémies sont nécessaires. Ces moniteurs affichent donc des valeurs de glucose interstitiel réajustées sur les valeurs de glucose sanguin prélevés sur capillaire digital. Affirmer comme certains (Chlup *et al.* 2010; Rosa *et al.* 2010; Vrolix & Men-

sink 2010) que les CGMS peuvent remplacer la glycémie est toutefois erroné, à la fois du point de vue physiologique et technologique, et nous allons en évoquer les raisons.

### *Précision des moniteurs de glucose*

Une façon d'estimer la précision d'un système de mesure, est de déterminer les pourcentages de différence moyens et médians entre glucose interstitiel et glucose sanguin (différences absolues relatives). Ceux-ci se situaient entre 12,8 et 19,9 % pour les différences moyennes et entre 9,3 et 16,7 % pour les différences médianes (Weinstein *et al.* 2007; Bailey *et al.* 2009; Mazze *et al.* 2009; Keenan *et al.* 2010). Une autre possibilité est d'établir le coefficient de corrélation entre ces 2 mesures. Celui-ci est généralement élevé donc significatif et compris entre 0,73 et 0,84 (Clarke *et al.* 2005; Baek *et al.* 2010). Mais le test de référence est l'analyse de la grille d'erreur de Clarke (Clarke *et al.* 1987). Cinq régions (de A à E) ont été identifiées sur une figure classique de corrélation, les régions A et B définissant des valeurs cliniquement précises tandis que les régions C, D et E définissant des valeurs cliniquement fausses. Ainsi, plus le nombre de valeurs se situant dans les régions A et B est élevé, plus le système de mesure est précis. Cette grille a depuis été adaptée aux moniteurs de glucose, par la même équipe que celle ayant développé la grille de Clarke (Kovatchev *et al.* 2004). Les résultats varient d'un appareil à l'autre, mais entre 90 et 98 % des valeurs sont comprises dans les régions A et B au cours des enregistrements obtenus sur plusieurs jours (Kovatchev *et al.* 2008; Mazze *et al.* 2009). Ces valeurs sont plus basses (entre 61 et 97 %) lorsque sont isolées les périodes d'hypoglycémies (Clarke *et al.* 2005; Kovatchev *et al.* 2008)

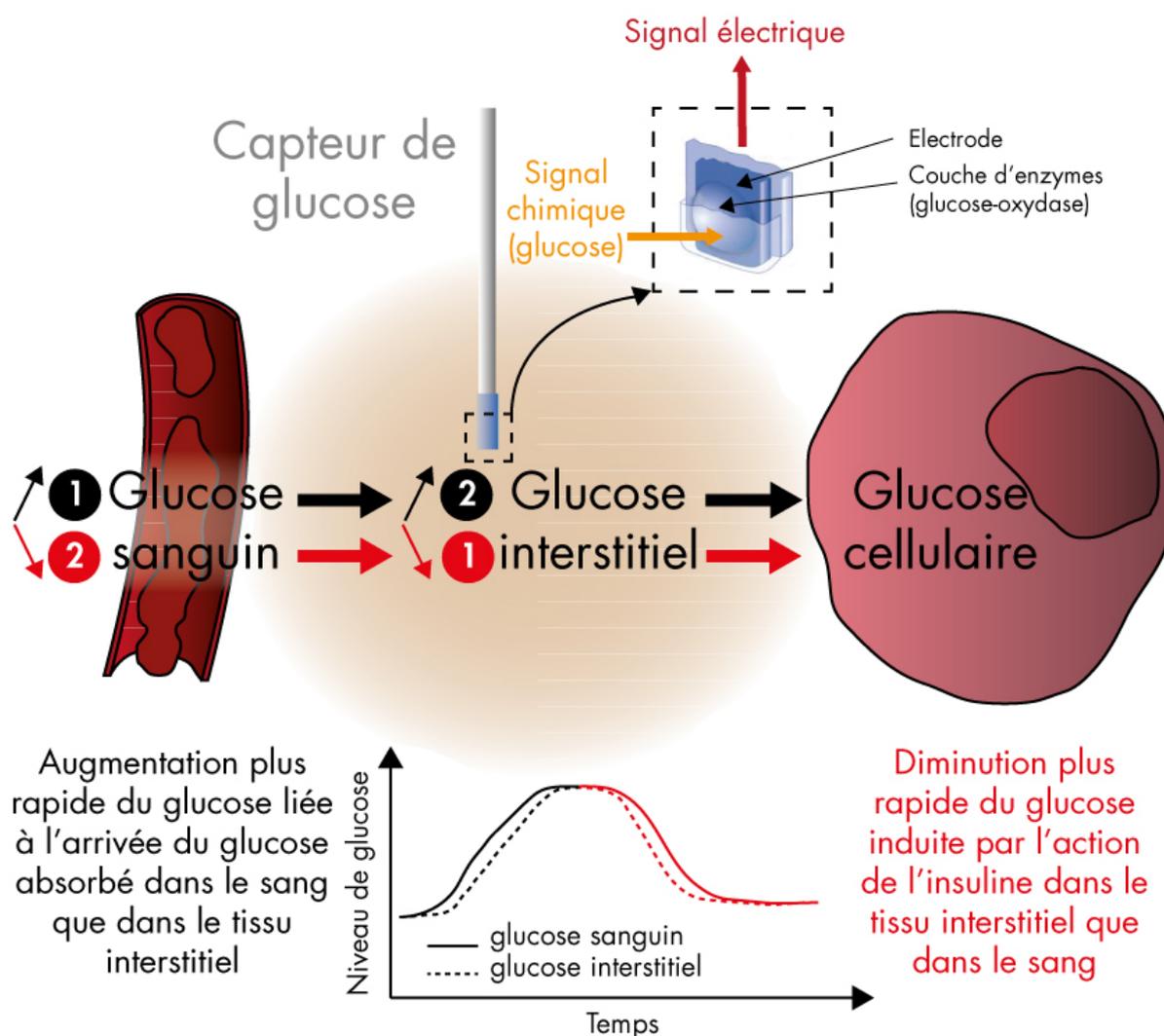
La précision des CGMS est donc satisfaisante bien qu'imparfaite, suggérant qu'ils pourraient bien être utilisés pour remplacer ou tout au moins compléter des mesures de glucose sanguin. Cependant, nous allons voir qu'il existe des limitations à cette interchangeabilité, notamment liées aux délais physiologiques et technologiques entre ces 2 mesures.

### *Délais physiologiques*

La figure 5 montre le sens de diffusion du glucose, du sang vers la cellule via le tissu interstitiel. Hormis les périodes de stabilité, pendant lesquelles le glucose mesuré est quasiment identique entre compartiments sanguin et interstitiel (Clarke *et al.* 2005), le glucose fluctue en fonction des prises alimentaires et de l'état hormonal associé. L'augmentation postprandiale des concentrations de glucose n'est ainsi pas détectée simultanément aux niveaux interstitiel et sanguin. Un délai est nécessaire pour que le glucose diffuse des compartiments sanguin à interstitiel. Le glucose interstitiel mesuré par CGMS est donc le reflet d'une glycémie antérieure et non immédiate. Plusieurs

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

équipes ont tenté de déterminer la durée de ce délai, mais aucune valeur fixe n'a pu être déterminée, qui aurait permis d'ajuster le glucose interstitiel au sanguin et d'envisager une complète interchangeabilité entre les 2 lieux de mesure. La raison de ces échec est que ce délai présente une grande variabilité, qui plus est imprévisible, entre sang et GCMS d'une part, et même entre CGMS d'autre part (Boyne *et al.* 2003). Cependant, ce délai est généralement situé entre 10 et 15 min (Boyne *et al.* 2003; Reach & Choleau 2008; Bailey *et al.* 2009; Kovatchev *et al.* 2009; Garg *et al.* 2010). Il diffère selon que le glucose est en phase ascendante ou descendante, celui-ci étant plus important lors d'une baisse que d'une augmentation (Kovatchev *et al.* 2009).



**Figure 5** – Fonctionnement des moniteurs de glucose et explication des délais observés entre glucose interstitiel et glucose sanguin selon le phénomène du « push-pull ». Adapté de Reach et Choleau (2008). Le capteur présenté est celui du Freestyle Navigator.

Lorsque le glucose est soumis à l'action d'une forte sécrétion d'insuline (comme dans la partie descendante de la courbe postprandiale), le *primum movens* va concerner le glucose se situant le plus près de la cellule (dans le tissu interstitiel) dont l'entrée dans la cellule provoque un gradient de concentration négatif qui induit la diffusion du glucose du compartiment sanguin vers le tissu interstitiel, ce qui se traduit par une diminution de la glycémie (Reach & Choleau 2008). Ce phénomène, appelé « *push-pull* » (pousser-tirer) (Monsod *et al.* 2002) a cependant été démenti (Steil *et al.* 2005; Wentholt *et al.* 2007). Une étude dans laquelle ces deux sites de mesures ont été comparés pendant 8 heures a, par exemple, montré que les valeurs du glucose sanguin précédaient celles du glucose interstitiel dans 88% des cas lors de la montée, 71% lors du pic, 75% lors de la descente et 81% lors du nadir (Boyne *et al.* 2003), démontrant plutôt que le glucose sanguin précède en pratique presque toujours le glucose interstitiel. Ces valeurs démontrent cependant que, de manière inexplicable, le glucose interstitiel devance le glucose sanguin dans respectivement 12, 29, 25 et 19 % des cas.

### Délais technologiques

Le problème le plus délicat concernant l'éventuelle utilisation du CGMS en substitution du prélèvement sanguin, vient du fait que les délais observés entre valeurs sanguines et interstitielles ne semblent pas seulement de nature physiologique, mais aussi technologique. Une étude a en effet rapporté une différence d'environ 6 min entre 2 capteurs identiques installés en parallèle, suggérant que la variation du capteur *per se* participe à une partie du délai observés entre mesures du glucose sanguin et interstitiel (Boyne *et al.* 2003). Le signal recueilli par les capteurs présente du bruit nécessitant un filtre. Ce processus retarde légèrement l'affichage des valeurs de glucose mesurées. Estimée entre 3 et 7 min par les constructeurs (Keenan *et al.* 2009), ce délai a très rarement été mesuré mais le plus souvent seulement supposé (Aussedat *et al.* 2000; Choleau *et al.* 2002). Ce délai n'a été mesuré que dans une seule étude (Davey *et al.* 2010). Le délai intrinsèque de quatre dispositifs du même CGMS (Guardian Real time CGM system) a été évalué *in vitro* dans des solutions dont les concentrations variaient selon différentes cinétiques et amplitudes simulant les diminutions et les augmentations *in vivo*. Ce délai était compris entre 5 et 50 minutes, supérieur lors des diminutions que des augmentations et lors des cinétique lentes que rapides. Ces valeurs sont paradoxalement supérieures à celles constatées *in vivo*, qui prennent en compte l'addition des 2 délais. En conclusion, il ne reste plus guère de place pour une contribution du délai physiologique dans le délai final observé. Mais il faut toutefois relativiser ces résultats, car le délai maximal de 50 min était mesuré pour une baisse de 75 % de la valeur de base à raison de 30 mg.dL<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> soit une baisse régulière

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

de 140 à 60 mg.dl<sup>-1</sup> pendant 4 h, alors que le pic postprandial de glucose est généralement atteint 45 min après la prise du repas et correspond à une augmentation de 50 % (Chapelot *et al.* 2007), valeurs pour lesquelles le délai *in vitro* n'était que de 8 min.

Ainsi, ces délais, bien que difficiles à prendre en compte, ne doivent pas faire réfuter l'intérêt des CGMS, intérêt largement reconnu par ailleurs (Mastrototaro *et al.* 2008; Valgimigli *et al.* 2010; Brunner *et al.* 2011). Il est juste essentiel que la précision des mesures lors de périodes d'intérêt particulier (HGPP ou glucose postprandial) soit acceptable pour que leur utilisation puisse se justifier étant donné leur caractère très peu invasif.

### II.1.5.3.3. Hypoglycémies préprandiales et CGMS

Avant l'étude que nous avons menée (Chapitre VIII.2 et 3), la recherche d'HGPP à l'aide d'un CGMS n'avait été tentée qu'à une seule reprise (Pittas *et al.* 2005). Ceci peut s'expliquer en grande partie par le peu d'intérêt de la communauté scientifique pour l'HGPP depuis 2004. Pour autant, cette étude a montré qu'il était possible d'enregistrer ce phénomène au cours de la vie quotidienne, à l'aide d'un CGMS (ici le système mis au point et commercialisé par Medtronic) enregistrant le glucose interstitiel toutes les 5 minutes. Les HGPP étaient observées entre 40 et 5 minutes avant la demande du repas. En prenant en compte un délai moyen de 10 minutes, les HGPP remplissent les critères établis et expliqués précédemment. Il semble donc possible d'utiliser avec confiance ce type d'appareil pour rechercher des HGPP, ainsi que pour suivre l'évolution du glucose en postprandial, comme cela a déjà été le cas notamment pour calculer des index glycémiques (IG) (Chlup *et al.* 2010; Vrolix & Mensink 2010).

### II.1.5.3.4. Exercice et CGMS

Les CGMS sont principalement utilisés pour des activités sédentaires ou d'intensité légère (marche). Leur utilisation lors d'exercices physiques est importante dans le cadre de la thématique développée dans cette thèse. La fiabilité pendant et après l'exercice est donc primordiale pour justifier de son utilisation dans ce cadre précis.

L'utilisation de CGMS chez des DT2 pratiquant régulièrement une activité physique a révélé sa faisabilité et son acceptabilité (Allen *et al.* 2009), les valeurs mesurées étant cohérentes tout au long de l'enregistrement. De plus, le CGMS est capable de détecter des hypoglycémies tardives induites par un exercice vigoureux chez des diabétiques de type 1, la corrélation étant forte entre les valeurs enregistrées et celles du glucose sanguin prises par les sujets avec un lecteur de glucose clas-

sique (Iscoe *et al.* 2006). Fayolle *et al.* (Fayolle *et al.* 2006) ont comparé glucose interstitiel et veineux lors de 2 exercices d'intensités moyenne et élevée et pendant l'heure de récupération. Dans les 2 cas, l'interchangeabilité entre les 2 mesures de glucose était presque parfaite (99,3 %) et les valeurs présentaient une différence jugée cliniquement très acceptable selon la grille d'erreur de Clarke. Dans une autre étude, le délai entre le glucose sanguin et interstitiel était retrouvé pendant la période de récupération (Riddell & Perkins 2009), le glucose sanguin précédant le glucose interstitiel. L'hypoglycémie induite par l'exercice était donc détectée plus tard.

Ainsi, au même titre qu'une utilisation au repos, ces quelques études montrent toutes que les CGMS peuvent, de manière très acceptable, mesurer le glucose pendant un exercice, quelle que soit son intensité.

### **II.2. Effets de l'exercice physique sur le comportement alimentaire**

L'exercice, défini par « une séance d'activité physique planifiée, structurée et répétitive » (Pate 1995) (on pourrait rajouter « impliquant une mobilisation musculaire augmentant la DE »), est maintenant communément recommandé à la population générale pour prévenir la prise pondérale (Saris *et al.* 2003) et, pour les individus en surpoids ou obèses, pour maigrir (Okay *et al.* 2009). Son impact dépend fortement de son efficacité à créer une BE négative. Il est nécessaire que la DE induite par l'exercice ne soit pas compensée par une augmentation de la PE après l'exercice, que ce soit au décours de la séance ou dans les heures et jours qui suivent. Aussi, l'étude de l'effet de l'exercice sur le comportement alimentaire est nécessaire.

Les nombreux mécanismes déterminant le comportement alimentaire détaillés précédemment, et dont la fonction est principalement homéostatique, suggéreraient qu'une augmentation ou une baisse des dépenses doit être compensée par une augmentation des apports. Il a toutefois été montré que cette homéostasie pouvait être mise en échec dans un cadre de vie sédentaire (Zheng *et al.* 2009). L'exercice physique peut-il aussi constituer une situation particulière dans laquelle l'équilibre énergétique ne serait pas respecté ? Cette question peut être abordée de deux manières : comportementale et/ou biologique. La première consiste à mesurer les modifications du comportement alimentaire, la seconde à mesurer celles des déterminants biologiques impliqués dans ce comportement alimentaire. L'idéal est un couplage des deux approches afin de constater ou non une cohérence entre les modifications biologiques et le comportement en résultant.

Il est nécessaire auparavant de préciser les termes en rapport avec l'exercice physique qui seront utilisés dans cette thèse. Les types d'exercice sont multiples mais ceux utilisés dans les études

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

scientifiques peuvent être classés en 2 catégories : les exercices d'endurance et ceux en résistance. Les exercices en endurance impliquent tacitement qu'il s'agit d'efforts aérobie induisant donc une fourniture d'énergie requérant de l'O<sub>2</sub>. Ces exercices sont généralement longs (entre 20 min et plusieurs heures) et sous-maximaux (entre 50 et 80 % de la consommation maximale d'oxygène ou VO<sub>2max</sub>, marqueur de la puissance aérobie). L'utilisation du terme « endurance » n'est ici pas adéquate. En effet l'endurance désigne la capacité à maintenir un certain niveau d'intensité. On pourra alors parler d'endurance de force par exemple et évaluer la capacité à soulever plusieurs fois 150 kg en squat (flexion/extension de la cuisse sur la jambe avec une barre lestée sur les épaules). On précisera donc dans cette thèse que ces exercices d'endurance sont aérobie. On peut également différencier dans cette catégorie les exercices d'endurance continus et intermittents. Les exercices continus sont des séances pendant laquelle les sujets doivent maintenir une intensité pendant une durée donnée. Les exercices intermittents impliquent que l'effort est plus intense mais plus court et répété car entrecoupé de périodes de récupération passive ou active (effort maintenu avec une intensité plus basse). Il n'est pas nécessaire de rentrer dans les détails dans cette thèse mais les différences de durées de série (entre 10 s et plusieurs minutes), d'intensités utilisées (entre 80 et 120 % de VO<sub>2max</sub>) ainsi que celles de la durée des périodes de récupération (plus courte, plus longue ou de même durée que les périodes intenses) permettent de proposer des séances très variées. Enfin, il existe les séances de résistance, très communément appelées séance de musculation dans lesquelles les filières anaérobies lactiques (dégradation du glucose en pyruvate puis transformation en lactate) et alactiques (hydrolyse de la créatine-phosphate) sont très majoritairement sollicitées. La résistance se définit par la capacité à s'opposer à une force générée par une résistance imposée par le poids des différents appareils de musculation ou par son propre poids. Dans cette thèse les séances impliquant des appareils de musculation seront donc désignées par le terme résistance.

### II.2.1. Effet de l'exercice sur les HGPP

Les relations entre exercice physique et comportement alimentaire étant l'un des thèmes majeurs de cette thèse, nous consacrons donc très logiquement ce premier chapitre aux relations entre exercice et HGPP, cette dernière étant, nous l'avons vu, l'un des mécanismes supposés du déclenchement du repas, première phase de la séquence prandiale. Cependant, il n'y a à ce jour qu'une seule étude (Melanson *et al.* 1999a) dans laquelle l'effet de l'exercice sur l'HGPP ait été exploré. Cette relation l'a été de manière indirecte puisque l'exercice n'avait pour objectif que de dépleter les réserves en glycogène, ceci afin de vérifier si l'absence de PHG modifiait les relations entre HGPP et demande du repas. L'exercice, réalisé sur ergocycle le soir précédant la journée expéri-

mentale, consistait en une alternance de séries de 2 min à 90 % et à 50 % de leur puissance à  $VO_{2max}$  (puissance développée lorsque la  $VO_{2max}$  est atteinte). Lorsque les sujets ne pouvaient plus soutenir un effort de 90%, la puissance était abaissée à 80 puis à 70 %. Enfin l'exercice cessait s'ils ne pouvaient plus soutenir cette dernière intensité du fait d'une supposée déplétion glycogénique complète (mais non objectivée sur biopsie musculaire). Le jour-test qui suivait cette séance, seuls 2 des 10 sujets consommèrent leur petit déjeuner après une HGPP, mais la majorité des repas suivants (13 sur 15) étaient de nouveau bien précédés d'une HGPP. Le couplage HGPP et demande du repas revint donc après réalimentation. Ainsi, il semblerait que la déplétion des réserves hépatiques en glycogène supprimerait les HGPP et que leur réplétion les restaurerait. Il restait à savoir si l'effet de l'exercice sur les HGPP était observable quelque soit le type d'exercice, ou s'il était nécessaire de dépler presque entièrement les réserves de glycogène pour l'observer. L'explication de cet effet n'était toutefois pas claire. L'HGPP pouvait traduire une insuffisance d'approvisionnement sanguin en glucose qui, après une nuit de jeûne, ne peut provenir que du foie. Cependant, le fait que ce foie soit incapable de produire du glucose ne pouvait expliquer la disparition de l'HGPP mais serait plutôt un facteur favorable à son accroissement. La PHG pouvait aussi provenir de la néoglucogénèse, dont le flux, non mesuré, pourrait avoir été amplifié par cette déplétion préalable. Mais ceci ne pourrait pas non plus expliquer la disparition de l'HGPP. Une hypothèse alternative, évoquée précédemment pour expliquer l'absence d'HGPP chez les sujets en surpoids en BE négative (Kovacs *et al.* 2002), serait ici aussi que la glycémie étaient à des niveaux si bas que ces HGPP ne peuvent être détectées ou ne remplissent pas les conditions de définition établies préalablement. La lecture des tracés publiés plaide une fois de plus pour cette dernière hypothèse.

### II.2.2. Effets de l'exercice physique sur la satiété

La satiété, qui rappelons-le, désigne la période d'absence de préoccupation, de recherche et bien sûr de prise alimentaire, peut être quantifiée de manière multidimensionnelle, chaque dimension illustrant un aspect de la satiété et toutes ne pouvant être interchangeables. Il convient donc de toutes les étudier pour obtenir un portrait exhaustif. Trois dimensions ont été identifiées :

1. l'intensité de la satiété : différentes sensations, dont les plus fréquentes sont la faim, la plénitude gastrique et le désir de manger jusqu'au repas-test,
2. la durée de la satiété : elle est généralement calculée jusqu'au repas-test,
3. la quantité consommée lors du repas-test.

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

Dans le cas de l'effet aigu de l'exercice sur la satiété, on pourra alors mesurer successivement:

1. l'intensité de la motivation ingestive de la séance d'exercice jusqu'au repas suivant,
2. la durée entre la fin de la séance d'exercice et la demande spontanée du repas,
3. la quantité d'énergie contenue dans le et les repas suivant l'exercice.

Il s'agira ensuite de comparer ces valeurs à la situation contrôle (ces études devant être absolument pratiquées avec les sujets pris pour leurs propres témoins du fait de la grande variabilité interindividuelle de ces variables comportementales), qui est généralement une situation de repos. Il convient ainsi de se placer de préférence dans un environnement écologique permettant aux phénomènes physiologiques de s'exprimer avec le moins de perturbations possibles. Dans la plupart des protocoles, les 3 dimensions ne sont pas mesurées simultanément et le plus souvent la durée de la satiété n'est pas évaluée. L'heure du repas-test est donc fixée, restreignant la mesure de la satiété à l'intensité de la satiété jusqu'au repas-test, et à la PE lors de ce dernier. Cette méthode présente un inconvénient majeur : peut-on considérer comme physiologique la quantité consommée à un repas débuté avant ou après l'apparition du signal de faim ? Le fait de commencer son repas à des moments différents peut aussi influencer la PE, mais ces deux variables procurent alors une information plus proche sur l'état de satiété réel du sujet.

Les 3 dimensions de la satiété ont tout de même parfois été évaluées dans la même étude, par exemple dans l'évaluation des modifications pharmacologiques du métabolisme des AG sur le comportement alimentaire (Gatta *et al.* 2009) ou de la comparaison des pouvoirs satiétogènes d'un laitage et d'une barre chocolatée (Chapelot & Payen 2010). Ci-dessous, nous évoquerons les résultats publiés suite à une séance d'exercice pour chacune de ces dimensions prises séparément.

### II.2.2.1. Effets de l'exercice physique sur l'intensité de la satiété

#### II.2.2.1.1. Modalités d'évaluation de l'intensité de la satiété

L'intensité de la satiété permet d'évaluer la motivation ingestive, c'est-à-dire la « force qui pousse l'individu à manger ». Certains auteurs utilisent parfois le terme d'appétit, mais ce mot est trop largement utilisé dans le langage commun pour ne pas nuire à sa sémantique lors de son usage scientifique. Cette intensité est souvent mesurée à l'aide d'une auto-évaluation, donc de manière explicite. Plusieurs sensations sont évaluées comme la faim, la plénitude gastrique, le désir de manger (sous-entendu « le désir de manger quelque chose sans pour autant ressentir une sensation de faim »). Ces trois sensations sont celles qui sont les plus fréquemment explorées à ce jour dans les

études publiées. Certains auteurs évaluent parfois directement la sensation de satiété, la consommation prospective (quantité que le sujet pense être capable de manger) ou l'envie de certaines caractéristiques sensorielles particulières telles que le sucré ou le salé.

L'évaluation de cette intensité est en général réalisée au moyen d'échelles visuelles analogiques (EVA ou VAS pour visual analogue scales). Le sujet doit répondre à des questions appropriées aux sensations évaluées (« avez-vous faim ? », « votre estomac est-il plein ? », « avez-vous envie de manger quelque chose ? »), en traçant un trait vertical sur une ligne horizontale de 100 mm (parfois de 150), avec inscrites à l'extrémité gauche l'expression « pas du tout » et à l'extrémité droite « énormément ». Il suffit ensuite de mesurer la distance entre l'extrémité gauche et le trait vertical pour obtenir une valeur quantitative en mm. Ces EVA sont largement utilisées dans les études sur le comportement alimentaire et des recommandations précises ont été publiées concernant leur usage et leur analyse statistique (de Graaf 1993; Blundell *et al.* 2010). Flint *et al.* (Flint *et al.* 2000) ont montré que ces échelles ont une bonne reproductibilité et que la standardisation du régime les jours précédant la mesure ne l'améliore pas. Ces auteurs ont établi à 18 le nombre de sujets nécessaire pour détecter une différence de 5 mm à jeun ou de 10 mm, 270 min après le repas, en utilisant une étude appariée et une puissance de 0,8. La relation entre ces échelles et la quantité consommée est débattue. Elle a été contestée par certains auteurs (Mattes 1990) quand d'autres leur ont trouvé un pouvoir prédictif non négligeable même si modeste (Stubbs *et al.* 2000; Drapeau *et al.* 2007) et ce aussi bien chez des sujets jeunes qu'âgés (Parker *et al.* 2004). Les relations avec des agents hormonaux impliqués dans le comportement alimentaire ont aussi été décrits, par exemple pour la leptine (Tsofliou *et al.* 2003) ou la ghréline (Cummins *et al.* 2004). De plus, les scores de faim se sont montrés positivement et ceux de plénitude gastrique négativement corrélés avec l'aire antrale gastrique (Sturm *et al.* 2004). Ces résultats montrent l'intérêt de ces échelles pour l'évaluation de la satiété et la réalité de leurs relations avec des variables physiologiques.

### *II.2.2.1.2. Exercice et intensité de la satiété : résultats publiés*

L'ensemble des études publiées à ce jour montrent que bien qu'induisant une augmentation de la DE, l'exercice physique n'augmente pas pour autant les scores aux EVA évaluant l'intensité de la satiété. En d'autres termes, la satiété n'est généralement pas modifiée pendant ou après une séance d'exercice physique en endurance aérobie ou résistance (Thompson *et al.* 1988; Kissileff *et al.* 1990; Verger *et al.* 1992; Imbeault *et al.* 1997; King *et al.* 1997a; Hubert *et al.* 1998; Lluch *et al.* 1998; 2000; Moore *et al.* 2004; Pomerleau *et al.* 2004; Martins *et al.* 2007a; Ballard *et al.* 2009;

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

Broom *et al.* 2009; Cheng *et al.* 2009; Ueda *et al.* 2009a; King *et al.* 2010a; King *et al.* 2010b; Unick *et al.* 2010; King *et al.* 2011a). On notera que les modalités d'exercice varient beaucoup entre les études sans que généralement le résultat ne change, ce qui en atteste la robustesse. Il faut noter que certaines études rapportent toutefois une augmentation de la motivation alimentaire en postexercice (Maraki *et al.* 2005; King *et al.* 2011b; Vatansever-Ozen *et al.* 2011) quand d'autres rapportent une diminution (King *et al.* 1994; King & Blundell 1995; Westerterp-Plantenga *et al.* 1997; Laan *et al.* 2010; King *et al.* 2011b), phénomène évoqué parfois par l'expression d'« anorexie induite par l'exercice ». Quand il est décrit, ce phénomène est toutefois transitoire et ne dure au maximum que 10 à 15 min, les sensations de faim revenant ensuite au niveau de celles observées dans la condition contrôle à l'exception d'une seule étude dans laquelle les sensations de faim étaient maintenues plus basses 1 h après l'exercice (Vatansever-Ozen *et al.* 2011). Toutes ces différences entre les résultats pourraient être attribuées aux différences méthodologiques (type d'exercice, intensité et durée de l'effort, sexe, niveau d'entraînement) qu'il serait souhaitable un jour d'explorer pour pouvoir proposer une taxinomie des conditions d'exercices selon leurs effets sur le comportement alimentaire. Ainsi Laan *et al.* (Laan *et al.* 2010) ont montré que la réduction des sensations de faim ne concernait que l'exercice de type endurance aérobie et non pas de type résistance. Il est donc probable que ce n'est pas la pratique d'un exercice en soi qui modifie la motivation ingestive, mais ses modalités.

Il convient d'évoquer le possible effet de l'inconfort induit par l'exercice sur la perception des sensations de faim. Bien que n'ayant jamais été clairement établi, il se peut que la perte hydrique due à la sudation puisse artificiellement diminuer les sensations de faim, et ainsi inhiber la perception par le sujet d'une augmentation de la motivation ingestive secondaire à la négativation de la BE. Très rares sont les études à ce sujet. Westerterp-Plantenga *et al.* (Westerterp-Plantenga *et al.* 1997) ont comparé les effets sur les sensations de faim et de soif d'une séance de 2 h d'ergocycle avec une séance de sauna aboutissant à la même perte hydrique (~1.8 kg). Bien que les sensations de soif fussent également augmentées dans les 2 conditions, seul l'exercice fut suivi d'une diminution des scores de faim. Ce résultat suggère que le statut hydrique n'est pas responsable des effets de l'exercice sur les sensations faim. Une étude plus récente tend à confirmer ce résultat : deux séances d'exercice réalisées dans un état soit hydraté, soit déshydraté (de -1 à -2 % du poids corporel) ne conduisaient pas à des sensations de faim différentes (Kelly *et al.* 2012). Un autre inconfort possible est la gêne gastro-intestinale induite par l'exercice, celle-ci pouvant potentiellement modifier les perceptions que le sujet a de ses sensations de faim. A ma connaissance, aucune étude n'a été conduite à ce jour pour en évaluer l'impact.

### II.2.1.3. Effets de l'exercice physique sur le délai de demande du repas

Cette dimension de la satiété, déjà largement sous-explorée dans les études conduites au repos, est le plus souvent omise dans les études sur les relations entre exercice physique et comportement alimentaire. Une équipe (King *et al.* 1994; King & Blundell 1995) a cependant étudié l'effet de l'exercice sur le délai de demande spontanée du repas, et rapporté qu'une séance d'exercice repoussait le demande du repas de 5 à 10 min par rapport à la situation de repos. Ces résultats n'ont pas été confirmés par les études ultérieures, y compris de cette même équipe, puisqu'elle n'a étrangement jamais répété cette procédure dans les nombreuses études qu'elle a ensuite entreprises sur l'effet de l'exercice sur le comportement alimentaire. On notera que ce délai avait été observé simplement en calculant le temps que les sujets prenaient pour se diriger vers le buffet, manière relativement mal codifiée de procéder.

### II.2.1.4. Effets de l'exercice physique sur la prise énergétique

#### II.2.1.4.1. Modalités d'évaluation de la prise énergétique

L'évaluation de l'appétit pouvant être jugée subjective, la PE à la suite de l'exercice constitue un paramètre plus objectif. On notera toutefois que ceci consiste à mesurer la satiété sur un paramètre de rassasiement, dont les déterminants sont différents (Bellisle *et al.* 2012). Deux types de repas test sont utilisés : le repas à base d'un plat unique et le buffet. Le premier permet l'évaluation du seul acte de consommer, le second implique un choix, ce qui ajoute la mesure d'une variable mais confond dans la même mesure « sélection » et « consommation », dont les déterminants sont différents. La sélection est elle-même issue de deux phénomènes qui sont généralement désignés sous leur appellation anglaise de « *Liking* » et de « *Wanting* » dont les zones cérébrales et les neuromédiateurs impliqués sont différents (Berridge 1996). Brièvement, la dimension « *Liking* » englobe tout ce qui, dans le choix du le sujet, est liée au plaisir pris à la consommation de l'aliment, à la récompense qu'il lui procure, et la dimension « *Wanting* » qui est liée à une motivation plus implicite, associée parfois à un besoin plus physiologique. Ainsi, le buffet déclenche un ensemble de mécanismes dont les déterminants sont distincts et qui rendent l'interprétation des résultats plus difficile en termes de motivation ingestive.

La reproductibilité de la PE, mesurée lors d'un repas constitué d'un plat principal unique a été jugée correcte, avec un coefficient de variation de moins de 9% si les sujets étaient leurs propres témoins et suivaient un régime standardisé durant les 2 jours qui précédaient le repas test (Gregeresen *et al.* 2008). Laan *et al.* (2010) ont montré que les mesures de PE réalisées après une séance

d'exercice en endurance aérobie ou en résistance étaient très reproductibles (les coefficients de corrélation intraclasse étaient de 0,899 et 0,894 respectivement).

La plupart des études dans lesquelles la PE est mesurée après une séance d'exercice comportent un repas-test de type buffet, avec une variété d'aliments et de plats qui diffère beaucoup d'une étude à l'autre. On notera que par convenance, ces repas sont composés d'aliments froids, ce qui les éloigne d'un repas réaliste. La reproductibilité de la PE mesurée lors d'un repas constitué d'un buffet a été jugée également correcte, avec un coefficient de variation d'environ 10 % (Arvaniti *et al.* 2000) et les coefficients de corrélation intraclasse étaient élevés pour la PE (0,82) comme pour la consommation de glucides (0,83), lipides (0,81) et de protéines (0,79) (Allirot *et al.* 2012). Ces résultats étaient similaires si la nourriture était sélectionnée au laboratoire et consommée chez les volontaires (McNeil *et al.* 2012). Il faut cependant noter que la reproductibilité a été jugée mauvaise chez des femmes en surpoids et obèses (McNeil *et al.* 2012) et même non significative après un exercice (Brown *et al.* 2012).

### II.2.1.4.2. Exercice et prise énergétique : résultats publiés

Dans une large revue du sujet, Elder et Roberts (Elder & Roberts 2007) concluaient qu'une séance d'exercice physique était très rarement suivie par une modification de la PE et que l'exercice physique induisait un déficit énergétique au moins égal à la DE liée à la séance. Cependant cette revue n'a pas spécifiquement étudié ce paramètre et concernait surtout l'évolution de la perte de poids liée à l'exercice. Ainsi, la liste des articles étudiés n'était pas exhaustive et l'ensemble des études publiées à ce jour a donc été repris pour la rédaction de cette thèse.

Pour être incorporée, l'étude devait évaluer l'effet d'une séance d'exercice sur la PE au repas suivant, sur les 24 h ou jusqu'à 48 h après, avoir une condition « contrôle » de repos, et les sujets devaient être leur propre témoin (études appariées versus « placebo »). Les modalités de la séance d'exercice, les caractéristiques des sujets, ainsi que la nature du repas-test n'étaient pas fixes. Pour composer la figure 6, les données de 49 études publiées depuis 1972 ont été collectées, ce qui représente 117 conditions expérimentales. Sans que cela ne puisse être considéré comme une méta-analyse à proprement parler, nous avons comparé statistiquement les différences entre la condition exercice et repos à l'aide d'un test *t* de Student. Chaque moyenne de chaque condition sélectionnée représentait une valeur. En l'absence des données individuelles, il est bien entendu impossible de considérer le résultat de ces tests comme étant totalement fiable, mais il nous a semblé judicieux de proposer tout de même cette analyse afin d'évaluer la significativité de l'effet global de l'exercice

physique sur les différents paramètres mesurés. Les différentes variables que nous avons construites à partir de ces études ont été obtenues par 4 équations :

- la différence de PE en valeur absolue, c'est-à-dire la compensation énergétique en valeur absolue ( $\Delta PE_{abs}$  en kcal) :

$$\Delta PE_{abs} = PE_{EX} - PE_{RP} \quad [1]$$

$PE_{EX}$  : PE dans la condition exercice ;  $PE_{RP}$  : PE dans la condition repos

- la différence de DE en valeur absolue pendant la séance d'exercice, c'est-à-dire le déficit énergétique induit par la séance d'exercice ( $\Delta DE_{abs}$ , en kcal) :

$$\Delta DE_{abs} = DE_{EX} - DE_{RP} \quad [2]$$

$DE_{EX}$  : DE pendant la séance d'exercice,  $DE_{RP}$  : DE pendant la période de repos correspondant à la séance d'exercice,

- le rapport entre compensation énergétique en valeur absolue et le déficit énergétique en valeur absolue, c'est-à-dire la compensation énergétique relative ( $\Delta PE_{rel}$ , en %) :

$$\Delta PE_{rel} = \Delta PE_{abs} / \Delta DE_{abs} \quad [3]$$

- La différence entre compensation énergétique au repas test et déficit énergétique induit par la séance d'exercice, c'est-à-dire la BE en valeur absolue ( $BE_{abs}$  en kcal) :

$$BE_{abs} = \Delta PE_{abs} - \Delta DE_{abs} \quad [4]$$

Les résultats permettent de visualiser les effets d'une séance d'exercice sur la compensation énergétique :

- 1) lors du repas consommé juste après la séance,
- 2) sur les 24 qui suivent la séance,
- 3) sur les 48 h qui suivent la séance.



Dans un premier temps, nous ferons une synthèse des résultats en écartant ceux des études dans lesquelles la composition des aliments disponibles était volontairement manipulée, en jouant notamment sur la quantité de lipides, et qui ne peuvent être considérés comme des conditions comparables aux autres.

Une variabilité importante de la réponse à l'exercice apparait nettement entre les études, quelle que soit la durée de mesure de la PE. Ainsi, si l'on considère le repas qui suit la séance, aucune différence significative n'est retrouvée dans 56 des 72 conditions étudiées (78 %). Dans les études ayant rapporté une différence, une réduction de la PE allant de 146 à 330 kcal (610 à 1379 kJ) après une séance d'exercice est rapportée chez des hommes en surpoids ou obèses (Westerterp-Plantenga *et al.* 1997; Ueda *et al.* 2009a; Ueda *et al.* 2009b) ou entraînés (Dressendorfer 1993) et également chez des jeunes filles normopondérales (Moore *et al.* 2004). En revanche une augmentation allant de 81 à 522 kcal (338 à 2182 kJ) est rapportée chez des hommes et femmes normopondéraux (Verger *et al.* 1992; Dressendorfer 1993; Verger *et al.* 1994; Pomerleau *et al.* 2004; Martins *et al.* 2007a; Shorten *et al.* 2009; Laan *et al.* 2010; King *et al.* 2011a). Ainsi, il est impossible de conclure à un effet constant, bien que la tendance générale semble être l'absence de modification de la PE au repas qui suit une séance d'exercice physique. Cette tendance semble confirmée par le calcul des indices définis précédemment et leur comparaison statistiques. Ainsi on obtient un  $\Delta PE_{abs}$  de  $31 \pm 154$  kcal ( $130 \pm 644$  kJ) et une  $\Delta PE_{rel}$  de  $6 \pm 61$  %, valeurs toutes les deux non significatives. Logiquement, la  $BE_{abs}$  reste largement négative,  $-323 \pm 241$  kcal ( $-1350 \pm 1007$  kJ), avec un  $P < 0,01$  (limite de significativité choisie à 5%).

Concernant la journée qui suit la séance, la variabilité des résultats est comparable à celle observée au repas suivant : sur les 38 conditions, 33 ne rapportent aucune différence significative entre exercice et repos (87 %), 2 une augmentation de la PE de 336 à 387 kcal (1404 à 1618 kJ) après l'exercice (Klausen *et al.* 1999), et ce chez des hommes normopondéraux, et 3 une baisse significative de la PE après l'exercice (de 220 à 287 kcal ou de 920 à 1200 kJ), mais on notera que ce résultat est observé par la même équipe et uniquement chez des enfants obèses (Thivel *et al.* 2011a; Thivel *et al.* 2011b; Thivel *et al.* 2012). Ainsi, la tendance à l'absence de compensation au repas qui suit l'exercice physique se confirme sur les 24 h qui suivent, semblant témoigner de l'absence d'homéostasie énergétique sur le nyctémère. En appliquant notre estimation statistique précédente, on trouve un  $\Delta PE_{abs}$  de  $17 \pm 224$  kcal ( $71 \pm 936$  kJ) et un  $\Delta PE_{rel}$  de  $7 \pm 85$  %, non significatifs l'un et l'autre, avec un  $BE_{abs}$  de  $-392 \pm 358$  kcal ( $-1639 \pm 1496$  kJ),  $P < 0,01$ .

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

Enfin aucune différence significative de PE n'a été observée entre les conditions repos et exercice dans les rares études (7 conditions) l'ayant mesuré pendant une période de 48 h. Le  $\Delta PE_{abs}$  atteint  $272 \pm 502$  kcal ( $1137 \pm 2098$  kJ) et le  $\Delta PE_{rel}$   $57 \pm 101$  %, le  $BE_{abs}$  étant lui en moyenne de  $-544 \pm 535$  kcal ( $-2274 \pm 2236$  kJ).

Si l'on considère les résultats pour des régimes avec des proportions de lipides faibles ou élevées, on s'aperçoit :

1. qu'un régime hypolipidique s'accompagne d'une PE plus faible les 24 h qui suivent l'exercice que le repos dans une étude (Dionne *et al.* 1997) et est sans conséquence dans trois autres, que ce soit lors du repas qui suit l'exercice (King *et al.* 1995; Lluch *et al.* 2000), 24 h après la séance (Tremblay *et al.* 1994; King & Blundell 1995) ou 48 h après la séance (Tremblay *et al.* 1994),
2. et qu'un régime hyperlipidique s'accompagne lui au contraire d'une augmentation de la PE au cours des 24 et 48 h qui suivent l'exercice dans une étude (Tremblay *et al.* 1994), mais est sans conséquence dans deux autres (King & Blundell 1995; Lluch *et al.* 2000) lors du repas suivant l'exercice ou au cours des 24 h suivant la séance.

Malgré cette hétérogénéité des résultats pour les régimes modifiés en lipides, il semble bien qu'accroître la teneur en lipides de l'alimentation qui suit l'exercice, contribue à une compensation énergétique, quand la diminuer aboutit à une réponse inverse.

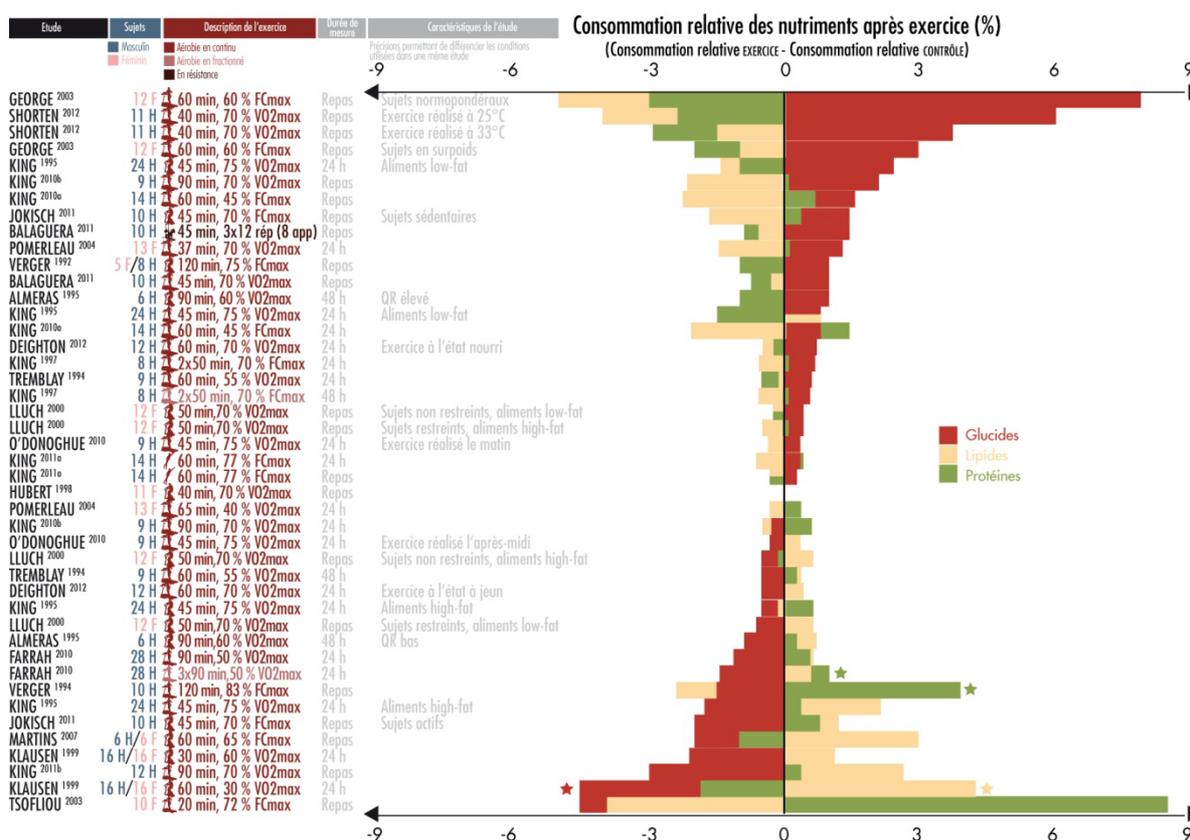
### II.2.1.5. Effets de l'exercice physique sur le choix alimentaire

Il est important d'évaluer également les changements induits par l'exercice sur le choix alimentaire et la composition de ces aliments. Une compensation énergétique plutôt dirigée vers des aliments lipidiques pourrait ainsi augmenter la PE totale, notamment du fait de la densité énergétique plus élevée des lipides, et de leur plus faible effet satiétogène (Blundell *et al.* 1993). Ceci semblait déjà apparaître dans la réponse à l'exercice quand le régime fourni était hyperlipidique (King & Blundell 1995). Ceci pourrait aussi contribuer à expliquer les différences entre les études si le choix des aliments comportait plus ou moins d'items à fort contenu lipidique.

On notera que sur le plan méthodologique, la procédure pour évaluer le choix alimentaire, surtout si ce dernier doit traduire une hypothétique sélection de macronutriments, n'a jamais bénéficié d'un modèle consensuel. Toutes les procédures utilisées portent en elles des biais que nous ne

discuterons pas ici, mais qui conduit à interpréter avec prudence les résultats en termes de compensation spécifique.

Vingt-deux études représentant 44 conditions ont été réunies dans la Figure 7. Comme pour la PE totale, une grande hétérogénéité est retrouvée dans les résultats. Une surconsommation relative de protéines (Verger *et al.* 1994; Farah *et al.* 2010) ou de lipides (Klausen *et al.* 1999) ont été rapportées, mais ces études ne concernent que 3 des 44 des conditions présentées (7%). Il semblerait donc que l'exercice ne modifie pas le choix alimentaire.



**Figure 7** - Modification des choix alimentaires après une séance d'exercice

Les consommations moyennes de chacun des macronutriments en valeurs absolue (g) et relative (% de la PE totale) dans les conditions exercice et repos et compilés à partir des articles de la figure 7 sont présentées dans le tableau 1. Les valeurs moyennes confirment qu'il n'y a pas de modification majeure de la composition en macronutriments de la PE spontanée. Toutefois, en valeurs absolues, on constate une consommation de glucides significativement plus élevée après la session d'exercice qu'après le repos. Cette différence reste cependant très modeste (environ 8 g, soit 32 kcal ou 134 kJ) et il serait imprudent de conclure à un effet solide de l'exercice physique sur l'augmentation de la consommation de glucides. Surtout que ces modifications pourraient avoir une

cinétique particulière qu'une seule évaluation ne peut détecter. En effet, Verger *et al.* (1992) ont montré que si 30 min après l'exercice une certaine inappétence pour les glucides était observée, celle-ci s'atténuait à 60 et 90 min pour disparaître tout à fait à 120 min, délai à partir duquel la répartition entre les macronutriments rejoignait la répartition observée après le repos.

**Table 1** - Effet de l'exercice sur la consommation absolue et relative des différents nutriments, moyenne de toutes les études

	Valeur absolue (g)		Valeur relative (%)	
	Repos	Exercice	Repos	Exercice
Glucides	279 ± 261	287 ± 275*	49.9 ± 12.8	50.0 ± 13.1
Lipides	83 ± 68	84 ± 69	35.3 ± 12.5	35.0 ± 12.8
Protéines	81 ± 65	84 ± 69	15.8 ± 4.3	15.8 ± 4.9

Moyennes ± ET. \*Significativement différent de Repos,  $P < 0.05$

### II.2.1.6. Modifications de la réponse hormonale

Au regard des modifications de la motivation ingestive et de la PE après la séance que nous venons de brièvement décrire, on peut conclure que l'exercice n'a pas ou peu d'impact comportemental. Qu'en est-il de l'impact biologique ? Les données à ce jour sont encore rares. La ghréline totale n'est jamais modifiée par une séance d'endurance aérobie (Burns *et al.* 2007a; Ueda *et al.* 2009a; Ueda *et al.* 2009b). Cependant, il est plus juste de mesurer la forme acylée de la ghréline, qui seule possède les propriétés orexigènes de cette hormone (Murphy & Bloom 2004). Les niveaux plasmatiques de ghréline acylée sont effectivement diminués au cours d'une séance d'endurance aérobie (Broom *et al.* 2007; Broom *et al.* 2009; King *et al.* 2011b) mais ce résultat n'est pas constamment rapporté (King *et al.* 2010a; King *et al.* 2011a). L'effet d'une séance en résistance sur cette hormone est tout aussi discuté (Ballard *et al.* 2009; Broom *et al.* 2009). Toutefois, lorsque la ghréline est mesurée au décours d'un exercice en endurance aérobie, aucune différence n'est observée au moment de la prise du repas (Broom *et al.* 2009; King *et al.* 2010a; King *et al.* 2010b; King *et al.* 2011a). Trente-six heures après une période de 5 jours d'exercice, les niveaux de ghréline acylée étaient toutefois augmentés, ainsi que les sensations de faim lors d'un repas-test (Mackelvie *et al.* 2007), établissant pour une fois, une liaison possible entre niveaux de ghréline et faim.

Dans leurs revues, Kraemer *et al.* (Kraemer *et al.* 2002) et Bouassida *et al.* (Bouassida *et al.* 2010) avaient conclu qu'une séance d'exercice de courte durée (moins d'une heure) n'a pas d'influence significative sur les concentrations plasmatiques de leptine. Les éventuels changements observés par la suite lors d'exercices exhaustifs (Zoladz *et al.* 2005) seraient dus à des modifications

des rythmes circadiens ou de l'hémoconcentration indépendantes de l'exercice. Pour des exercices d'au moins une heure, l'altération du flux de nutriments au niveau des adipocytes, et la BE négative induite, pourraient entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de leptine. De même les exercices en résistance, notamment ceux de « gros volume » (plus de 3000 kJ), semblent diminuer la leptinémie de 3 à 13 h après la séance (Nindl *et al.* 2002). La diminution des niveaux de leptine après entraînement n'est pour sa part observable qu'en présence d'une diminution de la masse grasse (Kraemer *et al.* 2002; Sari *et al.* 2007), confirmant le lien très étroit entre concentrations de leptine plasmatique et adiposité (Klok *et al.* 2007). Toutefois, après ajustement sur l'IMC et la masse grasse, les niveaux de leptine étaient plus bas après 1 an d'entraînement (Reseland *et al.* 2001) suggérant un effet propre de l'exercice ou tout au moins de ses conséquences métaboliques et fonctionnelles. Si l'on considère une séance d'endurance aérobie, dont la durée est majoritairement comprise entre 30 et 60 min, avec une intensité sous-maximale (inférieure à 70 %  $VO_{2max}$ ), et qui compose la grande majorité des études, l'effet sur la leptine semble donc négligeable. On notera toutefois que les relations entre exercice et leptine ont pris un autre tour puisque récemment puisqu'un effort de type sprint (test de Wingate) a montré qu'il pouvait simuler, dans le muscle squelettique, la cascade de signalisation intracellulaire provoquée par la leptine (Guerra *et al.* 2012).

L'exercice a un effet plus marqué sur les autres hormones satiétogènes, que ce soit le PYY (Broom *et al.* 2007; Martins *et al.* 2007a; Cheng *et al.* 2009; Ueda *et al.* 2009b), le GLP-1 (O'Connor *et al.* 2006; Martins *et al.* 2007a; Ueda *et al.* 2009a; Ueda *et al.* 2009b), le PP (Sliwowski *et al.* 2001; Martins *et al.* 2007a; Ueda *et al.* 2009a; Ueda *et al.* 2009b) et la CCK (Bailey *et al.* 2001; Sliwowski *et al.* 2001), souvent plus élevées pendant et après l'exercice. Ceci pourrait donner un support biologique à l'absence, apparemment paradoxale, de rattrapage énergétique de la DE occasionnée par l'exercice physique. Toutefois, ces hormones sont généralement sécrétées pendant la phase postprandiale, et il est donc difficile d'affirmer que des résultats obtenus pendant une séance d'exercice soient physiologiquement pertinents quant à un effet éventuel sur le rassasiement. Ces changements doivent donc être maintenus en post-exercice, au-moins au début du repas, pour espérer avoir un effet sur le rassasiement. Ainsi l'augmentation du PYY n'est généralement pas maintenue jusqu'au repas-test sauf après une séance d'exercice d'endurance aérobie intense (> 70 %  $VO_{2max}$ ) (Broom *et al.* 2009; Ueda *et al.* 2009a). Les augmentations de GLP-1 (O'Connor *et al.* 2006; Martins *et al.* 2007a; Ueda *et al.* 2009a; Ueda *et al.* 2009b), de PP (Sliwowski *et al.* 2001; Martins *et al.* 2007a; Ueda *et al.* 2009a; Ueda *et al.* 2009b) et de CCK (Sliwowski *et al.* 2001) se maintiennent pour leur part jusqu'au repas et pourraient donc contribuer à l'effet satiétogène de

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

l'exercice. L'étude de ces niveaux d'hormones pendant la phase postprandiale a rarement été étudiée et il est donc difficile de conclure à leur contribution sur une possible amélioration de la satiété produite par le repas post-exercice. Toutefois, Chanoine *et al.* (Chanoine *et al.* 2008) ont montré une augmentation du GLP-1 pendant la phase postprandiale après 5 jours d'exercice. Il est à noter qu'un exercice en résistance n'a pas montré d'effet sur ces hormones satiétogènes (Broom *et al.* 2007; Broom *et al.* 2009) mais les études sont encore très rares.

En résumé, l'exercice en aérobie diminue les concentrations plasmatiques de ghréline acylée pendant la séance et augmente celles de certaines hormones satiétogènes pendant la séance et pour la plupart jusqu'au repas servi dans l'heure. Ces conditions biologiques seraient donc favorables à une diminution de la PE après l'exercice, même si elles nécessitent d'être mises en lien pour que la relation soit plus réelle que spéculative. C'est le cas dans une étude qui a montré une corrélation inverse entre l'ASC de GLP-1 et la différence de PE entre les situations exercice et repos (Ueda *et al.* 2009a). Cependant, dans une autre étude, la PE augmentait après l'exercice malgré une augmentation des facteurs biologiques anorexigènes (Martins *et al.* 2007a). Cette augmentation de PE pourrait aussi avoir des explications cognitives : le sujet peut croire que l'exercice augmente la faim, ou alors la nourriture pourrait être utilisée comme une récompense (effet *reward*) à cette séance l'exercice (King 1999). L'étude du comportement alimentaire est donc physiologique mais également cognitive, cela compliquant parfois l'analyse des résultats. Le plus vraisemblable toutefois est que les agents biologiques impliqués dans l'absence de compensation énergétique post-exercice, et parfois même une hypophagie apparemment paradoxale, n'ont pas encore été mis en évidence, soit que les conditions d'études n'ont pas permis de détecter leur influence, soit qu'ils n'ont pas encore été étudiés.

## II.3. Rôle de l'hypoxie sur le comportement alimentaire

### II.3.1. Hypoxie d'altitude et hypoxie simulée

Avant d'aborder les résultats publiés à ce jour sur les relations entre hypoxie et comportement alimentaire, il est nécessaire de préciser la notion d'hypoxie. Il désigne l'inadéquation entre les besoins tissulaires en  $O_2$  et les apports, celle-ci conduisant ensuite à une diminution de la quantité d' $O_2$  transportée par le sang appelée « hypoxémie ». L'hypoxie est induite par une diminution de la pression partielle de l'oxygène dans l'air inspiré ( $PO_2$ ). Sachant que la  $PO_2$  est égale au produit de la pression barométrique ( $P_b$ ) (et à laquelle on aura soustrait la pression de la vapeur d'eau dans les voies aériennes qui est de 47mmHG pour une température de 37°C) et de la fraction inspirée en

oxygène ( $FIO_2$ ), celle-ci peut être abaissée en diminuant l'un des deux produits de l'opération. L'hypoxie d'altitude est ainsi induite par la diminution de la  $P_b$  sans modification de la  $FIO_2$  (~21 %). Ceci nécessite soit de faire l'expérimentation en altitude réelle, avec les contraintes d'infrastructure et de transport que cela nécessite, soit de simuler cette diminution de  $P_b$  dans une chambre hypobare. Le plus souvent, les études conduites en laboratoire simulent cette réduction de  $PO_2$  en agissant exclusivement sur la  $FiO_2$ . L'équipement technique nécessaire pour réduire la  $FiO_2$  est en effet plus accessible que pour créer une hypobarie. Le sujet peut être placé dans une salle étanche et respirer un air hypoxique ou alors inspirer par un tube relié à une machine produisant l'air hypoxique (de type Altitrainer). Mais ce dernier dispositif limite fortement les mouvements, et représente une gêne qui limite son utilisation au maximum à quelques heures.

Si le transport de l' $O_2$  est similairement altéré avec l'hypoxie réelle ou simulée, et que ce soit par hypobarie ou réduction de la  $FiO_2$  (normobarie), les résultats peuvent varier en raison des spécificités environnementales et techniques. Il convient donc d'être prudent avant d'extrapoler un résultat obtenu en hypoxie simulée à l'altitude. De plus, il a été montré récemment que des différences pouvaient exister entre hypoxie normobare et hypobare concernant les réponses physiologiques (respiratoires, cardiovasculaires et comportementales) à une diminution de la  $PO_2$  (Richard & Koehle 2012). Les réponses à une exposition aiguë à l'hypoxie ne seraient pas différentes, mais celles à une hypoxie chronique le seraient. La raison serait l'effet propre de la  $P_b$  sur le patron ventilatoire, le déséquilibre des gaz alvéolaires et la réponse ventilatoire à l'hypoxie. Les différences d'effets de ces deux types d'hypoxie sur le comportement alimentaire n'ont pas été étudiées, mais cette constatation incite à une certaine prudence quant à l'interprétation des résultats.

### II.3.2. Effets de l'hypoxie sur le poids corporel

Il est constamment observé que l'exposition à l'hypoxie induit rapidement un amaigrissement, que ce soit chez le rat (Elia *et al.* 1985; Morel *et al.* 2005) ou chez l'Homme (Surks *et al.* 1966; Consolazio *et al.* 1968; Hannon *et al.* 1976; Elia *et al.* 1985; Butterfield *et al.* 1992; Fusch *et al.* 1996; Westerterp *et al.* 2000; Vats *et al.* 2004; Zaccaria *et al.* 2004; Morel *et al.* 2005; Shukla *et al.* 2005; Barnholt *et al.* 2006; Benso *et al.* 2007; Vats *et al.* 2007; Macdonald *et al.* 2009; Lippl *et al.* 2010). Cet amaigrissement a été observé à partir de 1850 m chez le rat (Elia *et al.* 1985) et à partir de 2650 m chez l'homme (Lippl *et al.* 2010). Il est possible, chez ce dernier, que la perte de masse corporelle soit effective à de plus faibles altitudes, mais cela n'a, à ce jour, jamais été rapporté. L'amaigrissement se situe entre 148 et 303  $g \cdot j^{-1}$  sur une période de 7 jours à 4300 m (Surks *et al.*

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

1966; Consolazio *et al.* 1968; Hannon *et al.* 1976; Butterfield *et al.* 1992; Shukla *et al.* 2005) et entre 95 et 276 g.j<sup>-1</sup> sur une période de 21 jours à la même altitude (Consolazio *et al.* 1968; Barnholt *et al.* 2006; Macdonald *et al.* 2009). Cet amaigrissement diminue avec la durée d'exposition passant de 234 g.j<sup>-1</sup> lors des 7 premiers jours à 70 g.j<sup>-1</sup> lors des 7 derniers jours d'une exposition totale de 28 jours (Consolazio *et al.* 1968). A de plus faibles altitudes (2650 m), des individus obèses ont perdu jusqu'à 214 g.j<sup>-1</sup> sur une durée de 7 jours (Lippl *et al.* 2010).

Kayser en 1992 avait proposé 5 explications possibles à cette perte pondérale :

1. une diminution de la prise alimentaire suite à une baisse de l'appétit causée directement ou indirectement par l'hypoxie, le changement de menus, le confort et les habitudes,
2. une augmentation de la DE de repos accentuant encore l'inadéquation entre les besoins et les apports énergétiques,
3. une perte d'eau corporelle induite par l'augmentation des pertes insensibles à travers la ventilation, la diminution de la consommation d'eau et/ou des changements dans le métabolisme de l'eau,
4. une altération dans l'absorption intestinale des nutriments,
5. et une perte de la masse musculaire induite par le manque d'activité spontanée et/ou les effets directs de l'hypoxie sur la synthèse des protéines.

Les connaissances ont depuis été actualisées et nous allons évaluer la pertinence de ces hypothèses.

### II.3.2.1. Effet de l'hypoxie sur le comportement alimentaire

Lors d'une exposition à l'hypoxie, on observe une réorganisation du comportement alimentaire. Westerterp-Plantenga *et al.* (Westerterp-Plantenga *et al.* 1999) ont analysé ce comportement alimentaire lors d'une étude intitulée « Opération Everest III », et dans laquelle l'ascension de 31 jours vers le mont Everest était simulée en manipulant la Pb d'une chambre hypobare. Cette procédure permettait d'isoler l'effet réel de l'hypoxie hypobare, en s'affranchissant des facteurs interférents liés à l'altitude, tels que les conditions climatiques et les efforts physiques. De plus, le comportement alimentaire pouvait être finement étudié en proposant des quantités *ad libitum* d'aliments palatables. Il est apparu que le nombre des repas quotidiens augmentait, passant de 4 à 7. Cette augmentation de la fréquence s'accompagnait d'une réduction de la taille et de la durée de ces repas.

Ceci suggérerait un effet de l'hypoxie à la fois sur le rassasiement (taille des repas plus petite) et sur la satiété (durée entre les repas plus courte). Toutefois, en considérant le rapport entre taille des repas et durée de l'intervalle qui suit (le *satiety ratio*, malheureusement non calculé par les auteurs), on peut au contraire supposer que la réduction de la durée entre les repas n'est que la conséquence de la réduction de la taille du repas qui précède. Quoi qu'il en soit, les sujets présentaient une potentialisation des facteurs impliqués dans le rassasiement, que ceux-ci soient sensoriels ou postingestifs, car le suivi très rapproché de l'intensité des scores de faim et de satiété pendant le repas (même étude) montrait que les premiers diminuaient et les seconds augmentaient beaucoup plus rapidement, et ce dès le début du repas (qui s'interrompait donc plus rapidement). Les repas sont initiés dans un état de satiété plus élevé, ce qui suggère un effet possible sur la motivation ingestive interprandiale et donc un rôle possible pour des facteurs agissant sur les déterminants de cette satiété. À noter que les repas étant spontanément initiés. Ceci montre qu'un déclenchement de repas peut survenir dans un état de satiété différent, et confirme donc que les deux mécanismes ont des déterminants différents. Cette microstructure des repas n'a malheureusement pas été mesurée dans les autres études, qui se contentent d'évaluer la motivation ingestive et la PE sur une journée.

### *II.3.2.1.1. Effet de l'hypoxie sur l'intensité de la satiété*

Nous rappelons que cette intensité est évaluée par des échelles (EVA) décrites précédemment. Immédiatement après le début de l'exposition à l'hypoxie, l'intensité de la satiété augmente comparée à la normoxie (Tschop *et al.* 2000; Vats *et al.* 2004; Shukla *et al.* 2005; Aeberli *et al.* 2012; Wasse *et al.* 2012). Il faut noter que cette augmentation peut être passagère. En effet, la motivation ingestive juste avant un repas-test est parfois réduite après 2 jours d'exposition à 4559 m, mais retourne à ses valeurs basales au 4ème jour (Aeberli *et al.* 2012). Un éventuel effet sur les délais interprandiaux reste aussi à démontrer puisque personne n'a, dans ces conditions, tenté de l'évaluer.

### *II.3.2.1.2. Effet de l'hypoxie sur la prise énergétique*

De manière cohérente avec les effets de l'hypoxie sur la motivation ingestive, la PE est en effet diminuée (Hannon *et al.* 1976; Guillard & Klepping 1985; Rose *et al.* 1988; Westerterp *et al.* 2000; Vats *et al.* 2007; Macdonald *et al.* 2009; Lippl *et al.* 2010; Aeberli *et al.* 2012) et cela dès les premières heures de l'exposition (Wasse *et al.* 2012). Cette hypophagie est profonde. Ainsi lors d'un repas consommé 5h30 après une exposition à une altitude simulée de 4000 m, la baisse était de 46 % chez des hommes normopondéraux (Wasse *et al.* 2012). Les apports énergétiques totaux lors

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

de la première journée d'exposition chez des femmes normopondérales à 4300 m (Hannon *et al.* 1976) ou chez des hommes obèses à 2650 m (Lippl *et al.* 2010) étaient diminués respectivement de 62 et 29 %. Cette baisse semble s'accroître au 2<sup>ème</sup> jour (-48 %) (Hannon *et al.* 1976) mais la différence n'était parfois plus significative au 4<sup>ème</sup> jour (Hannon *et al.* 1976; Aeberli *et al.* 2012). Ce caractère transitoire et le délai de retour aux valeurs initiales est donc apparemment cohérent avec les résultats de la motivation ingestive. Dans certaines études, cette hypophagie était pourtant maintenue au 7<sup>ème</sup> (-33 % ; Lippl *et al.* 2010) voire au 15<sup>ème</sup> jour (-32 % ; (Westerterp *et al.* 2000). Cette hypophagie qui semble se résorber avec la durée de l'exposition est donc l'explication la plus probable à l'amaigrissement observé. Il a toutefois été montré que cette hypophagie n'était pas inévitable. Une bonne acclimatation, un confort suffisant et un large choix d'aliments palatables peut la limiter fortement (Kayser 1992; Kayser *et al.* 1993). Ainsi, elle doit être considérée comme la résultante de facteurs environnementaux qui dépassent la simple réduction d'oxygène dans l'air ambiant.

Certains ont évoqué le rôle possible du mal aigu des montagnes (MAM) dans cette baisse de l'appétit et donc de la PE. En effet, cette réponse pathologique, qui se manifeste fréquemment après une ascension rapide, même en altitude modérée, induit céphalées, vertiges, nausées, vomissements et perte d'appétit. Cet état pourrait bien sûr interférer avec la PE. Ainsi Aeberli *et al.* (2012) ont trouvé des corrélations significatives entre le score au questionnaire de Lake Louise (questionnaire évaluant le MAM) et la baisse de la PE. Une autre étude n'a enregistré cependant aucun lien entre le MAM et l'évolution de la PE lors d'un trek dans l'Himalaya (Major & Doucet 2004). Le MAM influe sans doute sur la PE mais n'est pas nécessaire pour induire une hypophagie, car les études qui montrent une hypophagie d'altitude réelle ou simulée, le font chez des sujets qui ne présentaient pas de symptômes de MAM.

L'hypoxie ne diminue pas seulement la PE mais modifie également le choix des macronutriments. Chez le rat, 10 jours d'exposition à 5500 m pendant 16 h par jour, ont conduit à la diminution de la PE durant la période de 8 h en normoxie pendant laquelle des aliments étaient disponibles (Morel *et al.* 2005). Cette hypophagie globale lors des premières 48 h concernait ensuite uniquement la consommation de protéines, les glucides rejoignant leur niveau initial. Ce comportement ne serait pas néfaste puisque des régimes très protidiques n'ont pas permis de prévenir l'altération de la croissance induite par l'hypoxie et l'aggravèrent plutôt (Bigard *et al.* 1996). Compte-tenu du rôle très satiétogène des protéines, il se pourrait qu'elles augmentent encore l'hypophagie. Chez l'Homme, cette baisse spécifique de la consommation des protéines avait été

retrouvée chez des femmes au 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> jours d'un séjour d'une semaine à 4300 m (Hannon *et al.* 1976) mais celle-ci était toutefois accompagnée d'une baisse de la consommation de lipides lors des 3 premiers jours. Ces résultats suggèrent une préservation de la consommation de glucides. Les résultats obtenus par Boyer et Blume (Boyer & Blume 1984) lors d'une expédition sur le mont Everest tendraient à le confirmer, avec une augmentation de 10% de la PE provenant des glucides en haute altitude (5400 m). Avec des aliments palatables et sans efforts physiques imposés, Westerterp-Plantenga (1999) ont retrouvé les mêmes résultats lors de la simulation en hypoxie normobare de ce même type d'expédition.

Les mécanismes épargnant la consommation de glucides en hypoxie restent encore à identifier. Sans être finaliste, on peut poser l'hypothèse d'un rôle bénéfique de ce comportement, qui deviendrait alors adaptatif. Ainsi, une étude a montré que la consommation d'une boisson riche en glucides comparée à une boisson sans énergie, permettait de limiter la baisse de la saturation artérielle en oxygène ( $S_aO_2$ ) (Golja *et al.* 2008) qui représente la capacité de l'hémoglobine à fixer les molécules d' $O_2$  sur l'un de ses 4 sites de fixation, et donc à assurer le transport de l' $O_2$  vers les tissus. Cette amélioration est également observable après un repas hyperglucidique (93 % de l'apport énergétique) comparé à un repas hypoglucidique (5%) (Hansen *et al.* 1972). De manière cohérente, la pression artérielle en oxygène ( $PaO_2$ ) influençant directement la saturation, était augmentée par la consommation d'une boisson glucidique lors d'une exposition à une altitude simulée de 4600 m (Lawless *et al.* 1999). Le fait qu'aucune différence en saturation n'était observée entre 2 régimes dont la différence en proportion de glucides était plus restreinte (68 vs 45 %) (Swenson *et al.* 1997) suggère que la différence entre les charges de glucides consommés doit être importante pour que cet effet soit observable. Le mécanisme proposé repose sur la production importante de dioxyde de carbone ( $CO_2$ ) issue de l'oxydation de glucides consommée. Des trois macronutriments, les glucides sont en effet celui dont le rapport entre production de  $CO_2$  et consommation d' $O_2$  (le quotient respiratoire ou QR) est le plus élevé (1 contre 0,7 pour les lipides). Cette hypercapnie relative (augmentation de la pression partielle en  $CO_2$ ) relative, stimulerait l'augmentation de la ventilation via les chémorécepteurs. Un autre mécanisme repose sur l'effet vasodilatateur de l'insuline (Karimitsos 2011). Une consommation de glucides induit une sécrétion d'insuline qui, en se fixant sur ces récepteurs situés sur l'endothélium, stimulerait la production de monoxyde d'azote (NO) impliqué directement dans la vasodilatation. Ceci augmenterait donc le débit sanguin et faciliterait la transport de l' $O_2$  aux muscles (Muniyappa & Quon 2007). Cet effet bénéfique et indirect de la consommation de glucides reste cependant à confirmer en hypoxie.

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

La traduction clinique de ce mécanisme semble en tout cas valider rétrospectivement les observations puis la théorie empirique de Pugh (Pugh 2004) après la célèbre expédition sur le mont Everest effectuée en 1953. En effet il remarqua que la consommation de glucides pouvait diminuer la sensation d'altitude et suggéra que l'augmentation de l'appétence pour les glucides en haute altitude aurait une justification physiologique en termes respiratoires. Pour autant il reste à définir si le maintien de la consommation de glucides en hypoxie est induit par ces effets, et dans ce cas quel en est le mécanisme, ou si elle est liée à un autre facteur, cette réponse comportementale étant incidemment bénéfique. En effet, pour qu'un mécanisme soit issu d'un processus Darwinien, il faut qu'il ait eu un rôle dans la pression sélective de l'espèce, or ce phénomène est observé dans des espèces ou des individus sans ascendance exposée à l'altitude et donc pour lesquelles il est difficile d'imaginer le développement d'un mécanisme de réponse adaptée.

Les études imposant une PE adaptée aux besoins doivent permettre de confirmer le lien entre apports énergétiques et poids corporel. Butterfield *et al.* (1992) ont fait augmenter la PE de leurs sujets à partir du 7<sup>ème</sup> jour d'un voyage de 21 jours à 4300 m, pour que celle-ci soit égale aux besoins. Bien que le poids ait diminué d'environ 2 kg pendant les 21 jours, la perte de poids était nettement plus rapide avant qu'après le réajustement énergétique (201 vs 72 g.j<sup>-1</sup>, respectivement). Plus récemment, Barnohlt *et al.* (2006) ont montré que lors d'un séjour identique (21 jours à 4300 m), les sujets dont la PE correspondaient à leur dépenses n'ont pas perdu de poids, tandis que les sujets en déficit énergétique de 40 %, (tel qu'il est observé habituellement) perdaient 276 g.j<sup>-1</sup>. La différence énergétique entre les deux groupes portait sur les glucides (300 g de différence).

Ces résultats tendent à démontrer que la perte de poids en hypoxie est principalement liée à la baisse de la PE spontanée. Cependant d'autres résultats remettent toutefois en question l'importance de ce lien. Ainsi, lors de séjours de 6 jours (Consolazio *et al.* 1972) et de 28 jours (Consolazio *et al.* 1968) à 4300 m, Consolazio *et al.* ont manipulé la PE pour qu'elle corresponde aux besoins. Les sujets ont tout de même perdu entre 95 et 161 g/j, ces valeurs correspondant à celles retrouvées dans les études sans compensation énergétique. Macdonald *et al.* (2009) ont pour leur part suivi 41 participants à une expédition de 21 jours dans l'Himalaya (altitude maximale atteinte de 5100 m) dans laquelle 22 d'entre eux reçurent une supplémentation liquide en glucides, équivalent à environ 62700 kJ. Les autres participants buvaient une solution placebo non-énergétique, sans que la PE, en dehors de cette supplémentation, soit différente entre les 2 groupes. L'hypothèse était que des apports exogènes en glucides limiteraient la déplétion glycogénique pendant l'expédition (Brouns 1992), l'oxydation des lipides et des AA, et donc la perte de poids. Cet

apport supplémentaire en glucides d'environ  $180 \text{ g}\cdot\text{j}^{-1}$  n'eut cependant aucun effet sur l'amplitude de perte pondérale ( $-110 \text{ g}\cdot\text{j}^{-1}$ ). Ainsi le complément glucidique ne permit pas de prévenir la perte de glycogène, de tissu adipeux ou de masse musculaire, cette dernière comptant pour 25% de la perte de poids observée. Lors de l'étude « Opération Everest II », Rose *et al.* (1988) ont même estimé que la diminution de la PE ( $-5630 \text{ kJ}\cdot\text{j}^{-1}$ ) pendant une ascension simulée de 40 jours vers l'équivalent de l'Everest n'expliquait que 2 des 9 % de diminution du poids corporel observé ( $-7.4 \text{ kg}$ ). Ces quelques études suggèrent donc que la baisse de la PE n'expliquerait pas à elle seule la perte de poids observée, mais restent difficiles à interpréter.

### II.3.2.1.3. Effet de l'hypoxie sur les déterminants biologiques du comportement alimentaire

Afin d'expliquer l'hypophagie observée, il est important d'analyser les modifications des peptides (ou monoamines) centraux, et des hormones périphériques impliqués dans le comportement alimentaire lors de l'exposition à l'hypoxie.

La leptine fut le candidat naturel pouvant expliquer ce phénomène. La baisse de l'appétit provoque une baisse de la masse grasse. Sachant que la leptine est anorexigène mais que ses taux sont proportionnels à la masse grasse, il est difficile de prédire l'effet de l'hypoxie sur la leptinémie. Dans une étude conduite chez les rats placés sous altitude simulée intermittente pendant 10 jours le lien entre masse grasse et PE était retrouvé avec une corrélation positive avec la masse grasse ( $r = 0,71, p < 0,001$ ) et négative avec la PE ( $r = -0,52, p < 0,05$ ) (Morel *et al.* 2005). Chez l'Homme, l'effet de l'hypoxie sur la leptine donne lieu depuis plusieurs années à un vif débat. Des premiers résultats, obtenus chez des sujets masculins en situation réelle d'altitude (4559 m) et lors d'ascension active ou passive (hélicoptère), montrèrent qu'en quelques heures se produisait une augmentation de la leptinémie, augmentation plus importante chez ceux dont l'appétit était le plus diminué (Tschop *et al.* 1998; Tschop *et al.* 2000). Cet effet fut confirmé après 24 h d'altitude simulée à 4100 m (Snyder *et al.* 2008) et 48 h après l'exposition d'habitants des plaines amenés à 3600 m, sans modification au cours des 7 jours qui suivaient, ni après une nouvelle ascension (4550 m) (Shukla *et al.* 2005). Cependant, avec un protocole très proche, des résultats absolument opposés furent rapportés, la leptine étant fortement diminuée 48 h après une exposition à 3600 m (Vats *et al.* 2004; Vats *et al.* 2007) ou à 5050 m (Zaccaria *et al.* 2004). On notera que dans ces études, appétit, prise alimentaire et poids corporel étaient diminués, et donc que les contributions respectives de la prise alimentaire et de l'hypoxie sur les concentrations plasmatiques de leptine n'étaient pas distinguées. De plus, ces valeurs étaient obtenues le matin à jeun, ce qui ne tient pas compte du cycle

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

circadien de cette hormone. Lorsque les apports étaient conçus de telle manière que le poids des sujets était maintenu stable, la leptinémie n'était pas modifiée (Barnholt *et al.* 2006), témoignant apparemment du rôle crucial de la BE dans cette relation. De plus, dans cette étude, la masse grasse était pour la première fois évaluée par plis cutanés et montrait que dans le groupe maintenu en restriction énergétique, sa diminution s'accompagnait bien d'une réduction des concentrations plasmatiques de leptine (Barnholt *et al.* 2006). Connaissant le rôle pivot de l'insuline dans les niveaux de leptine (Scherer & Buettner 2011), il est intéressant de constater que l'insuline augmentait rapidement chez les sujets maintenus en BE et pas chez ceux en balance négative (Barnholt *et al.* 2006). Sans être finaliste, on notera qu'un des intérêts de cette hyperinsulinémie hypoxique est de contribuer à stimuler la synthèse d'érythropoïétine (EPO) via l'hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) (Masuda *et al.* 1997; McCarty 2003). A plus long terme, il semble aussi que la leptinémie soit plus élevée que ne le laisserait attendre le poids corporel (Benso *et al.* 2007) même si, une fois de plus, dans cette étude, la mesure de la masse grasse manquait. Finalement, l'argument le moins en faveur du rôle de la leptine dans l'hypophagie d'altitude fut apporté par une équipe française (Simler *et al.* 2006), qui montra que les rats Zucker fa/fa, caractérisés par une résistance centrale à la leptine par mutation de ses récepteurs, maigrissaient bien en altitude simulée. En conclusion, les relations entre leptine et altitude sont encore incertaines et sont l'objet d'un vif débat, comme en témoignent des échanges de points de vue il y a quelques années, que les années récentes n'ont pas réussi à trancher (Bigard 2008; de Leon 2008; Guerre-Millo 2008; Molthen 2008; O'Donnell 2008; Ozturk 2008; Pan & Kastin 2008; Sierra-Johnson *et al.* 2008; Vats 2008).

L'implication de la ghréline, hormone orexigène, dans l'hypophagie d'altitude n'a pas reçu de démonstration expérimentale définitive. Chez l'Homme, après 7 heures à 4000 m (Wasse *et al.* 2012), 7 jours à 4300 m (Shukla *et al.* 2005) ou 7 semaines à 5200 m (Benso *et al.* 2007), les niveaux de ghréline plasmatiques étaient effectivement réduits. Ces résultats sont en accord avec ceux chez des rats élevés en altitude simulée (Chaiban *et al.* 2008). Ceci pourrait être une fois de plus liée à l'insuline, également augmentée dans ce modèle animal. Or, nous avons vu qu'il existe une très forte corrélation négative entre ghréline et insuline plasmatiques, l'atteinte d'un seuil d'insuline étant même nécessaire pour que la ghréline augmente (Cummings *et al.* 2004). Il est intéressant de noter que la ghréline possède des propriétés vasodilatatrices, et il a été récemment trouvé qu'elle réduisait le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire, le remodelage vasculaire pulmonaire et l'hypertrophie du ventricule droit, ceci en diminuant la surexpression de la *nitric oxyde synthase* endothéliale (NOS) et de l'endothéline-1 (Schwenke *et al.* 2008). Ainsi, la diminution de

la ghréline induite par l'hypoxie pourrait représenter un mécanisme délétère en termes d'adaptation artérielle.

Les effets de l'hypoxie sur les autres hormones périphériques impliquées dans le comportement alimentaire ont été peu étudiés. La CCK n'était pas modifiée après 4 jours à 4559 m (Aeberli *et al.* 2012) mais augmentait après un trek de 20 jours à 5100 m (Bailey *et al.* 2000). L'augmentation de la CCK induite par l'exercice était pour sa part diminuée en hypoxie (Bailey *et al.* 2001). Par son implication supposée dans le rassasiement, la CCK est un candidat possible pour expliquer l'hypophagie d'altitude, mais son mode d'action pourrait aussi passer par le ralentissement de la vidange gastrique. Ainsi si la vidange est trop lente, le flux de glucose absorbé serait insuffisant pour fournir ce substrat suffisamment longtemps, ceci pouvant déclencher des repas plus fréquemment par la survenue prématurée de l'HGPP. La prise alimentaire serait toutefois plus faible en raison du contenu gastrique plus important, les aliments du repas précédent n'ayant pas encore été vidangés (de Castro & Kreitzman 1985). L'étude montrant que les repas sont plus fréquents mais plus petits est compatible avec cette hypothèse (Westerterp-Plantenga *et al.* 1999).

Le PYY ne semble pour sa part pas modifié par l'hypoxie après 1 jour (Wasse *et al.* 2012) ou 4 jours (Aeberli *et al.* 2012) d'exposition, mais l'effet d'une exposition plus longue reste à évaluer. Le GLP-1 n'a pas été retrouvé modifié après 17 h d'exposition à 4100 m en et en postprandial (Snyder *et al.* 2008) mais il s'agit de la seule étude réalisée à ce jour.

Au niveau central, les modifications des différents neuromédiateurs impliqués dans le comportement alimentaire (notamment NPY, AgRP, CART, POMC) lors de l'exposition à l'hypoxie n'ont, à ce jour, pas été définitivement identifiées. Toutefois, il a été montré tout récemment que HIF-1 $\alpha$  contrôlait directement la transcription des gènes POMC (Virtue & Vidal-Puig 2011; Zhang *et al.* 2011) et pouvait donc avoir un rôle anorexigène. L'expression du gène POMC n'était toutefois pas modifiée les 2 premiers jours d'exposition à 5500 m chez le rat (Simler *et al.* 2007). L'hypoxie intermittente (6h d'exposition quotidienne à 7620 m) diminuait les niveaux de NPY hypothalamique chez le rat jusqu'à 54 % le premier jour d'exposition, cette baisse diminuant rapidement mais restant significative au 14<sup>ème</sup> jour (-15,4 %) (Singh *et al.* 2001). Cependant, dans la même étude, une exposition continue à 6096 m de 72 h n'induisait aucune différence sur ce neuro-médiateur. De plus, l'expression du gène NPY fut retrouvée au contraire augmentée après 24 et 48 h d'exposition à 5500 m (Simler *et al.* 2007). Il faut noter que cette augmentation était accompagnée de la hausse progressive de la prise alimentaire, très largement diminuée dès les premières

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

heures d'exposition. Ces résultats pourraient suggérer que dans les premières heures, l'hypoxie stimule les neurones à peptides anorexigènes et inhibe les neurones à peptides orexigènes. Cependant, ces résultats ne sont, on l'a vu, pas toujours retrouvés. Des modifications de l'expression du corticotropin-releasing factor (CRF) dans le PVN par l'hypoxie ont également été évoquées. L'utilisation d'un agoniste du CRF (urocortione) a montré que le CRF induisait une diminution de la PE en augmentant l'IIP quand son injection était réalisée dans le PVN (Fekete *et al.* 2007) ou en diminuant la durée des repas quand l'injection était périphérique (Wang *et al.* 2011a). Il a même été montré qu'un modèle de souris surexprimant le CRF n'augmentait ni l'activité de l'ARC ni la PE en réponse à un jeûne (Stengel *et al.* 2009). L'augmentation de la sécrétion du CRF peut-être stimulée par la noradrénaline (témoin de l'activité du SNS) en réponse à un stress (Pacak *et al.* 1995). L'exposition simulée à 5000 ou 7000 m d'altitude, chez des rats a induit une augmentation de la concentration dans le PVN de noradrénaline et de la sécrétion de CRF 2 h et 24 h après le début de l'exposition (Chen *et al.* 2004). Ces résultats montrent que l'hypoxie peut constituer un stress suffisant pour augmenter l'action de la CRF. Toutefois la PE n'était pas évaluée dans cette étude.

C'est en fait une enzyme et non un neuromédiateur dont l'implication la plus convaincante dans la réponse du comportement alimentaire à l'hypoxie a été apportée : l'AMPK. Chez le rat, Simler *et al.* (2007) ont montré qu'après 6 h d'exposition à une altitude simulée de 5500 m, il s'était produit une diminution de l'AMPK hypothalamique et de la phosphorylation de l'ACC. Ces changements étaient accompagnés d'une baisse des concentrations plasmatiques de leptine et de la PE (-73 % par rapport au groupe de rats non exposés à l'hypoxie) et d'une hausse du glucose plasmatique, connu pour diminuer l'activité de l'AMPK dans toutes les régions hypothalamiques (Minokoshi *et al.* 2004). Ce phénomène était toutefois transitoire car ces différences n'étaient plus significatives après 24 h d'exposition. Une explication possible était l'apparition d'une contre-régulation. En effet, comme nous l'avons, après 24h d'exposition, les auteurs observaient une augmentation de l'expression du gène NPY, associée à un retour progressif aux valeurs de la prise alimentaire d'avant l'exposition.

Un modèle de l'effet de l'hypoxie sur la commande centrale de la PE nécessite encore d'être élaboré. Les multiples modalités d'études de l'hypoxie compliquent cette tâche car le niveau d'altitude simulée ou non et la durée d'exposition peuvent induire des résultats difficilement interprétables. Cependant, ces différentes études suggèrent que l'hypoxie induit des modifications périphériques (leptine) et centrales (CRF, AMPK) en adéquation avec la diminution de la PE observée.

### II.3.2.2. Effet de l'hypoxie sur la dépense énergétique de repos

Une augmentation de la DE de repos (part de l'énergie ne prenant pas en compte la DE liée aux activités physiques) induite par l'hypoxie, pourrait amplifier le déficit énergétique créé par la baisse de la prise alimentaire. Lors des premiers jours d'exposition, la DE de repos augmente systématiquement (Nair *et al.* 1971; Butterfield *et al.* 1992; Mawson *et al.* 2000; Lippl *et al.* 2010). Les raisons de cette augmentation sont encore mal connues mais une augmentation de l'activité thyroïdienne (Richalet *et al.* 2010) et de l'activité sympathique, y contribuent vraisemblablement (Mawson *et al.* 2000). La seconde hypothèse repose sur de nombreuses études confirmant cette hausse de l'activité sympathique en altitude ou en laboratoire (Favret & Richalet 2007; Chen *et al.* 2008) et sur le fait qu'une augmentation de l'activité sympathique induise une augmentation de la DE de repos (Ravussin 1995; van Baak 2001). L'évolution comparée de l'activité sympathique et de la DE de repos soutient cette hypothèse. En effet après quelques jours d'exposition et une augmentation précoce, la DE de repos diminue de nouveau jusqu'à atteindre un plateau légèrement inférieur aux valeurs initiales (Butterfield *et al.* 1992; Westerterp *et al.* 2000). Un profil identique est observé pour l'activité sympathique (Cornolo *et al.* 2004). Lippl *et al.* (2010) ont évalué que la hausse de la DE de repos pouvait quantitativement expliquer 18 % de la perte de poids observée et peut, dès lors, représenter une explication non négligeable de l'amaigrissement observé en altitude.

### II.3.2.3. Effet de l'hypoxie sur l'équilibre hydrique

Lors des études en altitude, les pertes hydriques insensibles, liées à la diminution de la vapeur d'eau, devraient augmenter et entraîner des besoins hydriques plus importants. En pratique, les pertes hydriques en altitude ne sont pas plus importantes qu'au niveau de la mer (Consolazio *et al.* 1968; Hannon *et al.* 1976; Westerterp 2001). Elles sont même réduites en raison de la baisse de la température (Westerterp *et al.* 1996). La même équipe a étudié la balance hydrique dans des conditions environnementales identiques en plaçant les sujets en chambre hypobare durant l'opération Everest III (Westerterp-Plantenga *et al.* 1999). Les pertes hydriques tendaient effectivement à diminuer avec l'altitude. Au mieux, l'hypoxie peut induire une augmentation de la diurèse au cours des premiers jours d'exposition probablement induite par l'inhibition du système rénine angiotensine aldostérone indépendante du système adrénergique (Frayser *et al.* 1975; Milledge *et al.* 1983), mais celle-ci est rapidement corrigée (Sawka *et al.* 2000). Dans certains cas mêmes (MAM), une rétention hydrique peut être observée (Consolazio *et al.* 1968; Krzywicki *et al.* 1971) avec une légère augmentation du poids corporel. Enfin, lorsque la perte de poids induite par

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

l'exposition à l'hypoxie était analysée, la proportion hydrique corporelle n'était pas modifiée (Macdonald *et al.* 2009; Lippl *et al.* 2010). Une balance hydrique négative ne semble donc pas expliquer l'amaigrissement observé en altitude réelle ou simulée.

### II.3.2.4. Effet de l'hypoxie sur l'absorption intestinale

Une autre explication possible de l'amaigrissement observé en hypoxie serait une réduction de l'absorption intestinale. Cette dernière est en effet essentielle à considérer pour ne pas assimiler tout ingesta à un apport énergétique réel. Ainsi, une chute du coefficient d'utilisation digestive (CUD), c'est-à-dire le rapport entre la quantité de nutriments absorbés et la quantité de nutriments ingérés, pourrait expliquer une éventuelle perte d'efficacité métabolique en altitude. Cet indice est généralement mesuré sur 3 jours. Le début et la fin de la collection des selles sont signalés par un marqueur que les sujets ingèrent avant le premier repas et après le dernier repas de cette période. Le contenu énergétique des aliments et des selles est mesuré par combustion dans une bombe calorimétrique. Il a été rapporté que le CUD du xylose, un pentose souvent utilisé pour étudier l'absorption des glucides, était corrélé à la SaO<sub>2</sub> (Milledge 1972). Le CUD global de sujets séjournant à 6542 m n'était plus que de 84 % (Westerterp *et al.* 1994), pour des valeurs en normoxie se situant en moyenne à 95 %. Dans une étude plus ancienne, l'utilisation digestive lors d'un séjour d'un mois à 5000 m était inchangée (96%) (Kayser 1992). À une altitude simulée de 7000 m, ce coefficient était également identique à celui mesuré en normoxie (94 %) (Westerterp *et al.* 2000). Ainsi sur 4 études, deux rapportent une diminution de l'absorption des nutriments en hypoxie, suggérant que cette hypothèse ne saurait représenter une explication majeure de l'amaigrissement observé.

### II.3.2.5. Effet de l'hypoxie sur la synthèse protéique

L'effet de l'hypoxie sur la protéosynthèse ou la protéolyse musculaire est plus rarement évoqué comme cause possible d'amaigrissement. Nous avons vu que Kayser (1992) le considérait pourtant comme l'une des cinq hypothèses mécanistiques. La perte de poids pouvait, selon lui, provenir soit d'une perte de masse musculaire due à la diminution de l'activité physique en hypoxie, soit de l'effet direct de l'hypoxie sur la protéosynthèse.

De manière apparemment paradoxale, lors des expéditions en altitude, l'activité physique est diminuée. En effet, les alpinistes restent la majeure partie du temps dans leur sac de couchage lors des périodes d'acclimatation, de récupération, ou quand les conditions climatiques sont mauvaises, limitant très sensiblement la DE (Ward *et al.* 2000). Une étude chez le rat a montré que la

perte de poids concernait spécifiquement la masse maigre (Morel *et al.* 2005). Mais ces animaux étaient jeunes et en pleine croissance et ce résultat ne peut être extrapolé à la situation chez l'Homme adulte. En pratique, la masse maigre (incluant la masse musculaire) est bien diminuée lors de séjours en altitude mais ne semble pas expliquer à elle seule la perte de poids totale puisque la perte de masse maigre expliquait entre 20 et 70 % de la perte corporelle totale (Krzywicki *et al.* 1969; Boyer & Blume 1984; Rose *et al.* 1988; Worme *et al.* 1991; Westerterp *et al.* 1994; Macdonald *et al.* 2009). Augmenter l'activité physique pour prévenir de la perte de masse musculaire pourrait être une stratégie pertinente, même si l'augmentation de la DE induite pourrait aggraver le déficit énergétique (Westerterp & Kayser 2006) qui, comme nous l'avons vu, n'est pas spontanément compensé. Certains résultats suggèrent un effet protecteur de l'activité physique. Il a ainsi été montré que le taux de protéosynthèse musculaire était augmenté de 35 % dans un groupe ayant effectué une ascension active jusqu'à 4559 m comparé à un autre groupe ayant rejoint cette altitude en hélicoptère (Imoberdorf *et al.* 2006). De plus, après 56 jours à 4100 m pendant lesquels les sujets pouvaient effectuer plusieurs activités physiques comme le football, le jogging et la randonnée, l'aire de section des fibres musculaires était maintenue (Lundby *et al.* 2004). L'activité physique permettrait donc de ralentir, voire de prévenir entièrement la fonte musculaire.

Mais l'hypoxie agit-elle directement sur la régulation protéique indépendamment du niveau d'activité physique ? Des résultats d'études *in vitro* suggèrent qu'une perte de masse musculaire peut se produire en hypoxie en raison d'une diminution du taux de turnover protéique total (Kraggerud *et al.* 1995; Koumenis *et al.* 2002), que l'on peut définir comme la balance entre la synthèse et la dégradation de protéines. Les mécanismes ont rarement été étudiés et il est difficile de bien comprendre l'effet direct de l'hypoxie sur le turnover protéique. Holm *et al.* (Holm *et al.* 2010) ont spécifiquement étudié l'effet de l'acclimatation à l'hypoxie (7 à 9 jours d'exposition à 4559 m) en veillant à ce que le niveau d'activité physique et la PE soient similaires à ceux du niveau de la mer. Ils n'ont retrouvé aucune modification du taux de synthèse des protéines musculaires sarcoplasmiques ou du turnover protéique, mais en revanche une augmentation du taux de synthèse des myofibrilles. Le poids, ainsi que la masse musculaire, n'étaient pas modifiés après 7 à 9 jours à 4559 m. Les auteurs ont suggéré que ce sont principalement les facteurs externes liés à l'altitude (baisse de la PE et de la DE, désordres gastriques, état inflammatoire et autres inconvenances) qui pouvaient induire un turnover protéique négatif, et que veiller au confort nutritionnel et physique des sujets pouvait le prévenir. Une étude récente chez le rat a d'ailleurs montré que la protéosynthèse était également

## Bases physiologiques du comportement alimentaire

augmentée par un facteur 1,5 à 7620 m mais que la dégradation protéique était multipliée par 5 induisant une perte au niveau des myofibrilles de 20 % (Chaudhary *et al.* 2012).

Il reste donc à déterminer si c'est l'hypoxie elle-même et/ou les conséquences comportementales et/ou les limitations environnementales induites par le lieu de l'étude qui provoquent une perte musculaire. Mais quoi qu'il en soit, ce facteur pourrait agir partiellement sur la perte de poids globale observée en hypoxie.

### III. Glucose postprandial

#### III.1. Différents déterminants du glucose postprandial

Avant d'aborder en détails les effets délétères induits par la répétition d'hyperglycémies postprandiales, nous aborderons les différents facteurs pouvant modifier la réponse glycémique au repas. La composition en macronutriments du repas est bien sûr le premier déterminant de cette réponse et sera traité en premier. L'heure du repas est également un élément qui module cette réponse. Enfin la phase céphalique de sécrétion d'insuline (PCIS) est un phénomène anticipatoire dont la présence influe fortement sur les niveaux postprandiaux de glucose.

##### III.1.1. Macronutriments

La composition du repas influe bien évidemment sur la réponse glycémique, et notamment son contenu en glucides, ou plus exactement en « glucides conduisant à la présence de glucose dans le sang ». Toutefois, de très nombreuses interactions rendent difficile l'application de liens systématiques entre contenus du repas en glucides et amplitude du glucose postprandial.

Les concepts d'IG (Jenkins *et al.* 1981) puis de charge glycémique (CG) (Brand-Miller *et al.* 2003) ont permis de fournir des outils pour estimer la réponse glycémique d'aliments à dominante glucidique (Brand-Miller *et al.* 2009; Micha & Nelson 2011). Ces indices basés sur le rapport entre l'aire sous courbe incrémentale (ASCI) après la consommation d'un aliment, et celle d'un aliment de référence composé de la même quantité de glucides, ont conduit à modifier la classification des glucides, précédemment classés en sucres lents et rapides ou encore en sucres simples et complexes. Cependant, des études (Flint *et al.* 2005; Bao *et al.* 2011) ont par la suite montré les limites de ces indices.

Tout d'abord, il est utile de ne pas oublier l'importance de la prise alimentaire lors des repas qui précèdent. Ainsi, plus le repas de la veille au soir est riche en fibres, en aliments à faible IG et en lipides, plus la réponse glycémique à un repas consommé le lendemain est faible (Ning *et al.* 2010). La rémanence de la composition de la veille sur la réponse au glucose semble durer au moins 12 h. Les repas sont par ailleurs rarement composés d'aliments simples et à dominante glucidique. Ils sont généralement mixtes et de nombreuses interactions existent entre ces aliments mais aussi avec des composés non énergétiques. Par exemple, l'ajout de vinaigre (Leeman *et al.* 2005) ou de caféine (Moisey *et al.* 2008) suffit à respectivement diminuer et augmenter l'ASCI postprandiale de glucose. Si l'on considère uniquement les effets des macronutriments, l'ajout de lipides et/ou de glu-

## Glucose postprandial

cides à des repas principalement glucidiques diminue l'amplitude de l'hyperglycémie postprandiale. Pour ne prendre qu'un seul exemple, manger une purée de pommes de terre en ajoutant du poulet (protéines) ou de l'huile (lipides) diminue la réponse glycémique de moitié (Ercan *et al.* 1994; Hantonen *et al.* 2011). Dans une étude consacrée à la mesure de l'effet dose-dépendant des lipides et des protéines sur l'IG (ajout de 0, 5, 10 et 30 g de lipides et/ou protéines à 50 g de glucides consommés dans une boisson de 250 mL) (Moghaddam *et al.* 2006), il apparaît que lipides et protéines diminuent l'IG au prorata de leur concentration. Cependant, l'effet hypoglycémiant des protéines était jusqu'à 2 fois plus puissant que celui des lipides. Par ailleurs, il n'existait aucune interaction entre ces 2 macronutriments, c'est-à-dire que l'effet observé avec l'un n'était pas majoré par la présence de l'autre.

Les mécanismes associés à l'effet hypoglycémiant des lipides et des protéines sont généralement communs, et impliquent un ralentissement de la vidange gastrique (Nuttall & Gannon 1991; Feinle *et al.* 2003) et/ou une augmentation de la sécrétion d'insuline via une augmentation de la sécrétion du GIP (polypeptide insulino-tropique) et du GLP-1 (Beysen *et al.* 2002; Frid *et al.* 2005). En ce qui concerne les protéines, cette action passe aussi probablement par le pouvoir insulino-sécréteur de certains de ses AA (isoleucine, leucine, valine, lysine, thréonine). On notera enfin que la congélation (Kanan *et al.* 1998) ou la température du plat (Leeman *et al.* 2005) sont autant de variables influençant également la réponse glycémique, ceci probablement par l'intermédiaire de la modification de la structure chimique des glucides.

### III.1.2. Heure des repas

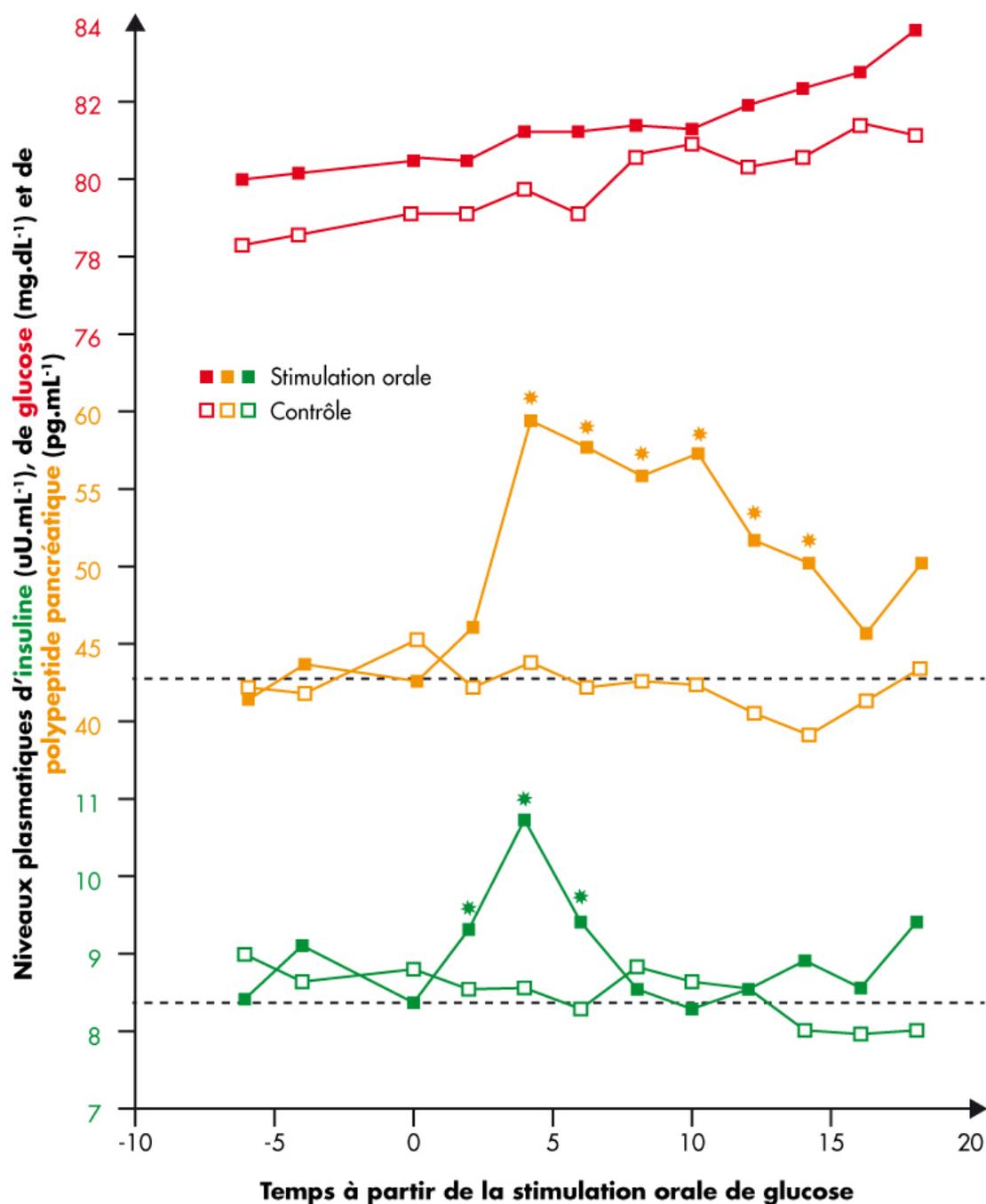
L'influence du rythme circadien sur la réponse du glucose à un repas a été largement étudiée dans les années 70. Deux OGTT étaient généralement réalisés à 9 h ou à 16 h. Tous montraient que le glucose sanguin postprandial était plus élevé l'après-midi que le matin (Jarrett & Keen 1970; Mayer *et al.* 1976). Zimmet *et al.* (Zimmet *et al.* 1974) ont suggéré que les plus fortes concentrations sanguines d'AG libres (AGL) retrouvées l'après-midi pouvaient inhiber la captation du glucose (Randle *et al.* 1963). Une autre hypothèse concerne l'action de l'insuline. La réponse insulinémique postprandiale l'après-midi était retardée et plus longue pour certains (Zimmet *et al.* 1974) et plus basse pour d'autres (Whichelow *et al.* 1974). Bien plus tard, il a été montré chez le rat que la sensibilité à l'insuline des tissus et la captation du glucose étaient progressivement diminuées au cours de la journée (Lee *et al.* 1992; la Fleur *et al.* 2001). Le rythme diurne de l'action de l'insuline et du glucose semble être générée par le SNC, et plus précisément par le noyau suprachiasmatique

puisque chez des rats dont cette zone avait été lésée, aucune différence n'était observée au cours de la journée (la Fleur *et al.* 2001). Le rôle de facteurs de transcription (BMAL1 et CLOCK) impliqués dans l'établissement des rythmes circadiens a été montré (Rudic *et al.* 2004). Leur expression est altérée chez les obèses (Kaneko *et al.* 2009) ceci pouvant expliquer pourquoi aucune modification de sensibilité à l'insuline au cours de la journée n'était retrouvée.

### III.1.3. Phase céphalique d'insulino-sécrétion

#### III.1.3.1. Définition

Les phases céphaliques sont des réponses anticipatoires permettant à l'animal (Homme y compris) de mieux digérer, absorber et métaboliser les nutriments (Power & Schulkin 2008). L'expression « phase céphalique » est issue des travaux de Pavlov dans lesquels la vagotomie inhibait les différentes réactions anticipatoires du repas, impliquant dès lors le SNP comme « déclencheur » de ces phases céphaliques (Pavlov 1910). Les caractéristiques sensorielles de la nourriture (vue, goût, odeur) suffisent à les déclencher. La quasi-totalité des organes de la digestion sont impliqués et la nature des réponses est très variée (sécrétions d'hormones et d'enzymes, propulsion...) (Power & Schulkin 2008). Parmi celles-ci, la phase céphalique d'insulino-sécrétion (PCIS) est d'une importance majeure et est sous-estimée dans l'homéostasie glycémique. Elle est définie par une « sécrétion d'insuline observée avant l'absorption de macronutriments en réponse à une stimulation sensorielle de la cavité orale par le goût de la nourriture ou l'ingestion de nourriture » (Teff 2011). Comme le montre la figure 8, elle se caractérise par une très légère augmentation de la concentration plasmatique d'insuline indépendamment d'une augmentation de la glycémie. Le pic est observé généralement 4 min après la stimulation sensorielle et le retour aux valeurs de base 4 à 6 min plus tard. Ce phénomène transitoire et de très faible amplitude, puisqu'il ne représente qu'1 % de la sécrétion postprandiale totale, nécessite une rigueur importante de la procédure mise en place pour la mesurer, et tout particulièrement une fréquence de mesures qui ne peut être inférieure à une toutes les 5 min. Un prélèvement par minute est même souhaitable. Il nécessite aussi une condition contrôle appropriée (Teff *et al.* 1993). Malgré cela, quand il est observé, il est très reproductible et ne saurait être confondu avec un artefact de mesure (Teff *et al.* 1991).



**Figure 8** – Effets d’une stimulation orale de nourriture sur les niveaux plasmatiques d’insuline, de glucose et de polypeptide pancréatique. D’après Teff (2011).

Distinguer les effets respectifs de la stimulation orale et de l’absorption sur la sécrétion d’insuline est parfois difficile, surtout avec des boissons. Chez l’animal, l’utilisation d’une fistule œsophagienne qui empêche les nutriments d’atteindre l’estomac et d’être absorbés, est souvent utilisée (Berthoud & Jeanrenaud 1982). Les sensations gustatives suffisent alors à induire une PCIS

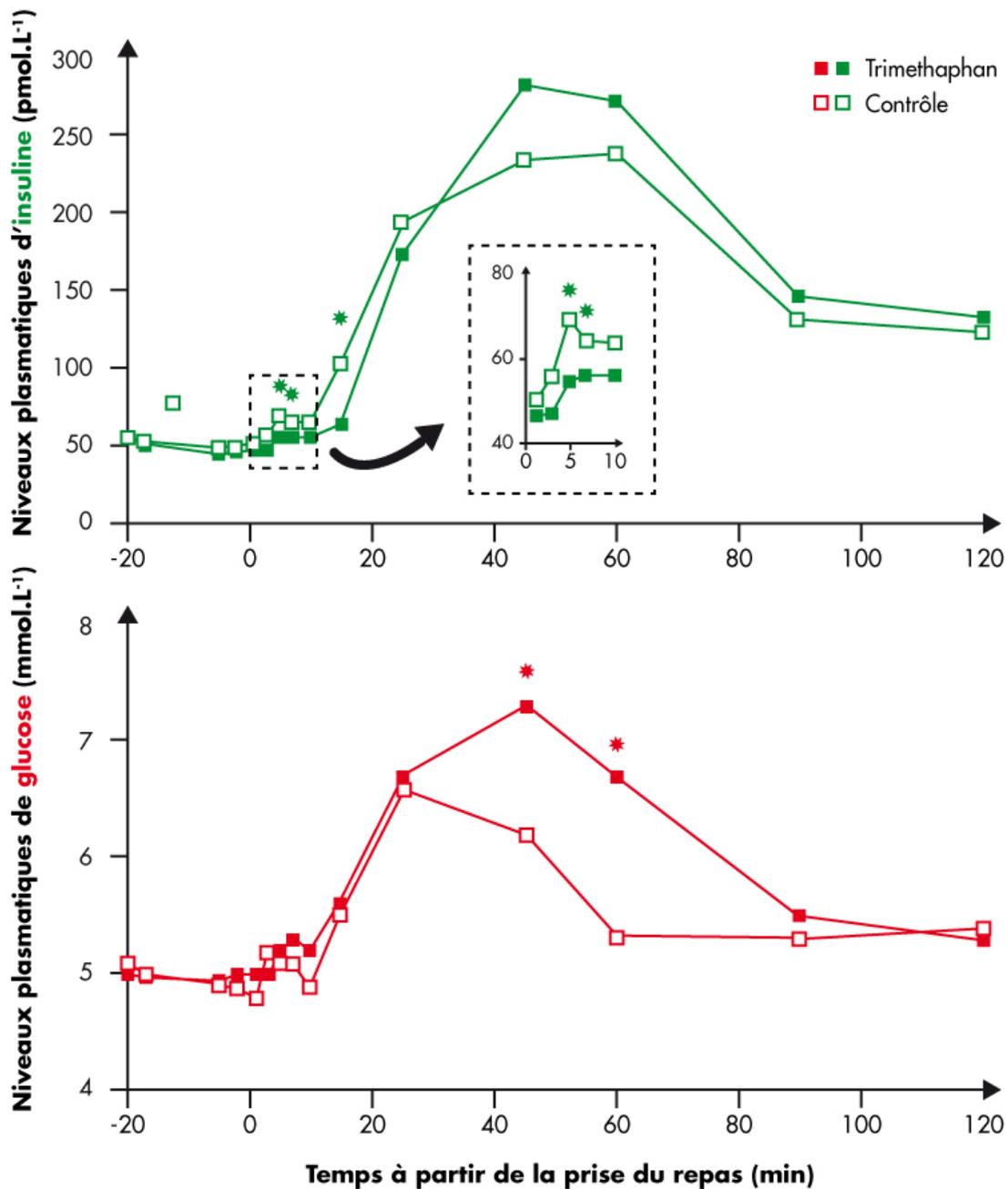
dont la robustesse (constance et intensité) est plus importante avec des aliments à saveur sucrée et à forte palatabilité (Berthoud *et al.* 1981; Nijijima 1991; Tonosaki *et al.* 2007). Chez l'Homme, en revanche, c'est la simulation d'ingestion (le *sham-feeding* ou repas fictif) qui est utilisée. L'aliment est senti, goûté, mâché mais recraché au lieu d'être ingéré (Teff *et al.* 1993). Sa mise en évidence ou sa présence, sont cependant plus inconstants que chez l'animal, le simple goût sucré ne s'étant pas montré assez puissant pour induire une PCIS, que ce soit avec des solutions (Teff *et al.* 1995; Ford *et al.* 2011), des pastilles, (Abdallah *et al.* 1997) ou des chewing-gums (Teff 2010), que le goût sucré provienne de glucides (saccharose et sucralose) ou d'édulcorants (aspartame et saccharine). Seuls Just *et al.* (Just *et al.* 2008) sont parvenus à induire un PCIS en demandant aux sujets de se rincer la bouche avec des solutions sucrées nutritives (saccharose) ou non (saccharine). La stimulation orale par des aliments solides semble être plus efficace (Teff 2010; 2011). La composition des aliments influencerait directement la réponse insulinaire puisqu'un gâteau composé de glucides et de lipides induirait une plus forte réponse que le même gâteau composé seulement de glucides (Crystal & Teff 2006). L'influence de la palatabilité est pour sa part incertaine puisque cette relation (Teff 2010) n'est pas constamment retrouvée (Teff & Engelman 1996b). Ce type de procédure (sans ingestion de la nourriture) ne semble donc pas appropriée chez l'Homme, la robustesse de l'observation de la PCIS étant constaté uniquement lorsqu'il y a ingestion.

### III.1.3.2. Impact sur la réponse glycémique

Ce phénomène peut sembler insignifiant au regard des variations beaucoup plus importantes de l'insuline postprandiale. Il a cependant été démontré qu'il exerçait une influence majeure en atténuant la réponse glycémique au repas. Plusieurs travaux, effectués à l'aide de techniques différentes, ont tous retrouvés cet effet. L'administration de somatostatine (inhibiteur de la sécrétion d'insuline) (Calles-Escandon & Robbins 1987), d'atropine (antagoniste cholinergique équivalent chimique donc à une déafférentation vagale du pancréas) (Teff & Townsend 1999; Ahren & Holst 2001) ou de triméthaphan (antagoniste ganglionique qui bloque l'innervation des branches autonome sympathique et vagale du pancréas) (Ahren & Holst 2001) suppriment la PCIS et induisent une augmentation de la réponse glycémique, comme l'illustre la figure 9. Il faut noter que la médiation nerveuse de ce phénomène est également fortement suggérée par l'absence de PCIS observée chez des rats ou des humains ayant subi une greffe de pancréas, et n'ayant donc plus d'innervation de l'organe transplanté (Berthoud *et al.* 1980; Secchi *et al.* 1995). La stimulation vagale efférente provoque non seulement cette fugace sécrétion d'insuline, mais aussi la sécrétion d'autres hormones pancréatiques telles que le PP (Ahren 2000). La mesure simultanée du PP présente un avantage

## Glucose postprandial

majeur : l'augmentation du PP lors d'une PCIS est plus marquée que celle de l'insuline (Figure 8). D'ailleurs une phase céphalique de PP peut être observée sans modification de l'insulinémie (Morricone *et al.* 2000; Crystal & Teff 2006). L'activation simultanée du SNS pourrait ainsi inhiber la sécrétion d'insuline (Steffens *et al.* 1986; Woods 1991) sans modifier celle du PP. Mesurer ces deux hormones apporte donc des informations sur la manière dont les stimuli sensoriels influencent les réponses anticipatoires à la prise alimentaire.



**Figure 9** – Le triméthaphan inhibe la PCIS ce qui induit ensuite une intolérance au glucose. D'après Ahren et Holst (2001).

Il est également possible d'évaluer les conséquences d'une absence de PCIS en administrant du glucose par voie intragastrique (Teff & Engelman 1996a) ou intraveineuse (Lorentzen *et al.* 1987). Ceci aboutit bien à une amplification de la réponse glycémique. Lorsque ces administrations sont couplées avec une stimulation orale de nourriture, la réponse glycémique est diminuée d'environ 30% (Teff & Engelman 1996a). Enfin, la simulation de la PCIS par une injection d'insuline au moment du repas, améliore également très significativement la réponse glycémique chez des rats transplantés (Siegel *et al.* 1980) ou chez des hommes DT2 (Bruttomesso *et al.* 1999). On note aussi qu'il est possible d'observer une diminution des glycémies postprandiales après stimulation orale de glucose sans pour autant détecter une PCIS (Andersen *et al.* 1995).

Les PCIS permettent donc « d'économiser » une partie de la glycémie postprandiale. Cette « économie » ne semble pas induite par une meilleure captation du glucose permise par cette sécrétion. Les effets semblent plutôt provenir de la PHG et du métabolisme lipidique. Cette PCIS inhiberait la néoglucogénèse (resynthèse de glucose dans le foie à partir de glycérol, acide lactique et protéines) ce qui diminuerait alors la PHG (Shimazu 1981). Par ailleurs, il se produirait une stimulation de l'activité de la lipoprotéine lipase à proximité du tissu adipeux (Picard *et al.* 1999). Ceci augmenterait la dégradation des TG contenus dans les lipoprotéines et l'entrée des AGL dans le tissu adipeux. Les niveaux sanguins d'AGL sont d'ailleurs diminués pendant une PCIS simulée chez des DT2 (Bruce *et al.* 1988). Ces 2 mécanismes réunis optimiseraient l'homéostasie du glucose postprandial en facilitant la captation du glucose et son utilisation.

### **III.2. Rôle délétère des hyperglycémies postprandiales sur la fonction cardiovasculaire**

#### **III.2.1. Hyperglycémies postprandiales : outil de diagnostic**

Le suivi des réponses hyperglycémiques postprandiales est considéré depuis plusieurs années maintenant comme un outil efficace de prévention et de détection des risques d'événements cardiovasculaires (O'Keefe & Bell 2007). Le test d'évaluation de la tolérance au glucose (ou OGTT pour « *oral glucose tolerance test* »), standardisé par l'organisation mondiale de la santé (Lindholm *et al.* 2001), consiste à administrer par voie orale 75 g de glucose dilué dans un volume d'eau (volume non codifié) à un sujet à jeun, et à mesurer sa glycémie 2 h après. Des valeurs comprises entre 7.8 et 11.1 mmol.L<sup>-1</sup> indiquent une intolérance au glucose (ou une réponse glycémique élevée) et un stade pré-diabétique, celles étant supérieures à 11.1 mmol.L<sup>-1</sup> permettant de diagnostiquer un diabète de type 2 (DT2). Les valeurs à jeun, et 30, 60 (Kuzuya *et al.* 2002) ou 90 min après la consommation

## Glucose postprandial

de cette charge en glucose (Stumvoll *et al.* 2000) peuvent également servir au diagnostic. Comme nous l'avons précédemment, l'influence de la composition du repas sur l'effet hyperglycémiant des glucides est important. Ainsi, on peut se demander si l'OGTT est un prédicteur fiable des hyperglycémies consécutives aux repas consommés dans la vie quotidienne. Wolever *et al.* (Wolever *et al.* 1998) ont constaté une bonne relation entre les résultats d'une OGTT et la glycémie 2 h après un repas mixte. Cette relation a depuis été confirmée, mais il a été montré que les excursions glycémiques (valeurs hors-normes) après un OGTT excédaient celles obtenues après un repas mixte d'environ 30% (Meier *et al.* 2009). Dans un souci d'uniformisation, l'OGTT est cependant très largement utilisé pour évaluer les hyperglycémies postprandiales.

La glycémie à jeun a longtemps été le critère diagnostic exclusif du DT2 (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 1997), l'OGTT n'était pas considéré comme apportant un bénéfice supplémentaire en termes de sensibilité et de spécificité (Genuth *et al.* 2003) et fut recommandé uniquement pour diagnostiquer un état d'intolérance au glucose c'est-à-dire une glycémie à jeun dans les limites de la normale mais une glycémie 2h après 75 g de glucose entre 7.8 et 11.1 mmol.L<sup>-1</sup> (Genuth *et al.* 2003). Alors que l'utilisation diagnostic de l'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>) avait été réfutée lors des comités de 1997 et de 2003, en 2009, un comité d'experts internationaux finit par en faire non seulement un, mais le critère diagnostic du DT2 (International Expert Committee 2009). Ce choix a été entériné par l'OMS en 2011 (Rapport OMC 2011) même si elle lui attribue un degré de confiance modéré et à titre conditionnel. La controverse a déjà lieu (Hare *et al.* 2012) et une étude venant de montrer qu'une proportion importante de personnes considérées comme diabétiques par la mesure de la glycémie à jeun ne le seraient pas avec l'HbA<sub>1c</sub> (Costa *et al.* 2011).

Concernant le GPP, il a été montré que les maladies cardiovasculaires étaient beaucoup plus fortement associées à la glycémie observée après le déjeuner qu'à la glycémie à jeun ou à l'HbA<sub>1c</sub>, ou à la glycémie après le petit déjeuner, ou avant le dîner (Cavalot *et al.* 2006). De plus, dans une large population à risque occidentale, quand les mesures de glycémie à jeun et d' HbA<sub>1c</sub> identifiaient respectivement 2,8 et 1,3 % de DT2, l'OGTT en identifiait 8,8% (Costa *et al.* 2011). Ces constatations ont conduit certains chercheurs à réévaluer les valeurs pour lesquelles le DT2 peut être diagnostiqué pour la glycémie à jeun et l'HbA<sub>1c</sub> (Mukai *et al.* 2012). Enfin, les traitements ayant pour cible spécifique la diminution de l'hyperglycémie postprandiale sont suivis d'une réduction cliniquement significative des risques cardiovasculaires (Hanefeld *et al.* 2003; Esposito *et al.*

2004; Leiter *et al.* 2005). Ces résultats suggèrent fortement que le profil diabétique doit être systématiquement établi en recourant à la glycémie postprandiale ce qui n'est pas le cas aujourd'hui.

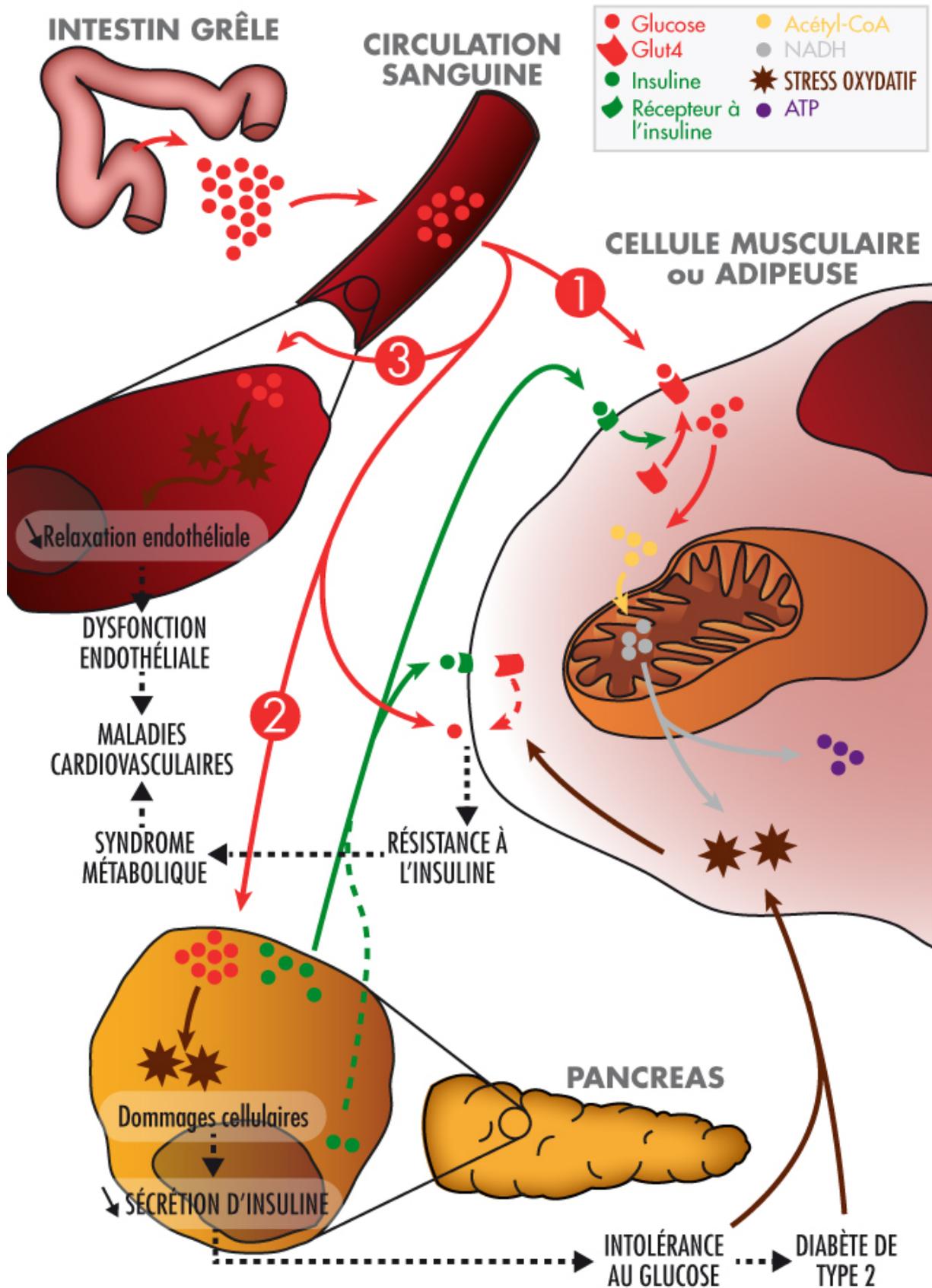
### III.2.2. Mécanismes pathogéniques

La théorie de la « source commune » de Brownlee *et al.* (Brownlee 2001) revisitée entre autres par Ceriello et Motz (Ceriello & Motz 2004), est celle qui est la plus étudiée pour expliquer le développement du DT2 et les liens avec le dysfonctionnement cardiovasculaire. Cette théorie propose que le DT2 et les maladies cardiovasculaires partagent le même terrain génétique et les mêmes facteurs environnementaux et auraient donc une « source commune ». Celle-ci place le stress oxydatif généré en partie par des hyperglycémies postprandiales au centre de mécanismes unissant insulino-résistance, DT2, athérogénèse et événements cardiovasculaires, à tel point que le DT2 est parfois considéré comme une maladie cardiovasculaire à part entière (National Cholesterol Education Program Expert Panel 2001). L'inflammation générée par le stress oxydatif est parfois proposée comme la source commune (Scrivo *et al.* 2011). Comme tous ces événements sont accompagnés par un stress oxydatif (Evans *et al.* 2003; Griendling & FitzGerald 2003a; b; Heilbronn & Ravussin 2003), ce dernier est proposé comme un facteur pathogénique commun favorisant l'apparition de la résistance à l'insuline (RI) ainsi que le passage de la RI vers le DT2 via l'intolérance au glucose, tout en favorisant les complications athérosclérotiques et les risques CV (Ceriello & Motz 2004).

La figure 10 synthétise les mécanismes issus de cette théorie.

1) La surconsommation énergétique augmente l'activité du cycle de Krebs puis la production de la navette de transport d'électrons nicotinamide adénine dinucléotide, sous sa forme réduite (NADH<sub>2</sub>). Les électrons de cette dernière ne peuvent plus être pris en charge par la chaîne respiratoire, ce qui induit une production de radicaux libres (RL) (Henriksen *et al.* 2011; Kassab & Piwowar 2012). La présence en excès d'AG inhibe la translocation des transporteurs GLUT4, ce qui diminue l'entrée du glucose dans la cellule à stimulus insulinique identique (Tretter & Adam-Vizi 2000; Talior *et al.* 2003). On pourra ici reprocher à ce mécanisme que les substrats même en excès ne sont utilisés par le cycle de Krebs qu'en cas de besoins métaboliques importants (exercice physique par exemple). Au repos, ces substrats devraient logiquement être stockés. Cette étape nécessite un éclaircissement que les différents auteurs n'apportent pas.

## Glucose postprandial



**Figure 10** – Mécanismes pathogéniques des hyperglycémies postprandiales. Une trop grande quantité de glucose postprandial entre dans les cellules 1) musculaire et adipeuse, 2) pancréatique et 3) endothéliales produisant un stress oxydatif induisant respectivement une résistance à l'insuline, une diminution de la sécrétion d'insuline et un dysfonctionnement endothélial. Adapté de Ceriello et Motz (2004).

2) L'exposition prolongée à de fortes concentrations de glucose induit un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  du pancréas (Evans *et al.* 2003). Ces cellules sont particulièrement sensibles aux RL et au stress oxydatif (Tiedge *et al.* 1997) car faiblement pourvues en enzymes anti-oxydantes. Il en résulterait une diminution de l'ARNm de l'insuline (Bashan *et al.* 2009) puis l'altération de la sécrétion d'insuline induite par le glucose (Sakai *et al.* 2003). Il a été rapporté que la réduction progressive de la masse des îlots de cellules  $\beta$  était corrélée aux dommages tissulaires provoqués par le stress oxydatif (Sakuraba *et al.* 2002).

3) Les cellules endothéliales sont également altérées par le stress oxydatif (Nakagami *et al.* 2005). Il en résulte un dysfonctionnement endothélial caractérisé par une mauvaise relaxation de ces tissus (Hadi & Suwaidi 2007; Funk *et al.* 2012).

Sur ces 3 sites, le point commun est donc la persistance du stress oxydatif qui serait responsable de l'aggravation des dommages et le passage de l'intolérance au glucose au DT2 insulino-requérant. Dans cette thèse, il ne sera pas question d'aborder plus en détails ces mécanismes, mais il semblait essentiel de comprendre les conséquences de l'hyperglycémie postprandiale chronique (selon les définitions données précédemment) puisque le rôle de l'exercice et de l'exposition à l'hypoxie sur ce paramètre sera abordé par la suite.

## IV. Métabolisme et séquence prandiale

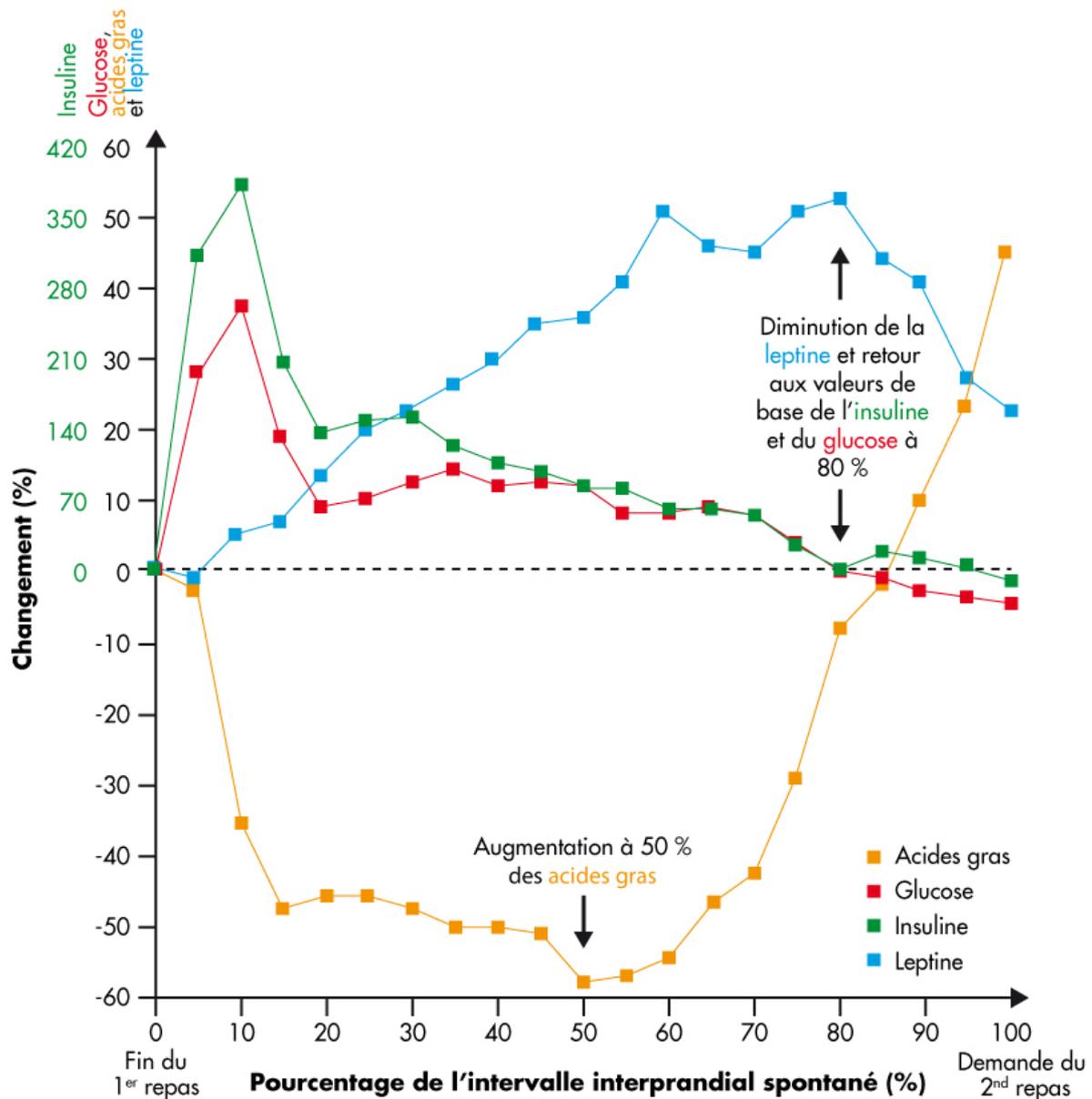
### IV.1. Oxydation lipidique et déclenchement du repas

La recherche de signaux biologiques à l'origine du déclenchement du repas a donné lieu à l'élaboration de différentes théories dont la principale est celle de l'HGPP longuement définie précédemment. Les AG sont aussi considérés par certains auteurs comme de potentiels facteurs de déclenchement du repas, ou du moins comme pouvant stimuler la PE.

Cette théorie repose sur l'étude des effets d'inhibiteurs de l'oxydation des AG sur la prise alimentaire, parmi lesquels le mercaptoacetate (MA) a été l'agent le plus largement utilisé. Ce dernier altère partiellement la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des AG en inhibant l'acyl-CoA-deshydrogénase de la matrice mitochondriale (Bauche *et al.* 1981). Son administration intrapéritonéale chez le rat inhibe l'oxydation des AG et stimule la prise alimentaire (Scharrer & Langhans 1986) suggérant qu'une baisse de cette oxydation pouvait déclencher le repas (Langhans & Scharrer 1987a). Plus précisément, une augmentation de la prise alimentaire est observée dans les heures qui suivent l'administration de MA. Celle-ci est due uniquement à la diminution de la durée des IIP, sans modification de la taille des repas (Langhans & Scharrer 1987a). Ce phénomène de faim dit « lipoprive » (*lipoprivic hunger*) a été vérifié chez le rat avec d'autres inhibiteurs de l'oxydation des AG tels que le méthyl-palmoxirate ou l'etomoxir (ETO) (Friedman & Tordoff 1986; Friedman *et al.* 1990; Del Prete *et al.* 1998; Scharrer 1999) et chez l'Homme (Kahler *et al.* 1999) mais, dans ce cas par voie orale. Étant donné le rôle important du foie dans le métabolisme lipidique, l'effet de la baisse de l'oxydation des AG a surtout été étudié dans le foie. Cependant la pertinence de son rôle direct dans le contrôle de la prise alimentaire a été remis en cause par certains, dont les auteurs même de l'hypothèse (Langhans 2008). L'hypothèse de l'oxydation des AG hépatique a depuis été délaissée au profit de celles des entérocytes, dont le rôle serait plus étayé dans le déclenchement du repas (Langhans 2008; Langhans *et al.* 2011), même si cette théorie nécessite encore une démonstration convaincante. Celle-ci a d'ailleurs été récemment critiquée pour sa faiblesse expérimentale (Allen & Bradford 2009). L'effet orexigène du MA nécessite toutefois un régime dont le contenu en lipides est élevé (Langhans & Scharrer 1987b; Singer-Koegler *et al.* 1996) et n'est observable chez le rat que pendant la période diurne, c'est-à-dire de repos (Scharrer & Langhans 1986), deux conditions dans lesquelles l'oxydation des AG est importante. Paradoxalement, lors d'un jeûne prolongé (36 h) dans une situation d'oxydation lipidique importante, l'administration de MA diminue

plutôt la prise alimentaire (van Dijk *et al.* 1995; Brandt *et al.* 2006) rendant, de fait, plus complexe l'interprétation de la relation entre oxydation des AG et comportement alimentaire.

La recherche des mécanismes de cette faim lipoprive a conduit les chercheurs à s'intéresser au rôle du nerf vague (Lutz *et al.* 1997; Del Prete *et al.* 1998; Langhans *et al.* 2011). En effet la baisse de l'oxydation des AG semble être signalée au cerveau par des afférences vagales, plus précisément hépatiques, puisqu'une vagotomie subdiaphragmatique (Ritter & Taylor 1990) et hépatique (Langhans & Scharrer 1987a) abolissent en partie l'augmentation de la prise alimentaire. Cela suggère que le déclenchement de la prise alimentaire implique un message périphérique et non pas une lipopénie centrale (Langhans *et al.* 2011) comme cela est le cas lors des HGPP, fragilisant alors la baisse de l'oxydation des AG comme élément déclencheur du repas. Plus préoccupant, la baisse de l'oxydation des AG est en complète contradiction avec ce qui est observée au moment d'une demande de repas spontanée. Chapelot *et al.* (2000) ont défini la séquence biologique de l'IIP spontanée, i.e. avec demande libre du 2<sup>nd</sup> repas de cette séquence. Ainsi, cette période a dû être définie en pourcentage de l'IIP et non en minutes. La figure 11 présente en détail cette séquence. On remarque que les niveaux plasmatiques d'AGL augmentent à 50% de l'IIP et atteignent leur pic au moment de la demande du repas. Ce pic est synchronisé avec celui de l'oxydation des lipides, mesuré par la même équipe avec un protocole similaire (Marmonier *et al.* 2002). On peut donc affirmer qu'un repas est spontanément demandé dans un contexte de forte oxydation lipidique, ceci étant en opposition avec le rôle physiologique supposé de la baisse de l'oxydation lipidique dans le déclenchement du repas. Le phénomène d'augmentation de la prise alimentaire induite par une baisse périphérique de l'oxydation lipidique reste encore à être expliqué, mais à ce jour ce phénomène ne semble vraisemblablement pas être impliqué dans le cadre d'une demande spontanée de repas.



**Figure 11** – Profils sanguins du glucose, de l’insuline, des AG et de la leptine au cours d’un intervalle interprandial spontané (les 2 repas ont été spontanément demandés). D’après Chapelot *et al.* (2000).

## IV.2. Dépense énergétique et oxydation lipidique postprandiales

Afin de savoir ce que l’exercice et l’hypoxie modifient dans le métabolisme postprandial, il est nécessaire de passer en revue les caractéristiques de la DE et de l’oxydation des substrats dans cette période et les facteurs qui les modulent.

### IV.2.1. Thermogénèse postprandiale

Une augmentation de la DE est observée pendant la phase postprandiale (Nagai *et al.* 2005a; Maffei *et al.* 2010). Ce changement est dû à la thermogénèse postprandiale (TPP), appelée

aussi effet thermique des aliments selon la nomenclature anglaise (*Thermic effect of food* ou TEF). Étant donné que cette TPP est un surplus énergétique significatif (près de 10 % de la DE totale), une faible TPP est considérée comme un facteur pouvant contribuer au développement de l'obésité (Maffei 2000) bien que le lien ne soit toujours pas démontré (Granata & Brandon 2002).

La composition du repas peut influencer sur la TPP. L'étude de repas de même valeur énergétique mais de compositions différentes (riches en glucides, en lipides, en protéines et alcool) a permis d'établir un classement du nutriment induisant une plus forte TPP (Raben *et al.* 2003). Cette étude a conclu à ce classement : alcool > protéines  $\geq$  glucides et lipides. Le signe  $\geq$  indique que la différence entre les protéines et les glucides et lipides n'était qu'une tendance. D'autres études ont permis d'affiner ce classement et de déterminer que les protéines induiraient bien une plus grande TPP que les 2 autres macronutriments (Halton & Hu 2004) et que les glucides induiraient une plus forte TPP que les lipides (Tentolouris *et al.* 2003; Maffei *et al.* 2010). Cela permet de proposer cette nouvelle classification alcool > protéines > glucides > lipides. Ces résultats sont explicables par des différences de coût métabolique de chacun de ces nutriments : les glucides induisent un coût énergétique pour leur absorption, métabolisme et stockage supérieur aux lipides (Jequier *et al.* 1987). De plus la forte augmentation de la TPP induite par les protéines serait liée à l'augmentation de la synthèse protéique postprandiale (Coulson & Hernandez 1979; Robinson *et al.* 1990).

### IV.2.2. Répartition en macronutriments et oxydation postprandiale des substrats

Outre la TPP, un autre paramètre métabolique important de la période postprandiale est l'oxydation des substrats. Bien que l'obésité résulte d'une BE positive chronique, elle peut être également se définir « comme un échec homéostatique de la balance lipidique ». Un déséquilibre entre lipides exogènes (ingérés) et l'oxydation des lipides endogènes pourrait donc induire un stockage important. Selon le modèle classique de Flatt (Flatt 1995), la capacité de l'organisme à atteindre sur 24h le niveau d'oxydation lipidique nécessaire à oxyder les lipides consommés, détermine les réserves accumulées.

L'oxydation des substrats peut se mesurer en valeur relative ou en valeur absolue (g ou kJ.min<sup>-1</sup>). Dans les deux cas, ce calcul utilise la consommation d'O<sub>2</sub> et la production de CO<sub>2</sub>. La valeur relative est calculée à partir du QR. C'est le rapport de la production de CO<sub>2</sub> sur la consommation d'O<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>). Étant donné que l'oxydation complète d'une mole des glucides et de lipides nécessite l'utilisation d'une quantité d'O<sub>2</sub> différente par quantité de CO<sub>2</sub> produite, le QR va

## Métabolisme et séquence prandiale

être différent selon que l'organisme oxyde des lipides ou des glucides. Ainsi le QR du glucose, métabolite glucidique oxydé, est de 1 (6 moles de CO<sub>2</sub> produites pour 6 moles d'O<sub>2</sub> consommée) et celui d'un AG (par exemple le palmitate), métabolite lipidique oxydé, est de 0,7 (16 moles de CO<sub>2</sub> produites pour 23 moles d'O<sub>2</sub> consommée). Les valeurs intermédiaires permettent d'évaluer alors la proportion de glucides et de lipides contribuant à la DE selon que l'on est proche de 1 ou de 0,7. L'estimation précise de l'azote lors d'un effort étant délicate, et le taux d'oxydation des protéines étant faible (généralement autour de 5 à 10%) et stable, ce QR est souvent non protéique et ne prend pas en compte l'oxydation des protéines. La détermination de la valeur absolue de glucides et de lipides oxydés reposent sur ces mêmes propriétés biochimiques et ces mêmes coefficients stœchiométriques. De nombreuses équations ont été proposées depuis les années 50 (Brouwer 1957; Frayn 1983; Peronnet & Massicotte 1991) pour évaluer la DE (en kJ.min<sup>-1</sup>), la quantité de lipides et de glucides oxydés (en g.min<sup>-1</sup>) au repos. Le calcul de l'oxydation des glucides peut varier jusqu'à 6% et celles de lipides jusqu'à 3% (Jeukendrup & Wallis 2005) montrant la bonne interchangeabilité de ces équations. Ces dernières ont été créées en considérant que l'oxydation glucidique était entièrement assurée par l'oxydation du glucose plasmatique. Pendant un exercice, environ la moitié de l'oxydation glucidique est assurée par le glycogène musculaire pour des exercices de faible intensité et à 80% pour des exercices de moyenne à hautes intensités (Jeukendrup & Wallis 2005). Étant donné que les coefficients stœchiométriques sont différents pour le glucose et le glycogène, on peut aboutir à une surestimation de 10% de l'oxydation du glycogène si des équations basées sur l'oxydation du glucose sont utilisées (Ferrannini 1988). Jeukendrup et Wallis ont donc réajusté les équations pour permettre de calculer l'oxydation des glucides et la DE lors d'exercice de faible à hautes intensités.

Le QR postprandial est fortement augmenté après un repas riche en glucides, se rapprochant rapidement de 1 et restant généralement élevé jusqu'au retour de la glycémie à des valeurs proches des valeurs préprandiales, tandis qu'il n'est pas modifié, voire parfois diminué, après un repas riche en lipides (Tentolouris *et al.* 2003; Nagai *et al.* 2005a; Maffei *et al.* 2010). Pour obtenir une telle diminution, il faut toutefois que le repas soit très fortement lipidique (entre 64 et 88%) (Tentolouris *et al.* 2003; Nagai *et al.* 2005a). Cette différence s'explique par la sécrétion d'insuline induite par les glucides qui inhibe l'oxydation des lipides au profit de celle des glucides. Du point de vue de la balance lipidique, cette utilisation accrue des lipides après un repas hyperlipidiques (Raben *et al.* 2003; Nagai *et al.* 2005a; Nagai *et al.* 2005b; Maffei *et al.* 2010) ne présente que très peu d'intérêt. En effet, tandis que ces repas contenaient entre 17 à 33 g, voire même 79 g de lipides de

plus que les repas contrôle, les sujets n'oxydaient que 3 à 11 g de lipides de plus après le repas (Raben *et al.* 2003; Nagai *et al.* 2005a; Nagai *et al.* 2005b; Maffei *et al.* 2010). Le rendement n'était donc que de 25%. Ainsi même si le QR est diminué, la balance lipidique est nettement plus positive après un repas riche que pauvre en lipides.

Certaines études ont rapporté que les protéines avaient un effet similaire aux lipides sur le profil oxydatif (Raben *et al.* 2003; Tentolouris *et al.* 2008). Dans une étude récente, la baisse de l'oxydation des lipides induite par un petit déjeuner équilibré était ainsi moins prononcée avec un repas isoénergétique composé de lait de soja riche en protéines qu'un repas pauvre en protéines (Konig *et al.* 2012). Un repas faiblement lipidique et composé de protéines semble donc maintenir l'oxydation lipidique postprandiale à son niveau préprandial, et permettre une balance lipidique négative. Ces résultats suggèrent que la consommation de protéines ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Or, il a été clairement montré que certaines protéines avaient un fort pouvoir insulino-sécréteur (Nilsson *et al.* 2004). Ainsi l'ajout de *whey* protéines (le lactosérum ou petit lait) à un repas hyperglucidique était suivi d'une augmentation de l'insulinémie de 31 à 57 % chez des sujets DT2 (Frid *et al.* 2005). Dans une autre étude, aucun effet insulino-tropique n'avait été retrouvé avec des protéines d'origine carnée (Carrel *et al.* 2011). Cependant, bien que cela reste encore à confirmer, seules la fraction *whey* du lait et la caséine semblent stimuler la sécrétion d'insuline (Nilsson *et al.* 2004). L'arrivée rapide et optimale de certains AA (isoleucine, leucine, valine, lysine, thréonine) insulino-sécréteurs (Nilsson *et al.* 2007) dans le sang ainsi que la sécrétion de GIP et de GLP-1 pendant la période post-ingestive après la consommation de *whey* protéines expliquerait cet effet particulier (Salehi *et al.* 2012).

### IV.2.3. Oxydation des lipides et satiété

Même si la théorie lipostatique ne permet manifestement pas d'expliquer le signal de faim, des changements du métabolisme lipidique et ceux de l'oxydation des lipides en particulier sont impliqués dans la phase de satiété précédant toute demande de repas spontanée. Il faut tout d'abord bien comprendre pour cela le rôle de la compétition du glucose et des AG durant cet IIP. Le cycle dit de Randle (Randle *et al.* 1963), du nom de l'auteur qui l'a mis en évidence dans les années 60, illustre cette compétition entre substrats, puisque des métabolites issus de la  $\beta$ -oxydation (le citrate notamment) freinent la glycolyse. Par ailleurs, il a également été démontré que le flux intracellulaire de glucose peut inhiber la  $\beta$ -oxydation via une plus grande synthèse de malonyl-CoA (Alam & Saggerson 1998), ceci suggérant la réciprocité de ces mécanismes d'inhibition.

## Métabolisme et séquence prandiale

Un IIP est interrompu par la demande du repas induite par une glucopénie centrale détectée en périphérie par une légère et transitoire hypoglycémie (décrite en détail dans la partie II.1.5.1.) et qui témoigne de l'arrêt du flux d'absorption de glucose provenant de l'intestin grêle. Ainsi, comme l'illustre la figure 11, les concentrations plasmatiques d'AGL augmentent à la moitié de cet IIP, ce qui correspond à une augmentation de l'oxydation lipidique (Marmonier *et al.* 2002; Gatta *et al.* 2009). Comme nous venons de le voir, l'arrivée importante de glucose à la suite du repas inhibe l'oxydation lipidique puis la diminution de l'insulinémie lève le frein à l'oxydation lipidique qui entre de nouveau en compétition métabolique avec le glucose selon la loi de l'effet de masse. Les DE sont alors assurées de manière croissante par l'oxydation lipidique, atteignant son acmé lors de la demande du repas (Marmonier *et al.* 2002). A noter que ceci n'est valable que pour un repas demandé spontanément mais que le profil dans le cadre d'un repas servi et consommé à heure fixe va dépendre du délai depuis le repas précédent et de sa composition.

Il restait à savoir si une augmentation de la disponibilité lipidique pendant cette période, permettrait de repousser le déclenchement du repas suivant (donc d'augmenter la durée de satiété) grâce à une épargne du glucose. Ceci fut, dans un premier temps, confirmé en ajoutant 50 g de beurre au déjeuner (+1588 kJ), et en dissimulant sensoriellement cet ajout par un substitut de beurre pris comme condition témoin (Himaya *et al.* 1997). Cet apport supplémentaire entraîna un report de la demande spontanée du repas d'environ 40 min. Cependant, si l'on considère le rapport entre supplément énergétique d'une part et DE de repos d'autre part (environ 5,225 kJ.min<sup>-1</sup>) le délai supplémentaire n'aura permis d'oxyder que moins de 13% de ce supplément, le reste étant probablement stocké. Dans une autre étude (Van Wymelbeke *et al.* 2001), 4 repas partageant une base commune de 2230 kJ furent comparés : 2 étant supplémentés par 290 kcal d'AG à chaînes longues ou moyennes (repas FAT), un par des glucides (CHO) et le dernier par un substitut lipidique de 42 kJ (SUB). Bien que les 2 repas FAT étaient suivis d'une épargne de glucose plus importante que les repas CHO ou SUB (oxydation lipidique plus grande), la demande de repas était effectuée avec des niveaux d'oxydation lipidiques et des délais similaires quels que soient les conditions. Ces résultats contredisaient donc ceux de Himaya *et al.* (1997). Cependant, dans cette dernière étude, l'aliment véhicule possédait probablement un IG trop élevé pour permettre aux lipides d'exercer leur effet d'épargne de glucose. Dans une étude plus récente (Gatta *et al.* 2009), conduite spécifiquement pour évaluer le rôle du métabolisme des AG dans l'IIP, l'oxydation lipidique était modifiée non pas par l'alimentation, mais par un procédé pharmacologique : en l'inhibant par l'ETO, en la stimulant de manière indirecte par d'hydroxycitrate (HCA), un inhibiteur de la lipo-

génèse avec une action indirecte pro-lipo-oxydative. Les profils endocrino-métaboliques au cours de l'IIP étaient alors comparés à ceux qui suivaient la prise d'un placebo (PLA). Les résultats ne confirmèrent pas que la réduction de l'oxydation des lipides raccourcissait la durée de satiété, car l'IIP n'était pas modifié dans la condition ETO. En revanche l'HCA augmentait bien l'IIP avec un report de la demande du repas (dîner) d'en moyenne 70 min par rapport à PLA. Ceci était accompagné par des concentrations d'AGL augmentés dans l'heure qui précédait cette demande. On notera que l'HCA était accompagné d'une baisse des sensations de faim assez rapidement après le repas précédent (déjeuner), ce qui suggère que l'effet n'était pas uniquement lié aux modifications métaboliques. De plus, la différence de la durée d'IIP entre les conditions PLA et HCA était prédite significativement par les niveaux d'AGL à la demande du repas. Ainsi cette étude semble indiquer que l'augmentation de la disponibilité en AG augmente l'intensité et la durée de la satiété via une plus grande oxydation lipidique.

## V. Systeme nerveux autonome et séquence prandiale

Le SNA représente une interface entre le SNC et les perturbations induites par l'environnement telles que les interactions sociales, le danger ou même les modifications de température (Porges 2009). De nombreuses fonctions impliquées dans le métabolisme, telles que la vitesse d'apparition des nutriments ingérés (Azpiroz 1994), la mobilisation des substrats en vue de leur oxydation (Nogueiras *et al.* 2010) ou encore la glycémie (Nijima 1986) sont modulées en partie par les ajustements du SNA. Par ailleurs, l'apport en oxygène, la mise en mouvement ou la perception sensorielle de la nourriture et son ingestion constituent des perturbations extérieures pouvant modifier les fonctions évoquées ci-dessus.

Les deux composantes du SNA, le SNP et le système nerveux sympathique (SNS), induisent des actions réciproques dans la plupart des régulations physiologiques. Ainsi, dans la régulation de la fréquence cardiaque (FC), l'activation du SNP est dite chronotrope négative (diminution de la FC via une inhibition du rythme sinusal) tandis que celle du SNS est dite chronotrope positive (augmentation de la FC). La figure 12 présente le réseau nerveux du SNA comprenant le trajet des différents nerfs pré- et post-ganglionnaires ainsi que les organes connectés. Concernant les organes impliqués dans la digestion et le métabolisme, on peut globalement considérer que l'activation du SNS ralentit la digestion en diminuant la sécrétion des enzymes digestives et en ralentissant la propulsion du bol alimentaire (Bhatia & Tandon 2005), augmente la glycémie via une inhibition de la sécrétion d'insuline et une activation de la PHG et augmente la mobilisation des AG via une stimulation de la lipolyse intra-adipocytaire (Nonogaki 2000). L'activation du SNP induit des réponses opposées : accélération des actions digestives (Browning & Travagli 2011), augmentation de la sécrétion d'insuline et baisse de la glycémie mais aussi de la mobilisation des AGL (Konturek *et al.* 2003).

La mesure, ou tout au moins l'évaluation de l'activité respective des deux composantes du SNA est primordiale dès lors que l'on s'intéresse aux grandes fonctions physiologiques. Elle peut permettre de comprendre, d'expliquer, voire même de lier des réponses physiologiques entre elles. De nombreuses techniques plus ou moins invasives ont été utilisées pour estimer les variations de l'activité du SNS et/ou du SNP. La microélectroneurographie permet de mesurer l'activité d'un nerf efférent (du SNA vers un organe périphérique) par exemple (Pattichis *et al.* 1999). La mesure



## Système nerveux autonome et séquence prandiale

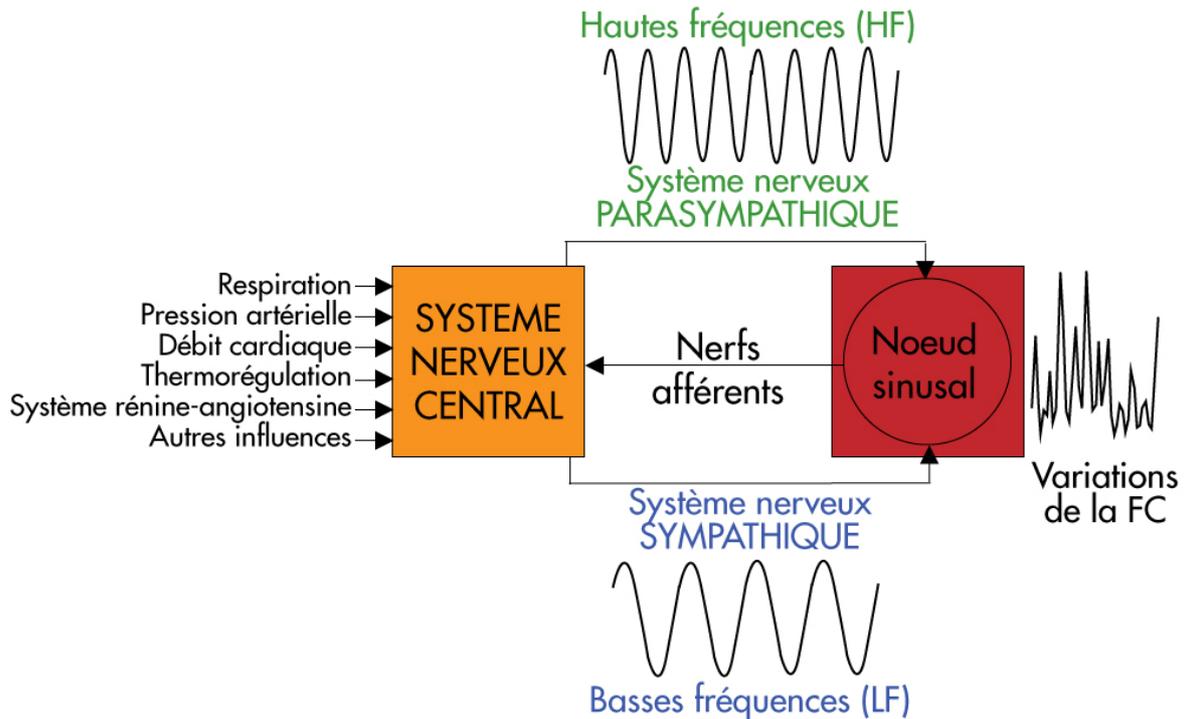
des niveaux plasmatiques et urinaires de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et de l' $\alpha$ -amylase salivaire (Nater & Rohleder 2009) ainsi que la mesure du *spillover* plasmatique de noradrénaline (calcul de la quantité passant dans le sang après avoir été libérée dans la fente synaptique) (Esler & Kaye 2000) permettent quant à elles d'estimer l'activité sympathique. La pertinence de certaines de ces techniques reste dans certains cas à démontrer (Bosch *et al.* 2011). La mesure de l'activité du SNP est, par contre, nettement plus complexe. Le dosage de son neurotransmetteur (acétylcholine) est impossible étant donné son cycle de recapture excessivement rapide. La mise en évidence de l'implication du SNP a surtout été réalisée par l'observation du blocage de son activité sur une fonction particulière. Ce blocage était alors pharmacologique ou induit par une vagotomie (section du nerf principal du SNP, le nerf vague ou X). La mesure du PP peut refléter l'activité parasympathique (Schwartz *et al.* 1978) mais seulement au niveau du pancréas. Ainsi, aucune de ces techniques ne permet d'évaluer simplement et précisément l'activité simultanée des deux composantes du SNA. Au début des années 70 (Hyndman *et al.* 1971; Sayers 1973), un nouveau concept permettant de répondre à ce problème a été développé. Cette technique repose sur la constatation selon laquelle la variabilité de la FC (VFC), étudiée battement par battement, refléterait l'activité des systèmes nerveux sympathique et parasympathique.

### V.1. La variabilité de la fréquence cardiaque

La régulation neurale de la fonction cardiaque est principalement déterminée par les interactions entre les mécanismes sympathiques et vagues (parasympathiques) (Figure 13) chacun influençant la FC selon une fréquence particulière. Les modifications à court ou à long terme de la FC sont donc la résultante de ces influences. Étant donné que l'activation de l'une des deux composantes est accompagnée de l'inhibition de l'autre, dans la plupart mais pas la totalité des conditions physiologiques, le concept de balance sympathovagale a été proposé (Malliani *et al.* 1991). Cette balance oscille d'un état de repos (forte activation vagale) à celui d'excitation induit par une émotion ou l'exercice physique (forte activation sympathique) (Malliani *et al.* 1991; Legramante *et al.* 1999). Certaines fonctions telles que la respiration (Pichon & Cornolo 2006; Larsen *et al.* 2010) ou la thermorégulation (Brenner *et al.* 1998) peuvent modifier la FC via les deux composantes du SNA.

#### V.1.1. Méthodologie

La figure 14 présente les différents étapes du traitement d'un échantillon de mesure de FC. Sur un enregistrement d'un électrocardiogramme (ECG), chaque complexe QRS est détecté et l'intervalle de temps entre deux complexes consécutifs (délai entre chaque battement) détermine



**Figure 13** – Représentation schématique des différentes influences déterminant la régulation de la fréquence cardiaque

l'intervalle « normal-to-normal » (NN) soit entre deux ondes R consécutives (RR). La fréquence d'échantillonnage doit être supérieure à 300 Hz pour correctement identifier les ondes RR (Task Force 1996). Des fréquences inférieures entraîneraient des erreurs dans le spectre de la variabilité de la FC (VFC) ce qui altérerait les intervalles RR déduits (Merri *et al.* 1990). Des cardiofréquencesmètres composés d'une ceinture thoracique et d'une montre de type Polar® ou Suunto® ont une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz et peuvent donc remplacer un ECG et permettre ainsi de mesurer la VFC, que ce soit en laboratoire ou en situation de vie quotidienne. Différentes analyses mathématiques plus ou moins complexes de ces enregistrements peuvent être conduites et différents indices propres à ces analyses ont été construits afin d'évaluer les influences du SNP et du SNS sur la FC. Nous traiterons ici uniquement des analyses temporelles et fréquentielles, qui sont les plus utilisées. Il existe par ailleurs des analyses non linéaires telles que la méthode de Poincaré (Contreras *et al.* 2007) ou l'analyse de la variabilité du signal dé-moyenné (*detrended fluctuation analysis*) (Penzel *et al.* 2003) qui peuvent également apporter des informations physiologiques.

#### V.1.1.1. Analyse temporelle

Les indices temporels résultent de tests statistiques simples (Figure 14). Le SDNN (*standard deviation of NN intervals*) correspond à l'écart-type de tous les intervalles RR de l'échantillon, et estime la variabilité totale du spectre de FC. Le RMSSD (*Root mean square successive differences*)

## Système nerveux autonome et séquence prandiale

est l'écart-type des différences entre deux battements successifs, et reflète les modifications à court-terme de la VFC, et serait plutôt d'origine parasympathique. Étant donné que les indices issus de l'analyse temporelle sont corrélés entre eux, il n'est pas toujours nécessaire de tous les utiliser (Task Force 1996). Le RMSSD doit être par exemple privilégié au NN50 (durée des périodes RR dont la différence est supérieure à 50 ms dans un enregistrement entier) ou au pNN50 (NN50 divisé par le nombre total de périodes RR) en raison de la meilleure fiabilité du RMSSD à refléter l'activité autonome.

### V.1.1.2. Analyse fréquentielle

#### V.1.1.2.1. Analyse spectrale de la VFC

La représentation des oscillations de la FC par la somme de ses composantes sinusoïdales de différentes fréquences est obtenue après une analyse spectrale de la VFC (Montano *et al.* 2009). Cette décomposition en composantes fréquentielles peut être représentée sous la forme d'une densité spectrale en fonction de la fréquence de ses oscillations. Plusieurs algorithmes peuvent être employés pour évaluer les composantes oscillatoires. La transformée rapide de Fourier (FFT pour *Fast Fourier Transform*) est plus utilisée que la méthode autorégressive (AR) en raison de sa plus grande simplicité. Étant donné que les influences des deux composantes du SNA peuvent être déterminées par leur fréquence d'oscillation de la FC, des indices spécifiques issus du spectre de la VFC permettent de quantifier l'influence spécifique du SNS ou du SNP sur la FC.

La FFT s'applique aux signaux stationnaires constitués d'un nombre de valeurs égal à une puissance de 2. Ainsi on peut appliquer cette méthode à des échantillons contenant 256 ( $2^8$ ), 512 ( $2^9$ ), 1024 ( $2^{10}$ ) ou 2058 ( $2^{11}$ ) soit des échantillons d'environ 5, 10, 15 et 20 min respectivement. Lors d'analyses temporelles et fréquentielles, ces échantillonnages doivent donc être privilégiés.

#### V.1.1.2.2. Indices de la VFC

Le spectre de la VFC par FFT est présenté dans la figure 14. L'amplitude des VLF (pour *very low frequencies*, ou basse fréquences comprises entre 0 et 0,04 Hz), LF (pour *low frequencies*, comprises entre 0,05 et 0,15 Hz.) et HF (pour *high frequencies*, ou hautes fréquences comprises entre 0,15 et 0,4 Hz) est évaluée par l'ASC (i.e. puissance) de chacune de ces composantes. Les HF exprimées en unités normalisées (n.u.) sont obtenues en divisant la puissance de HF en  $\text{ms}^2$  par la puissance totale du spectre (sans les VLF) et en multipliant par 100. L'analyse fréquentielle a fait l'objet de nombreuses recherches théoriques et expérimentales, et permet d'interpréter les processus

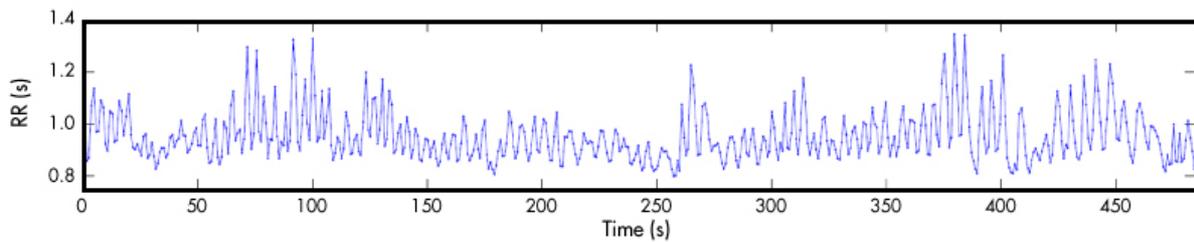
de contrôle du rythme cardiaque (Akselrod *et al.* 1981; Pomeranz *et al.* 1985; Pagani *et al.* 1986; Keselbrenner & Akselrod 1996; Pal *et al.* 2010).

Les VLF (Sayers 1973) pourraient être liées aux ajustements vasomoteurs dus aux fluctuations du système de thermorégulation, aux oscillations respiratoires de basse fréquence, aux effets des changements de volume sanguin (Hyndman *et al.* 1971; Brenner *et al.* 1998) ou aux effets des catécholamines plasmatiques (Nakamura *et al.* 1993). Il a récemment été suggéré que les VLF était fortement associées à la DE postprandiale (Millis *et al.* 2011). Les LF refléteraient l'activité conjointe du SNS et du SNP (Pomeranz *et al.* 1985; Pagani *et al.* 1986). Enfin, les HF correspondraient aux oscillations liées à la fréquence respiratoire (ASR ou arythmie sinusale respiratoire). Ces oscillations seraient la résultante 1) des changements mécaniques liés à la ventilation (Taylor & Eckberg 1996), 2) de l'influence directe des centres ventilatoires sur les neurones cardiaques et 3) des changements indirects de la FC liés aux changements de pression sanguine et donc aux changements du système baroréflexe induits par les effets de l'activité du SNP (Pomeranz *et al.* 1985). Elles sont donc utilisées comme un marqueur de l'activité vagale.

De façon à assurer la stabilité du signal, la durée de l'échantillon de données doit être supérieure à 10 fois la période de la plus petite fréquence de la bande de fréquence analysée. La durée minimale des enregistrements est donc d'1 min pour les HF, 2 min pour les LF et de 5 à 35 min pour les VLF. Les VLF ont, en effet, des périodes allant de 22 (0.045 Hz) à 250 s (0.004 Hz).

Les LF exprimant au même titre une activité sympathique et une activité parasympathique, il est difficile d'isoler quantitativement l'activité du SNS avec ces techniques d'analyse spectrales. Cependant, étant donné que les HF ne reflètent que l'activité parasympathique, le rapport entre les LF et les HF permet de s'affranchir de l'influence parasympathique et de ne garder que celle du SNS. Ainsi le rapport LF/HF reflèterait la balance sympathovagale. Plus le rapport LF/HF est élevé plus l'influence sympathique est importante (Pagani *et al.* 1986; Task Force 1996). Toutefois, de par sa formule, une augmentation du rapport LF/HF ne doit pas être systématiquement interprétée comme une activation sympathique puisque celle-ci peut résulter d'un simple retrait vagal via une baisse des HF. Cet indice doit donc être interprété comme la prédominance d'une des 2 composantes du SNA sur l'autre, non comme une valeur absolue témoignant d'une augmentation de l'activité sympathique pure, et doit toujours prendre en compte l'évolution de la puissance totale du spectre.

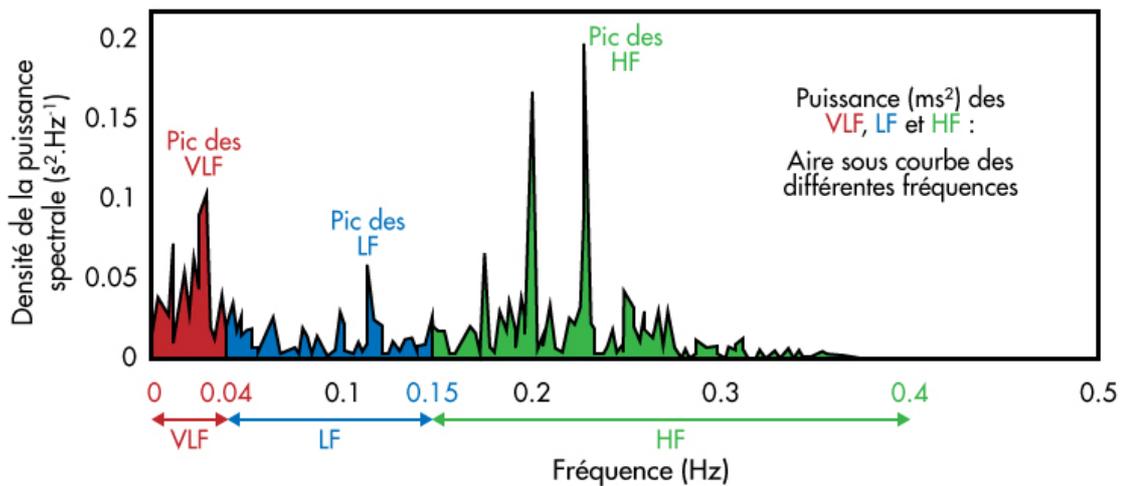
**1 - Isoler un échantillon à analyser**



**2 - Analyse temporelle de cet échantillon**

Variable	Unité	Valeur	Mesure statistique	Interprétation physiologique
Moyenne RR	ms	949.1	Moyenne des intervalles RR de l'échantillon	
SDNN	ms	95.2	Ecart-type des intervalles RR de l'échantillon	Activité globale du SNA
RMSSD	ms	101.0	Racine carrée de la moyenne de la somme des carrés des différences entre des intervalles RR successifs	Activité SNP
NN50	nombre	271	Durée des périodes RR successives dont la différences est supérieure à 50 ms dans l'échantillon	Activité SNP
pNN50	%	53.0	NN50/nombre total de périodes RR	Activité SNP

**3 - Analyse fréquentielle de cet échantillon par une Fast Fourier Transform (FFT)**



Fréquence	Pic (Hz)	Puissance (ms <sup>2</sup> )	Puissance (%)	Puissance (n.u.)	Interprétation physiologique
VLF	0.028	1455	24.5		Discuté
LF	0.115	1212	20.5	27.1	Activité SNP + SNS
HF	0.231	3258	55.0	72.9	Activité SNP
Total		5922			Activité globale du SNA
LF/HF		0.372			Modulation du SNS, indice de la balance sympathovagale

$$\text{Puissance (\%)} = \frac{\text{Puissance (ms}^2\text{) VLF, LF ou HF}}{\text{Puissance (ms}^2\text{) totale}}$$

$$\text{Puissance (n.u.)} = \frac{\text{Puissance (ms}^2\text{) LF ou HF}}{\text{Puissance (ms}^2\text{) LF + HF}} \times 100$$

$$\text{LF/HF} = \frac{\text{Puissance (ms}^2\text{) LF}}{\text{Puissance (ms}^2\text{) HF}} = \frac{1212}{3258}$$

Reflexent une modulation et ne quantifient pas l'activité du SNA

**Figure 14** – Méthodologie de l'analyse de la variabilité de la FC : explications, définitions et interprétations physiologiques des différents indices temporels et fréquentiels de la VFC.

### V.1.2. Validité et reproductibilité de la mesure de VFC

Pour être utilisable comme indicateur du contrôle autonome, la VFC doit donner des informations fiables sur les composantes spécifiques du SNA impliquées, répondre aux stimuli qui altèrent la balance sympatho-vagale de façon prédictible et répétée et produire des résultats reproductibles. La signification physiologique de ces indices, détaillée précédemment, est généralement établie en modifiant l'activité autonome par blocage pharmacologique. Par exemple, l'utilisation de l'atropine, un antagoniste du SNP et du propranolol, un antagoniste du SNS ( $\beta$ -bloquant), ont permis d'attribuer l'influence vagale aux HF et la double influence vagale et sympathique au LF (Hayano *et al.* 1991; Martinmaki *et al.* 2006).

Les indices de la VFC réagissent également à des perturbations autonomes. Le passage d'une position allongée à debout (actif par orthostatisme volontaire ou produit passivement par un test d'inclinaison ou *tilt test*) entraîne une redistribution de 500 à 1000 mL de sang de la partie supérieure du corps vers les membres inférieurs, ce qui entraîne une réduction du retour veineux. Ces modifications de pression sanguine sont détectées par les barorécepteurs, ce qui induit un baroréflexe puissant composé d'une activation du SNS et d'un retrait vagal, augmentant la force de contraction du cœur et la FC. La mesure de la VFC lors de ce type de test confirme cet ajustement du SNA puisque les HF<sub>n.u.</sub> chutent et les LF<sub>n.u.</sub> augmentent, le rapport LF/HF étant doublé (Casadei *et al.* 1996; Task Force 1996). Cet exemple, parmi d'autres, montre que la VFC, et principalement son analyse fréquentielle, est un indicateur sensible du contrôle autonome du cœur.

Concernant la reproductibilité, Pagani *et al.* (1986) ont observé que la puissance des bandes de LF et de HF était stable au cours de trois périodes d'enregistrements d'un intervalle d'au moins un an ce qui validerait sa reproductibilité. Depuis, quelques études ont confirmé ces résultats. Young & Leicht (Young & Leicht 2011) ont montré que l'indice de corrélation intra-classe lors d'un enregistrement de 10 min debout ou allongé était supérieur à 0,6 pour la plupart des indices de la VFC, et que les indices temporels étaient généralement plus reproductibles que les indices fréquents. Kowalewski & Urban (Kowalewski & Urban 2004) ont étudié la reproductibilité à court-terme (le même jour) et à long-terme (après 6 et 24 mois) des indices spectraux de la VFC sur le même type de mesure. Les indices de corrélation intra-classe étaient plus élevés et étaient compris entre 0,90 et 0,95 pour la puissance totale, les LF et les HF, lorsque toutes les mesures étaient groupées. La reproductibilité sur le jour même a également été retrouvée correcte à excellente avec des indices compris entre 0,54 et 0,91 pour les indices cités précédemment, mais aussi pour les LF/HF. Une autre technique statistique pour estimer la reproductibilité d'une mesure, est

## Système nerveux autonome et séquence prandiale

de calculer son coefficient de variation. Il a été retrouvé relativement bon, c'est-à-dire faible, de 5,1 à 16,7 % (Tarkiainen *et al.* 2005) lors d'un enregistrement de 40 min pendant lequel les sujets réalisaient des tâches variées (repos assis, debout, exercice sous-maximal, récupération). Il était surprenant de constater que lors d'un enregistrement au repos avec une ventilation fixée sur un rythme défini, les coefficients étaient plus élevés (entre 6 et 37 %), les indices fréquentiels ayant de meilleurs résultats que les indices temporels. La mesure de la VFC en condition de ventilation spontanée semble donc à privilégier. Comme nous l'avons précisé, la fréquence respiratoire, ou ASR, détermine en grande partie l'amplitude de la puissance des HF. Ainsi une respiration ralentie peut diminuer la fréquence de la respiration et produire une « fusion » des LF et des HF ininterprétable d'un point de vue physiologique (Malliani *et al.* 1991; Montano *et al.* 1994). A l'inverse, lors d'exercices physiques, la fréquence respiratoire augmentée peut déplacer le pic HF au-delà de 0,4 Hz, le rendant donc indétectable (Pichon *et al.* 2004). Le contrôle de la respiration, pourtant souvent utilisé, induit donc des modifications de la VFC et des HF en particulier, rendant inexploitable l'interprétation physiologique des résultats de VFC (Larsen *et al.* 2010). Dans le cadre de l'étude de l'effet d'un repas, il a d'ailleurs été conseillé de ne pas utiliser de respiration contrôlée pour obtenir une meilleure reproductibilité des différents indices de la VFC (Dionne *et al.* 2002). Dans un cadre non prandial, il a été montré que les LF ( $ms^2$ ), les HF ( $ms^2$ ) et LF/HF étaient plus reproductibles avec une respiration spontanée qu'une respiration contrôlée (Pitzalis *et al.* 1996). La recommandation de ne pas contrôler la respiration a donc été étendue dans toutes les conditions (Kobayashi 2009; Larsen *et al.* 2010).

### V.3. Variabilité de la fréquence cardiaque et phases céphaliques

Contrairement aux changements de glucose ou d'oxydation des substrats, vus précédemment, il n'existe à ce jour aucun élément probant en faveur d'un rôle du SNA dans le déclenchement du repas. L'activité autonome a cependant été étudiée dans le cadre du cycle prandial, mais en relation avec les phases céphaliques, et notamment celle de l'insuline (PCIS).

La détection de ce phénomène par une modification de la VFC a rarement été tentée. Contrairement aux attentes, Nederkoorn *et al.* (Nederkoorn *et al.* 2000) ont observé une légère diminution des HF ainsi qu'une augmentation des LF, suggérant donc plutôt une influence sympathique. Ces résultats contradictoires n'étaient pas expliqués par les auteurs. Il n'est pas encore défini si des mesures de VFC enregistrées sur des durées d'échantillons trop longues à l'échelle intestinale ou pancréatique, mais nécessaires pour les analyses spectrales (3-5 min) sont appropriées. D'autres

expérimentations sont donc nécessaires pour étudier la sensibilité de la VFC à détecter ces changements. Shiba *et al.* (Shiba *et al.* 2002) ont observé une augmentation des LF et une baisse des HF induisant donc une hausse du rapport LF/HF lors de la mastication de chewing-gum, suggérant une activation sympathique lors d'une stimulation orale contradictoire avec la supposée activation vagale. Seulement, il avait été montré qu'une mastication de chewing-gum n'induisait pas de PCIS et donc a priori pas d'activation vagale non plus (Teff 2010).

### V.4. Variabilité de la fréquence cardiaque et phase postprandiale

L'activité du SNA pendant la phase postprandiale a principalement été évaluée en raison du rôle du SNS dans la TPP et de son implication dans le maintien de la BE (Tataranni *et al.* 1997; Tataranni 1998; Straznicki *et al.* 2010). Mais de nombreuses études ont permis de mieux comprendre l'effet d'un repas sur l'activité autonome grâce à la VFC ou à d'autres techniques d'exploration de l'activité autonome.

#### V.4.1. Effet du repas

La prise d'un repas semble modifier la balance sympathovagale en faveur de sa voie sympathique (augmentation du rapport LF/HF concernant les mesures de VFC) (Lu *et al.* 1999; Kawaguchi *et al.* 2002; Tentolouris *et al.* 2003; Pivik & Dykman 2004; Pivik *et al.* 2006; Cozzolino *et al.* 2010). Cependant l'origine de ce décalage est discutée. En effet tandis que certains ont observé une baisse des indices de la VFC reflétant l'activité du SNP (HF en  $\text{ms}^2$  et/ou n.u.) ainsi qu'une hausse de ceux reflétant celle du SNS (LF en  $\text{ms}^2$  et/ou n.u.) chez des enfants (Pivik *et al.* 2006), des adultes (Tentolouris *et al.* 2003; Cozzolino *et al.* 2010) ou des personnes âgées (Kawaguchi *et al.* 2002), d'autres n'ont recensé qu'une baisse de l'activité parasympathique chez des hommes sains (Lu *et al.* 1999). Certains n'ont d'ailleurs retrouvé aucune de ces modifications chez l'enfant (Pivik & Dykman 2004) ou chez l'adulte (Ambarish *et al.* 2005). Les augmentations de l'activité sympathique par VFC étaient souvent (Tentolouris *et al.* 2003; Cozzolino *et al.* 2010) mais pas toujours (Kawaguchi *et al.* 2002) accompagnées d'une augmentation des niveaux de noradrénaline, suggérant une hausse de l'activité sympathique. Il faut de plus noter qu'aucun changement de VFC ni des niveaux de noradrénaline n'était retrouvé chez des obèses après un repas hyperglucidique de 2282 kJ (Tentolouris *et al.* 2003). Ce défaut d'activation sympathique par le repas est peut-être à mettre en rapport avec l'activité défaillante du SNS retrouvée généralement chez les obèses (Ravussin & Tataranni 1996; Snitker *et al.* 2000). De plus, une corrélation positive retrouvée entre

## Système nerveux autonome et séquence prandiale

l'augmentation du rapport LF/HF et la TPP (Watanabe *et al.* 2006) démontre l'importance de cette activation sympathique dans ce phénomène, retrouvé plus faible chez l'obèse (Matsumoto *et al.* 2001; Nagai *et al.* 2005a).

### V.4.2. Effet des macronutriments

L'effet de la composition du repas sur l'activité du SNA a été relativement peu étudié. Lorsque seule la FC était mesurée, aucune différence entre 3 repas « caricaturaux » (saccharose, huile et *whey* protein) n'a été retrouvée (Gentilcore *et al.* 2008). Lorsque des paramètres de VFC étaient spécifiquement mesurés, une activation sympathique (augmentation des LF en  $\text{ms}^2$  et du LF/HF), associée à une baisse de l'activité parasympathique (baisse des HF en  $\text{ms}^2$ ) était retrouvée après un repas hyperglucidique alors qu'un repas hyperlipidique n'induisait aucun de ces changements (Tentolouris *et al.* 2003). Ce résultat était accompagné d'une hausse des niveaux plasmatiques de noradrénaline uniquement après le repas hyperglucidique. Il a également été montré que 100 g de glucose comparé à 50 g de lipides, 100 g de viande (dont 40 g de protéines) ou à un repas mixte induisait une plus grande augmentation de l'activité sympathique spécifiquement musculaire (Fagius & Berne 1994).

## V.5. Précautions d'utilisation de la VFC

La simplicité d'utilisation de la VFC l'a rendu très populaire dans les études de physiologie. Comme nous l'avons vu, elle a permis de compléter d'autres mesures de l'activité du SNA (Tentolouris *et al.* 2003; Nagai *et al.* 2005a; Harthoorn & Dransfield 2008) en étant considérée comme un indice de l'activité autonome globale (Nederkoorn *et al.* 2000; Watanabe *et al.* 2006; Manabe *et al.* 2011) ou de celle d'un organe spécifique comme pour l'estomac (Yin *et al.* 2004; Yacin *et al.* 2009). Toutefois, il est primordial de se préserver d'une surinterprétation des indices de la VFC, ceux-ci reflétant d'abord les activités sympathiques et vagues cardiaques. Généraliser ces résultats à l'ensemble des autres fonctions corporelles influencées par le SNA peut mener à de fausses interprétations. Bien que les afférences parasympathiques du cœur, de l'estomac et du pancréas soient assurées par le nerf vague, les résultats de VFC ne coïncident pas toujours avec d'autres indices biologiques plus spécifiques des fonctions digestives et/ou métaboliques. Chang *et al.* (Chang *et al.* 2010) ont cherché à lier les résultats de VFC à ceux du PP, marqueur très fiable de l'activité vagale au niveau du pancréas (Schwartz *et al.* 1978). Tandis que les niveaux de PP triplait juste après le repas, les HF $\text{ms}^2$  diminuaient contredisant alors les premiers résultats. La VFC ne semble donc pas pouvoir détecter l'activation vagale pancréatique, les fonctions cardiaques et abdominales étant ap-

paremment modulées indépendamment par leurs propres fibres efférentes. Auparavant, Kaneko *et al.* (Kaneko *et al.* 1995) avaient pourtant montré qu'un repas liquide augmentait simultanément les niveaux plasmatiques de PP et des HF ( $\text{ms}^2$ ). Dans une autre étude, la mastication et l'ingestion d'un repas liquide, induisaient une activation vagale gastrique et augmentaient les HF  $\text{ms}^2$  alors que le même repas administré directement dans l'estomac par un tube installé par gastrotomie ou par un tube trans-nasal (sans mastication ni avalément) n'entraînait aucune modification (Kimura *et al.* 2006). L'activité sécrétoire gastrique qui était diminuée dans ce dernier cas a conduit les auteurs à suggérer l'importance de la mastication et l'ingestion dans l'optimisation de la fonction gastrique, celle-ci médiée par l'activité vagale. Ces résultats divergents incitent cependant à la prudence et à explorer plus précisément la pertinence de la VFC sur des phénomènes spécifiques du comportement alimentaire et/ou du métabolisme.

Enfin, concernant spécifiquement le SNS, un décalage progressif vers une plus grande activité sympathique telle que mesurée par la VFC (augmentation de LF/HF), associée à une augmentation des niveaux de noradrénaline lors de la perfusion de glucose (Paolisso *et al.* 1997) et d'insuline (Paolisso *et al.* 2000) montre une certaine sensibilité de la VFC à détecter des changements de l'activité sympathique générale.

Ainsi des résultats de VFC doivent être avant tout interprétés comme des changements de l'activité cardiaque et pas automatiquement de l'activité autonome spécifique d'un autre organe. La VFC permet tout de même d'apprécier globalement l'activité du SNA et à ce titre reste un outil précieux dans l'exploration physiologique du comportement alimentaire.



## VI. Pour un modèle périphérique gluco-neuro-métabolique de l'homéostasie énergétique

Dans ce chapitre, nous proposerons un modèle intégratif périphérique de ce qui a été présenté précédemment. Il n'a pas pour ambition d'expliquer de manière exhaustive comment l'organisme peut moduler la PE pour qu'elle s'équilibre avec les dépenses, mais il permet au moins de rassembler dans un même modèle les acteurs périphériques évoqués et dont les modalités d'action ont été abordés de manière morcelée. Si nous nous limitons à ces acteurs périphériques, donc les messages seront ensuite intégrés au niveau central, c'est que les études que nous avons menées ne concerneront qu'eux. Nous ne prendrons pas en compte dans ce modèle les facteurs sensoriels. Il s'agit donc de proposer un modèle gluco-neuro-métabolique dans lequel sont présentées les différentes interactions entre ces divers acteurs physiologiques. Les références bibliographiques des affirmations qui suivent ont toutes été précisées dans les chapitres précédents, et afin de faciliter la lecture, ne seront pas répétées.

Schématiquement, le cycle prandial est donc composé de trois différentes phases

- 1) Une phase préprandiale dans laquelle on trouve l'HGPP
- 2) Une phase prandiale pré-absorptive dans laquelle on trouve la phase céphalique d'insulino-sécrétion et les messages hormonaux intestinaux direct ou via les afférences vagales
- 3) Une phase postprandiale post-absorptive

Chacune de ces phases se caractérise par un contexte glycémique, d'oxydation des substrats et d'activité du SNA particulier, dont les détails ont été présentés dans les chapitres précédents.

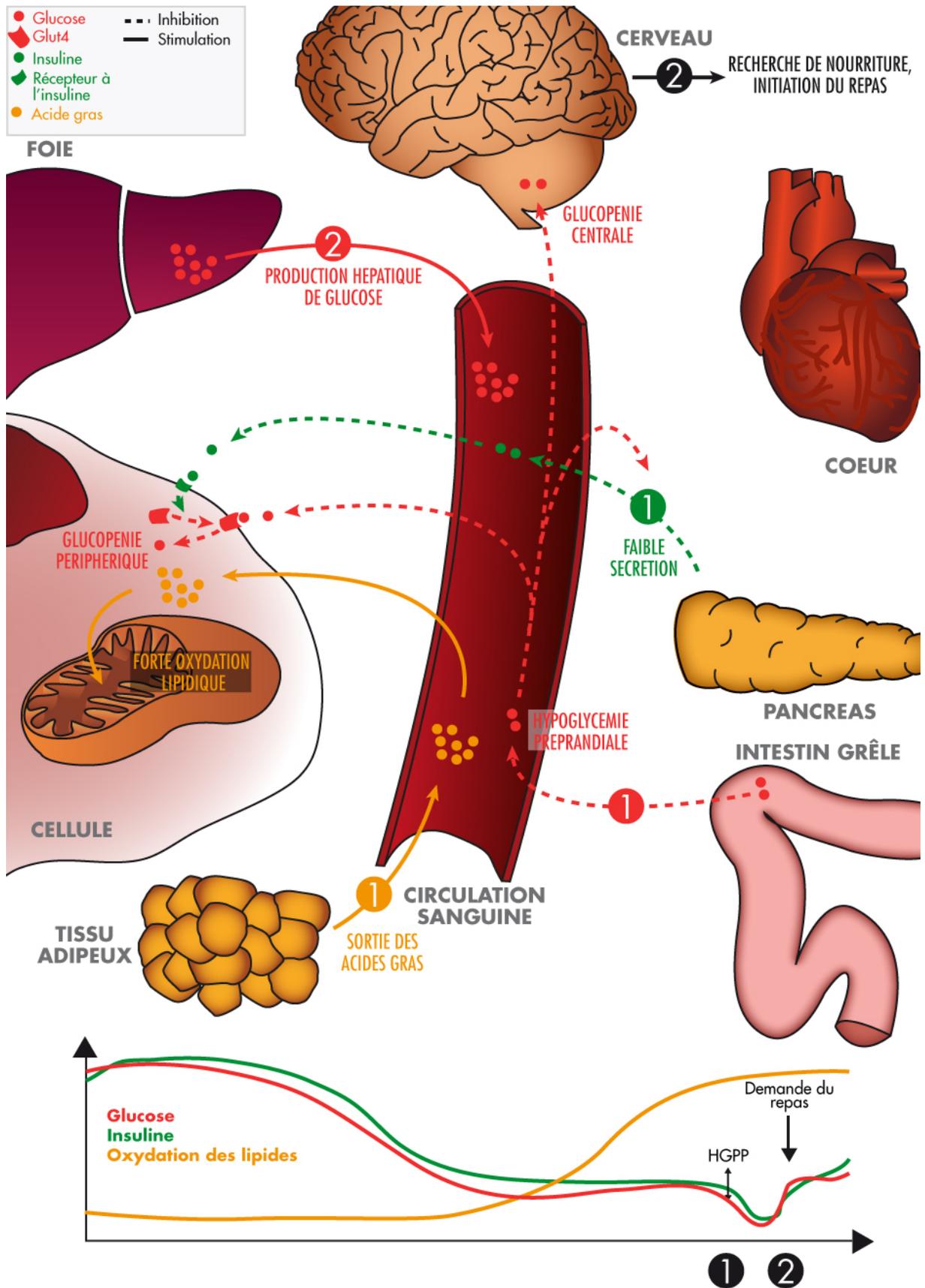
### IV.1. La phase préprandiale

La figure 15 présente les mécanismes et le contexte physiologique généralement observé durant la phase préprandiale. Comme pour chacune des 3 phases, le schéma explicatif sera plus amplement détaillé et des liens entre la figure et le texte seront faits à l'aide des numéros marquant chronologiquement un instant particulier des différentes périodes.

Un comportement de recherche de nourriture ou l'initiation du repas (si la nourriture est directement disponible) (2) est précédé d'une légère chute d'au moins 5 min et d'au-moins 5 % du niveau de glucose plasmatique ou interstitiel (1). Cette HGPP, facilement mesurable en périphérie et accompagnée d'une baisse de la sécrétion d'insuline, illustre une glucopénie centrale. La baisse progressive du débit d'apparition sanguine de glucose diminue son oxydation cellulaire et cette épargne est contrebalancée par une mobilisation plus importante et progressive des AG provenant du tissu adipeux (1) que permet la levée du frein insulinique sur la lipolyse intra-adipocytaire. De ce fait, l'HGPP se produit dans un contexte énergétique à prédominance lipidique. En l'absence de nourriture, la légère baisse de glucose induisant cette modification du comportement est très rapidement compensée (entre 5 et 10 min) par une sortie de glucose hépatique (2) qui permet de corriger provisoirement cette glucopénie lorsque cela est nécessaire (indisponibilité immédiate de nourriture).

Il est important de noter qu'une HGPP n'est observable que si l'individu est mis dans une situation appropriée à son apparition, c'est-à-dire si l'heure du repas n'est pas fixée. Ainsi tout repas pris à heure fixe (comme cela est souvent le cas dans un cadre professionnel et dans la quasi-totalité des études évaluant l'impact métabolique d'un repas) ne pourra être précédé d'une HGPP que si la quantité consommée au repas précédent a été exactement celle qui correspond à un déclenchement de repas identique au délai fixé, ce qui est impossible dans le cadre d'une expérimentation. On notera tout de même, que savoir qu'un repas va être servi, ou sa perception visuelle ou olfactive, est susceptible de faire sécréter de manière réflexe une petite quantité d'insuline (voir phase prandiale pré-absorptive) ce qui pourrait donc permettre la présence de cette HGPP dans une étude menée en situation de vie réelle. La forte oxydation lipidique à la demande du repas permet une économie maximale de glucose et de retarder le plus possible la glucopénie initiatrice du repas.

# Modèle périphérique gluco-neuro-métabolique

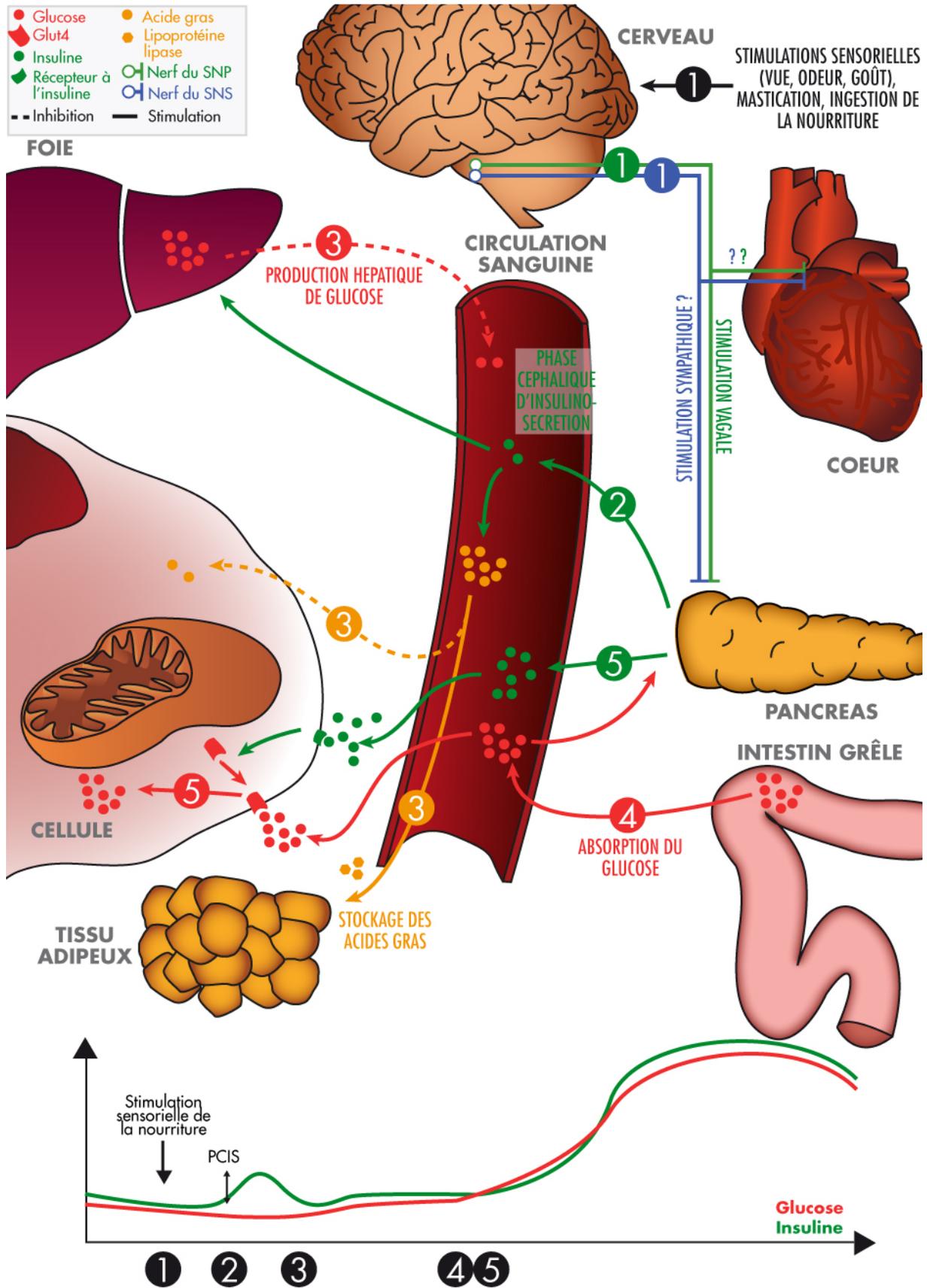


**Figure 15** – Modèle gluco-neuro-métabolique de la phase préprandiale.

## IV.2. La phase prandiale pré-absorptive

Les stimulations sensorielles produites par les aliments (vue, texture, odeur, saveur) (1) induisent une faible sécrétion d'insuline (2) appelée PCIS. Ce phénomène résulte d'une stimulation vagale et potentiellement sympathique. Bien que l'amplitude de l'augmentation d'insuline soit presque insignifiante comparée à l'amplitude de la sécrétion d'insuline induite par l'absorption du glucose, son importance du point de vue de la réponse glycémique est démontrée. En inhibant d'une part la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatique, diminuant ainsi la PHG et d'autre part en stimulant le stockage adipocytaire des AG via l'augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase au niveau du tissu adipeux (3), la PCIS facilite la captation du glucose (5) provenant du flux post-absorptif à la suite du repas (4).

Modèle périphérique gluco-neuro-métabolique



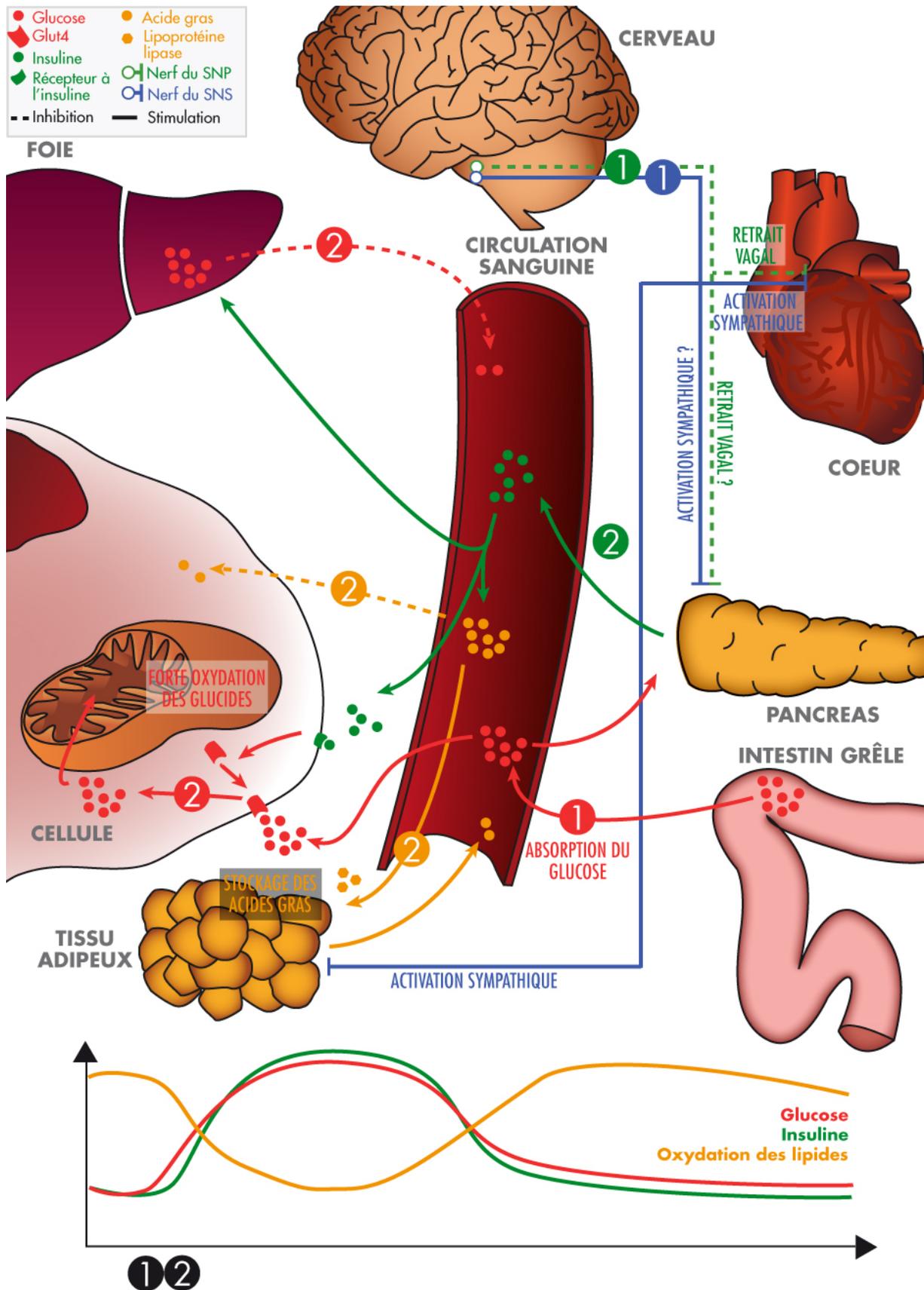
**Figure 16** – Modèle gluco-neuro-métabolique de la phase prandiale pré-absorptive.

### IV.3. La phase postprandiale post-absorptive

Le flux de glucose provenant de l'intestin induit une augmentation rapide et importante de la glycémie (1). Cette augmentation provoque à son tour une augmentation importante de la sécrétion d'insuline (2).

La balance sympathovagale est modifiée dans le sens d'une dominance sympathique. Il n'est toutefois pas établi si cela résulte d'une activation sympathique et/ou d'un retrait vagal. L'insuline augmente le stockage du glucose et des AG respectivement par la glycogénogenèse et la néolipogenèse, inhibe la PHG et induit un métabolisme oxydatif cellulaire préférentiellement glucidique. L'augmentation de la mobilisation des AG du tissu adipeux stimulée par l'activation sympathique ne semble pouvoir contrebalancer l'effet puissant de l'insuline.

L'amplitude de la réponse du glucose au repas dépend principalement de la composition du repas. La quantité de glucides contenue dans le repas est censée prédire cette réponse et ont donné lieu à des indices prédictifs (IG ou CG détaillés précédemment) selon lesquels les aliments à fort IG induisent, pour une forte CG, une réponse du glucose postprandiale plus importante que ceux à faible IG ou une faible CG. Ces indices se révèlent toutefois peu fiables dès que le repas est « mixte », c'est-à-dire composé de plusieurs aliments de compositions différentes. Si des aliments riches en lipides sont ajoutés, la réponse glycémique est ainsi très atténuée. L'influence des macronutriments s'exerce aussi pour l'oxydation des substrats et l'activité du SNA. Ainsi, un fort contenu lipidique et/ou protéique associé à un faible contenu glucidique permettra le maintien du niveau d'oxydation lipidique et de l'activité autonome préprandiaux tandis que le QR se rapproche de 1 (oxydation glucidique exclusive) et augmente la part sympathique de la balance sympathovagale suite à un repas mixte hyperglucidique. Ainsi, l'amplitude des modifications postprandiales du modèle gluco-neuro-métabolique sont proportionnelles à la proportion de glucides contenus dans le repas.



**Figure 17** – Modèle gluco-neuro-métabolique de la phase postprandiale post-absorptive.

## VII. Exercice et hypoxie

### VII.1. Analogies entre ces 2 conditions

Le modèle gluco-neuro-métabolique de la phase prandiale proposé précédemment, peut être modulé par différents facteurs comme le caractère spontané du repas alors accompagné de la présence d'HGPP, la présence de PCIS mais également l'heure et la nature du repas.

Deux types d'intervention, l'exercice physique et l'exposition à l'hypoxie, seules ou combinées, pourraient aussi modifier certains aspects de cette séquence, notamment l'HGPP et la réponse du glucose au repas. Comme nous l'avons vu, elles présentent des points communs physiologiques qui permettent de les associer et d'en comparer les effets. L'exercice et l'hypoxie sont très souvent couplés (pour des altitudes moyennes comprises entre 2000 et 3000m) dans le cadre d'un entraînement pour améliorer les performances aérobies grâce à une surproduction d'érythrocytes (Bonetti & Hopkins 2009; Millet *et al.* 2010) et anaérobies grâce à une plus forte hypertrophie musculaire (Nishimura *et al.* 2010), mais également pour accentuer la perte de poids liée à l'entraînement pour un public moins entraîné et désireux de perdre plus facilement de la masse grasse (Netzer *et al.* 2008; Wiesner *et al.* 2010).

Nous avons en effet détaillé le rôle de l'exercice physique et de l'hypoxie sur la création d'une BE négative spontanée. Concernant spécifiquement la phase prandiale, plusieurs analogies peuvent être évoquées et seront abordées en détails dans ce chapitre. Tout d'abord, les mécanismes liés à la captation du glucose induits par ces deux interventions sont souvent similaires. Ainsi, l'exposition à l'hypoxie et l'exercice physique produisent une activation de l'AMPK (Wadley *et al.* 2006; Gusarova *et al.* 2011) dans les cellules musculaires squelettiques et cardiaques pouvant induire une stimulation de la translocation des GLUT4 et donc une plus grande captation du glucose par la cellule (Fujii *et al.* 2006). De plus, le profil oxydatif dans ces 2 conditions est préférentiellement glucidique (Kelly *et al.* 2010; Pillard *et al.* 2010). Enfin, une forte activation sympathique, mesurée par le dosage des catécholamines ou par la VFC, est également retrouvée en hypoxie par mesure des catécholamines (Kelly *et al.* 2010) ou de la VFC (Cornolo *et al.* 2004) et pendant l'exercice par mesure des catécholamines (Zouhal *et al.* 2010).

Étant données les interactions qui existent entre métabolisme, glycémie et activité du SNA, il est très probable qu'exercice et hypoxie puissent apporter des réponses similaires au modèle gluco-neuro-métabolique détaillé pour chacune des 3 périodes de la séquence prandiale. Il existe ce-

pendant des différences très importantes entre exercice et hypoxie puisque seul l'exercice augmente fortement la DE et déplete alors partiellement les réserves glycogéniques musculaires (le pourcentage de déplétion dépend des modalités d'intensité et de durée de l'exercice). Connaissant le rôle du statut glycogénique musculaire sur le transport du glucose (qui sera abordé dans ce chapitre), on peut penser que les conséquences de ces deux interventions, notamment sur la réponse glycémique au repas, seront toutefois différentes. On pourra également citer les différences d'effet sur la volume musculaire, l'exercice étant hypertrophique et l'hypoxie hypotrophique. Il est donc intéressant de comparer leurs effets dans ce contexte en commençant par l'exercice qui a été plus largement étudié.

## VII.2. Effet de l'exercice sur la séquence postprandiale

L'exercice physique est très fréquemment cité comme une stratégie possible pour prévenir ou lutter contre le DT2 et ses complications (Burr *et al.* 2010; Colberg *et al.* 2010; Hills *et al.* 2010). Toutes ces améliorations seraient en grande partie dues à l'amélioration de la réponse du glucose, et donc à l'atténuation des hyperglycémies postprandiales (O'Keefe & Bell 2007; O'Keefe *et al.* 2008) dont les mécanismes menant au DT2 et aux maladies cardiovasculaires ont été présentés précédemment. Comme exemple du rôle favorable de l'activité physique en situation de vie quotidienne, nous citerons l'étude de Healy *et al.* (Healy *et al.* 2007). L'activité physique de 67 hommes et 106 femmes non diabétiques y était mesurée par accéléromètre pendant 7 jours. Le temps passé à pratiquer des activités physiques d'intensité légère à modérée était négativement corrélé avec la glycémie mesurée lors d'un OGTT. A l'inverse, le temps passé à des activités sédentaires, et plus spécifiquement devant la télévision, était associé à une dégradation de la tolérance au glucose lors de ce même test (Dunstan *et al.* 2007; Healy *et al.* 2007).

L'effet aigu d'une séance d'exercice physique peut être évalué de deux façons, indépendante, ou conjuguée. La première consiste à étudier les conséquences de l'exercice physique à l'échelle de la cellule, en s'intéressant aux flux d'entrée des substrats énergétiques, aux mécanismes de signalisation impliqués et aux interactions qu'entretiennent les voies métaboliques de ces substrats au niveau cellulaire. La seconde approche consiste à mesurer ces effets à l'échelon du corps entier, tel que cela est pratiqué lors de l'évaluation de la tolérance au glucose et/ou lorsque les concentrations plasmatiques des substrats (notamment glucose et AG) ou des hormones (notamment insuline, leptine et ghréline) sont mesurées en parallèle avec l'oxydation globale des substrats. Des modifications cellulaires induites par l'exercice peuvent-elles automatiquement se refléter à un niveau global sur des indices facilement mesurables et pouvant être liés à ceux utilisés pour l'évaluation de la tolérance au

## Exercice et hypoxie

glucose (OGTT, repas test) ? Cela reste à démontrer. Toutefois, des modifications globales pourraient être comprises grâce à l'apport des études théoriques. L'étude de ces 2 approches est donc nécessaire.

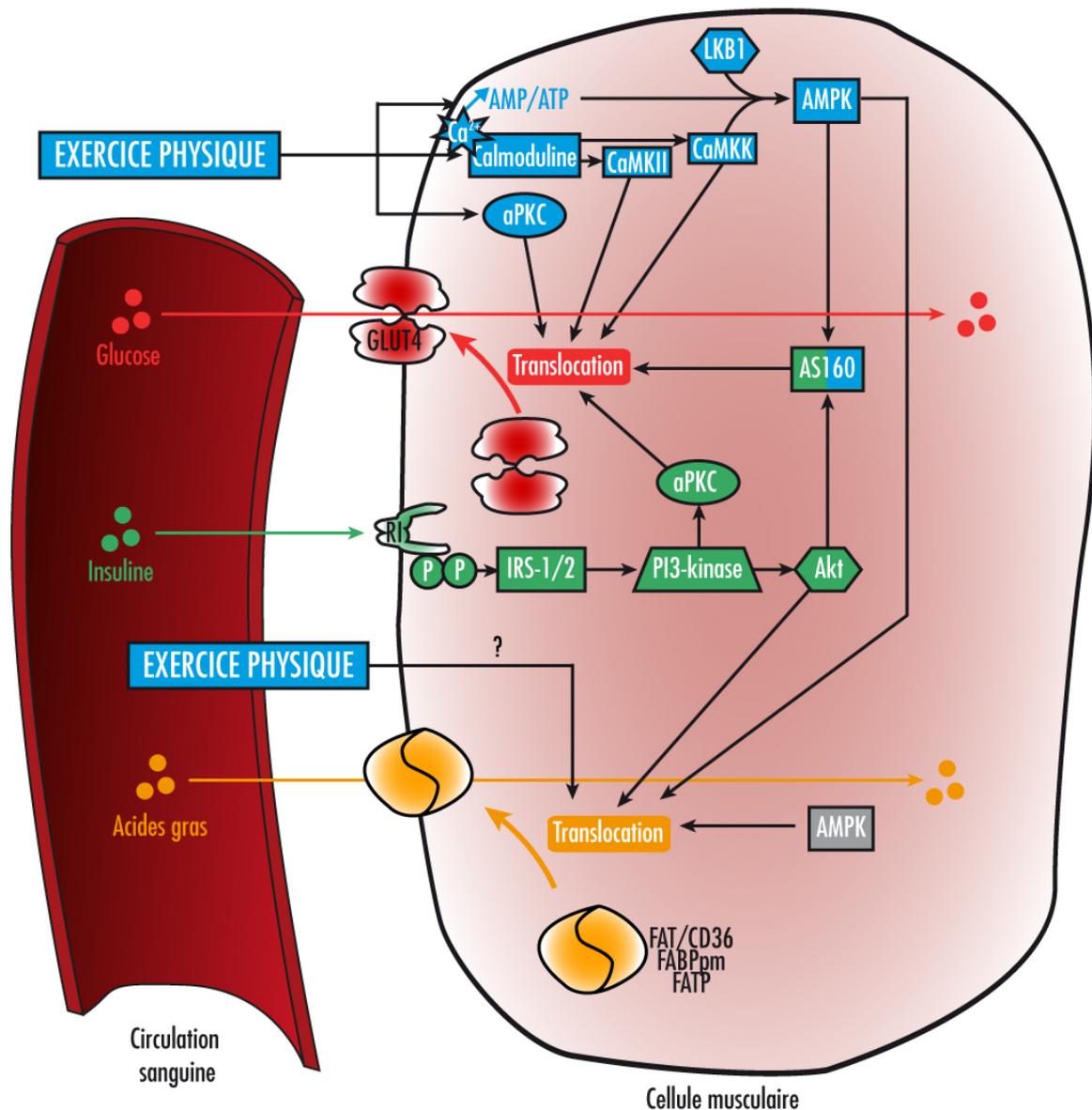
### VII.2.1. Au niveau de la cellule

#### VII.2.1.1. Amélioration de la captation du glucose pendant l'exercice

Avant un exercice, au repos, l'entrée du glucose est initiée par la liaison de l'insuline à son récepteur (récepteur à l'insuline, RI) qui induit sa phosphorylation. Cela active le substrat du RI 1/2 (IRS-1/2), la phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) puis 2 voies impliquant d'une part l'Akt puis le substrat Akt de 160 kD (AS160) et, d'autre part, les protéines kinase C (PKC). Cette signalisation aboutit enfin à la translocation des GLUT4 facilitant l'entrée du glucose dans la cellule. Ces mécanismes sont schématisés dans la figure 18.

Pendant un exercice, la concentration d'insuline est réduite, notamment par la puissante activation sympathique induite par l'exercice (Gyntelberg *et al.* 1977). La translocation des GLUT4, indispensable à l'entrée nécessaire du glucose pour répondre aux besoins énergétiques très élevés de la cellule, est donc assurée en partie par un autre mécanisme indépendant de l'insuline (Khayat *et al.* 2002) : la contraction musculaire (Jessen & Goodyear 2005; Goodwin 2010). Les mécanismes doivent encore être mis à jour de manière exhaustive mais des hypothèses ont été proposées (Jessen & Goodyear 2005; Rockl *et al.* 2008). Elles impliquent une signalisation différente de celle de l'insuline (Khayat *et al.* 2002; Holloszy 2005). Plusieurs voies de signalisation sont activées par la contraction musculaire. La première implique l'AMPK qui, comme nous l'avons vu précédemment, est activée ou inhibée en fonction des besoins énergétiques de la cellule. L'augmentation du rapport AMP/ATP qui témoigne de la diminution des réserves d'ATP, active l'AMPK. La sérine/thréonine kinase (LKB1) pourrait également avoir un rôle dans l'activation de l'AMPK (Hawley *et al.* 2003). L'effet de l'AMPK sur la translocation du glucose a été mis en évidence par des études utilisant l'AICAR (5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribotide) qui mime les effets de l'AMP sur l'AMPK (Merrill *et al.* 1997). En l'absence d'insuline, l'AICAR peut stimuler le transport du glucose similairement à l'exercice (Sakoda *et al.* 2002). La phosphorylation de l'AS160 pourrait jouer un rôle dans la régulation de l'entrée du glucose par l'exercice (Kramer *et al.* 2007). Cette phosphorylation pourrait être induite par l'AMPK (Kramer *et al.* 2006) mais également par l'insuline, ce qui en ferait un point de convergence des voies de signalisation dépendantes de l'insuline et de la contraction (Rockl *et al.* 2008). La deuxième voie implique le calcium. La contrac-

tion musculaire est initiée par la dépolarisation de la membrane plasmatique et des tubules T, ce qui déclenche la libération de calcium intracellulaire par le réticulum sarcoplasmique. Le mécanisme issu de l'augmentation de la concentration de calcium et induisant la translocation des GLUT4 n'est pas encore clairement établi mais il implique très probablement des protéines intracellulaires régulées par le calcium. Les candidats potentiels sont la calmoduline, la famille des protéines kinases dépendant de la calmoduline (CaMK) et la famille des PKC (Witczak *et al.* 2007; Abbott *et al.* 2009). Il est intéressant de signaler ici que l'exercice stimule également l'entrée des



**Figure 18** – Schéma simplifié des mécanismes de régulation de la captation du glucose et des acides gras dans la cellule musculaire - Rôle de l'insuline au repos et de l'exercice physique. Adapté de Röckl *et al* (2008) et de Fujii *et al* (2006)

## Exercice et hypoxie

AG via la translocation de ses transporteurs : *fatty acid translocase* (FAT)/CD36, *plasma membrane-bound fatty acid binding protein* (FABPpm) et *tissue-specific fatty acid transport protein* (FATP 1-6) (Luiken *et al.* 2004; Thomson & Winder 2009). Lors d'un exercice, la translocation des GLUT4 nécessite, en partie, l'activation de l'AMPK mais celles des transporteurs des AG n'implique pas nécessairement l'AMPK (Jeppesen *et al.* 2011).

### V.2.1.2. Amélioration de la captation du glucose au décours de l'exercice

L'exercice physique (plus précisément la contraction musculaire), stimule l'entrée du glucose même lors de la phase de récupération. Jentjens et Jeukendrup (Jentjens & Jeukendrup 2003) avaient montré que l'augmentation du transport du glucose était biphasique. Dans l'heure suivant la session d'exercice, une forte translocation des GLUT4 maintenait une captation du glucose très élevée par la cellule musculaire. À la suite de cette phase aiguë, la captation est ralentie mais reste plus élevée qu'avant l'exercice, cette phase pouvant durer jusqu'à 48 h (Cartee *et al.* 1989). De nombreux mécanismes existent et pourraient expliquer la rémanence d'une augmentation de la captation de glucose malgré des besoins énergétiques revenus partiellement à ceux observés au repos. On peut proposer 1) que l'effet de l'exercice physique perdure malgré l'arrêt de toute contraction musculaire et permet, au moins dans les premières minutes de récupération, de stimuler l'entrée de glucose, 2) que l'action de l'insuline après l'exercice est restaurée par la diminution progressive des niveaux des catécholamines et 3) que la déplétion glycogénique musculaire, dont l'amplitude varie selon les modalités de l'exercice, stimule, via une voie insulino-dépendante ou non, la captation du glucose afin de restaurer les réserves. Dans ce cas, on peut imaginer que l'augmentation de la perméabilité de la membrane musculaire au glucose est dépendante du niveau de restauration des réserves et que la consommation d'aliments glucidiques dans cette phase de récupération va largement influencer sur ce mécanisme.

#### VII.2.1.2.1. Effet persistant de la contraction musculaire

Une technique indirecte permettant d'évaluer l'influence de l'exercice pendant la récupération est de mesurer l'activité de l'AMPK. Celle-ci étant activée par le déficit énergétique cellulaire induit par la contraction musculaire, une augmentation de son activité pourrait refléter la persistance de l'effet de l'exercice physique. Juste après une séance d'exercice d'endurance aérobie, la phosphorylation de l'AMPK dans le tissu musculaire est retrouvée augmentée chez l'Homme (Yu *et al.* 2003; Gibala 2009; Mascher *et al.* 2011; Vissing *et al.* 2011). Cet effet est retrouvé juste après un test de puissance anaérobie (test de Wingate consistant à pédaler le plus vite possible pendant

30 sec) (Fuentes *et al.* 2012). Cet effet persiste 30 min après la séance mais n'est plus retrouvé au bout de 120 min. Il a été montré que le niveau d'entraînement influait sur la réponse de l'AMPK à l'exercice. En effet, la phosphorylation de l'AMPK était augmentée par un exercice en endurance aérobie chez des sportifs entraînés en résistance mais pas chez ceux entraînés en endurance aérobie. *A contrario*, une séance en résistance induisait le même effet chez les sportifs entraînés en endurance aérobie seulement (Coffey *et al.* 2006). Ces augmentations n'étaient plus retrouvées 3 h après. Bien que des explications restent à trouver, ces résultats suggèrent que l'entraînement supprime la réponse de l'AMPK à une séance d'exercice.

L'exercice maintient donc l'activation de l'AMPK au moins 30 min après la séance. Le lien entre l'activation de l'AMPK et l'augmentation de la captation du glucose par la cellule musculaire retrouvé encore très récemment (Mohankumar *et al.* 2012) suggère que l'exercice stimule potentiellement l'entrée du glucose après l'exercice par une voie indépendante de celle de l'insuline.

#### VII.2.1.2.2. Effet de l'insuline

La contraction musculaire ou l'exercice physique ne semblent pas réguler *in vitro* (Goodyear *et al.* 1995) ou *in vivo* (Zhou & Dohm 1997) la voie de signalisation de l'insuline. Malgré cela, l'exercice physique modifie la sensibilité à l'insuline. Il a en effet été montré qu'un exercice de flexion/extension d'une jambe ne modifiait pas l'activité des étapes de la voie de signalisation de l'insuline, c'est-à-dire la voie qui va de l'association de l'insuline à son récepteur à la phosphorylation de l'Akt, mais augmentait pourtant la captation du glucose en réponse à une stimulation physiologique de l'insuline (Wojtaszewski *et al.* 1997; Wojtaszewski *et al.* 2000; Thong *et al.* 2003; Frosig *et al.* 2007). Wojtaszewski *et al.* (Wojtaszewski *et al.* 2002) ont proposé plusieurs hypothèses pour expliquer ces résultats, la première étant qu'il n'y a pas nécessairement une relation linéaire entre la voie de signalisation de l'insuline et l'action de l'insuline. La deuxième est que les mesures réalisées pour étudier l'activité des étapes de la signalisation ne seraient pas suffisamment précises pour détecter des changements faibles mais significatifs. La troisième raison, qui a été reprise plus récemment par Frosig et Richter (Frosig & Richter 2009), est la plus convaincante : l'explication de la stimulation par l'exercice de la translocation des GLUT4 induite par l'insuline doit être recherchée après la phosphorylation de la PI3 kinase. Deux molécules de signalisation de l'insuline ont été récemment identifiées : l'aPKC et l'AS160 (Ishiki & Klip 2005). Il semble clair désormais que la voie de signalisation de l'insuline n'est pas linéaire mais implique plusieurs branches qui doivent probablement être coordonnées pour permettre à la translocation de GLUT4 d'être observée (Rockl *et al.* 2008;

## Exercice et hypoxie

Frosig & Richter 2009). La forme non phosphorylée de l'AS160 dans son état de base agirait comme un frein inhibant la translocation de GLUT4 dans un modèle récemment proposé (Ishiki & Klip 2005). La phosphorylation de l'AS160 par l'Akt activeraient des molécules Rab qui joueraient un rôle crucial dans la fusion et le « *docking* » (la liaison avec la membrane plasmique) des vésicules (Zerial & McBride 2001). Ainsi, l'AS160 pourrait être la première molécule impliquée directement dans la translocation des GLUT4. La durée de son effet reste à évaluer mais sa phosphorylation était encore élevée 4 h après 2 h de natation chez le rat et accompagnée d'une plus grande captation du glucose (Arias *et al.* 2007). Comme mentionné précédemment, la phosphorylation de l'AS160 est aussi impliquée dans la voie de signalisation induite par la contraction musculaire au moins en partie médiée par l'AMPK (Kramer *et al.* 2006; Treebak *et al.* 2006). L'effet direct de l'exercice reste cependant à confirmer puisque la phosphorylation de l'AS160 n'est observée qu'à des intensités modérées et n'est initiée que tardivement après le début de l'exercice (Deshmukh *et al.* 2006; Treebak *et al.* 2007).

Le rôle précis de l'aPKC dans la régulation de la translocation de GLUT4 est encore en pleine évolution mais quelques résultats suggèrent que son activation est importante dans les processus de translocation et de fusion des GLUT4 à la membrane plasmique (Dugani & Klip 2005). *In vitro*, l'activité de l'aPKC, dans un muscle squelettique humain, est augmentée en réponse à un exercice (Nielsen *et al.* 2003; Richter *et al.* 2004; Rose *et al.* 2004) et stimulée par l'insuline après un exercice (Frosig *et al.* 2007).

### VII.2.1.2.3. Rôle de l'état des réserves de glycogènes musculaires

Une séance d'exercice physique induit une diminution des réserves de glycogène musculaire, l'amplitude dépendant des modalités de l'exercice. D'un point de vue évolutionniste, ce substrat sert de réserves énergétiques dans des situations de « *fight or flight* » (combat ou fuite) (Jensen *et al.* 2011). D'un point de vue performance, il a depuis longtemps été montré qu'une faible disponibilité en glycogène limitait la performance (Bergstrom *et al.* 1967). Dans les 2 cas, il semble important que sa resynthèse soit achevée rapidement. La réplétion des réserves est facilitée par 2 processus : la facilitation de l'entrée du glucose dans la cellule et l'augmentation de l'activité de la glycogène synthase qui permet d'assembler les molécules de glucose pour former du glycogène.

Nous avons vu précédemment comment l'exercice stimulait directement ou indirectement via l'insuline, la translocation des GLUT4 pour augmenter la captation du glucose. L'intensité de cette stimulation est proportionnelle au contenu de l'état des réserves de glycogène. Chez le rat, la

captation du glucose est corrélée avec la quantité de glycogène dégradée induite par des contractions musculaires dans les muscles *epitochlearis* (Aslesen *et al.* 2001). D'autre part, la captation du glucose stimulée par la contraction musculaire est inversement corrélée au contenu glycogénique avant la contraction (Lai *et al.* 2010). Le lien mécanistique entre le faible contenu en glycogène et la stimulation de la captation du glucose ne bénéficie pas encore d'une explication précise. Toutefois l'activation de l'AMPK est plus élevée dans les muscles dont le contenu en glycogène était le plus faible, cela pouvant induire une captation de glucose plus importante (Lai *et al.* 2010). De plus, le contenu en glycogène influence l'action de l'insuline comme le montre de nombreuses études réalisées au repos dans lesquelles le contenu en glycogène était manipulé. Ainsi la captation du glucose stimulée par l'insuline (Jensen *et al.* 1997; Jensen *et al.* 2006) et le contenu de GLUT4 à la surface membranaire (Derave *et al.* 1999) sont tous les deux augmentés par des contenus glycogéniques réduits.

La contraction musculaire stimule l'activité de la glycogène synthase pendant la période de récupération. Cet effet a été retrouvé chez la rat (Lin *et al.* 2012) et chez l'Homme (Jensen *et al.* 2012) et serait en fait médié par la forte concentration de glucose-6-phosphate (G6P) (Jensen & Lai 2009). Il s'agit de la forme issue de la phosphorylation du glucose dès son entrée dans la cellule. La concentration de G6P étant fortement dépendante de l'entrée du glucose, elle-même dépendant du contenu glycogénique, il n'est donc pas surprenant que l'activité de la glycogène synthase soit augmentée lors de la déplétion glycogénique (Jensen *et al.* 2006; Lai *et al.* 2007).

La restauration des réserves de glycogène est fortement conditionnée par l'ingestion de glucides lors de phase précoce de récupération (Jentjens & Jeukendrup 2003). Les taux de synthèse de glycogène les plus élevés (1 à 1,85 g.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) sont en effet observés quand des glucides, de préférence fortement insulino-sécréteurs, sont consommés juste après l'exercice et régulièrement (toutes les 15 à 60 min) pendant 5 h après l'exercice (Jentjens & Jeukendrup 2003). Quand la prise de glucides est retardée de plusieurs heures, les taux de resynthèse peuvent diminuer de 50 % (Jentjens & Jeukendrup 2003). On peut ici émettre l'hypothèse que l'alimentation pendant la phase de récupération va fortement influencer la captation du glucose. Hormis via la néoglucogénèse (synthèse de glucose réalisée par le foie à partir de molécules non glucidiques telles que le lactate, le glycérol et des AA), l'apport de glucides ne peut être qu'exogène.

Les quantités d'ARNm de GLUT4 ainsi que des protéines de GLUT4 étaient augmentées 18h, mais pas 48h, après trois sessions de natation chez des rats nourris avec un régime riche en

## Exercice et hypoxie

glucides (Garcia-Roves *et al.* 2003). Lorsque le régime n'était pas composé de glucides, ces effets étaient maintenus jusqu'à 66 h après les séances. Chez l'homme, ces résultats sont retrouvés et le timing de l'ingestion de glucides (juste après la séance ou 3 h après) ne semble pas avoir d'influence sur l'action de l'insuline (Stephens *et al.* 2007). Black *et al.* (Black *et al.* 2005) avaient montré qu'un entraînement de 6 jours chez des individus en surpoids augmentait l'action de l'insuline de 40 % dans le groupe qui ne compensait pas l'énergie dépensée pendant chaque séance (déficit de 2090 kJ par jour) tandis qu'aucune amélioration n'était observée dans le groupe compensant entièrement la DE. Des études récentes ont suggéré que seul le déficit en glucides potentialisait les effets de l'exercice sur la sensibilité à l'insuline puisqu'aucune amélioration n'était observée après une compensation énergétique (Holtz *et al.* 2008) ou un déficit seulement énergétique mais pas glucidique (Newsom *et al.* 2010).

Ainsi, une séance d'exercice stimule la captation du glucose et la translocation de GLUT4 en post-exercice via un effet persistant possible de l'exercice et une amélioration de l'action de l'insuline. L'activité augmentée de l'AS160 et de l'aPKC pourrait expliquer ces changements. Ces améliorations dépendent directement de l'état de réplétion des réserves de glycogène musculaire. Il reste maintenant à déterminer si ces modifications à l'échelle de la cellule pourraient être observables à l'échelle du corps humain.

### VII.2.2. Effets de l'exercice en endurance aérobie observés en situation réelle

L'effet d'une séance d'exercice sur la régulation postprandiale du glucose et l'oxydation des substrats est majoritairement étudié le lendemain matin de la séance d'exercice avec un délai d'environ 12 h. Un repas était donc intercalé (le diner) entre la stimulation (l'exercice ou le repos) et la mesure. La figure 19 regroupe les résultats de ces études et résume leurs différences de protocole : DE induite par la séance, composition du repas test, délai entre la séance et ce repas et caractéristiques de la population étudiée. Les niveaux plasmatiques postprandiaux de glucides, de TG, d'insuline ainsi que l'oxydation postprandiale des substrats sont indiqués.

#### VII.2.2.1. Glucose et insuline

##### VII.2.2.1.1. Effet de l'exercice sur le glucose postprandial

Chez des individus sains, la prise d'un repas à dominante glucidique (OGTT, repas hyperglucidique) ou équilibré, 12 à 17 h après une séance continue (Ben-Ezra *et al.* 1995; Malkova *et al.* 2000; Miyashita *et al.* 2006; Mitchell *et al.* 2008; Miyashita *et al.* 2008) ou intermittente en endu-

rance aérobie (Miyashita *et al.* 2006; James *et al.* 2007) n'induit pas de modifications du glucose postprandial évalué par l'ASC. Dans une seule étude la réponse glycémique au repas a été améliorée, et ceci chez des femmes entraînées en aviron après une séance de rameur (Kokalas *et al.* 2005). Le même type d'étude avec un repas test hyperlipidique n'a pas permis non plus de montrer une baisse du glucose postprandial pour un exercice continu (Tsetsonis & Hardman 1996a; b; Tsetsonis *et al.* 1997; Gill *et al.* 1998; Malkova *et al.* 1999; Gill & Hardman 2000; Gill *et al.* 2001b; Herd *et al.* 2001; Gill *et al.* 2003; Petitt *et al.* 2003; Gill *et al.* 2004; Shannon *et al.* 2008; Harrison *et al.* 2009; MacEneaney *et al.* 2009; Maraki *et al.* 2010) ou intermittent (Gill *et al.* 1998; Barrett *et al.* 2006; 2007; Tolfrey *et al.* 2008). Dans une population pour laquelle une amélioration de la réponse au glucose pourrait avoir un effet bénéfique direct (individus en surpoids/obèses et/ou hyperlipidémiques ou DT2), une séance continue après un repas hyperglucidique (Burton *et al.* 2008; Miyashita 2008; Farah *et al.* 2010; Ho *et al.* 2010; Hurren *et al.* 2010) ou hyperlipidique (Gill *et al.* 2004; Gill *et al.* 2007; MacEneaney *et al.* 2009; Dekker *et al.* 2010; Hurren *et al.* 2010) ou une séance intermittente après un repas hyperglucidique (Miyashita 2008; Farah *et al.* 2010) n'ont pas non plus modifié les niveaux de glucose postprandiaux le lendemain matin de ces séances.

D'un point de vue cellulaire, nous avons évoqué l'importance du niveau des réserves de glycogène pour la captation du glucose. Dans les études présentées, les sujets consommaient un repas après la séance (le soir généralement), les tests étant réalisés le lendemain matin. Dans l'hypothèse où les réserves de glycogène étaient entièrement restaurées, il est très probable que la stimulation induite par l'exercice soit devenue négligeable (Hardie 2011), ce qui expliquerait l'absence de modification observée. En partant du postulat selon lequel 80 % du glucose utilisé provient du glycogène (Jeukendrup & Wallis 2005), que 60 % de l'énergie dépensée pour des efforts entre 50 et 80 % de  $VO_{2max}$  est d'origine glucidique (Romijn *et al.* 1993), on peut estimer la quantité de glycogène utilisée. En comparant cette quantité à celle consommée au repas, on peut obtenir une estimation de la restauration des réserves de glycogène. Dans les études décrivant précisément la composition du diner consommé, on peut ainsi calculer que la quantité de glucose consommée à ce repas correspondait en moyenne à 154 % [48 - 304 %] (Ben-Ezra *et al.* 1995; Tsetsonis & Hardman 1996a; Malkova *et al.* 2000; Herd *et al.* 2001; Gill *et al.* 2003; Burton *et al.* 2008; Harrison *et al.* 2009; Maraki *et al.* 2009; Ho *et al.* 2010; Hurren *et al.* 2010) des réserves de glycogène potentiellement utilisées lors de l'exercice. Ainsi, même si tout le glucose ingéré n'est évidemment pas utilisé à la réplétion des réserves de glycogène musculaire (oxydation, stockage dans le foie...), cela suggère que celles-ci étaient en très grande partie restaurées au moment du repas test. Dans la seule étude ayant

## Exercice et hypoxie

obtenu une baisse de glucose postprandial (Kokaldas *et al.* 2005), le diner était composé à 50 % de glucides mais aucune indication précise sur sa valeur énergétique n'était proposée. Mais on pouvait estimer que la quantité de glucose consommé au diner était comprise entre 60 et 125 % des réserves de glycogènes utilisées pendant l'exercice. Cette valeur n'est donc pas différente des autres études et cette différence de résultats ne semble pas expliquée par ce stimulus particulier.

### VII.2.2.1.2. Améliorations de l'action de l'insuline

Bien que ne reflétant pas directement l'action de l'insuline, les niveaux plasmatiques d'insuline peuvent apporter des renseignements sur sa sensibilité. En effet, si avec une même glycémie postprandiale, les niveaux d'insuline diminuent, on peut estimer que la sensibilité à l'insuline est globalement améliorée. La même captation de glucose serait donc assurée avec de plus faibles concentrations d'insuline.

Les résultats concernant l'insulinémie postprandiale environ 12 h après une séance d'exercice sont contrastés. Dans certaines études, les niveaux d'insuline n'étaient pas modifiés avec un repas hyperglucidique, que ce soit chez des individus sains, (Ben-Ezra *et al.* 1995; Kokaldas *et al.* 2005; Mitchell *et al.* 2008) ou en surpoids/obèses (Burton *et al.* 2008; Mitchell *et al.* 2008; Hurren *et al.* 2010). De façon plus attendue, ils ne l'étaient pas non plus après un repas hyperlipidique, que ce soit chez des individus DT2 ou atteints d'hypertriglycéridémie (Gill *et al.* 1998; Gill *et al.* 2001a; Herd *et al.* 2001; Petitt *et al.* 2003; Gill *et al.* 2004; Mestek *et al.* 2008; Shannon *et al.* 2008; Harrison *et al.* 2009; Maraki *et al.* 2010) ou sains (Gill *et al.* 1998; Barrett *et al.* 2006). Un nombre équivalent d'études retrouvent en revanche une baisse de niveaux postprandiaux plasmatiques d'insuline avec des repas hyperglucidiques (Ben-Ezra *et al.* 1995; Malkova *et al.* 2000; Miyashita *et al.* 2006; James *et al.* 2007; Miyashita *et al.* 2008; Farah *et al.* 2010; Ho *et al.* 2010) ou non (Tsetsonis & Hardman 1996a; b; Tsetsonis *et al.* 1997; Gill & Hardman 2000; Malkova *et al.* 2000; Gill *et al.* 2001b; Gill *et al.* 2004; Zhang *et al.* 2004; Barrett *et al.* 2006; Zhang *et al.* 2006; Zhang *et al.* 2007; MacEneaney *et al.* 2009; Hurren *et al.* 2010). Cet effet durerait moins de 24 h puisque dans des études ayant exploré cette cinétique, l'insuline plasmatique était diminuée entre 12 et 16 h (Gill *et al.* 2001b; Gill *et al.* 2004; Zhang *et al.* 2004), après la séance mais pas à 24 h (Zhang *et al.* 2004). De façon prévisible, les modalités de l'exercice peuvent moduler ses effets sur l'insulinémie. Une relation effet-dose semble exister puisque une plus grande intensité (Ben-Ezra *et al.* 1995; Tsetsonis & Hardman 1996b) et/ou une durée plus longue (Tsetsonis & Hardman 1996a; Tsetsonis *et al.* 1997) réduisent encore l'insulinémie postprandiale.

Auteurs	Sujets	Exercice	Delai	Repas test	Glucose	Triglycérides	Insuline	Ox. lipides	Ox. glucides
		<b>Exercice continu en endurance</b>		<b>Repas riche en glucides</b>					
	<b>Sujets</b>		<b>&gt; 12h</b>		<b>=</b>	<b>-</b>	<b>=</b>	<b>+</b>	<b>=</b>
Ben-Ezra <sup>1955</sup>		40% VO2max 87 min, 435 kcal	16 h	OGT 300 kcal	-	-	=	-	-
Ben-Ezra <sup>1955</sup>		70% VO2max 50 min, 405 kcal	16 h	OGT 300 kcal	-	-	=	-	-
Malkova <sup>2001</sup>		64% VO2max 120min, 1775 kcal	16 h	Repas 1250 kcal	=	-24%	=	-	-
Kokalar <sup>2005</sup>		55% RVO2max 80 min, 995 kcal	14 h	Repas 1250 kcal	-	-35%	-	-	-
Miyoshihira <sup>2006</sup>		70% VO2max 30 min, 469 kcal	17 h	Repas 1137 kcal	=	-25%	=	-	-
Mitchel <sup>2008</sup>		59% VO2max 60 min, 298 kcal	17 h	Repas 885 kcal	=	-33%	=	-2%	=
Miyoshihira <sup>2006</sup>		65% Fmax 30 min, 215 kcal	13 h	Repas 1052 kcal	=	-30%	=	-	-
		<b>Exercice continu en endurance</b>		<b>Repas riche en glucides</b>					
	<b>Sujets</b>		<b>&gt; 12h</b>		<b>=</b>	<b>-</b>	<b>=</b>	<b>+</b>	<b>=</b>
Miyoshihira <sup>2006</sup>		60% Fmax 30 min, 208 kcal	17 h	Repas 772 kcal	-	-15%	=	-	-
Mitchel <sup>2008</sup>		66% VO2max 60 min, 378 kcal	17 h	Repas 1466 kcal	-	-17%	=	-26%	-
Burton <sup>2008</sup>		50% Fmax 90 min, 675 kcal	16 h	Repas 799 kcal	=	-14%	=	+30%	-
Burton <sup>2008</sup>		50% Fmax 90 min, 675 kcal	16 h	Repas 799 kcal	=	-10% vs con	-0% vs con	+12% vs con	-8%
Huerter <sup>2010</sup>		60% Fmax 90 min, 900 kcal	13 h	Repas 1511 kcal	=	-26%	=	-10%	-9%
Ho <sup>2010</sup>		60% FcEsere 30 min, 300 kcal+	14 h	Repas 1000 kcal+	=	-8%	=	-	-
Farralho <sup>2010</sup>		50% VO2max 94 min, 713 kcal	15 h	Repas 614 kcal	=	-27%	=	+20%	-8%
		<b>Exercice continu en endurance</b>		<b>Repas riche en lipides</b>					
	<b>Sujets</b>		<b>&gt; 12h</b>		<b>=</b>	<b>-</b>	<b>=</b>	<b>+</b>	<b>=</b>
Teissonis <sup>1996a</sup>		30% VO2max 180 min, 1000 kcal	16 h*	Repas 1270 kcal	-	-33%	=	-24%	+30%
Teissonis <sup>1996a</sup>		40% VO2max 90 min, 1000 kcal	16 h*	Repas 1270 kcal	=	-32%	=	+30%	=
Teissonis <sup>1996b</sup>		Low 30% VO2max 90 min, 413 kcal	16 h	Repas 1230 kcal	=	-	=	-	-
Teissonis <sup>1996b</sup>		Mod 60% VO2max 90 min, 880 kcal	16 h	Repas 1230 kcal	=	-26%	=	-31% vs low	-
Teissonis <sup>1997</sup>		60% VO2max 90 min, 550 kcal	12 h	Repas 1030 kcal	=	-16%	=	+23%	-
Teissonis <sup>1997</sup>		60% VO2max 90 min, 550 kcal	12 h	Repas 1030 kcal	=	-30%	=	+41%	-3%
Gill <sup>1998</sup>		40% VO2max 90 min, 800 kcal	14 h	Repas 1030 kcal	=	-18%	=	-	-
Zhang <sup>1999</sup>		60% VO2max 60 min, 550 kcal+	11 h	Repas 900 kcal	=	-51%	=	-	-
Malkova <sup>1999</sup>		60% VO2max 50 min, 1162 kcal	16 h	Repas 1258 kcal	-	-18%	=	-14%	-

Auteurs	Sujets	Exercice	Délai	Reps test	Glucose	Triglycérides	Insuline	Ox. lipides	Ox. glucides
		Dépense énergétique (kcal)		Prise énergétique (kcal)					
		0 500 1000 1500 2000		0 400 800 1200 1600					
	Sains	Exercice continu en endurance	> 12 h	Repos riche en lipides					
Giffi <sup>2000</sup>	8	60% VO2max 90 min, 413 kcal	12 h	Repos 1025 kcal	+	+	+	+	+
Heard <sup>2011</sup>	8	60% VO2max 90 min, 1076 kcal	14 h	Repos 1244 kcal	=	=	=	=	=
Giffi <sup>2001c</sup>	8	60% VO2max 90 min, 800 kcal	16 h	Repos 866 kcal	=	=	=	+30%	-24%
Giffi <sup>2001b</sup>	7	60% VO2max 90 min, 816 kcal	16 h	Repos 1363 kcal	=	=	=	+20%	-44%
Giffi <sup>2003</sup>	5	50% VO2max 120 min, 766 kcal	18 h	Repos 1070 kcal	=	=	=	=	=
Pellif <sup>2003</sup>	10	30% VO2max 88 min, 407 kcal	16 h	Repos 1215 kcal	=	=	=	=	=
Altend <sup>2004</sup>	7	60% VO2max 30 min, 245 kcal	12 h	Milkshake 1086 kcal	=	=	=	=	=
Giffi <sup>2004</sup>	10	50% VO2max 90 min, 694 kcal	16 h	Repos 1098 kcal	=	=	=	=	=
Shannon <sup>2008</sup>	6	60% VO2max 90 min, 277 kcal	13 h	Repos 1390 kcal	=	=	=	=	=
Shannon <sup>2008</sup>	6	60% VO2max 90 min, 277 kcal	13 h	Repos 1390 kcal	=	=	+47%	=	=
Harrison <sup>2009</sup>	8	70% VO2max + sprints 120 min, 1507 kcal	14 h	Repos 1450 kcal	=	=	=	=	=
MacIntenney <sup>2009</sup>	10	55% VO2max 59 min, 600 kcal	12 h	Milkshake 1305 kcal	=	=	=	=	=
Marak <sup>2009</sup>	8	30% VO2max 100 min, 500 kcal	14 h	Milkshake 1074 kcal	=	=	=	+20%	=
Marak <sup>2010</sup>	6	30% VO2max 100 min, 250 kcal	14 h*	Milkshake 880 kcal	=	=	=	=	=
Marak <sup>2010</sup>	6	60% VO2max 90 min, 500 kcal	14 h*	Milkshake 880 kcal	=	=	=	=	=
	Pathologies	Exercice continu en endurance	> 12 h	Repos riche en lipides					
Giffi <sup>2004</sup>	10 OB	50% VO2max 90 min, 385 kcal	16 h	Repos 1098 kcal	=	=	=	=	=
Zhang <sup>2004</sup>	10 hypertG	60% VO2max 60 min, 639 kcal	12 h	Milkshake 980 kcal	=	=	=	=	=
Zhang <sup>2004</sup>	10 hypertG	60% VO2max 60 min, 639 kcal	24 h	Milkshake 980 kcal	=	=	=	=	=
Giffi <sup>2006</sup>	1007Z	50% VO2max 90 min, 708 kcal	16 h	Repos 1028 kcal	=	=	=	=	=
Zhang <sup>2006</sup>	10 hypertG	40% VO2max 60 min, 423 kcal	11 h	Milkshake 980 kcal	=	=	=	=	=
Zhang <sup>2006</sup>	10 hypertG	60% VO2max 60 min, 649 kcal	11 h	Milkshake 980 kcal	=	=	=	=	=
Zhang <sup>2006</sup>	10 hypertG	70% VO2max 60 min, 722 kcal	11 h	Milkshake 980 kcal	=	=	=	=	=
Zhang <sup>2007</sup>	10 hypertG	60% VO2max 30 min, 311 kcal	13 h	Milkshake 980 kcal	=	=	=	=	=
Zhang <sup>2007</sup>	10 hypertG	60% VO2max 45 min, 455 kcal	13 h	Milkshake 980 kcal	=	=	=	=	=
Zhang <sup>2007</sup>	10 hypertG	60% VO2max 60 min, 598 kcal	13 h	Milkshake 980 kcal	=	=	=	=	=

Auteurs	Sujets	Exercice	Délat	Repos test	Glucose	Triglycérides	Insuline	Ox. lipides	Ox. glucides
		Dépense énergétique (kcal)		Prise énergétique (kcal)					
		0 500 1000 1500 2000		0 400 800 1200 1600					
		<b>Exercice continu en endurance</b>		<b>Repos riche en lipides</b>					
		> 12h							
Mestek <sup>2008</sup>	14 synd. metab. 14 synd. metab.	Low 108 min, 500 kcal	13 h	Milkshake 1000 kcal	+	-	=	-	-
Mestek <sup>2008</sup>	14 synd. metab.	Mod 60 min, 500 kcal	13 h	Milkshake 1000 kcal	-	-	=	-	-
Marcenomy <sup>2009</sup>	60es-SP 8 SP	65% VO2max 52 min, 600 kcal	12 h	Milkshake 1450 kcal	=	-	-	-	-
Hurrey <sup>2010</sup>	8 SP	60% Fcomax 90 min, 900 kcal	13 h	Repos 1521 kcal High fat	=	-	-	-	-
Dekker <sup>2010</sup>	9 OE	55% Fcomax 60 min, 500 kcal*	16 h	OFF 940 kcal	=	-	-	-	-
		<b>Exercice intermittent en endurance</b>		<b>Repos riche en glucides</b>					
		> 12h							
Miyoshige <sup>2006</sup>	10 5	70% VO2max 3 x 16 min, 481 kcal	17 h	Repos 885 kcal	=	-	-	-	-
James <sup>2009</sup>	5 3	65% Fcomax 3 x 30 min, 580 kcal	15 h*	Repos 595 kcal	=	-	-	-	-
		<b>Exercice intermittent en endurance</b>		<b>Repos riche en lipides</b>					
		> 12h							
Miyoshige <sup>2008</sup>	8 0/8 10 SP	60% Fcomax 10 x 3 min, 206 kcal	17 h	Repos 772 kcal	=	-	-	-	-
Farrach <sup>2010</sup>	10 SP	Int 3x 6 min, 273 kcal	15 h	Repos 694 kcal	=	-	-	-	-
		<b>Exercice intermittent en endurance</b>		<b>Repos riche en lipides</b>					
		> 12h							
Gill <sup>1998</sup>	18	60% VO2max 90 min, 300 kcal	14 h	Repos 1029 kcal	=	-	-	-	-
Allen <sup>2004</sup>	7	60% VO2max 3 x 10 min, 243 kcal	12 h	Milkshake 1060 kcal	-	-	-	-	-
Barre <sup>2006</sup>	2	72% VO2max 4 x 15 min, 741 kcal	16 h	Repos 1149 kcal	=	-	-	-	-
Barre <sup>2006</sup>	2	62% VO2max 90 min, 700 kcal	16 h	Repos 1149 kcal	=	-	-	-	-
Barre <sup>2007</sup>	10 cas	60% VO2max 4 x 15 min, 480 kcal	16 h	Repos 1034 kcal	=	-	-	-	-
Barre <sup>2007</sup>	3 mois	68% VO2max 90 min, 500 kcal*	16 h	Repos 1034 kcal	=	-	-	-	-
Talrey <sup>2008</sup>	8 cas 10 cas	53% VO2max 6 x 10 min, 361 kcal	15 h	Milkshake 851 kcal	-	-	-	-	-
Talrey <sup>2008</sup>	8 cas 10 cas	75% VO2max 6 x 10 min, 572 kcal	15 h	Milkshake 851 kcal	-	-	-	-	-
		<b>Exercice intermittent en endurance</b>		<b>Repos riche en lipides</b>					
		> 12h							
Mestek <sup>2008</sup>	14 synd. metab.	55% VO2max 2 x 30 min, 500 kcal	13 h	Milkshake 1000 kcal	-	-	=	-	-

**Figure 19** - Effet d'une séance d'exercice d'endurance sur la réponse du glucose, des triglycérides, de l'insuline et de l'oxydation des substrats à un repas consommé le lendemain matin de la séance.

## Exercice et hypoxie

Le contenu glycogénique n'étant pas mesuré dans ces études, il est difficile de savoir si cette amélioration globale de la sensibilité à l'insuline a pu se produire dans un contexte de réplétion partielle ou globale. Les diverses études vues précédemment (Black *et al.* 2005; Holtz *et al.* 2008; Newsom *et al.* 2010) suggèrent toutefois qu'il est nécessaire que la restauration des réserves de glycogène ne soit pas achevée pour permettre que l'amélioration de l'action de l'insuline soit observable.

### VII.2.2.2. Oxydation des substrats

Bien que le délai nécessaire pour la restauration complète des réserves de glycogène soit variable selon le type d'alimentation lors de la récupération, il est certain que l'apport exogène de glucose est préférentiellement réservé à la restauration des réserves glycogéniques, à condition toutefois que l'apport énergétique excède les besoins. On peut donc envisager que l'oxydation lipidique soit augmentée après une séance d'exercice pendant la période postprandiale. C'est d'ailleurs, ce qui très souvent observé (entre + 14 et 41 %) (Tsetsonis & Hardman 1996a; Tsetsonis *et al.* 1997; Gill *et al.* 2001b; Herd *et al.* 2001; Burton *et al.* 2008; Mitchell *et al.* 2008; Maraki *et al.* 2009; Farah *et al.* 2010) sans que la nature du repas ou que l'état des sujets n'ait une quelconque influence. On citera toutefois une exception (Ho *et al.* 2010) qui peut probablement s'expliquer par le faible stimulus représenté par la séance d'exercice (moins de 1200 kJ). Cette épargne du glucose par l'augmentation de l'oxydation lipidique semble donc durer jusqu'à 15 h après la séance. La baisse des niveaux d'insuline pourrait expliquer cette plus faible activité glycolytique en faveur de l'oxydation des AG.

### VII.2.2.3. Activité du système nerveux autonome

Une activité sympathique élevée inhibe la sécrétion d'insuline (Lager *et al.* 1986) et stimule l'oxydation des lipides (Chida *et al.* 2008). Si la rémanence de cette activation persistait jusqu'au lendemain matin, elle pourrait expliquer la coexistence de faibles niveaux d'insuline et de forte oxydation lipidique. Cependant, la cinétique du retour aux valeurs de base de l'activité du SNA après une séance d'exercice infirme cette hypothèse. Que l'activité autonome soit évaluée par la VFC (Seiler *et al.* 2007; Kaikkonen *et al.* 2008; Stuckey *et al.* 2011) ou par les niveaux de catécholamines (Bahr *et al.* 1991; Imamura *et al.* 2004; De Bock *et al.* 2005; Wang *et al.* 2011b), le retour aux valeurs basales du SNS dure entre 5 et 240 min. Cette durée est plus longue avec des exercices intenses de type sprints (Stuckey *et al.* 2011) ou au-dessus du seuil ventilatoire (supérieur à 75 % de  $VO_{2max}$ ) (Seiler *et al.* 2007). Même pour un exercice très long (75 km de cross-country), la moyenne était située à 4,2 h avec une grande variabilité puisque cette durée était comprise entre 0 et

12 h (Hautala *et al.* 2001) Une étude a rapporté que les indices en rapport avec l'activité vagale étaient plus bas la nuit qui suivait un exercice intermittent supramaximal, soit 12 h après cet exercice (Al Haddad *et al.* 2009), mais aucune modification n'était retrouvée au-delà de 24 h (James *et al.* 2002; Mourot *et al.* 2004; Niewiadomski *et al.* 2007; Al Haddad *et al.* 2009). Bien qu'il semble exister un retrait vagal observé jusqu'à 12 h après la séance, ce qui coïncide plus ou moins avec l'heure des repas tests, la plupart des résultats semblent indiquer que les effets d'une séance d'exercice sur l'activité autonome se sont presque entièrement dissipés le lendemain matin d'une séance. Ceux-ci ne peuvent vraisemblablement pas expliquer des changements d'insulino-sécrétion ou d'oxydation des substrats.

### VII.2.3. Le cas particulier du repas consommé juste après la séance

La meilleure captation du glucose par le muscle après une séance d'exercice physique mesurée au niveau cellulaire, ne semble pas modifier la glycémie postprandiale environ 12 h après la séance. Une meilleure sensibilité à l'insuline est toutefois fortement suggérée par la diminution des concentrations plasmatiques d'insuline observée dans la moitié des études. La réplétion très probable des réserves glycogéniques au moment du repas test pourrait expliquer l'absence de modification de la glycémie postprandiale. Si le repas test est consommé peu de temps après la séance (< 6 h) sans qu'un repas n'ait été consommé, l'inhibition induite par la restauration de ces réserves devrait être levée.

#### VII.2.3.1. Réponse du glucose et insulinémie

La figure 20 regroupe les résultats des études ayant exploré l'effet d'une séance d'exercice sur le premier repas suivant. Avec un repas hyperglucidique ou équilibré, consommé moins d'une heure après la séance, aucune modification du glucose n'est constatée chez des sujets normopondaux (Murphy *et al.* 2000; Folch *et al.* 2001; Petridou *et al.* 2004; Englert *et al.* 2006; Long *et al.* 2008; Miyashita *et al.* 2009) ou en surpoids/obèses (Stiegler *et al.* 2008; Pillard *et al.* 2010). Cependant, une augmentation du glucose postprandial a été à plusieurs reprises observée (Krzenkowski *et al.* 1982; Bielinski *et al.* 1985; Folch *et al.* 2001; Rose *et al.* 2001; Folch *et al.* 2003; Pfeiffer *et al.* 2005; O'Connor *et al.* 2006). Cet effet est contradictoire avec l'amélioration de la captation du glucose induite ou non par l'insuline après une séance d'exercice. L'augmentation de la glycémie postprandiale signifierait plutôt que la captation du glucose est freinée. La constatation est identique après un repas hyperlipidique puisque le glucose ne diminue pas (Murphy *et al.* 2000; Katsanos *et al.* 2004; Plaisance *et al.* 2008) ou augmente même (Katsanos *et al.* 2004; Katsanos & Mof-

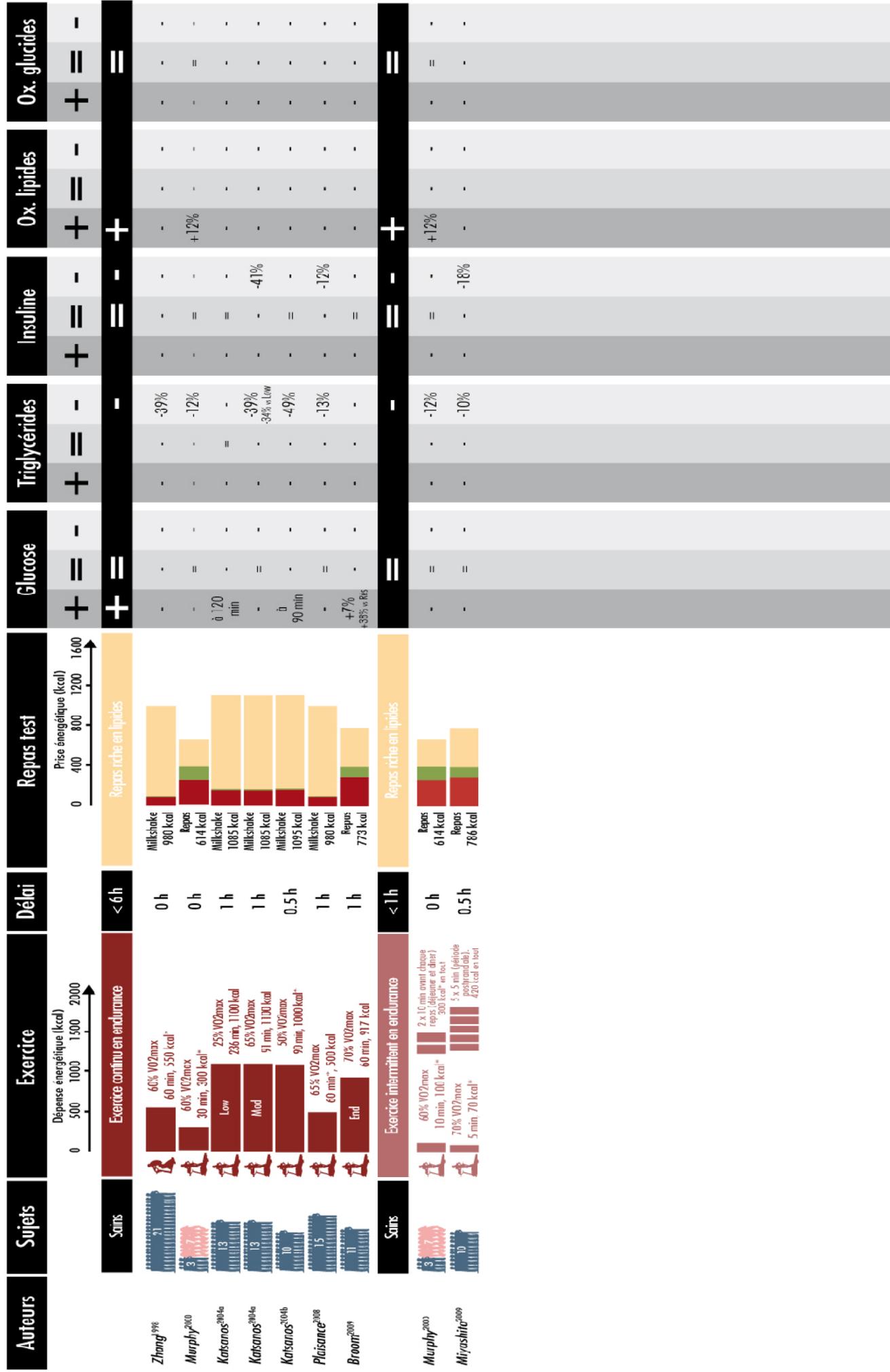
## Exercice et hypoxie

fatt 2004; Broom *et al.* 2009). Ainsi ces résultats indiquent qu'une séance d'endurance aérobie peut induire une réponse glycémique amplifiée à la suite du repas consommé peu de temps après la séance. Cela va à l'encontre de l'effet hypoglycémiant attendu d'une séance d'exercice pendant la phase postprandiale.

Alors qu'une meilleure sensibilité à l'insuline des tissus musculaires squelettiques, suggérée par une baisse des niveaux d'insuline concomitante avec l'absence de changement de glucose, était observée après un repas consommé le lendemain d'une séance d'exercice, rares sont les résultats démontrant le même effet lorsque le repas est pris juste après la séance. Bien que certaines études montrent une baisse des niveaux d'insuline (Bielinski *et al.* 1985; Katsanos *et al.* 2004; Englert *et al.* 2006; O'Connor *et al.* 2006; Long *et al.* 2008; Plaisance *et al.* 2008; Miyashita *et al.* 2009), la majorité ne retrouvent aucune modification de l'insulinémie (Murphy *et al.* 2000; Folch *et al.* 2001; Rose *et al.* 2001; Folch *et al.* 2003; Katsanos *et al.* 2004; Katsanos & Moffatt 2004; Petridou *et al.* 2004; Pfeiffer *et al.* 2005; Stiegler *et al.* 2008; Broom *et al.* 2009; Pillard *et al.* 2010). L'action de l'insuline ne semble donc pas améliorée si l'on étudie parallèlement insulinémie et glycémie postprandiales. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer ce phénomène transitoire à différents stades de la régulation de la glycémie : au niveau de l'absorption du glucose intestinal, de la sécrétion d'insuline et de la régulation métabolique cellulaire.

Concernant la dernière hypothèse, l'observation du profil oxydatif pendant la période postprandiale apporte des informations intéressantes. Après une séance d'exercice, l'oxydation des AG augmente de manière importante (+12 à +602%) (Bielinski *et al.* 1985; Murphy *et al.* 2000; Folch *et al.* 2001; Folch *et al.* 2003; Stiegler *et al.* 2008; Pillard *et al.* 2010) tandis que celle du glucose diminue (-10 à -46%) (Bielinski *et al.* 1985; Folch *et al.* 2001; Folch *et al.* 2003; Stiegler *et al.* 2008) lors de la première phase postprandiale post-exercice. Alors qu'il est bien connu que l'oxydation des lipides était augmentée pendant la phase de récupération (Phelain *et al.* 1997; Cheneviere *et al.* 2009; Malatesta *et al.* 2009; Warren *et al.* 2009), cette augmentation est maintenue pendant une période caractérisée pourtant par une augmentation du QR et par une diminution de la mobilisation des lipides, surtout avec un repas à dominante glucidique (Maffei *et al.* 2001; Nagai *et al.* 2005a). Le cycle de Randle (1963) suppose une inhibition entre le glucose et les AG, l'oxydation de l'un inhibant celle de l'autre. Bien que ce phénomène n'ait jamais été clairement démontré après une séance d'exercice, il pourrait néanmoins expliquer en partie l'intolérance transitoire au glucose souvent observée.

Auteurs	Sujets	Exercice	Délai	Repos test	Glucose	Triglycérides	Insuline	Ox. lipides	Ox. glucides
		<p>Exercice continu en endurance</p>	<6h	<p>Repos riche en glucides</p>	+	+	=	+	+
Bialski <sup>1985</sup>	10	50% VO2max 180 min, 2100 kcal	0.5 h	Repos 1300 kcal	+ =	-	=	+	-
Rose <sup>2001</sup>	6	70% VO2max 55 min, 500 kcal*	0.5 h	Repos 300 kcal	+ =	-	=	+	-
Folch <sup>2001</sup>	6	Low 180 min, 1220 kcal	0 h	Repos 600 kcal	=	-	=	=	-
Folch <sup>2001</sup>	6	Med 90 min, 1120 kcal	0 h	Repos 600 kcal	=	-	=	=	-
Folch <sup>2001</sup>	6	Low 180 min, 1220 kcal	0 h	Repos 1600 kcal	=	-	=	+20.6%	-3.5%
Folch <sup>2001</sup>	6	Med 90 min, 1120 kcal	0 h	Repos 1600 kcal	=	-	=	+12.9%	-
Folch <sup>2001</sup>	6	50% VO2max 90 min, 928 kcal	0.5 h	Repos 1494 kcal	=	-	=	+40.2%	-4.6%
Folch <sup>2001</sup>	6	50% VO2max 90 min, 621 kcal	0.5 h	Repos 1155 kcal	=	-	=	+4.7%	-1.6%
Peinado <sup>2004</sup>	11	45% Fmax 45 min, 263 kcal	0 h	Repos 1276 kcal	=	-	=	=	=
Pfeiffer <sup>2005</sup>	16	50% VO2max 30 min, 210 kcal	0.25 h	Repos 874 kcal	=	-	=	=	=
Pfeiffer <sup>2005</sup>	16	50% VO2max 40 min, 420 kcal	0.25 h	Repos 874 kcal	=	-	=	=	=
Pfeiffer <sup>2005</sup>	16	50% VO2max 90 min, 630 kcal	0.25 h	Repos 874 kcal	=	-	=	=	=
Engler <sup>2006</sup>	4	70% VO2max 47 min, 418 kcal	0 h	Repos 338 kcal	=	-	=	-27%	-
O'Connor <sup>2006</sup>	5	75% RVO2max 60 min, 600 kcal*	0 h	Repos 300 kcal	=	-	=	de 20 à 60 min	-
Venables <sup>2007</sup>	9	60% VO2max 120 min, 1600 kcal	0 h	Repos 300 kcal	=	-	=	de 5 à 10 min	-
Long <sup>2008</sup>	4	70% VO2max 46 min, 414 kcal	0 h	Repos 388 kcal	=	-	=	à 75 min	-
		Exercice continu en endurance	<6h	Repos riche en glucides	=	=	=	+	-
Pithonigues									
Pillar <sup>2009</sup>	10 survoies	35% VO2max 54 min, 300 kcal	0.5 h	Repos 1340 kcal	=	-	=	-2.4%	-
Pillar <sup>2009</sup>	10 survoies	70% VO2max 26 min, 300 kcal	0.5 h	Repos 1340 kcal	=	-	=	-1.7% vs low	-
Stiegler <sup>2008</sup>	8	65% VO2max 17-21 min, 200 kcal	0.5 h	Repos 400 kcal	=	-	=	+2.4%	-20%
Stiegler <sup>2008</sup>	12 obèses	65% VO2max 17-21 min, 200 kcal	0.5 h	Repos 400 kcal	=	-	=	+2.4%	-20%



**Figure 20-** Effet d'une séance d'exercice d'endurance sur la réponse du glucose, des triglycérides, de l'insuline et de l'oxydation des substrats à un repas consommé juste après la séance.

### VII.2.3.2. Effet des acides gras

Bien que les deux conditions ne soient pas directement transposable et qu'il dès lors nécessaire de prendre des précautions quant à une généralisation hâtive, il est intéressant de comparer l'effet d'une augmentation de la circulation d'AG induite par une séance d'exercice (Bielinski *et al.* 1985) à celle induite par une perfusion de lipides. Le cycle de Randle (1963), évoqué plus tôt dans cette thèse, explique les mécanismes menant à la réduction du transport et de l'utilisation du glucose induite par l'augmentation du métabolisme lipidique. Bielinski *et al.* (1985) ont constaté des niveaux d'AG égaux à  $620 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  dans les 2 h suivant un repas consécutif à une séance d'exercice, ceux-ci n'étant que de  $340 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  dans la session sans exercice. Les perfusions de lipides atteignent parfois  $2000 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  (Boden *et al.* 1994) mais il a été montré que des niveaux proches de ceux retrouvés par Bielinski *et al.* ( $695 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) (Belfort *et al.* 2005) induisaient les mêmes effets. On peut alors postuler que les effets de l'augmentation en AG par perfusion peuvent être comparés à ceux induits par une séance d'exercice.

#### VII.2.3.2.1. Influence des acides gras sur le métabolisme glucidique selon le cycle de Randle

Randle *et al.* (Randle *et al.* 1963; Randle 1998) ont isolé 3 lieux d'inhibition des AG sur le glucose : l'activité de l'hexokinase, de la phosphofructokinase-1 (PFK-1) et celle de la pyruvate déshydrogénase (PDH). L'intensité de cette inhibition est plus importante au niveau de la PDH et diminue graduellement en remontant le long de la voie glycolytique. L'évènement initial déclenché par les AG est l'augmentation des rapports mitochondriaux  $[\text{acétyl-CoA}]/[\text{CoA}]$  et  $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$  induits par la forte oxydation lipidique. Ces déséquilibres inhibent l'activité de la PDH (Bowker-Kinley *et al.* 1998) qui permet la transformation du pyruvate issu de la glycolyse en acétyl-CoA. La forte activité du cycle de Krebs génère une grande quantité de citrate dont la forte concentration cytoplasmique inhibe l'activité de la PFK-1. Cette enzyme permet le passage du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-bi-phosphate. Son inhibition induit une accumulation de G6P (Kim *et al.* 1996; Park *et al.* 1998; Massao Hirabara *et al.* 2003; Hirabara *et al.* 2007) inhibant l'activité de l'hexokinase (enzyme qui assure le passage du glucose en G6P). Ainsi la forte oxydation lipidique inhiberait directement ou indirectement 3 étapes du métabolisme oxydatif. L'inhibition de la glycolyse par les AG est relativement faible (20 à 30 % pour la captation de glucose et 40 à 60 % pour l'activité de la PFK-1) comparée à l'inhibition presque complète de la PDH (Randle *et al.* 1964; Depre *et al.* 1998). Le G6P accumulé augmente l'activité glykogénogénique (Baskaran *et al.* 2010) via une augmentation de l'activité de la glycogène synthase (Jensen & Lai 2009).

## Exercice et hypoxie

Ainsi le cycle de Randle proposé dans les années 60 (Randle *et al.* 1963) puis confirmé par la suite (Hue & Taegtmeyer 2009) stipule que la forte concentration en AG diminue la captation du glucose mais surtout son oxydation et stimule son stockage en glycogène. La diminution de la captation du glucose peut induire une clairance sanguine atténuée telle que celle observée après les séances d'exercice physique (Bielinski *et al.* 1985; Folch *et al.* 2001; Rose *et al.* 2001; Folch *et al.* 2003; Pfeiffer *et al.* 2005).

La captation du glucose est toutefois principalement contrôlée par la translocation du GLUT4 et non par l'hexokinase (Hou & Pessin 2007; Sakamoto & Holman 2008). Ainsi l'inhibition de l'hexokinase proposée par Randle *et al.* semble avoir peu d'influence sur la diminution de la captation du glucose. D'autres mécanismes menant à l'inhibition de la translocation du GLUT4 doivent donc exister. De plus, l'accumulation de G6P à l'origine de l'inhibition de l'hexokinase n'est pas toujours retrouvée (Roden *et al.* 1996; Wolfe 1998; Shulman 1999) ce qui limite encore plus son rôle éventuel dans la diminution de la captation du glucose.

### VII.2.3.2.2. Influence des acides gras sur le métabolisme glucidique : le cycle de Randle modifié

L'influence des AG sur la voie de signalisation de l'insuline menant à la translocation des GLUT4 n'avait pas été spécifiquement abordée par le cycle de Randle. Des résultats plus récents concordent et font état d'une diminution de la phosphorylation de l'IR, de l'IRS-1 et de l'activité de la PI3K, ainsi que d'une activation de la PKC  $\theta$  réduisant la capacité de l'IRS-1 à activer la PI3K (Kruszynska *et al.* 2002; Yu *et al.* 2002; Belfort *et al.* 2005). L'inhibition de la phosphorylation d'Akt est également observée (Belfort *et al.* 2005). Ces effets seraient médiés par des intermédiaires lipidiques intracellulaires tels que les céramides et les diglycérides. Les premiers inhibent en effet la phosphorylation de l'Akt (Adams *et al.* 2004) et les seconds diminuent la phosphorylation de l'IRS-1 (Itani *et al.* 2001).

Ces résultats se démarquent donc des mécanismes du cycle de Randle et stipulent que la diminution de la captation du glucose dans le muscle est deux fois plus importante que celle de l'oxydation du glucose médiée par l'inhibition de la PDH (Roden *et al.* 1996). Ces 2 théories coexistent et il n'est, à ce jour, pas possible actuellement de privilégier l'une par rapport à l'autre.

### VII.2.3.2.3. Transposition possible à l'exercice ?

L'inhibition du métabolisme glucidique par une forte oxydation lipidique semble pouvoir être transposable aux résultats retrouvés juste après une séance d'exercice. Cependant, aucune étude n'a directement montré ce mécanisme en situation réelle. Un élément non pris en compte dans les études présentées ci-dessus est la déplétion glycogénique. En effet, la seule intervention provenait des niveaux d'AG élevés, les stocks de glycogène étant préservés. De ce fait, tous les mécanismes issus des faibles réserves en glycogène étaient ignorés. Comme cela a été expliqué auparavant, la déplétion glycogénique induite par l'exercice est censée stimuler la captation du glucose et l'activité glycogénogénique (Wojtaszewski *et al.* 1997). Cela est en opposition avec les mécanismes d'inhibition de cette captation tels qu'expliqués par le cycle de Randle (1963), qu'il soit modifié (Roden *et al.* 1996) ou non (Hue & Taegtmeyer 2009). Ainsi, expliquer les niveaux élevés de glucose uniquement par le métabolisme des AG serait erroné. Il n'est tout de fois pas impossible que les deux mécanismes interagissent et que la forte captation du glucose stimulée par les faibles réserves en glycogène soit en partie limitée par les mécanismes cellulaires inhibiteurs issus de la forte oxydation lipidique. D'ailleurs Rose *et al.* (2001) avaient rapporté une augmentation du taux de disparition du glucose de 24 % après une séance d'exercice malgré une élévation très importante des niveaux de glucose plasmatiques (+ 71 %). Donc, la captation du glucose ne serait non seulement pas inhibée mais en partie stimulée par l'exercice. L'action de l'insuline et la vitesse d'apparition du glucose provenant de la région splanchnique sont deux pistes d'explication supplémentaires.

### VII.2.3.3. Modifications de l'action de l'insuline

Une autre explication à l'hyperglycémie postprandiale induite par l'exercice pourrait provenir d'un défaut de sécrétion de l'insuline. Les niveaux d'insuline après un repas consommé juste après une séance d'exercice étaient souvent diminués (Bielinski *et al.* 1985; Katsanos *et al.* 2004; Englert *et al.* 2006; O'Connor *et al.* 2006; Long *et al.* 2008; Plaisance *et al.* 2008; Miyashita *et al.* 2009). Cette baisse de l'insulinémie postprandiale s'expliquerait par une plus faible sécrétion de la seconde phase (celle induite par l'arrivée du glucose dans la circulation) (Tuominen *et al.* 1997b), par une clairance plus importante (Kirwan *et al.* 1991; Tuominen *et al.* 1997b), voire par une réponse insulinémique retardée (Krzentowski *et al.* 1982). Sachant que la sensibilité à l'insuline n'est pas modifiée (Schenk *et al.* 2005) malgré des exercices parfois extrêmes (Pestell *et al.* 1993; Tuominen *et al.* 1997c) induisant une déplétion glycogénique quasi-complète, on peut donc parler d'une atténuation de l'action de l'insuline postprandiale. Ainsi l'augmentation, toutefois insuffi-

## Exercice et hypoxie

sante, du taux de disparition du glucose et très probablement de celle de la captation cellulaire du glucose (Rose *et al.* 2001) ne semble pas être médiée par l'action de l'insuline mais par d'autres mécanismes impliquant sans doute l'AMPK.

Comme Rose *et al.* le suggéraient (2001), des niveaux élevés de glucose malgré un taux de disparition plus rapide pourraient être expliqués par une arrivée plus importante du glucose provenant de la circulation splanchnique suite à son absorption.

### VII.2.3.4. Modifications intestinales

La cinétique d'absorption du glucose influe sur le glucose postprandial. Trente minutes après 150 min d'effort modéré, le glucose perfusé au niveau du duodénum à raison de  $8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  pendant 150 min chez des chiens était rendu plus rapidement disponible en comparaison de la situation contrôle (Hamilton *et al.* 1996). Ces résultats supportent l'hypothèse de Rose *et al.* (2001). Cette disponibilité plus efficace pourrait être amorcée par une activité gastrique plus intense (Lu *et al.* 2000; Kato *et al.* 2004) et poursuivie par une absorption intra-duodénale plus rapide (Pencek *et al.* 2003). Avec un repas très lipidique (67 % de lipides), la transit gastro-intestinal n'était pas modifié par l'exercice (Clegg *et al.* 2007) laissant penser que l'absorption du glucose n'est pas modifiée avec ce type de repas.

Dans une autre étude (O'Connor *et al.* 2006) dans laquelle une augmentation de glucose plasmatique induite par l'exercice était retrouvée lors d'un OGTT, ni les niveaux de gastrine, de GIP ou de GLP-1 n'étaient modifiés par la séance d'exercice, mais ceux du VIP (*vasoactive intestinal peptide*) étaient augmentés au début de l'OGTT et maintenus jusqu'à la fin du test par rapport à la situation contrôle. Le VIP est connu pour augmenter pendant un exercice (Oktedalen *et al.* 1983a; Oktedalen *et al.* 1983b) et stimule la glycogénolyse et la néoglucogenèse (Matsumura *et al.* 1977) mais également la lipolyse (Frandsen & Moody 1973). De plus, le VIP a des propriétés vasodilatatrices et peut augmenter les sécrétions intestinales. Il est dès lors possible qu'il puisse faciliter l'absorption des glucides et donc leur arrivée à partir de la circulation splanchnique. Cela est cohérent avec l'augmentation de la glycémie pendant l'OGTT. Le fait qu'une perfusion de VIP augmente la glycémie au repos via la sécrétion de glucagon (Moody *et al.* 2011) conforte cette idée.

L'effet de l'exercice sur la cinétique d'absorption du glucose puis de son apparition dans la circulation générale nécessite sans doute de plus amples recherches mais elles permettent

d'expliquer en partie la plus grande réponse au glucose transitoire observée après une séance d'exercice.

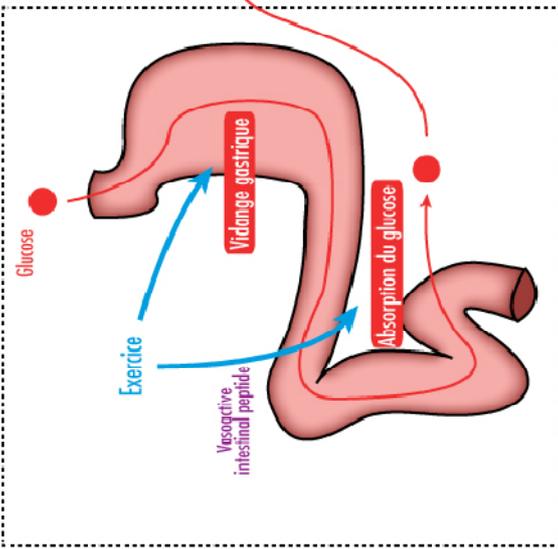
#### VII.2.3.2.4. Rôle de l'activation sympathique

Les interactions entre l'activité du SNA et l'action de l'insuline sont bien connues. On sait tout d'abord que l'activité vagale, donc parasympathique, est essentielle à une bonne réponse insulinémique au repas chez l'animal (Bentham *et al.* 2000) et l'Homme (Patarrao *et al.* 2008). Une plus faible activité du SNP pourrait limiter la réponse insulinémique (D'Alessio *et al.* 2001; Thorens 2010). Par ailleurs, les catécholamines et principalement la noradrénaline inhibent la sécrétion d'insuline (Straub & Sharp 2012) via 1) l'ouverture des canaux potassiques inhibant celles des canaux calciques voltage-dépendant de la concentration cytoplasmique de calcium à l'origine de la sécrétion, 2) la diminution de la production d'AMP cyclique par l'inhibition de l'adénylcyclase et 3) via l'inhibition de l'exocytose des vésicules contenant les molécules d'insuline. Des diminutions de la sensibilité à l'insuline (Walters *et al.* 1997) et de la captation du glucose stimulée par l'insuline (Lager *et al.* 1986) sont également retrouvées. Il a aussi été montré que l'adrénaline (principalement sécrétée par le SNS) stimulait la PHG en levant l'inhibition exercée par l'insuline (Vicini *et al.* 2002) et en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogénèse dans des conditions de maintien de l'insulinémie (Dufour *et al.* 2009). Étant donné que la réduction de la glycémie pendant la période postprandiale est due à 50 % à la captation cellulaire du glucose et à 50 % à l'arrêt de la PHG (Hovorka *et al.* 2002), il est probable qu'une activation sympathique pendant la période postprandiale contribue à réduire l'inhibition de l'insuline.

L'exercice physique induit une activation sympathique et un retrait vagal (Macor *et al.* 1996; Zouhal *et al.* 2010). Seulement la rémanence de cet effet a rarement été étudié, et notamment pas pendant une phase postprandiale. Comme nous l'avons vu, le retour aux valeurs de base de l'activité autonome varie entre 5 à 240 min après l'exercice. Cette période peut couvrir la prise du repas et une partie de la phase postprandiale. L'augmentation de l'activité sympathique, associée ou non au retrait vagal, pourrait expliquer en partie les hyperglycémies postprandiales observées après une séance d'exercice. Seuls Bielinski *et al.* (1985) ont estimé l'activité sympathique par le dosage d'adrénaline et de noradrénaline en parallèle de l'oxydation des substrats et de la glycémie après un repas consommé juste après un exercice d'intensité modérée mais de 3 h, mais aussi durant les 24 h qui suivaient. Ils trouvèrent une augmentation de 70 et 32 % des niveaux respectifs d'adrénaline et de noradrénaline pendant la période postprandiale. Étant donné que les niveaux postprandiaux de

**A - Régulation digestive**

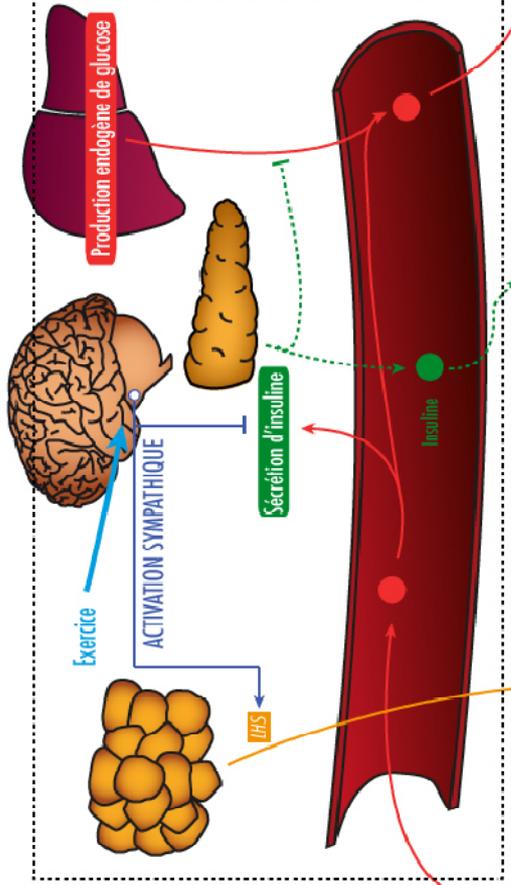
Après une séance d'exercice, la vidange gastrique et l'absorption intestinale du glucose (via probablement le VIP) sont accélérées, induisant un flux d'apparition de glucose important et précoce.



**B - Régulation extracellulaire**

L'exercice physique induit une activation sympathique stimulant la sortie des acides gras du tissu adipeux via une plus forte activité de la LHS. Ce flux important d'acides gras est capté par les tissus et induit par la suite une inhibition du métabolisme cellulaire glucidique.

L'activation sympathique induit également une plus faible sécrétion d'insuline qui réduit l'entrée du glucose stimulée par l'insuline et réduit l'inhibition de la production endogène du glucose. Ainsi la concentration de glucose est plus importante.



**C - Régulation intracellulaire**

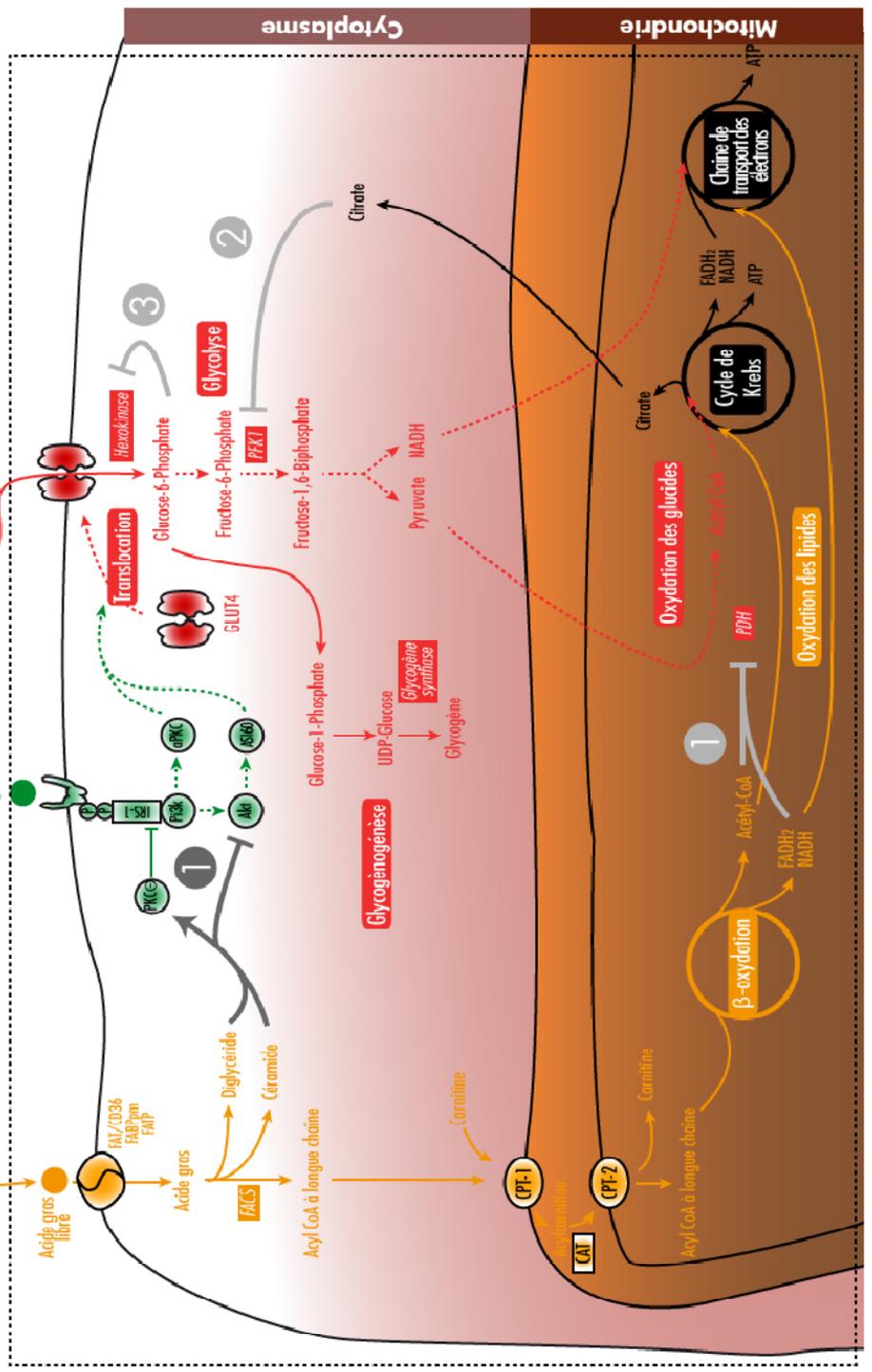
L'arrivée importante d'AG dans la cellule induisant une oxydation lipidique plus importante inhibe le transport et l'oxydation du glucose via différents mécanismes complémentaires ou non :

Mécanismes issus du cycle de Kandole

- 1) La concentration mitochondriale d'acétylCoA et de NADH et FADH2 issu de la Bêta-oxydation inhibe l'action de la PDH
- 2) La concentration cytoplasmique élevée en citrate issu du cycle de Krebs inhibe la PFK1, ralentissant la glycolyse
- 3) La concentration importante en glucose-6-phosphate issu de l'activité réduite de la PFK1 inhibe l'action de l'hexokinase réduisant l'entrée du glucose dans la cellule.

Mécanisme alternatif

1) L'accumulation des produits de la lipolyse (diglycérides et céramides) inhibe la signalisation de l'insuline réduisant la translocation des Glut4 et donc l'entrée du glucose dans la cellule



**Figure 21** – Mécanismes probables menant à l'augmentation de la réponse du glucose à un repas consommé juste après une séance d'exercice en endurance aérobie

glucose étaient plus hauts et ceux d'insuline plus bas, cette étude semble confirmer les liens unissant une forte activité sympathique et une moindre clairance du glucose sanguin. Ces résultats nécessitent d'être confirmés avec des exercices plus courts et l'activité du SNP mesurée par la VFC notamment afin d'obtenir un profil autonome complet durant cette phase particulière.

Tous les hypothèses expliquant l'augmentation de la glycémie postprandiale avec l'exercice sont schématisées dans la figure 21.

## VII.2.4. L'exercice en résistance

### VII.2.4.1. Le lendemain de la séance

La sollicitation métabolique d'une séance en résistance est différente d'une séance d'endurance aérobie. La DE totale pour une durée d'exercice identique est plus faible (Scott *et al.* 2011), la part anaérobie, négligeable pendant un exercice aérobie, est très élevée et atteint entre 60 et 90 % de la DE totale pour des charges très variées (Scott *et al.* 2011; Vianna *et al.* 2011) et l'oxydation glucidique est ainsi plus élevée avec ce type d'exercice (Tesch *et al.* 1986). Est-ce que ces différences d'un point de vue strictement métabolique (nous pouvons aussi évoquer les différences de recrutement des fibres musculaires ou celles de l'impact cardiovasculaire entre autres) suffisent à induire des réponses différentes de celles d'une séance en endurance aérobie ? L'impact d'une séance en résistance sur la déplétion glycogénique semble comparable à celui d'une séance en endurance aérobie (Pascoe & Gladden 1996) et un délai de 24 h est nécessaire, même avec une consommation glucidique appropriée, pour une réplétion totale (Zehnder *et al.* 2004). Sachant que l'état des réserves de glycogène était une stimulation indispensable aux modifications de la captation du glucose, cela pourrait être le cas avec des séances en résistance.

Deux études ont été conduites avec un repas équilibré chez des sportifs entraînés en résistance (Andersen & Hostmark 2007) et chez des obèses (Ho *et al.* 2010) pour évaluer l'effet d'une séance en résistance sur les modifications de glycémie et d'insulinémie postprandiales le lendemain matin de la séance. Quatorze heures après la séance en résistance, la glycémie postprandiale des sujets entraînés diminuait de 26 %, sans pour autant induire une modification de l'insulinémie (Andersen & Hostmark 2007). Ce résultat se distingue de ceux retrouvés après une séance en endurance aérobie qui n'induisait, rappelons-le, aucune modification de la glycémie. Chez les sujets obèses (Ho 10), la glycémie postprandiale mesurée 14 h après la séance en résistance ne diminuait pas. Toutefois, il est intéressant de noter que cette séance comparée à une séance en endurance aérobie de même DE réalisée par les mêmes sujets obèses a induit une diminution de 30 % de

## Exercice et hypoxie

l'insulinémie postprandiale suggérant donc une meilleure sensibilité à l'insuline après la séance en résistance qu'après la séance en endurance aérobie. Si l'on regarde les études utilisant un repas hyperlipidique, on peut en conclure qu'une séance en résistance n'exerce aucune influence sur la réponse glycémique et insulinémique au repas (Petitt *et al.* 2003; Burns *et al.* 2005; Shannon *et al.* 2005; Burns *et al.* 2007b; Zafeiridis *et al.* 2007; Pafili *et al.* 2009; Singhal *et al.* 2009). Une seule étude a rapporté une légère diminution (-7 %) de ces deux variables (Silvestre *et al.* 2008). Les auteurs concédaient cependant que les améliorations étaient dues à un niveau préprandial plus bas après l'exercice que dans la situation contrôle.

### VII.2.4.2. Juste après la séance

Les études explorant la réponse glycémique et insulinémique lors d'un repas suivant une séance en résistance sont plus rares. Aucune modification n'était observée avec un repas hyperlipidique (Burns *et al.* 2005; Silvestre *et al.* 2008; Broom *et al.* 2009). Étant donné qu'il n'existe aucune étude ayant utilisé un repas hyperglucidique il est difficile d'évaluer l'effet de ce type de séance dans des conditions plus réalistes. Toutefois, Venables *et al.* (Venables *et al.* 2007) ont obtenu des résultats intéressants avec un protocole particulier. Un OGTT était pratiqué 6 h après une séance pratiquée soit en résistance soit en endurance aérobie. Une heure après la séance, soit 5 h avant l'OGTT, les sujets buvaient une boisson riche en glucides (200 g) couvrant près de 3 fois la DE de l'effort (1254 kJ) afin de faciliter la restauration des réserves de glycogène. Bien que l'insuline plasmatique ne soit pas modifiée par la séance en résistance, la glycémie était inférieure de 16 % à la situation contrôle, et inférieure de 17 % à la séance en endurance aérobie de même DE. De même, Broom *et al.* (2009) ont observé, après deux repas consécutifs légèrement hyperlipidiques (3227 kJ pour les 2 repas avec 56 % de lipides), une glycémie plus élevée après une séance en endurance aérobie comparée à une séance en résistance, confirmant l'hypothèse selon laquelle un exercice en résistance aurait un effet plus important qu'en endurance aérobie sur la réduction de la réponse du glucose.



## Exercice et hypoxie

Une des hypothèses mécanistiques est la suivante. Chez le rat, une plus grande captation du glucose par les muscles, et ce jusqu'à 12 h après une séance en résistance malgré plusieurs prises énergétiques, était accompagnée d'une plus grande activité de la PI3K (Hernandez *et al.* 2000). Chez l'homme, ce même type de séance active la voie de signalisation de l'insuline (Creer *et al.* 2005; Dreyer *et al.* 2008). L'importance de la déplétion glycogénique ne semble pas concerner les séances en résistance. En effet, pour des raisons encore inexplicées, de hauts niveaux de glycogène sont nécessaires pour permettre d'activer la cascade signalétique de l'insuline (Creer *et al.* 2005). Donc contrairement aux séances d'endurance aérobie pour lesquelles la réplétion glycogénique totale inhibe l'entrée du glucose dans la cellule, la consommation d'un ou plusieurs repas après la séance en résistance permet de conserver voire d'accentuer la diminution du glucose postprandial. Ceci permettrait d'expliquer les résultats d'Andersen *et al.* (2007) 14 h après la séance.

### VII.2.5. Exercice à jeun : mécanismes et intérêts

Optimiser l'utilisation des lipides pendant l'exercice a souvent été recherché (Achten & Jeukendrup 2004; Spriet 2011; Cheneviere *et al.* 2012). Cette capacité à oxyder des AG pendant l'exercice répond à 2 objectifs propres à 2 populations bien distinctes : l'amélioration des performances pour les sujets entraînés et la perte de poids pour un public peu ou pas entraîné mais ayant une masse grasse souvent élevée qu'il souhaite voir réduire. Concernant la première, il a été montré, pour des exercices d'endurance aérobie de longue durée (> 90 min), que de faibles réserves de glycogène et/ou leur épuisement durant l'effort, limitaient la performance (Yeo *et al.* 2011). Les stratégies d'entraînement et de nutrition visent d'un côté à augmenter ces réserves de glycogène (Beelen *et al.* 2010; Burke 2010) et de l'autre à améliorer la capacité à utiliser des lipides pendant l'exercice afin d'épargner ces mêmes réserves. Les améliorations de performances en endurance aérobie sont pour certains en grande partie attribuables à des adaptations du métabolisme lipidique (Messonnier *et al.* 2005). Concernant le deuxième objectif, il est a priori plus intéressant d'utiliser plus de lipides pendant l'exercice afin de réduire les réserves adipeuses plus efficacement. Ce calcul est plus théorique que pratique. En effet, Bielinski *et al.* (1985) ont bien montré que même avec un effort d'endurance aérobie prolongé et utilisant majoritairement des lipides, le surplus d'oxydation lipidique sur les 24 h était principalement lié à la rémanence de l'exercice sur cette oxydation durant les 21 h qui suivaient.

L'entraînement à jeun est pratiqué depuis des décennies pour optimiser la performance ou la perte de poids liée à l'exercice via une plus grande oxydation lipidique. Seulement, les bases de

cette stratégie sont essentiellement empiriques. Cependant, depuis quelques années, certaines études ont apporté quelques éléments de réponses que nous allons détailler par la suite. Par ailleurs, cet entraînement pourrait agir de façon bénéfique sur la réponse du glucose postprandial qui, comme cela a été longuement expliqué précédemment, demeure difficile à améliorer par une séance d'exercice classique. Il est nécessaire d'exposer, auparavant, les différences physiologiques entre une séance d'exercice à jeun et une séance d'exercice à l'état nourri très probablement à l'origine de ces différences métaboliques.

#### VII.2.5.1. Particularités métaboliques d'une séance d'exercice à jeun

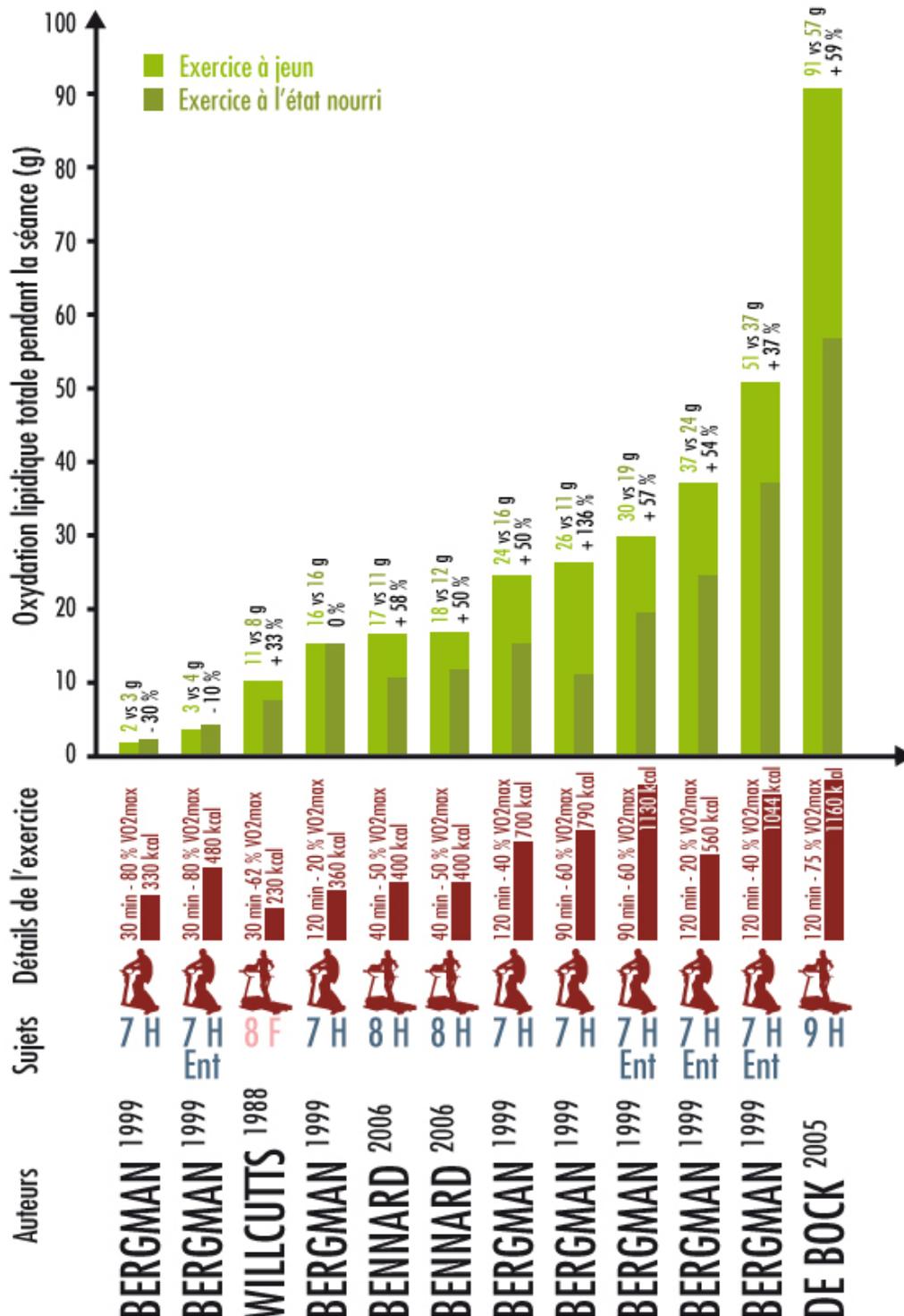
Commencer sa session d'exercice à jeun (très généralement le matin) place l'organisme dans un contexte hormono-métabolique favorable à la lipolyse intra-musculaire et intra-adipocytaire et à l'oxydation d'AG ainsi qu'à l'épargne du glucose : faibles contenus du glycogène musculaire (Hulston *et al.* 2010) et faibles niveaux plasmatiques d'insuline (De Bock *et al.* 2005). Comme on peut le voir dans la figure 23, une session d'exercice de 30 à 120 min et de 40 à 75 % de  $VO_{2max}$ , s'accompagne d'une augmentation de l'oxydation lipidique de 37 à 136 % si elle est pratiquée à jeun plutôt qu'à l'état nourri (Willcutts *et al.* 1988; Bergman & Brooks 1999; De Bock *et al.* 2005; Benard & Doucet 2006).

Pour des exercices inférieurs à 40 % ou supérieurs à 80 % de  $VO_{2max}$ , l'état de jeûne ne semble pas augmenter significativement la part des lipides oxydés dans la DE (Bergman & Brooks 1999). Le niveau d'entraînement semble en revanche un facteur contributif. Ainsi, alors que chez des individus non-entraînés, un exercice de 120 min à 20 % de  $VO_{2max}$  pratiqué à jeun ne s'accompagnait pas d'une part d'oxydation lipidique plus élevée 3 h après un petit déjeuner quand chez les cyclistes de haut niveau, l'augmentation était de 54 % (Bergman & Brooks 1999). Comme cette différence n'était pas retrouvée à des intensités plus élevées, celles auxquelles s'entraînent généralement les athlètes, l'intérêt de cet entraînement à jeun était mis en question.

S'entraîner à jeun permet donc d'utiliser les réserves adipeuses à défaut d'avoir recours aux apports énergétiques exogènes du petit déjeuner. La provenance de ce surplus d'oxydation lipidique reste à déterminer mais Kiens (Kiens 2006), dans sa revue, a proposé que les réserves musculaires (TG intramusculaires) couvraient entre 10 à 25% de la DE lipidique à l'état à jeun, le reste provenant des réserves adipeuses ou des lipides circulants (AGL ou TG issus des lipoprotéines à très faibles densités ou VLDL). Sachant que s'entraîner avec de faibles réserves de glycogène augmente la capacité oxyder des lipides (Hulston *et al.* 2010) via l'amélioration des capacités oxydatives cellu-

## Exercice et hypoxie

laire reflétée par l'augmentation de l'activité de la beta-hydroxyacyl-CoA-déshydrogénase (Hansen *et al.* 2005; Yeo *et al.* 2008; Hulston *et al.* 2010), de la citrate synthase (Yeo *et al.* 2008), et de la succinate déshydrogénase (Morton *et al.* 2009), une hypothèse serait que l'entraînement à jeun pourrait à la fois améliorer les performances en endurance aérobie chez le sportif et faciliter la perte de masse grasse.



**Figure 23** - Effets du statut à jeun sur l'oxydation des lipides pendant l'exercice

### VII.2.5.2. Efficacité de l'entraînement à jeun : modifications métaboliques pendant l'exercice

Comparé à un entraînement à l'état nourri, un entraînement à jeun de 4 à 6 semaines induit des modifications métaboliques significatives lors d'un exercice sous-maximal. Ainsi, il a été montré que l'activité de plusieurs témoins cellulaires du métabolisme lipidique tels que les transporteurs membranaires des AG (FABPm) (De Bock *et al.* 2008), l'AMPK et l'ARNm de la carnitine palmitoyltransférase (Van Proeyen *et al.* 2010), la citrate synthase et la  $\beta$ -hydroxyacyl CoA déshydrogénase (Van Proeyen *et al.* 2011b). A cela s'ajoutent des réserves musculaires de glycogène plus lentement utilisées au cours de l'exercice (De Bock *et al.* 2008) et plus élevées après l'entraînement à jeun (Stannard *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b) ainsi qu'une dégradation des TG intramusculaires augmentée (Van Proeyen *et al.* 2011b). De plus, la chute du glucose sanguin provoquée par l'exercice est prévenue par l'entraînement à jeun et non pas par l'entraînement à l'état nourri (Van Proeyen *et al.* 2011b) suggérant une épargne du glucose plasmatique. On pourrait donc s'attendre à ce que la capacité oxydative lipidique ait été améliorée par ce type d'entraînement et que les mesures d'oxydation des substrats reflètent cela. Or, aucune de ces études ne rapporte une quelconque différence d'oxydation des substrats entre entraînement à jeun et à l'état nourri (De Bock *et al.* 2008; Stannard *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b). L'intensité à laquelle l'oxydation maximale des lipides est atteinte ( $\text{lipox}_{\text{max}}$ ) est un indice répandu permettant surtout de construire des programmes d'entraînement visant à oxyder le plus de lipides pendant l'exercice. Cet indice, qui ne prend toutefois pas en compte l'oxydation lipidique post-exercice, est déterminé lors d'un test pendant lequel l'intensité de l'effort augmente progressivement lors de chaque palier de 3 à 5 min (Achten *et al.* 2002). Il en résulte une courbe réponse en U inversé entre l'intensité (en valeur relative en % de  $\text{VO}_{2\text{max}}$  ou absolue en watts ou  $\text{km}\cdot\text{h}^{-1}$  selon que le test soit réalisé sur vélo ou tapis roulant) en abscisses et l'oxydation des lipides en ordonnées. Le  $\text{lipox}_{\text{max}}$  est généralement augmenté par l'entraînement à jeun (Stannard *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b), ce qui traduit un déplacement de la courbe réponse vers la droite c'est-à-dire vers des intensités plus élevées. Ainsi même si aucune différence d'oxydation lipidique n'est observé lors d'un effort sous-maximal, l'organisme peut oxyder plus de lipides pour des intensités plus élevées.

### VII.2.5.3. Efficacité de l'entraînement à jeun : perte de poids et performance

#### VII.2.5.3.1. Effet sur le perte de poids

Si l'on prend en compte la moyenne des résultats publiés dans les études présentées au chapitre précédent, et si l'on considère uniquement la durée pendant laquelle les sujets pratiquent leur exercice, s'entraîner à jeun revient à oxyder  $0,135 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$  de lipides en plus que s'entraîner à l'état nourri. S'entraîner 60 minutes 4 fois par semaine pendant 10 semaines induirait alors en théorie, une perte de masse grasse supplémentaire de 324 g en prenant pour hypothèse une PE quotidienne identique entre un entraînement à jeun et à l'état nourri (ce qui est généralement le cas). Cette différence (si l'on ne prend pas en compte les différences d'oxydation éventuelles après la séance), très modeste sur le poids corporel, n'a pas été retrouvée chez des individus entraînés en endurance aérobie pendant le mois du ramadan (Trabelsi *et al.* 2012) ou chez des individus non-entraînés pendant 6 semaines (Van Proeyen *et al.* 2011b). Cependant seul le groupe s'entraînant à jeun avait perdu de la masse grasse dans la première étude (Trabelsi *et al.* 2012). Dans une autre étude, un entraînement de 6 semaines couplé à un régime hyperlipidique (12500 – 18000 kJ dont 50 % de lipides) était réalisé chez des jeunes hommes sains (Van Proeyen *et al.* 2010) qui s'entraînaient à jeun ou à l'état nourri. Les résultats montraient que l'entraînement à jeun permettait de prévenir la prise de poids induite par le régime hyperlipidique, mais pas l'entraînement à l'état nourri. La masse grasse, suggérée par la somme des plis cutanés, n'étaient pourtant pas différente entre les deux groupes. Cependant la différence entre les 2 groupes (+1,4 cm vs +6,6 cm avec l'entraînement entre respectivement le groupe à jeun et le groupe à l'état nourri) indique qu'il existait sans doute un effet relevant de la tendance. Ces résultats suggèrent qu'un entraînement à jeun peut contribuer à protéger contre l'effet adipogène d'un régime gras. Cependant on comprend que les deux éléments (conséquences pondérales d'un régime gras et entraînement sportif) concernent rarement aujourd'hui les mêmes personnes (le premier surtout des sédentaires, le second surtout des sportifs qui n'ont pas de problème de poids) et que cette thématique sera surtout d'actualité lors de la mise à l'activité physique soutenue de personnes présentant un surpoids ou une obésité et une alimentation trop grasse.

#### VII.2.5.3.2. Effet sur les performances aérobie

Les performances d'endurance aérobie sont le plus souvent évaluées par un test de  $\text{VO}_{2\text{max}}$  et par un test de performance. Ce dernier consiste soit à maintenir le plus longtemps un effort à une intensité donnée (temps d'épuisement ou *time to exhaustion*), soit à parcourir la plus longue distance

pendant un temps donné (durée constante), soit enfin à parcourir le plus rapidement possible une distance donnée (*time trial* avec une distance constante). Le *time trial* est, parmi ces tests, celui qui devrait être privilégié car 1) il reprend un format similaire à celui observé en compétition et 2) et car sa reproductibilité est meilleure que des tests d'épuisement, le coefficient de variation étant inférieur à 5% avec le *time trial* alors qu'il est toujours supérieur à 10% avec un *time to exhaustion* (Currell & Jeukendrup 2008). Concernant les conséquences de l'état nutritionnel lors de l'entraînement sur la  $VO_{2max}$  les résultats sont contradictoires. Selon les études, l'amélioration de la  $VO_{2max}$  après l'entraînement à jeun est supérieure (Stannard *et al.* 2010) ou identique (De Bock *et al.* 2008; Van Proeyen *et al.* 2011b) à celle obtenue après entraînement à l'état nourri. L'amélioration du temps d'épuisement sur une épreuve à 85 % de  $VO_{2max}$  (Stannard *et al.* 2010) était identique entre les deux entraînements. Des entraînements de 4 à 6 semaines ne permettent pas de clairement améliorer les indices de performances d'endurance aérobie. Ainsi, les améliorations cellulaires métaboliques ne se reflètent pas une nouvelle fois lors d'une mesure impliquant le corps dans sa globalité.

#### V.2.5.4. Effets d'un entraînement à jeun sur la réponse au glucose

Nous avons vu précédemment qu'une seule séance ne modifiait pas la réponse glycémique le lendemain de cette séance, même si elle permettait une certaine réduction de la sécrétion d'insuline. Nous avons vu qu'elle pouvait même induire une augmentation transitoire de la réponse glycémique au repas consommé juste après la séance. Van Proeyen *et al.* (2010), en plus d'avoir étudié la composition corporelle, avaient également étudié l'effet sur la réponse glycémique lors d'un OGTT pratiqué le lendemain matin d'une séance d'exercice physique. Leur hypothèse était qu'un entraînement à jeun pouvait limiter l'impact négatif d'une alimentation hyperlipidique sur la RI grâce à la forte oxydation des lipides qu'il pouvait induire. Les résultats montraient que la réponse glycémique et la sensibilité à l'insuline s'amélioraient seulement dans le groupe s'entraînant à jeun. Même s'il est difficile d'extrapoler ces résultats à une situation dans laquelle l'alimentation n'est pas manipulée, l'entraînement à jeun semble plus efficace pour lutter contre l'hyperglycémie postprandiale liée à une alimentation grasse. Des adaptations cellulaires induites par ces séances à jeun, facilitant d'une part la captation du glucose (augmentation du contenu des GLUT4) et d'autre part le métabolisme lipidique (augmentation de la quantité de FAT/CD36 de l'ARNm de carnitine palmitoyltransférase 1), expliqueraient cette différence.

Il apparaît nécessaire d'observer ces effets avec un régime équilibré en mesurant l'oxydation des substrats et l'activité du SNA pendant la phase postprandiale. L'effet de ce type d'entraînement

juste après une séance serait aussi intéressant à évaluer compte-tenu des hyperglycémies postprandiales souvent constatées pendant cette période.

### VII.3. Effet de l'hypoxie sur la séquence postprandiale

Les études concernant l'effet de l'hypoxie sur la séquence prandiale sont beaucoup moins nombreuses que celles concernant l'effet de l'exercice. Les protocoles sont, de plus, extrêmement variés. En effet, la durée d'exposition, le niveau d'altitude, son caractère réel ou simulé, continu ou intermittent, sont autant de paramètres rendant toute conclusion difficile. Quatre types d'exposition peuvent être identifiés : l'exposition aiguë (de quelques minutes à 16 h), intermédiaire (entre 1 et 8 jours) et chronique (plus de 8 jours). En aigu, on considère que l'organisme n'a pas le temps de développer des processus d'acclimatation. En chronique, on juge que l'organisme a suffisamment de temps pour s'acclimater et il produit des réponses différentes que l'on peut qualifier, sans être finaliste, de plus économes. Il peut être également question d'adaptation chronique, mais ce terme concerne des êtres vivants (hommes ou animaux) s'étant habitués sur plusieurs générations à vivre en altitude (Pichon *et al.* 2009; Simonson *et al.* 2010). Cette nomenclature est imparfaite puisque des expositions de 7 et 9 jours, durées pourtant jugées l'une et l'autre comme chroniques, peuvent induire des réponses différentes (Braun *et al.* 2001). La cinétique est donc l'objet d'un continuum temporel et la classification adoptée ne doit pas s'y substituer. Il est ainsi nécessaire de bien préciser les modalités de l'exposition utilisées par les auteurs afin de ne pas tirer des conclusions scientifiquement erronées.

L'étude des réponses à une exposition aiguë à l'hypoxie a un triple intérêt :

1) prendre la cinétique de réponse dès son initiation, les résultats observés pour le comportement alimentaire ayant montré combien les premières heures semblent cruciales et avoir des répercussions homéostasiques majeures,

2) pouvoir procéder à des comparaisons entre stimulus hypoxique et stimulus exercice physique, la durée de ce dernier ne pouvant excéder quelques heures,

3) pouvoir donner lieu à des applications pratiques plus aisées à mettre en œuvre, des expositions longues n'étant pas compatibles avec les conditions de mise à l'hypoxie envisageables en situation de vie réelle hors altitude.

### VII.3.1. Réponse glycémique postprandiale, profil oxydatif et activité du SNA à une exposition à l'hypoxie

Dans des cellules musculaires perfusées, l'exposition à l'hypoxie améliore le transport du glucose (Cartee *et al.* 1991). Il a été démontré qu'elle peut stimuler la translocation des GLUT4 (Zhang *et al.* 1999) par l'intermédiaire de la même voie de signalisation que l'exercice (Krook *et al.* 2004), c'est-à-dire impliquant l'AMPK (Gusarova *et al.* 2011; Mungai *et al.* 2011). Cependant la réponse glycémique induite par l'exposition à l'hypoxie semble présenter un pattern temporel composé de 3 étapes avec une phase précoce et une phase tardive d'amélioration, et une phase intermédiaire de dégradation.

#### VII.3.1.1. Effet de l'hypoxie aiguë sur la réponse au glucose (moins de 16 h)

Chez l'Homme, la réponse glycémique lors d'un OGTT effectué les premières minutes après une exposition à l'hypoxie simulant une altitude de 4300 m diminue (- 58 %) par rapport à une situation contrôle en normoxie (Kelly *et al.* 2010). À la même altitude, il était montré que le taux d'apparition du glucose sanguin était plus élevé après quelques heures d'exposition mais que la captation de ce glucose était également augmentée (Roberts *et al.* 1996b). Dans ces 2 études, les concentrations sanguines d'adrénaline étaient augmentées. Sachant que l'adrénaline peut lever l'inhibition de l'insuline sur la PHG via les  $\beta$ 2-récepteurs (Lager *et al.* 1986), donc peut accroître la glycémie, cette augmentation peut sembler contradictoire. Toutefois, un décuplement des concentrations d'adrénaline semble nécessaire pour induire de tels changements (Laakso *et al.* 1992) ce qui était loin d'être le cas, celles-ci étant tout au plus multipliées par trois (Roberts *et al.* 1996a; Kelly *et al.* 2010). De plus, l'utilisation d'un  $\beta$ -bloquant n'a pas modifié l'effet de l'hypoxie sur la réponse au glucose (Roberts *et al.* 1996b). L'adrénaline ne semble donc pas agir sur la captation du glucose via une modification de l'action de l'insuline en hypoxie aiguë.

La diminution de la réponse glycémique lors d'un OGTT n'est pas accompagnée d'une modification de la réponse insulinémique (Kelly *et al.* 2010). Cela suggère une plus grande sensibilité des tissus à l'insuline. Celle-ci était d'ailleurs aussi augmentée lors d'un test de tolérance au glucose intraveineux (IVGTT, soit un test comparable à un OGTT dans lequel la phase gastro-intestinale est éliminée), immédiatement après une exposition hypoxique de 60 min ( $\text{SaO}_2 = 90\%$ ) chez des DT2 (Mackenzie *et al.* 2011). La PHG (qui reste élevée chez les DT2 et représente une des causes de l'hyperglycémie chronique) n'étant pas modifiée, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (fort inhibiteur de la PHG) touchait donc les tissus périphériques (muscles notamment) et non le foie.

## Exercice et hypoxie

Les résultats d'une autre étude conduite précédemment chez des sujets sains (Oltmanns *et al.* 2004) contredisent toutefois cet effet de l'hypoxie aiguë. La technique ici est celle du clamp hyperinsulinémique euglycémique, pendant lequel les sujets étaient exposés pendant 30 min à l'hypoxie (SaO<sub>2</sub> à 74 %, environ 6000 m). Le clamp se poursuivait 150 min après l'exposition. Durant cette période post-hypoxique, le taux de dextrose nécessaire à maintenir la glycémie était plus faible, indiquant une sensibilité à l'insuline réduite. Cette divergence de résultats est très difficile à expliquer, la contribution de la PCIS ne pouvant être évoquée du fait de l'administration parentérale dans ces deux dernières études. On peut éventuellement imaginer que la réponse à l'hypoxie s'inverse à partir d'une certaine altitude simulée (74 vs 90 % de SaO<sub>2</sub>) mais ceci reste improbable et entièrement à démontrer. La comparaison au sein d'une même étude d'un groupe de sujets sains et de sujets DT2 pourrait seule permettre de savoir si l'état diabétique ou non des sujets conduit à des résultats opposés dans la réponse insulinaire à l'hypoxie, ce qui semble aussi assez improbable.

### VII.3.1.2. Effet de l'hypoxie intermédiaire sur la réponse au glucose (entre 16 h et 8 j)

Une exposition de durée intermédiaire inverse les effets de l'hypoxie sur la réponse glycémique. Les études suivantes sont présentées dans l'ordre chronologique de durée d'exposition. La tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline, mesurés lors d'un IVGTT, sont diminuées après 24 h d'exposition chronique ou intermittente chez la souris (Lee *et al.* 2012). Chez l'Homme, la prise d'un repas dont le contenu en glucose était identique à celui d'un OGTT (75 g) a induit une plus grande réponse au glucose (+ 78%) accompagnée d'une plus forte sécrétion d'insuline (+130%) 16 h après une exposition à 4300 m qu'au niveau de la mer (Braun *et al.* 1998). Enfin, l'utilisation d'un clamp hyperinsulinémique euglycémique 2 jours après le début de l'exposition, a permis de constater une diminution de près de 50 % de la captation du glucose stimulée par l'insuline (Larsen *et al.* 1997), cette dernière retournant presque aux valeurs de base après 7 jours d'exposition, mais restant significativement inférieure aux valeurs mesurées avant l'exposition.

Plusieurs explications peuvent permettre d'expliquer ce transport altéré du glucose. Premièrement, l'augmentation de cortisol, retrouvé après 2 jours mais pas 7 jours (Larsen *et al.* 1997) d'exposition à l'hypoxie, pourrait diminuer l'activité de la glycogène synthase (Holmang & Bjorn-torp 1992; Rooney *et al.* 1993) altérant dès lors le stimulus représenté par le synthèse glycogénique. D'autre part, l'augmentation des concentrations plasmatiques de noradrénaline, retrouvée à 16h (Braun *et al.* 2001), 2 jours (Larsen *et al.* 1997) ou 3 jours (Richalet *et al.* 2010) mais pas à 7 jours

après le début de l'exposition (Larsen *et al.* 1997) a pu diminuer la sensibilité à l'insuline, comme cela est le cas lors d'une perfusion de noradrénaline (Marangou *et al.* 1988). L'utilisation de prazosine, un antagoniste des récepteurs  $\alpha$ -1 adrénergiques, n'a pas modifié les résultats de la réponse du glucose (Braun *et al.* 2001) suggérant qu'un éventuel effet du SNS ne passe pas par les récepteurs  $\alpha$ -1 adrénergiques.

L'amélioration de la captation du glucose à 7 jours pourrait être expliquée par l'augmentation de la densité des GLUT4 retrouvée chez le rat (Dill *et al.* 2001) après la même durée d'exposition. Ce résultat était toutefois difficile à expliquer selon les auteurs qui suggéraient qu'une up-régulation des GLUT4 compenserait une diminution parallèle des RI. Les mécanismes restent cependant à élucider.

La première phase d'amélioration de la réponse au glucose est suivie par une période allant de 16 h à 8 jours pendant laquelle le transport du glucose semble altéré. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline à 7 jours par rapport à 2 jours mais toujours plus basse qu'au niveau de la mer suggère que les effets négatifs de l'hypoxie sur le transport du glucose s'atténuent progressivement.

### VII.3.1.3. Effet de l'hypoxie chronique sur la réponse au glucose (plus de 8 j)

La réponse glycémique à un repas contenant 84 g de glucose était diminuée chez des femmes après 9 jours à 4300 m sans modification de l'insulinémie (Braun *et al.* 1998). Chez 6 hommes sains, 21 jours d'exposition n'ont par contre pas modifié la captation du glucose par les tissus périphériques (Roberts *et al.* 1996a). Cependant, des rats exposés 21 j de manière intermittente à environ 14 % de  $\text{FiO}_2$  (environ 4000 m) et ce à raison de 12 h.j<sup>-1</sup> réduisaient leur réponse du glucose pendant un OGTT (Chiu *et al.* 2004). Dans une autre étude, 28 jours d'exposition à 10 % de  $\text{FiO}_2$  (environ 6000 m) induisaient aussi chez des rats une augmentation de la captation du glucose (Gamboa *et al.* 2011). Les résultats peuvent donc être contradictoires au sein d'une même espèce et d'une espèce à l'autre.

Chez l'Homme, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'effet de l'hypoxie chronique sur la captation du glucose et pour établir si l'insuline est impliquée. Chez le rat et/ou la souris, les améliorations semblent dépendantes de l'insuline dont les concentrations sanguines diminuent (Chiu *et al.* 2004; Gamboa *et al.* 2011) et la sensibilité augmente (Gamboa *et al.* 2011; Lee *et al.* 2012). Seules des modifications de la phosphorylation de l'Akt induites par l'hypoxie, étape de la voie de signalisation de l'insuline, semble, à ce jour expliquer l'amélioration de

## Exercice et hypoxie

la sensibilité de l'insuline (Gamboa *et al.* 2011). L'augmentation de la translocation des GLUT4 n'était pourtant pas augmentée après 21 (Chiu *et al.* 2004) ou 28 jours d'exposition (Dill *et al.* 2001; Gamboa *et al.* 2011). Enfin, l'activité de la glycogène synthase n'est, elle non plus, pas modifiée (Gamboa *et al.* 2011).

Pendant cette période d'exposition chronique à l'hypoxie, les niveaux plasmatiques de noradrénaline et d'adrénaline sont plus élevés qu'au niveau de la mer (Roberts *et al.* 1996a; Braun *et al.* 2001). Mazzeo *et al.* (Mazzeo *et al.* 1994; Mazzeo *et al.* 1998) ont mesuré quotidiennement les concentrations sanguines de catécholamines pendant 12 jours chez des hommes, et 21 jours chez des femmes exposés à une altitude de 4300 m, et ont montré que les niveaux d'adrénaline augmentaient rapidement après 2 jours d'exposition avant de décroître progressivement. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, les concentrations minimales produisant un effet sur l'action de l'insuline sont apparemment très élevés (Laakso *et al.* 1992) et n'étaient pas atteintes dans ces études. Les concentrations de noradrénaline étant les plus élevées entre 4 et 6 jours chez la femmes, et entre 6 et 7 j chez les hommes, il semble donc que la cinétique des niveaux de noradrénaline coïncident avec les modifications de la réponse au glucose. Le pic de concentration correspond bien à la période pendant laquelle la tolérance au glucose est la plus altérée. Comme c'est le cas pour l'exercice, il est possible que l'augmentation de l'activité sympathique, via la noradrénaline uniquement, soit l'explication des changements de réponse au glucose en hypoxie. Mais cette hypothèse ainsi que les mécanismes impliqués restent à déterminer.

### VII.3.2. Réponse au glucose et profil oxydatif après un exercice en hypoxie

Exercice et hypoxie agissent sur la captation du glucose par des mécanismes cellulaires identiques (Krook *et al.* 2004). Il est donc intéressant d'évaluer l'effet additionnel de ces 2 stimulations sur la tolérance au glucose. Mackenzie *et al.* (2011), que nous avons évoqué au chapitre précédent l'étude, ont évalué l'effet de l'exercice et de l'hypoxie seuls et l'effet de l'exercice en hypoxie chez des DT2. L'amélioration de la sensibilité de l'insuline après couplage hypoxie/exercice était encore accrue, ce qui démontrait l'effet additionnel de ces deux stimuli. Ils ont par la suite déterminé que la durée de l'exercice en hypoxie plus que la charge totale de l'exercice était le déterminant principal de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (Mackenzie *et al.* 2012a). Enfin, comparé à un exercice intermittent, l'exercice continu obtenait les meilleures améliorations concernant la sensibilité à l'insuline 24 et 48 h après la séance (Mackenzie *et al.* 2012b).

Sur le plan de l'oxydation des substrats, il a été montré qu'en hypoxie modérée (2000 m), l'oxydation glucidique était plus élevée et l'oxydation lipidique plus faible qu'en normoxie pendant l'exercice (30 min à 50 % de  $VO_{2max}$  relative) et pendant la période de récupération (Katayama *et al.* 2010). Les concentrations de catécholamines étant augmentées, ceci suggérait un lien avec les changements d'oxydation des substrats observés. Dans une autre étude, Lundby et Van Hall (Lundby & Van Hall 2002) ont mesuré les substrats oxydés pendant les 60 min d'un exercice pratiqué à 50 % de  $VO_{2max}$  au niveau de la mer, puis à la même intensité relative et absolue à 4100 m, au début et après 4 semaines d'exposition. Les auteurs n'ont montré aucune modification de la composition des substrats oxydés quand l'intensité était relative. En revanche, à l'intensité absolue, l'oxydation des glucides était augmentée et celle des lipides diminuée. Contrairement à l'étude de Katayama (2010), celle-ci montre que l'hypoxie, à intensité relative égale, ne changerait pas le profil oxydatif. Lorsque l'on augmente l'intensité relative d'un exercice, on observe une diminution de la part de l'oxydation des lipides et une augmentation de celles des glucides (Romijn *et al.* 1993). Ainsi, en conservant la même intensité absolue en hypoxie qu'en normoxie, on augmente l'intensité de l'exercice en % de  $VO_{2max}$  (de 45 à 54 %) en hypoxie. Il n'est donc pas surprenant d'observer ces résultats mais cela suggère que l'hypoxie, en veillant à conserver la même intensité et la même DE, n'a pas eu d'effets sur le profil oxydatif. Il est donc difficile de se prononcer sur le rôle de l'hypoxie sur l'oxydation des substrats et encore moins sur l'interaction avec la réponse du glucose en post-exercice, qui n'a jamais été étudiée à ce jour.

## VIII. Travail expérimental

### VIII.1. Introduction

Nous venons de voir comment des « stress environnementaux » tels que l'exercice et/ou l'hypoxie induisaient des modifications comportementales et physiologiques en relation avec l'alimentation. Ils sont, à ce titre, largement utilisés pour poursuivre des objectifs variés en rapport avec la santé (l'amélioration de la réponse au glucose à un repas ou tolérance au glucose, la diminution de la prévalence du DT2 et des risques cardiovasculaires, la création d'une BE négative induisant une réduction du poids corporel et une modification de la composition corporelle, l'augmentation de l'oxydation des lipides au repos) mais également avec la performance (augmentation de la puissance aérobie, optimisation de l'utilisation des substrats énergétiques pendant l'effort). Les cinq études présentées dans cette thèse poursuivent des objectifs différents mais complémentaires impliquant ces différentes thématiques.

Le premier objectif était d'étudier les effets d'une séance d'exercice ou d'une exposition courte à l'hypoxie sur la satiété et le déclenchement d'un repas demandé spontanément, ainsi que sur les concentrations de glucose interstitiel, l'oxydation des substrats et l'activité du SNA à la demande du repas et lors de la phase postprandiale (chapitres VIII.2 et VIII.3). L'effet d'un entraînement à jeun ou l'état nourri sur cette séquence a également été étudié (VIII.4). Les effets bénéfiques d'une séance d'exercice physique sont généralement observés plusieurs heures après la séance (12 h minimum). Cependant, certaines études suggèrent que l'exercice physique pourrait altérer la réponse au glucose à un repas quand ce délai est réduit (moins de 2 h). L'étude des relations avec l'oxydation des substrats et l'activité du SNA (tous deux modulateurs de la réponse au glucose) est nécessaire. La comparaison des effets de l'exercice physique à ceux d'une exposition à l'hypoxie présentant des similarités physiologiques et induisant des effets communs, notamment sur la réponse au glucose, est souhaitable. De plus, l'effet de l'exercice physique et de l'hypoxie sur le déclenchement du repas, et notamment sur l'hypoglycémie préprandiale, reconnue comme le seul signal physiologique fiable de la demande du repas, n'a jamais été étudié. Enfin, les effets chroniques de l'exercice sur la séquence prandiale et postprandiale juste après un exercice n'ont jamais été évalués. L'état à jeun modifie la réponse métabolique à une séance d'exercice. Son impact lors d'un entraînement sur la réponse gluco-neuro-métabolique nécessite d'être évalué. Les travaux sur l'effet d'une séance d'exercice ont donné lieu à la publication d'un article (Charlot et al 2011) dans *Nutrition &*

*Metabolism* (IF = 2,89) et un autre article sur l'effet de l'entraînement à jeun est en cours de soumission.

Le deuxième objectif était d'observer l'effet d'une séance d'exercice sur la PE spontanée sur les 24 h suivant la séance et d'évaluer l'impact de la condition physique, du volume de pratique d'activité physique et du taux de masse grasse sur la compensation énergétique post-exercice (Chapitre VIII.5). L'exercice n'est, a priori, pas suivi d'un rattrapage de la DE induite par la séance et semble constituer dès lors une stratégie efficace pour perdre du poids. Cependant, de toutes les études sur l'effet de l'entraînement sur la perte de poids, il en ressort une grande hétérogénéité des réponses individuelles. Plus précisément, ceux ayant augmenté leur PE au cours de l'entraînement n'avaient pas ou peu perdu de poids en comparaison de ceux n'ayant pas modifié leur PE et ayant perdu du poids. L'identification des caractéristiques de ces compensateurs pourrait permettre d'adapter les programmes de perte de poids et de cibler la recherche des mécanismes de compensation énergétique. Le rôle du taux de masse grasse et de la condition physique sur cette compensation n'avait jamais été étudié auparavant. Un article issu de cette étude a été accepté sous réserve de modifications au *British Journal of Nutrition* (IF = 3,013).

Enfin, la problématique était inversée dans le 3<sup>ème</sup> objectif. Il s'agissait ici d'évaluer l'effet de la composition du repas (riche en glucides ou en protéines) sur la réponse respiratoire, l'oxydation des substrats, les concentrations interstitielles de glucose et l'activité du SNA lors d'une séquence comprenant une période de repos en normoxie, une de repos en hypoxie et une dernière d'exercice en hypoxie. Il a été montré qu'une exposition à l'hypoxie diminuait spontanément la PE mais préservait la consommation des glucides. Il est donc intéressant d'observer les effets d'une alimentation riche en glucides comparativement à une alimentation pauvre en glucides sur les paramètres respiratoires mais également sur l'activité du SNA et l'oxydation des substrats pendant une exposition à l'hypoxie au repos mais également pendant un exercice pour comprendre quels bénéfices métaboliques peuvent apporter les glucides. Il a été récemment suggéré que la prise de glucides pouvait améliorer la perception de l'hypoxie au repos en augmentant la saturation via un mécanisme impliquant l'augmentation de la production de CO<sub>2</sub> induite par l'oxydation des glucides. Cet effet n'a jamais été évalué avec une alimentation en condition plus naturelle (avec des vraies repas) ni pendant un exercice physique. Cela pourrait permettre d'adapter le régime alimentaire selon que l'on veuille amplifier ou réduire les effets physiologiques de l'hypoxie. Un article a été très récemment publié (Charlot et al 2012) à l'*European Journal of Applied Physiology* (IF = 2,147).

## VIII.2. Effet de l'exercice sur l'oxydation des substrats, le glucose et le système nerveux autonome en pré et postprandial

Keyne Charlot, Aurélien Pichon et Didier Chapelot

### Exercise prior to a freely requested meal modifies pre and postprandial glucose profile, substrate oxidation and sympathovagal balance

Nutrition and Metabolism (Lond). 2011; 8:66

#### Erratum

Notez qu'une référence a été oubliée et faussement attribuée : référence [28] dans la discussion (dernier paragraphe). La référence correcte est "Lu CL, Zou X, Orr WC, Chen JD: Postprandial changes of sympathovagal balance measured by heart rate variability. Dig Dis Sci 1999, 44:857-861".

De plus, les symboles des conditions dans les figures ne sont pas indiqués. Donc notez que les carrés noirs indiquent la condition exercice et les carrés blancs la condition repos.

Désolé pour ces erreurs.

RESEARCH

Open Access

# Exercise prior to a freely requested meal modifies pre and postprandial glucose profile, substrate oxidation and sympathovagal balance

Keyne Charlot, Aurélien Pichon and Didier Chapelot\*

## Abstract

**Background:** The effects of exercise on glucose and metabolic events preceding and following a freely initiated meal have never been assessed. Moreover, the relationship between these events and sympathovagal balance is not known. The objective of this study was to determine whether exercise prior to a freely requested meal modifies the pre- and postprandial glucose profile, substrate oxidation and sympathovagal balance.

**Methods:** Nine young active male subjects consumed a standard breakfast ( $2298 \pm 357$  kJ). After 120 min, they either performed 75 min of exercise on a cycle ergometer (EX - 70%  $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) or rested (RT). Lunch was freely requested but eaten *ad libitum* only during the 1<sup>st</sup> session, and then energy intake was fixed across conditions. Glucose and sympathovagal balance were assessed continuously using a subcutaneous glucose monitoring system and analysis of heart rate variability, respectively. Every 5 min, a mean value was calculated for both glucose and sympathovagal balance. Substrate oxidation was determined by calculating the gas exchange ratio when lunch was requested and 180 min after the onset of eating.

**Results:** Preprandial glucose profiles were found in 72% of the sessions and with a similar frequency under both conditions. Meals were requested after a similar delay ( $40 \pm 12$  and  $54 \pm 10$  min in EX and RT respectively; ns). At meal request, sympathovagal balance was not different between conditions but CHO oxidation was lower and fat oxidation higher in EX than in RT (-46% and +63%, respectively; both  $p < 0.05$ ). Glucose responses to the meal were higher in incremental (+ 48%) but not in absolute value in EX than in RT, with a higher fat oxidation (+ 46%,  $p < 0.05$ ), and a greater vagal withdrawal (+ 15%,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** These results show that exercise does not impair preprandial glucose declines at the following meal freely requested, but leads to an increased postprandial glucose response and an elevated fat oxidation, an effect that vagal withdrawal may contribute to explain.

**Keywords:** Exercise, preprandial glucose decline, interstitial glucose, postprandial glucose, fat oxidation, heart rate variability, sympathovagal balance, freely requested meal

## Background

Exercise is now considered to contribute to both the reduction in the prevalence of type 2 diabetes and the improvement of glucose tolerance [1]. The effect on postprandial glucose was observed even after a single bout of exercise [2,3]; however, the delay between the exercise session and the test meal is an important parameter. In the immediate post-exercise period and up to 90 min

later, postprandial glucose concentrations have been reported to be increased [4-11] or unchanged [5,12-17]. This is thought to be mainly the consequence of reduced insulin concentrations [5,7,13,14]. Another hypothesis is that exercise may transiently blunt glucose tolerance by changing the sympathovagal balance. Prior exercise has been shown to stimulate postprandial sympathetic activity [18], leading to a reduction in pancreatic insulin release [19]. In addition, partially impairing vagal activity before a meal resulted in reduced glucose tolerance [11,20], indicating that an exercise-induced withdrawal of

\* Correspondence: dchapelot@gmail.com

Université Paris 13, Laboratoire des Réponses Cellulaires et Fonctionnelles à l'Hypoxie, UFR SMBH, 74 rue Marcel Cachin, 93017, Bobigny, France

vagal activity may also contribute to this effect either directly or indirectly by alleviating the inhibition of sympathetic stimulation [21]. The continuous evaluation of sympathovagal balance is now possible with the analysis of heart rate variability (HRV), a non-invasive method that investigates the autonomic modulation *via* changes in RR intervals [22] and may be employed to gain insight into the mechanism underlying exercise-mediated glucose tolerance.

Exercise is usually not followed by an increase in hunger or energy intake [23-31]. In some studies, hunger scores were even found to be briefly reduced [23-25]. The mechanism for this absence of energy compensation is not known. Moreover, a longer delay of meal initiation after exercise has been reported [24]. Thus, it is important to study the sequence preceding meals spontaneously initiated. In animals [32] and humans [33-36], meals are requested after a decline in blood glucose, illustrating central glucopenia [37]. It was found that this phenomenon could even discriminate between meals and snacks [33]. To this day, a possible modification of the glucose profile by prior exercise has not been studied. To detect these preprandial glucose declines, a continuous blood withdrawal system allowing measurements every 5 min is required. However, this method is not fully compatible with exercise. Recently, using a subcutaneous glucose monitoring system (CGMS<sup>®</sup>), these preprandial glucose declines were measured under everyday life conditions [38]. This system represents a promising alternative and is already being used to monitor glucose profiles during exercise in young diabetic patients [39].

The current study was planned with two main objectives. The first was to determine whether prior exercise would alter the neurometabolic state in which a meal is spontaneously initiated. The second was to verify whether the glucose response to this meal would be altered by prior exercise and whether it was accompanied by a change in fat oxidation and sympathovagal balance.

## Methods

### Subjects

Nine healthy, moderately active men were recruited (see Table 1 for characteristics) using board advertisements

**Table 1 Subjects' characteristics (n = 9)**

Age (yr)	21.9 ± 1.8
Body weight (kg)	73 ± 6
Height (m)	1.80 ± 0.06
Body mass index (kg.m <sup>-2</sup> )	22.7 ± 1.6
Body fat (%)	13.4 ± 1.5
Restrained eating score*	3.3 ± 2
VO <sub>2max</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	49 ± 9

Values are expressed as mean ± SD.

\*F1 score on the Three Factor Eating Questionnaire [40].

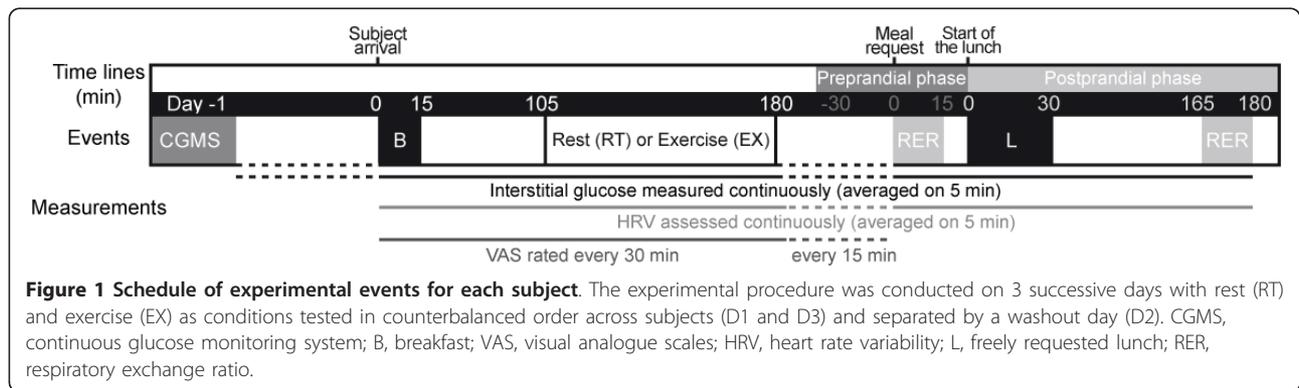
in the University area. Their fat mass was measured using an 8-electrode bioelectrical impedance analyzer (Tanita BC 418MA, Tanita Co. NL), and their restrained eating habits were assessed using the Three-Factor Eating Questionnaire [40]. The number of subjects in the study was based on previous studies showing that significant differences in the delay of meal initiation after exercise were reported with 8 subjects [29,33]. The subjects were informed about the nature and risks of the experimental procedure prior to giving their written consent. The protocol was officially approved by the representatives of the local arm of the National Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France n°X)

### Study design

The study followed a within-subject design with individuals completing the following 2 test conditions in a counterbalanced order: 75 min of exercise (EX) or 75 min of rest (RT). The 2 conditions were completed on the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> of 3 consecutive days with a washout day between them so that the glucose monitor system (CGMS<sup>®</sup>) was inserted only once and kept in place. The procedure is described in Figure 1. On the evening prior to the first test day, the CGMS<sup>®</sup> sensor was inserted in the subject's lateral abdominal wall. On the test days (D1 and D3), the subject arrived at the laboratory unit at 08:00 after an overnight fast. He was equipped with a cardiofrequencemeter and then ate his breakfast at 08:30. At 10:15, depending on the randomization; he either rested on a chair (RT) or performed exercise (EX) for 75 min. At 11:30, the subject was placed in an isolated room without temporal cues and asked to spontaneously request his lunch when he felt the need to eat. This procedure is the classic one used in studies of spontaneous eating behavior that has been shown to be sensitive to macronutrient or pharmacological manipulations [41,42]. Immediately after the subject requested his lunch, gas exchange was measured for 15 min prior to lunch being served. The time for eating this meal was limited to 30 min. A second 15 min gas exchange measurement was planned for the 165<sup>th</sup> min following the onset of lunch. The cardiofrequencemeter was then removed, and the subject was allowed to leave the laboratory. On the 3<sup>rd</sup> day (D3) of the study, a similar session took place with the second condition. The CGMS<sup>®</sup> was removed on D3 after the final gas exchange measurement.

### Preliminary testing

At least 3 days prior to the experimental trial, individuals' maximal oxygen consumption (VO<sub>2max</sub>) was determined using a maximal workload test conducted on a bicycle ergometer (Ergoselect 100P, Ergoline, Bitz, Deutschland). Subjects wore a facemask (Hans Rudolph, 8940 Series,



Kansas City, KA, USA), and gas exchange rates were measured using an open-circuit spirometry  $V_{\max}$  Encore (Viasys Healthcare, Palm Springs, CA, USA). The same equipment was used for all calorimetry measurements throughout the study. The  $VO_{2\max}$  was considered to be reached when two of the following criteria were met: 1) a less than  $2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$   $VO_2$  increase despite workload increase; and 2) a respiratory energy ratio (RER)  $> 1.15$ .

### Foods

On the eve of each test day, subjects were required to eat their dinner at home at the same hour. The 2 meals consisted of traditional main dishes (couscous and paella) with similar carbohydrate (CHO), fat and protein compositions (33, 43 and 24 energy percent [En%], respectively). Beverages, dessert and bread were freely added by the subjects before the first session; however, participants were instructed to keep their dinner meals similar before the next session.

On the day of the test, the energy content of the breakfast meal was calculated based on each participant's usual intake at this meal, which ranged from 1700 to 2900 kJ. The same foods were provided for each subject (i.e., bread, butter, marmalade, fruit yogurt and sweetened milk) equal to the energy value calculated for each subject. In addition, the macronutrient composition (in %) was matched but with an energy value corresponding to their usual breakfast.

The lunch meal consisted of ground beef mixed with mashed potatoes ("hachis parmentier"), bread and fruit yogurt. Subjects were allowed to eat *ad libitum* on the first day but were required to eat exactly the same amount of each item and at a similar rate on the second test day. The mean energy intake at both breakfast and lunch are shown in Table 2. The 2 conditions were counterbalanced, and the amount served at lunch during the second session was determined after EX for 4 subjects and after RT for 5 subjects. While this may have led to a higher or lower energy load compared to the one that would have been spontaneously consumed, this method was considered to

respect the physiological state better than a fixed amount or an amount based on individual body weight and a putative fixed daily energy distribution.

### Exercise

After a 5 min warm-up period at 75 W, the workload was progressively increased for a 10 min period until the subject reached 70% of his  $VO_{2\max}$ . This intensity was then maintained for 60 min. Continuous gas exchange allowed for the measurement of energy expenditure (EE) and constant adjustment of the workload so that exercise was maintained at the desired intensity.

### Motivation to eat

From the beginning of breakfast to the end of the 75 min of exercise or rest, motivation to eat was assessed on 100 mm visual analogue scales (VAS) addressing the questions "Do you feel hungry?" (hunger scale), "Do you want to eat something?" (desire to eat scale) and "How full do you feel?" (gastric fullness scale) every 30 min for 3 hours, and then every 15 min until a meal was requested. These scales were anchored with "not at all" and "extremely" at the left and right ends, respectively.

**Table 2 Energy and macronutrient intake at each experimental meal**

	Breakfast	Lunch
Energy (kJ)	2298 ± 357	5225 ± 998
CHO (g)	92.8 ± 15.6	117.4 ± 22.1
CHO (%)	67.4 ± 1.7	37.8 ± 3.9
Fat (g)	12.7 ± 1.8	63.9 ± 14.1
Fat (%)	20.9 ± 1.6	45.8 ± 3.5
Protein (g)	16.0 ± 2.4	51.3 ± 10.2
Protein (%)	11.7 ± 0.4	16.4 ± 0.4
% of TDEE	22 ± 4	49 ± 11

Values are expressed as mean ± SD. The experimental meal was *ad libitum* on the first session, but consumed in the same amount than in the first session on the second session. CHO, carbohydrate. % of TDEE, percentage of total daily energy expenditure calculated using the Harris & Benedict equation for resting metabolic rate (RMR) corrected for moderate activities (RMR × 1.4).

The distance between the extreme left and the subject's vertical dash represented the rating score, expressed in mm.

#### Glucose measurement

A continuous glucose monitoring system (CGMS<sup>®</sup>, Medtronic Minneapolis, USA) was used to determine the glucose profile. It consists of an electrochemical sensor with glucose oxidase immobilized on an electrode. Interstitial glucose is measured every 5 min. Four calibrations on venous blood taken from the fingertip during a stable state period (i.e., not in the postprandial state) were carried out every 24 h using the glucometer, Optium Xceed (Witney, Oxon, UK). Interstitial glucose has been reported to be a valid surrogate for the blood glucose level [43] and allows transient glucose fluctuations to be assessed. It is important to note that a lag, varying from 4 to 10 min, between plasma and interstitial glucose levels has been reported, with the former usually preceding the latter [44]. The duration of the lag seems to depend on the glucose level and kinetics. The lag between 2 CGMS<sup>®</sup> sensors is also important. However, no fixed value has been proposed to this day. Thus, we decided to present and analyze the glucose data without an arbitrary lag.

#### Energy expenditure and substrate oxidation

At rest, EE was calculated using the energy equivalent of O<sub>2</sub> derived from the Weir equation [45] and substrate oxidation was calculated using the Péronnet & Massicotte equations [46] with the assumption that protein oxidation is negligible. During exercise, the Jeukendrup & Wallis equation [47] for moderate to high-intensity exercise (50-75% VO<sub>2max</sub>) was used to calculate CHO oxidation and EE. This stoichiometric equation is more appropriate to exercise since it takes into account that only 20% of the glucose oxidized is derived from plasma, with 80% being provided by glycogen. Allowing a delay of 10 min to reach stability, only the last 5 min of the preprandial and the postprandial measurements were used for analyses.

#### Assessment of the autonomic nervous system

Autonomous modulation was evaluated by the frequency domain analysis of HRV. The RR intervals were recorded during the day using a cardiofrequencemeter (T6, Suunto, Finland), stored for analysis and then screened for artifact (less than 2%). The determination of a suitable series of 256 RR intervals for each 5 min generated indices of HRV that correspond with each value measured by the CGMS<sup>®</sup>. Power spectral analyses were performed with the HRV Analysis Software 1.1 for Windows [48]. Total power in the frequency range (0 - 0.40 Hz) was divided into low frequency (LF: 0.04 - 0.15 Hz) and high frequency (HF: 0.15 - 0.40 Hz) bands. The LF band

has been attributed to both the vagal and sympathetic modulations, the HF band to vagal modulation and the LF to HF ratio (LF/HF) to the sympathetic modulation of total activity [49]. The use of normalized units (nu) for the HF component ( $HFnu = (HFms^2 / (LFms^2 + HFms^2)) \times 100$ ) has been recommended [22]. Our subjects breathed spontaneously but reproducibility has been shown to be similar between spontaneous and paced breathing techniques [50].

#### Data analysis

Preprandial glucose declines (PPGD) were based on the definitions of Melanson et al. [34,35]: at least 5% magnitude and 5 min duration. Since the CGMS<sup>®</sup> only provided an average value every 5 min, and in accordance with our observations from a previous study [33], we decided that the criteria needed to be more conservative. Therefore, we decided that PPGD should be defined by a decline that lasted at least 10 min (from 2 consecutive time points) and that the meal had to be requested before the return of glucose concentrations to the basal level.

Areas under the curve (AUC) were calculated by the trapezoidal method over the 180 min following the start of the lunch meal for both the glucose and HRV indices. For glucose, two postprandial AUCs were calculated: an incremental area (values minus basal level, AUC<sub>inc</sub>), and an absolute level area (AUC<sub>abs</sub>). The first was used to specifically determine the glucose response to the meal and the second to evaluate whether differences in this response actually resulted in differences in glucose levels.

#### Statistics

All variables means and AUCs were compared using paired Student's *t*-tests. Glucose and HRV indices profiles were analyzed using analyses of variance (ANOVA) for repeated measures with condition (RT and EX) and time as within-subject factors. According to the proposed approach of analysis of serial measures [51], time was divided into 4 periods of interest: 1) from breakfast to rest or exercise, 2) rest or exercise and the delay until one subject asked for his meal (the interruption of the comparison is due to the reduction in the sample size), 3) prelunch and 4) postlunch. The prelunch period consisted of the 45 min preceding meal intake (i.e., 30 min before the lunch request and 15 min during gas exchange measurement). The postprandial period was divided into 30 min periods (6 time points). When an effect was significant, appropriate comparisons using Scheffe's tests were conducted. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . All results are expressed as mean  $\pm$  SEM, unless otherwise stated. All data were obtained for 9 subjects except postprandial HRV during which the recording failed for 1 subject.

## Results

### HRV indices, energy expenditure and substrate oxidation during the rest or exercise period

Values and statistical significances are displayed in Table 3. Compared to rest, exercise induced an increase in energy expenditure of  $2690 \pm 226$  kJ with  $136 \pm 12$  g CHO and  $11 \pm 2$  g fat oxidized. During exercise, LF and HF decreased but the LF/HF ratio increased, demonstrating the shift from sympathovagal balance toward sympathetic activation. As expected, HR dramatically increased during exercise.

### Appetite, meal request delay and preprandial glucose declines

The delay from the end of the exercise or rest period until the lunch request was not significantly different between conditions ( $40 \pm 12$  and  $54 \pm 10$  min for RT and EX, respectively; ns). Hunger, desire to eat and gastric fullness scores are illustrated in Figure 2. The ANOVA revealed no effect of condition. Based on previous results and on the differences observed in the mean values of our data, comparisons were conducted between conditions at 150, 180 and 195 min. However, they failed to reach significance. Preprandial glucose profiles are shown in Figure 3. According to the defined criteria, 13 of the 18 lunch requests were preceded by a PPGD. The mean magnitude of the trough was  $8 \pm 1\%$  and the mean delay between the onset of the PPGD and the meal request was  $25 \pm 3$  min. Four of the subjects had a PPGD in both conditions, 3 only in EX and 2 only in RT. In 3 of the 5 profiles without PPGD, a glucose decline was observed but lunch was requested after the value had returned to the baseline level. In 2 of the profiles, the magnitude and duration were less than the required values.

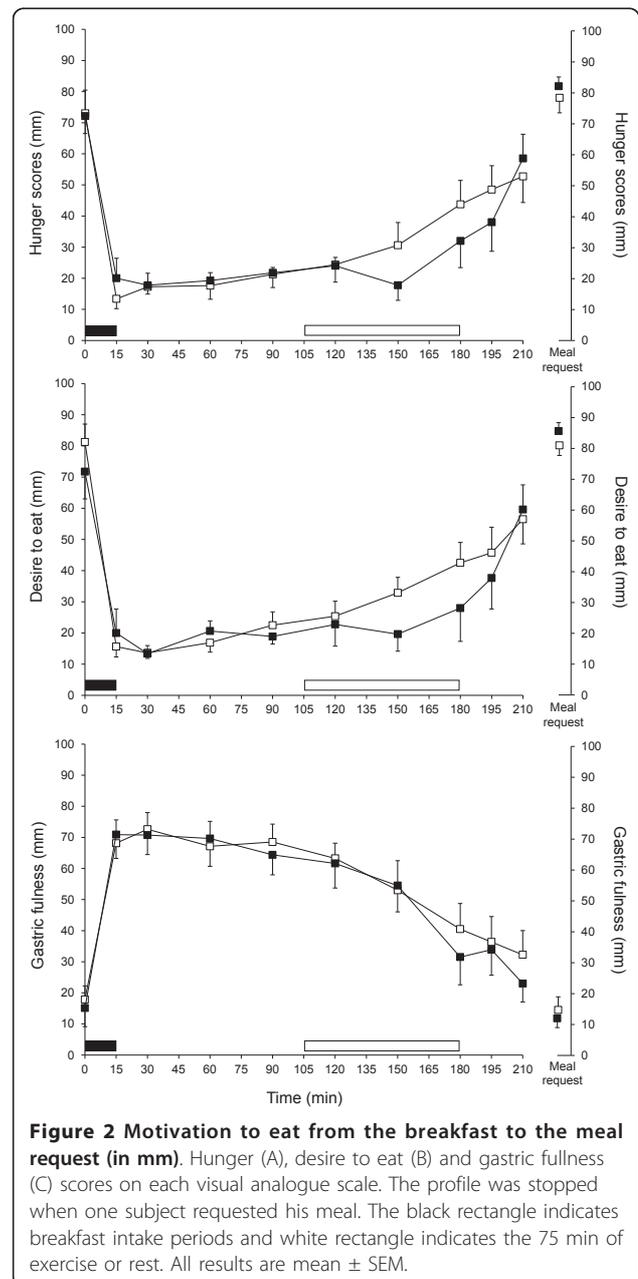
### Interstitial glucose

Glucose profiles are shown in Figure 4A for the absolute values from the beginning of the breakfast to the end of

**Table 3 HRV indices, energy expenditure and substrate oxidation during the rest or exercise period**

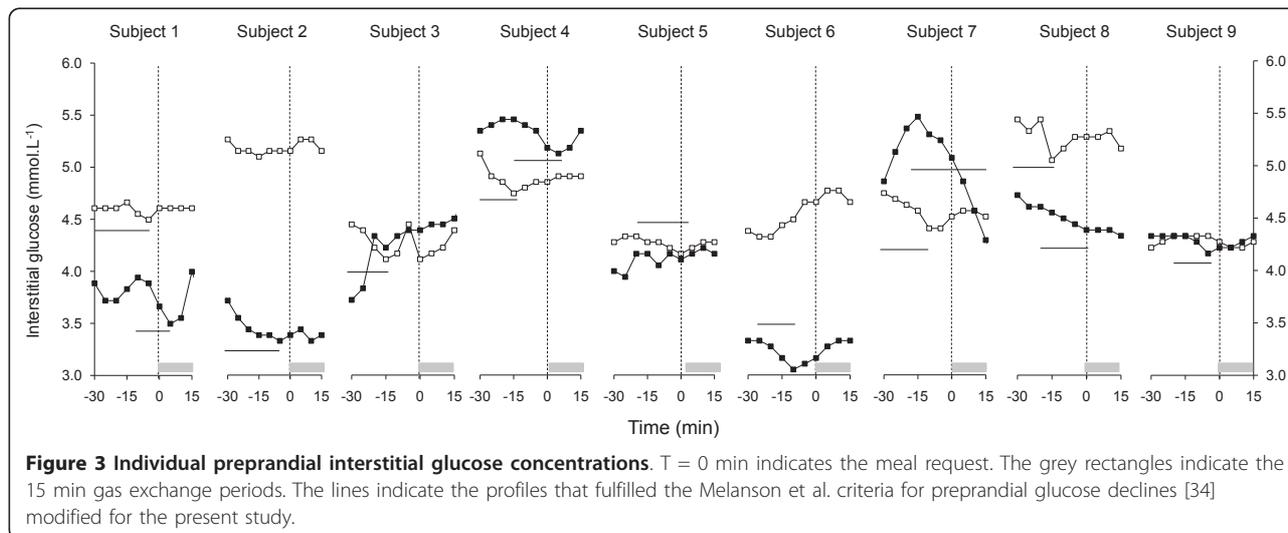
	Rest	Exercise
HR (bpm)	$64 \pm 4$	$151 \pm 3\ddagger$
LF ( $ms^{-2}$ )	$2443 \pm 184$	$68 \pm 20\ddagger$
HF ( $ms^{-2}$ )	$2952 \pm 757$	$41 \pm 18\ddagger$
HF (n.u.)	$47 \pm 6$	$21 \pm 3\ddagger$
LF/HF	$1.7 \pm 0.5$	$8.2 \pm 1.8^*$
Energy (kJ)	$418 \pm 39$	$3109 \pm 222\ddagger$
RER	$0.807 \pm 0.008$	$0.931 \pm 0.003\ddagger$
CHO (g)	$10.7 \pm 3.4$	$146.3 \pm 11.2\ddagger$
Fat (g)	$6.3 \pm 0.6$	$17.6 \pm 1.4^*$

Values are expressed as mean  $\pm$  SEM. HR, Heart rate, LF, Low-frequencies. HF, High-frequencies. RER, respiratory exchange ratio. CHO, carbohydrates. Significantly different from RT, \*  $p < 0.05$ , †  $p < 0.001$ , ‡  $p < 0.01$



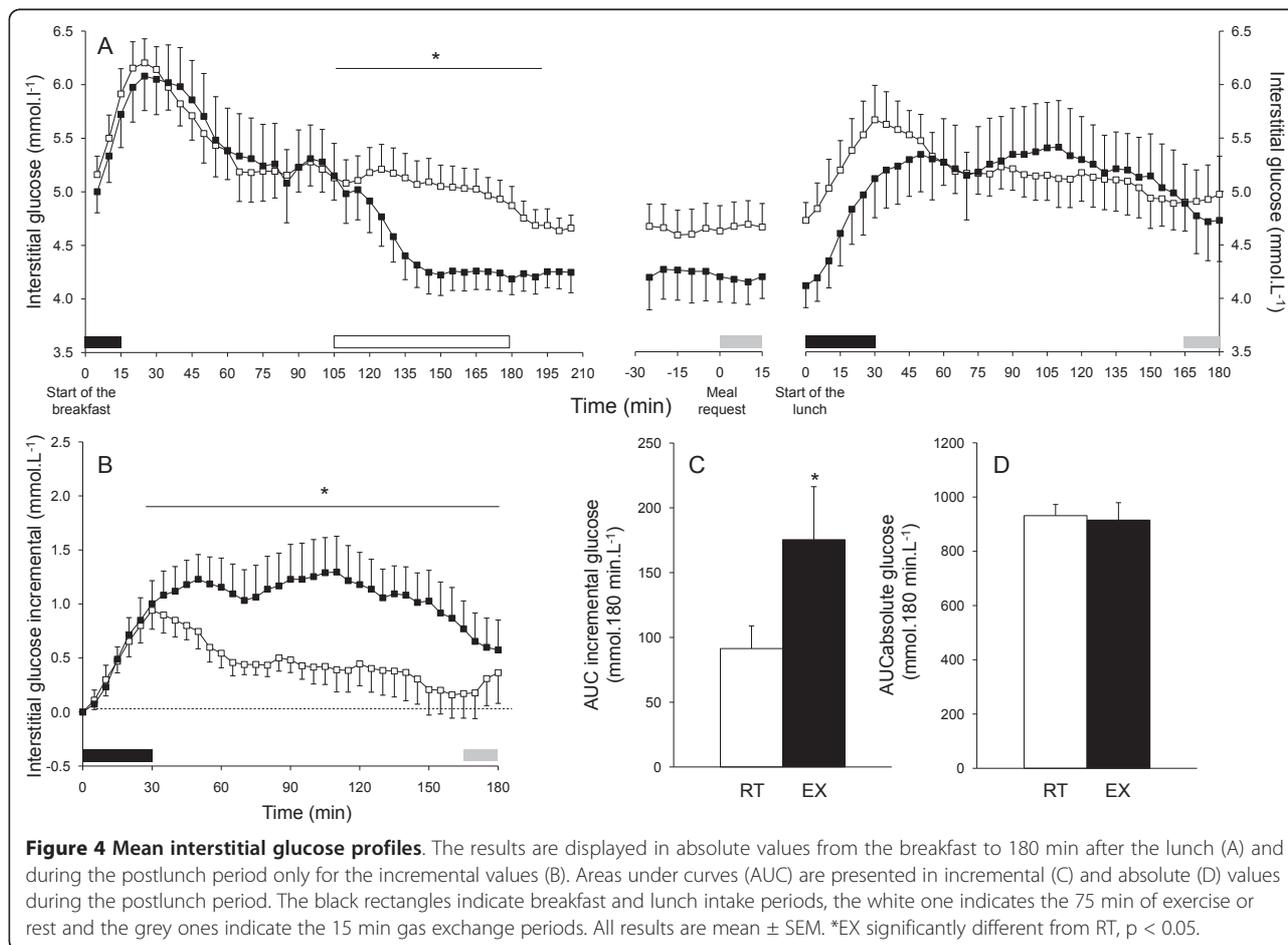
**Figure 2 Motivation to eat from the breakfast to the meal request (in mm).** Hunger (A), desire to eat (B) and gastric fullness (C) scores on each visual analogue scale. The profile was stopped when one subject requested his meal. The black rectangle indicates breakfast intake periods and white rectangle indicates the 75 min of exercise or rest. All results are mean  $\pm$  SEM.

the experimental session (3 h after the lunch) and in Figure 4B for the incremental values during the post-lunch period. Analyses of the glucose profiles showed a significant interaction between condition and time ( $p < 0.001$ ). Comparisons indicated that the interstitial glucose began to decrease when the exercise intensity reached  $70\% \text{VO}_{2\text{max}}$  (120 min) and was lower in EX than in RT until the end of the exercise (all  $p < 0.05$ ). This difference was still significant 25 min after the end of the exercise period but failed to reach significance in the preprandial period. During the postlunch period, the first glucose peak was reached later in EX than in RT ( $67 \pm 9$  and



33 ± 4 min, respectively;  $p < 0.005$ ). Moreover, its magnitude was higher in EX than in RT when calculated in incremental units ( $1.62 \pm 0.30$  and  $1.09 \pm 0.16$  mmol·L<sup>-1</sup>, respectively;  $p < 0.05$ ), but this difference was not

significant in absolute values ( $5.83 \pm 0.29$  and  $5.74 \pm 0.43$  mmol·L<sup>-1</sup>, respectively; ns). Analyses of the postprandial glucose profiles showed a significant interaction between condition and time ( $p < 0.001$ ). Comparisons indicated



that the glucose response to the meal (i.e., the incremental profile) was higher in EX than in RT between 30 and 180 min (all  $p < 0.05$ ). Consistently, the glucose incremental AUC (Figure 4C) in EX was higher than in RT ( $p < 0.05$ ). No effect of condition was found on the glucose profiles for absolute values and no difference in the absolute AUC (Figure 4D) was observed between conditions.

#### Pre and postprandial energy expenditure and substrate oxidation

Results are presented in Table 4. At meal request, RER and CHO oxidation were lower by 10% and 46%, respectively; and fat oxidation was higher by 63% (all  $p < 0.05$ ) in EX than in RT. Three hours after lunch, RER and CHO oxidation were still lower by 8% and 37%, respectively; and fat oxidation was higher by 46% (all  $p < 0.05$ ) in EX than in RT.

#### Pre and postprandial heart rate variability indices

At meal request, an effect of condition was found only for HR ( $p < 0.005$ ), and an interaction between time and condition for LFms<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). Comparisons showed that LF was higher in RT than in EX until 15 min prior to the lunch request ( $p < 0.05$ ) but this difference was not observed afterwards (data not shown). HR was higher in EX than in RT from 30 min prior to the meal request until 15 min after the meal ( $p < 0.05$ , data not shown).

After lunch, a rapid increase in HR and a decrease in HFms<sup>2</sup>, HFnu and LFms<sup>2</sup> were observed. The ANOVA showed an effect of condition for HR ( $p < 0.001$ ), LFms<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ), HFms<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ) and HFnu ( $p < 0.05$ ). An interaction between condition and time was found for HR ( $p < 0.005$ ) and HFms<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). Comparisons between the postprandial HRV profiles for 30 min periods showed that HR was higher in EX than in RT during the first 150 min and that HFms<sup>2</sup>, LFms<sup>2</sup> and HFnu were lower in EX than in RT during the first 90 min of the postprandial interval (all  $p < 0.05$ , Figures 5A, B, C, D and E). When AUCs were analyzed, comparisons showed that postprandial HRV indices in EX were higher than in RT for HR (by 12%,  $p < 0.001$ ) and lower for HFms<sup>2</sup>, HFnu (by 46% and 15%, respectively; both  $p < 0.05$ ) and LFms<sup>2</sup> (by 21%;  $p < 0.001$ ).

#### Discussion

In this study, sympathovagal modulation and interstitial glucose concentrations were for the first time recorded continuously and in parallel to assess the effects of exercise on the pre- and postprandial sequences of a spontaneously requested meal. Our results show, firstly, that in young male adults, exercise did not alter the preprandial sequence (delay, motivation to eat, preprandial glucose decline) but that under this condition the meal was requested in a metabolic state that was characterized by a higher proportion of energy being derived from fat. Secondly, the postprandial glucose response was increased in relative but not absolute values after exercise, and this was associated with an increase in fat oxidation and vagal withdrawal.

#### Prelunch results

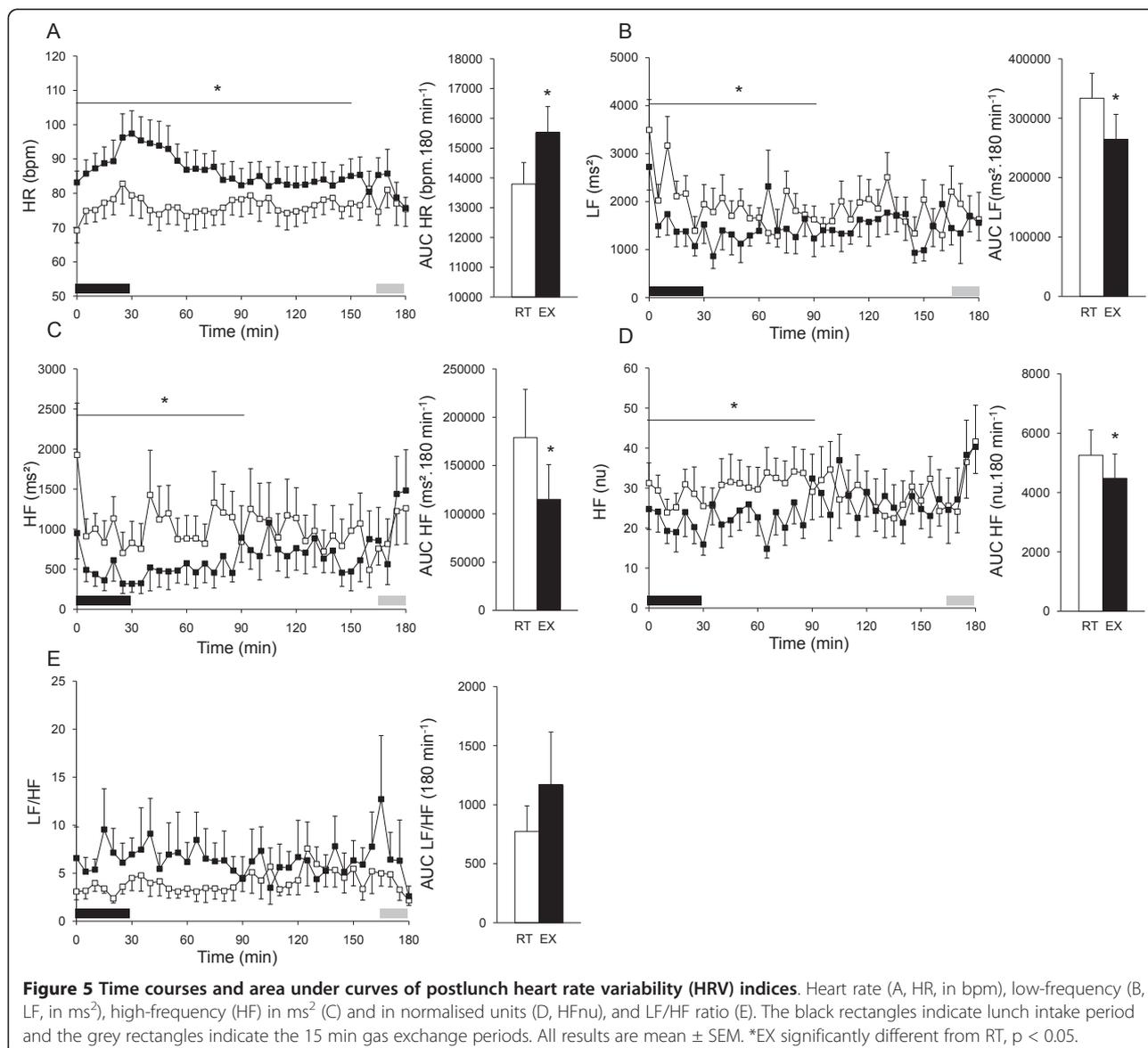
Exercise did not alter the motivation to eat or delay request for the meal. After a similar physical workload, exercise has been reported to reduce hunger ratings in some [23-25] but not all studies [26-31]. This effect was brief (<10 min) and no longer present at meal onset. Although these results were reported for a study with a similar number of subjects, the non-significant trend that we observed in the immediate post-exercise period for hunger and desire to eat suggests that a larger sample size may be required. While a slightly longer delay (5 min) until eating onset has been previously reported [24], this delay was not significantly changed in our study. Again, a higher number of subjects may be required in order to observe this effect. Therefore, specific research into this matter is needed in the future.

One of our hypotheses was that the glucose decline preceding a meal request would be altered by prior exercise. When an exercise that depleted muscle glycogen was performed on the day before testing, it has been reported that most meals were requested without a prior glucose decline [35]. This was accompanied by a very low RER that was corrected after re-feeding. According to the criteria proposed by Melanson et al. [34,35] that we adapted to be more conservative, a glucose decline was observed before 72% of lunch requests. In the other cases, glucose actually decreased during the preprandial interval, but the magnitude and duration of our modified

**Table 4 Energy expenditure and substrate oxidation at meal request and 3 h after the lunch meal**

	At meal request		3 h after lunch	
	Rest	Exercise	Rest	Exercise
EE (kJ/min)	5.96 ± 0.12	5.96 ± 0.31	6.93 ± 0.17	6.71 ± 0.23
RER	0.870 ± 0.021	0.784 ± 0.027*	0.885 ± 0.027	0.818 ± 0.030*
CHO (g/min)	0.22 ± 0.03	0.12 ± 0.04*	0.28 ± 0.05	0.18 ± 0.04*
Fat (g/min)	0.06 ± 0.01	0.10 ± 0.02*	0.07 ± 0.01	0.10 ± 0.02*

Values are expressed as mean ± SEM. EE, Energy expenditure. RER, respiratory exchange ratio. CHO, carbohydrates. Significantly different from RT, \*  $p < 0.05$



criteria were not fulfilled. The mean delay between the onset of this preprandial glucose decline and the meal request was consistent with previous observations [33-35]. Exercise did not seem to impair this preprandial glucose profile since it was observed with a similar frequency in both conditions. However, our exercise was not designed to deplete muscle glycogen. Based on our glucose oxidation results ( $\sim 146$  g) and the energy partitioning proposed by Jeukendrup [47] (i.e., 80% of the glucose oxidized derived from glycogen) and the glucose oxidized at rest ( $\sim 11$  g),  $\sim 106$  g of glycogen was used  $[(146 \times 0.8) - 11]$ . According to the subjects' leg muscle mass, which was estimated at  $\sim 21$  kg by the bioelectrical impedance analyzer, and a mean glycogen muscle concentration of 150 mmol/kg wet weight, it can be assumed

that the exercise depleted glycogen of the whole leg muscle mass by only 18%. In our study, the RER also decreased after exercise when compared with the rest condition, but this did not prevent the occurrence of glucose declines. Therefore, it seems that the glycogen status, more than the exercise *per se*, is the reason behind the absence of a preprandial glucose decline, or more likely, the absence of its detection.

It must be noted that there was a much larger glucose decline at the onset of the exercise session (from  $\sim 5.0$  to  $\sim 4.2$  mmol.L $^{-1}$ ), a well-known phenomenon mediated by the increase in muscle glucose uptake [52]. This occurs despite the fact that liver potentially increases its glucose output due to lower insulin and higher glucagon and catecholamine secretion [52]. However, when preprandial

glucose declines were observed, glucose concentrations were in a stable state in each subject.

Between the end of exercise and the meal request, carbohydrate oxidation was 46% lower than in the rest condition. Considering that ~ 20% of the CHO oxidized during exercise came from blood glucose [47], ~ 20 g of glucose needed to be compensated for, compared to the rest condition. Although the post-exercise reduction in glucose oxidation could not completely account for the compensation of this glucose difference, it may contribute to preclude an earlier preprandial glucose decline and meal request.

Glucose [36] and ghrelin [53] are the main putative determinants of meal initiation. We have previously reported that ghrelin is increased before meal request [54] but there are arguments against its role as a necessary factor in meal initiation [55]. Moreover, ghrelin was not found to be altered after an exercise session of intensity and duration similar to the one used in our study [56]. Cholecystokinin and glucagon-like peptide-1 have been reported to be increased after a single bout of exercise [11,56,57], but these hormones are involved in satiation or satiety and not in hunger.

Since the HRV indices were not different between conditions at the time subjects requested their meal, it seems that hunger occurs in a similar sympathovagal state after exercise or rest.

#### Postlunch results

After exercise, the glucose peak was reached more than 30 min later than after rest. Since the rate of eating was kept similar across conditions, this may indicate that gastric emptying was slowed by prior exercise. The transit time of a 3331 kJ meal with 67% fat was not previously reported to be modified by prior exercise [58]. However, mean energy intake at lunch in our study was higher ( $5225 \pm 998$  kJ), and the fat load was lower (45%) than in this previous study, so that this explanation cannot be excluded.

Based on the incremental profiles, exercise induced a higher postprandial glucose peak level and a 48% increase in total glucose response to the meal compared with the rest condition. Although our subjects were young and healthy, this could be interpreted as a detrimental effect of exercise since a sustained elevated postprandial glucose level is now considered an independent cardiovascular risk factor [59]. However, the absolute values preclude such a conclusion because the glucose AUC over the 180 min was not different between conditions. These results suggest that this response might be explained by a lower basal glucose level after the exercise session, although it failed to reach statistical significance. It has been demonstrated that exercise consisting of a sufficient workload before a meal can induce a lower postprandial insulin

level [5,7,13,14]. This has been found to be partially explained by a reduced second-phase insulin secretion [9] and higher insulin clearance [60]. Therefore, the exercise-induced increase in postprandial glucose response might be the result of reduced glucose transport into the muscles due to both lower insulin and a greater glucose output from the splanchnic region, which was facilitated by prior exercise [10]. The increased post-exercise fatty oxidation observed in the muscle might also contribute to the increase in postprandial glucose. It has been documented that increasing fatty acid levels induces an increase in fat oxidation and decreased glucose oxidation via the inhibition of glucose transport/phosphorylation [61]. The involvement of fat oxidation according to the well-known Randle cycle [62] has, to this day, only been demonstrated indirectly [63]. That fat oxidation remained elevated by 46% in the exercise condition when compared to the rest condition 180 min after the meal supports this hypothesis. However, it is true that no study has yet demonstrated an increase in plasma glucose concentration due to an increase in fatty acid concentration. This absence has been attributed to a compensatory increase in insulin secretion [64], a phenomenon that might not occur following exercise.

Although increased heart rate indirectly suggests some sympathetic activation, the differences in LF/HF of the HRV analyses failed to reach significance. Interestingly, we actually observed that the previously described postprandial vagal withdrawal [28] was much more pronounced in the exercise than in the rest condition. The fact that this difference involved not only the HFms<sup>2</sup> but also the HFnu suggests its vagal origin. Pancreatic  $\beta$ -cells express several G protein-coupled receptors that respond to parasympathetic innervation and in turn increase glucose-stimulated insulin secretion [65]. Recently, the importance of vagal activity was demonstrated using atropine which partially blocked insulin sensitivity in the postprandial period [20]. Thus, the effect of prior exercise on postprandial metabolism could involve postprandial vagal withdrawal and sympathetic activation, both of which would result in a transiently blunted glucose tolerance mediated by reduced insulin secretion [21,66]. Importantly, this decrease in global HRV is not consecutive to a lower ability to detect variability [67]. HRV is lower after exercise than after rest because exercise induces a significant decrease in parasympathetic activity and an increase in sympathetic activity (leading to the increased HR) but with a global diminution in global HRV [68]. However, changes in vagal activity that are determined using HRV (i.e., heart branch) are not always associated with consistent changes in hormones, which are known to be highly dependent on the abdominal vagal activity [69]. Therefore, this hypothesis requires further investigation.

## Conclusion

In young and healthy male adults, a meal is requested during the same preprandial glucose decline after exercise than after rest but in a metabolic state that is characterized by higher oxidation of fat. This difference is still observed 3 h after meal consumption and is accompanied by a higher glucose response to the meal. Our results suggest that a shift in the sympathovagal balance toward a sympathetic predominance may contribute to this effect of exercise.

## List of abbreviations used

(AUC): Area under the curve; (CHO): carbohydrate; (EE): energy expenditure; (HF): high frequency; (EX): exercise; (HR): heart rate; (HR<sub>max</sub>): predicted theoretical maximal heart rate; (HRV): heart rate variability; (LF): low frequency; (PPGD): preprandial glucose decline; (RT): rest; (VAS): visual analogue scale; (VO<sub>2max</sub>): maximal oxygen consumption; (RER): respiratory exchange ratio.

## Authors' contributions

KC managed the subjects, collected and analyzed the data and contributed to their interpretation and the writing of the manuscript. AP helped to collect the data, supervised the analysis and the interpretation of the HRV indices and reviewed the manuscript. DC designed the study, managed the glucose monitoring, helped to collect, analyze and interpret the data and wrote the first draft of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interest.

Received: 19 July 2011 Accepted: 24 September 2011

Published: 24 September 2011

## References

- O'Gorman DJ, Krook A: **Exercise and the treatment of diabetes and obesity.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008, **37**:887-903.
- Bonen A, Ball-Burnett M, Russel C: **Glucose tolerance is improved after low- and high-intensity exercise in middle-age men and women.** *Can J Appl Physiol* 1998, **23**:583-593.
- King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS: **Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people.** *J Appl Physiol* 1995, **78**:17-22.
- Krzentowski G, Pirnay F, Luyckx AS, Pallikarakis N, Lacroix M, Mosora F, Lefebvre PJ: **Metabolic adaptations in post-exercise recovery.** *Clin Physiol* 1982, **2**:277-288.
- Katsanos CS, Grandjean PW, Moffatt RJ: **Effects of low and moderate exercise intensity on postprandial lipemia and postheparin plasma lipoprotein lipase activity in physically active men.** *J Appl Physiol* 2004, **96**:181-188.
- Folch N, Peronnet F, Massicotte D, Duclos M, Lavoie C, Hillaire-Marcel C: **Metabolic response to small and large <sup>13</sup>C-labelled pasta meals following rest or exercise in man.** *Br J Nutr* 2001, **85**:671-680.
- Bielinski R, Schutz Y, Jequier E: **Energy metabolism during the postexercise recovery in man.** *Am J Clin Nutr* 1985, **42**:69-82.
- Heath GW, Gavin JR, Hinderliter JM, Hagberg JM, Bloomfield SA, Holloszy JO: **Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity.** *J Appl Physiol* 1983, **55**:512-517.
- Pestell RG, Ward GM, Galvin P, Best JD, Alford FP: **Impaired glucose tolerance after endurance exercise is associated with reduced insulin secretion rather than altered insulin sensitivity.** *Metabolism* 1993, **42**:277-282.
- Rose AJ, Howlett K, King DS, Hargreaves M: **Effect of prior exercise on glucose metabolism in trained men.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001, **281**:E766-771.
- O'Connor AM, Pola S, Ward BM, Fillmore D, Buchanan KD, Kirwan JP: **The gastroenteroinsular response to glucose ingestion during postexercise recovery.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, **290**:E1155-1161.
- Petridou A, Gerkos N, Kolifa M, Nikolaidis MG, Simos D, Mougios V: **Effect of exercise performed immediately before a meal of moderate fat content on postprandial lipaemia.** *Br J Nutr* 2004, **91**:683-687.
- Englert V, Wells K, Long W, Hickey MS, Melby CL: **Effect of acute prior exercise on glycemic and insulinemic indices.** *J Am Coll Nutr* 2006, **25**:195-202.
- Long W, Wells K, Englert V, Schmidt S, Hickey MS, Melby CL: **Does prior acute exercise affect postexercise substrate oxidation in response to a high carbohydrate meal?** *Nutr Metab (Lond)* 2008, **5**:2.
- Stiegler P, Sparks SA, Cunliffe A: **Moderate exercise, postprandial energy expenditure, and substrate use in varying meals in lean and obese men.** *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2008, **18**:66-78.
- Pfeiffer M, Ludwig T, Wenk C, Colombani PC: **The influence of walking performed immediately before meals with moderate fat content on postprandial lipemia.** *Lipids Health Dis* 2005, **4**:24.
- Manders RJ, Van Dijk JW, van Loon LJ: **Low-intensity exercise reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetes.** *Med Sci Sports Exerc* 2010, **42**:219-225.
- Matsuo T, Suzuki M: **Effects of dietary composition and exercise timing on substrate utilization and sympathoadrenal function in healthy young women.** *Metabolism* 1999, **48**:1596-1602.
- Ahren B, Veith RC, Taborsky GJ Jr: **Sympathetic nerve stimulation versus pancreatic norepinephrine infusion in the dog: 1). Effects on basal release of insulin and glucagon.** *Endocrinology* 1987, **121**:323-331.
- Patarrao RS, Lutt WW, Afonso RA, Ribeiro RT, Guarino MP, Fernandes AB, Boavida JM, Macedo MP: **Meal-induced insulin sensitization and its parasympathetic regulation in humans.** *Can J Physiol Pharmacol* 2008, **86**:880-888.
- Bentham L, Mundinger TO, Taborsky GJ Jr: **Parasympathetic inhibition of sympathetic neural activity to the pancreas.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001, **280**:E378-381.
- Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: **Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt.** *Circulation* 1994, **90**:1826-1831.
- Thompson DA, Wolfe LA, Eikelboom R: **Acute effects of exercise intensity on appetite in young men.** *Med Sci Sports Exerc* 1988, **20**:222-227.
- King NA, Burley VJ, Blundell JE: **Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance.** *Eur J Clin Nutr* 1994, **48**:715-724.
- King NA, Blundell JE: **High-fat foods overcome the energy expenditure induced by high-intensity cycling or running.** *Eur J Clin Nutr* 1995, **49**:114-123.
- Finlayson G, Bryant E, Blundell JE, King NA: **Acute compensatory eating following exercise is associated with implicit hedonic wanting for food.** *Physiol Behav* 2009, **97**:62-67.
- Hubert P, King NA, Blundell JE: **Uncoupling the effects of energy expenditure and energy intake: appetite response to short-term energy deficit induced by meal omission and physical activity.** *Appetite* 1998, **31**:9-19.
- King NA, Appleton K, Rogers PJ, Blundell JE: **Effects of sweetness and energy in drinks on food intake following exercise.** *Physiol Behav* 1999, **66**:375-379.
- King NA, Lluch A, Stubbs RJ, Blundell JE: **High dose exercise does not increase hunger or energy intake in free living males.** *Eur J Clin Nutr* 1997, **51**:478-483.
- Lluch A, King NA, Blundell JE: **Exercise in dietary restrained women: no effect on energy intake but change in hedonic ratings.** *Eur J Clin Nutr* 1998, **52**:300-307.
- Lluch A, King NA, Blundell JE: **No energy compensation at the meal following exercise in dietary restrained and unrestrained women.** *Br J Nutr* 2000, **84**:219-225.
- Louis-Sylvestre J, Le Magnen J: **Fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats.** *Neurosci Biobehav Rev* 1980, **4**(Suppl 1):13-15.
- Chapelot D, Marmonier C, Aubert R, Gausseres N, Louis-Sylvestre J: **A role for glucose and insulin preprandial profiles to differentiate meals and snacks.** *Physiol Behav* 2004, **80**:721-731.

34. Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH: **Blood glucose and meal patterns in time-blinded males, after aspartame, carbohydrate, and fat consumption, in relation to sweetness perception.** *Br J Nutr* 1999, **82**:437-446.
35. Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH: **Appetite and blood glucose profiles in humans after glycogen-depleting exercise.** *J Appl Physiol* 1999, **87**:947-954.
36. Campfield LA, Smith FJ: **Blood glucose dynamics and control of meal initiation: a pattern detection and recognition theory.** *Physiol Rev* 2003, **83**:25-58.
37. Routh VH: **Glucose-sensing neurons: are they physiologically relevant?** *Physiol Behav* 2002, **76**:403-413.
38. Pittas AG, Hariharan R, Stark PC, Hajduk CL, Greenberg AS, Roberts SB: **Interstitial glucose level is a significant predictor of energy intake in free-living women with healthy body weight.** *J Nutr* 2005, **135**:1070-1074.
39. Adolfsson P, Nilsson S, Lindblad B: **Continuous glucose monitoring system (CGMS) during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes.** *Acta Paediatr* 2011.
40. Stunkard AJ, Messick S: **The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger.** *J Psychosom Res* 1985, **29**:71-83.
41. Gatta B, Zuberbuehler C, Arnold M, Aubert R, Langhans W, Chapelot D: **Acute effects of pharmacological modifications of fatty acid metabolism on human satiety.** *Br J Nutr* 2009, **101**:1867-1877.
42. Marmonier C, Chapelot D, Fantino M, Louis-Sylvestre J: **Snacks consumed in a nonhungry state have poor satiating efficiency: influence of snack composition on substrate utilization and hunger.** *Am J Clin Nutr* 2002, **76**:518-528.
43. Tavis DR, Shoaihi A: **The public health impact of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)-an assessment of the literature.** *Diabetes Technol Ther* 2004, **6**:518-522.
44. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD: **Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor.** *Diabetes* 2003, **52**:2790-2794.
45. Weir JB: **New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism.** 1949. *Nutrition* 1990, **6**:213-221.
46. Peronnet F, Massicotte D: **Table of nonprotein respiratory quotient: an update.** *Can J Sport Sci* 1991, **16**:23-29.
47. Jeukendrup AE, Wallis GA: **Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements.** *Int J Sports Med* 2005, **26**(Suppl 1):S28-37.
48. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA: **Software for advanced HRV analysis.** *Comput Methods Programs Biomed* 2004, **76**:73-81.
49. Force Task: **Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.** Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996, **93**:1043-1065.
50. Pinna GD, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, La Rovere MT, Raczak G: **Heart rate variability measures: a fresh look at reliability.** *Clin Sci (Lond)* 2007, **113**:131-140.
51. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P: **Analysis of serial measurements in medical research.** *BMJ* 1990, **300**:230-235.
52. Goodwin ML: **Blood glucose regulation during prolonged, submaximal, continuous exercise: a guide for clinicians.** *J Diabetes Sci Technol* 2010, **4**:694-705.
53. Blom WA, de Graaf C, Lluich A, Stafleu A, Schaafsma G, Hendriks HF: **Postprandial ghrelin responses are associated with the intermeal interval in time-blinded normal weight men, but not in obese men.** *Physiol Behav* 2009.
54. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D: **Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, **287**:E297-304.
55. Frecka JM, Mattes RD: **Possible entrainment of ghrelin to habitual meal patterns in humans.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008, **294**:G699-707.
56. Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD: **Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite.** *J Endocrinol* 2007, **193**:251-258.
57. Bailey DM, Davies B, Castell LM, Newsholme EA, Calam J: **Physical exercise and normobaric hypoxia: independent modulators of peripheral cholecystokinin metabolism in man.** *J Appl Physiol* 2001, **90**:105-113.
58. Clegg M, McClean C, Davison WG, Murphy HM, Trinick T, Duly E, McLaughlin J, Fogarty M, Shafat A: **Exercise and postprandial lipaemia: effects on peripheral vascular function, oxidative stress and gastrointestinal transit.** *Lipids Health Dis* 2007, **6**:30.
59. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M: **Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.** *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91**:813-819.
60. Tuominen JA, Ebeling P, Koivisto VA: **Exercise increases insulin clearance in healthy man and insulin-dependent diabetes mellitus patients.** *Clin Physiol* 1997, **17**:19-30.
61. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI: **Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans.** *J Clin Invest* 1996, **97**:2859-2865.
62. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA: **The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.** *Lancet* 1963, **1**:785-789.
63. Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, Wang W, Lopaschuk GD: **Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle.** *Biochim Biophys Acta* 2010, **1801**:1-22.
64. Boden G, Jadali F, White J, Liang Y, Mozzoli M, Chen X, Coleman E, Smith C: **Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men.** *J Clin Invest* 1991, **88**:960-966.
65. Thorens B: **Central control of glucose homeostasis: the brain-endocrine pancreas axis.** *Diabetes Metab* 2010, **36**(Suppl 3):S45-49.
66. Ahren B, Holst JJ: **The cephalic insulin response to meal ingestion in humans is dependent on both cholinergic and noncholinergic mechanisms and is important for postprandial glycemia.** *Diabetes* 2001, **50**:1030-1038.
67. Altimiras J: **Understanding autonomic sympathovagal balance from short-term heart rate variations. Are we analyzing noise?** *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1999, **124**:447-460.
68. Hautala A, Tulppo MP, Makikallio TH, Laukkanen R, Nissila S, Huikuri HV: **Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise.** *Clin Physiol* 2001, **21**:238-245.
69. Chang CS, Ko CW, Lien HC, Chou MC: **Varying postprandial abdominovagal and cardiovagal activity in normal subjects.** *Neurogastroenterol Motil* 2010, **22**:546-551, e119.

doi:10.1186/1743-7075-8-66

**Cite this article as:** Charlot *et al.*: Exercise prior to a freely requested meal modifies pre and postprandial glucose profile, substrate oxidation and sympathovagal balance. *Nutrition & Metabolism* 2011 **8**:66.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



### VIII.3. Effet de l'hypoxie sur l'oxydation des substrats, le glucose et le système nerveux autonome en pré et postprandial

Cette étude était en fait réalisée en même temps que l'étude précédente sur l'exercice physique. Il s'agissait d'une étude comprenant 3 conditions (repos, exercice et hypoxie). Nous avons soumis un article sous cette forme mais nous avons dû retirer la condition hypoxie à la demande de la revue car les résultats étaient considérés trop complexes. Nous avons envisagé, un temps, de publier les résultats de l'hypoxie seuls mais nous nous heurtons au problème lié au faible nombre de variables modifiées par l'hypoxie.

#### VIII.3.1. Introduction

Une exposition à l'hypoxie améliore la réponse du glucose à un repas et/ou la captation du glucose en hypoxie aiguë (Roberts *et al.* 1996b; Kelly *et al.* 2010) ou chronique (Braun *et al.* 1998; Chiu *et al.* 2004; Gamboa *et al.* 2011). Bien que les mécanismes nécessitent d'être confirmés, il est probable qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline via une augmentation de la translocation des GLUT4 (Dill *et al.* 2001) par la même voie de signalisation que l'exercice (Krook *et al.* 2004) puisse expliquer les effets de l'hypoxie. Étant donné que les hyperglycémies postprandiales sont désormais reconnues comme le facteur de risques cardiovasculaires le plus pertinent (O'Keefe & Bell 2007), une exposition à l'hypoxie pourrait représenter une stratégie de prévention ou de traitement. Cependant de longs séjours en altitude ou dans des chambres hypoxiques sont peu pratiques et onéreux. Une courte exposition pourrait être un bon compromis.

Dans ce contexte particulier, Mackenzie *et al.* (2011) ont récemment montré chez des DT2 que 60 min à 3000 m (altitude simulée) permettait d'améliorer la sensibilité à l'insuline lors d'un IVGTT réalisé 1 h après cette exposition. Il est donc possible que les effets de l'hypoxie perdurent à l'arrêt de l'exposition et que ceux-ci soient semblables à ceux observés si l'exposition est maintenue (Kelly *et al.* 2010). Il est nécessaire de montrer que ces résultats peuvent être reproduits avec des sujets sains et dans un contexte plus naturel dans lequel le repas serait spontanément demandé. Il a été montré (Melanson *et al.* 1999b; Melanson *et al.* 1999c; Campfield & Smith 2003; Chapelot *et al.* 2004; Chapelot *et al.* 2006) qu'un tel repas était précédé d'une HGPP illustrant une glucopénie centrale (Routh 2002). Il est donc très intéressant de savoir si une stimulation hypoxique pourrait altérer ce phénomène.

Enfin, il a également été montré que l'oxydation des lipides (Zhang *et al.* 2010) et l'activité sympathique (Laakso *et al.* 1992) pouvaient altérer l'entrée tissulaire du glucose et donc la réponse glycémique à un repas. Étant donné que ces 2 facteurs sont potentiellement modifiables par l'hypoxie (Roberts *et al.* 1996a; Cornolo *et al.* 2004), il est nécessaire de les mesurer parallèlement aux niveaux de glucose pour détecter d'éventuelles interactions.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer si une courte exposition à l'hypoxie pouvait améliorer la réponse du glucose à un repas spontanément demandé et si celle-ci était accompagnée de modifications de l'oxydation des lipides et la balance sympathovagale. Le second objectif était de vérifier si les repas étaient demandés après une HGPP à la suite de l'exposition à l'hypoxie.

### IX.3.2. Matériel et méthodes

Le protocole, le matériel utilisé ainsi que les sujets dans cette étude étaient en tous points identiques à l'étude précédente (Charlot *et al.* 2011). Seule la session exercice le matin réalisée 105 min après le petit déjeuner était remplacée par une exposition à l'hypoxie de même durée au repos (75 min). Seule cette session sera détaillée ici et il donc nécessaire de se référer à notre article pour plus de détails.

Une altitude de 4300 m était simulée par une hypoxie normobare ( $FiO_2 = 12\%$ ) en utilisant un système diluant l'air ambiant avec de l'azote (Altitrainer 200, SMTEC, Nyon, Suisse). L'altitude simulée était constamment contrôlée via la  $FiO_2$  mesurée en continu par le métabographe. Cette altitude a été choisie parce que des études précédentes ont montré que les effets sur le SNS étaient observés à une altitude supérieure à 3700 m (Kanai *et al.* 2001) et que le comportement alimentaire était modifié à ce niveau (Westerterp-Plantenga *et al.* 1999). La  $FiO_2$  était progressivement abaissée de 21 à 12 % pendant les 15 premières minutes d'exposition, comme cela a déjà été réalisé dans ce laboratoire (Woorons *et al.* 2007). Elle était ensuite maintenue stable à 12 % pendant 60 min. Les sujets respiraient à travers un embout buccal (Hans Rudolph, Kansas City, MO, États-Unis) relié à un pneumotachographe (Sensormedics, Viasys Healthcare, Höchberg, Allemagne) puis à une vanne 3 voies (Hans Rudolph, Kansas City, MO, États-Unis) qui assurait une séparation entre l'air inspiré provenant de l'Altitrainer et l'air expiré rejeté dans l'air ambiant. La  $SaO_2$  était mesurée en continu au lobe de l'oreille par photopléthysmographie (Konika-Minolta Pulsox 3i). Mise à part quelques gênes ressenties (assoupissements, légères céphalées transitoires), aucun problème majeur lié à l'exposition à l'hypoxie n'a été observé.

### VIII.3.3. Résultats

#### VIII.3.3.1. Indices de la VFC, DE et oxydation des substrats pendant la période de repos en normoxie ou en hypoxie

Comparée à la condition en normoxie (NX), l'hypoxie (HX) fit diminuer la bande des hautes fréquences HF (en  $ms^2$  et en nu) sur l'analyse fréquentielle de la VFC, et fit augmenter le rapport entre les basses et les hautes fréquences (LF/HF) et la fréquence cardiaque (FC), reflétant un déplacement de la balance sympathovagale vers une activation sympathique. La DE, le QR et l'oxydation des glucides étaient pour leurs parts augmentés, et l'oxydation des lipides diminuée en HX qu'en NX. Les valeurs sont présentées dans la table VIII.3.1.

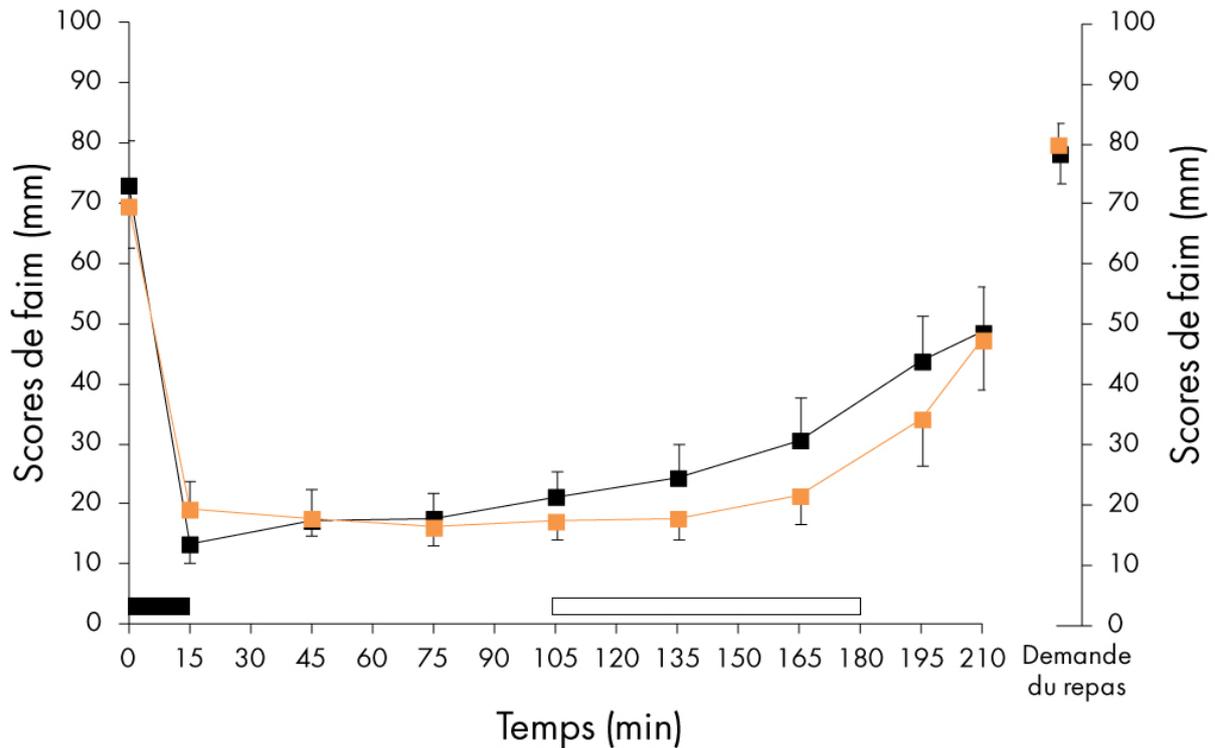
**Table VIII.3.1** - Indices de la VFC, DE et oxydation des substrats pendant la période de 75 min au repos en normoxie (NX) ou en hypoxie (HX)

	NX	HX
FC (bpm)	63,3 ± 3,9	74,4 ± 3,8*
LF ( $ms^2$ )	2514 ± 190	2109 ± 372
HF (nu)	46,6 ± 6,0	37,4 ± 4,1*
HF ( $ms^2$ )	2963 ± 742	1442 ± 355*
LF/HF	1,77 ± 0,52	2,20 ± 0,43*
DE (kJ)	392 ± 18	492 ± 21*
QR	0,807 ± 0,009	0,931 ± 0,013*
Oxydation des glucides (g)	10,5 ± 3,4	28,7 ± 2,7*
Oxydation des lipides (g)	5,8 ± 1,2	1,1 ± 0,9*

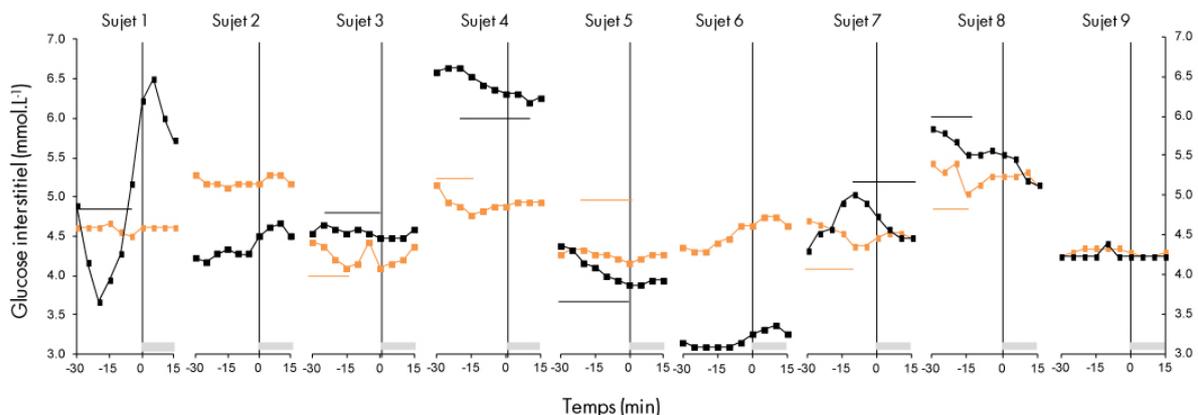
Moyennes ± erreur standard à la moyenne (ESM). \*Significativement différent de NX,  $p < 0,05$

#### VIII.3.3.2. Motivation ingestive, délai de la demande de repas et HGPP

Le délai entre la fin de la période en normoxie ou en hypoxie et la demande spontanée du repas n'était pas différent entre les conditions ( $40 \pm 12$  et  $44 \pm 12$  min respectivement pour NX et HX ; ns). Les ANOVA n'ont révélé aucun effet de la condition sur les scores de faim (figure VIII.3.1). Les profils de glucose préprandiaux sont présentés dans la figure VIII.3.2. Selon les critères définis, 11 des 18 demandes de repas étaient précédées d'une HGPP. L'amplitude de cette baisse était de  $8 \pm 1\%$  et le délai moyen entre le début de cette HGPP et la demande du repas était de  $28 \pm 14$  min. Cinq sujets ont eu une HGPP dans les 2 conditions, 1 seulement en NX et 3 n'ont eu aucune HGPP dans les 2 conditions. Dans 3 des 7 profils sans HGPP, une baisse était observée mais le repas était demandé après que la valeur soit retournée au niveau de base.



**Figure VIII.3.1** - Scores de faim du petit déjeuner à la demande du repas. Moyennes  $\pm$  ESM. Les carrés oranges (■) indiquent la condition HX et les carrés noirs (■), la condition NX. La barre noire indique la période de petit déjeuner et la barre blanche les 75 min de repos en normoxie ou en hypoxie.



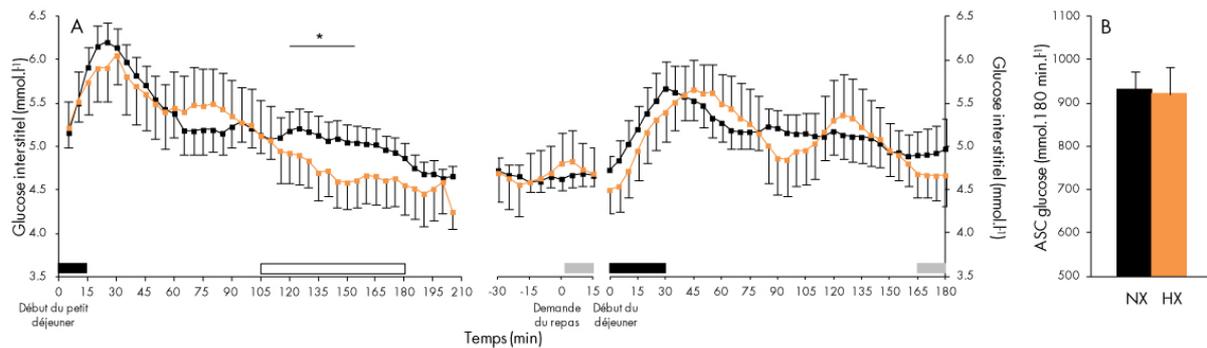
**Figure VIII.3.2** - Concentrations de glucose interstitiel préprandiales individuelles. T = 0 min indique la demande du repas. Les carrés oranges (■) indiquent la condition HX et les carrés noirs (■), la condition NX. Les rectangles gris indiquent la période de mesure métabolique de 15 min. Les lignes horizontales indiquent les profils remplissant les critères de Mélanson *et al.* (199b) pour les HGPP modifiés pour cette étude.

### VIII.3.3.3. Glucose interstitiel

Les profils de glucose sont présentés dans la figure VIII.3.3A du petit déjeuner à la fin de la session expérimentale (3 h après le repas). Les analyses montraient une interaction entre la condition et le temps ( $p < 0.001$ ). Les comparaisons indiquaient que les valeurs de glucose interstitiel

## Travail expérimental

étaient plus faibles en HX qu'en NX de 120 à 150 min ( $p < 0.05$ ). Concernant la période post-déjeuner, le premier pic de glucose était atteint plus tard en HX qu'en NX ( $45 \pm 6$  min vs  $33 \pm 4$  respectivement,  $p < 0.05$ ). L'amplitude n'était pas différente ( $5,83 \pm 0,29$  vs  $5,85 \pm 0,38$  mmol.L<sup>-1</sup>, en respectivement NX et HX, ns). L'analyse des profils post-déjeuner de glucose ne montre aucune interaction entre la condition et le temps. L'ASC n'était logiquement pas différente entre les conditions (Figure VIII.3.3B).



**Figure VIII.3.3** - Profils moyens du glucose interstitiel. Moyennes  $\pm$  ESM. Les résultats sont présentés du petit déjeuner à 180 min après le déjeuner (A) et en ASC pendant la période post-déjeuner (B). Les carrés oranges (■) indiquent la condition HX et les carrés noirs (■), la condition NX. La barre noire indique la période de petit déjeuner, la barre blanche les 75 min de repos en normoxie ou en hypoxie et les barres grises les périodes de mesures métaboliques de 15 min. \*significativement différent de NX,  $p < 0,05$ .

### VIII.3.3.4. DE et oxydation des substrats en pré et postprandial

Les résultats sont présentés dans la table VIII.3.2. Le QR et l'oxydation des glucides étaient diminués de 9% et 45% respectivement et l'oxydation des lipides augmentée de 67% ( $p < 0.05$  pour tous) en HX comparé à NX lors de la demande du repas. Trois heures après le déjeuner, aucun effet condition n'était retrouvé.

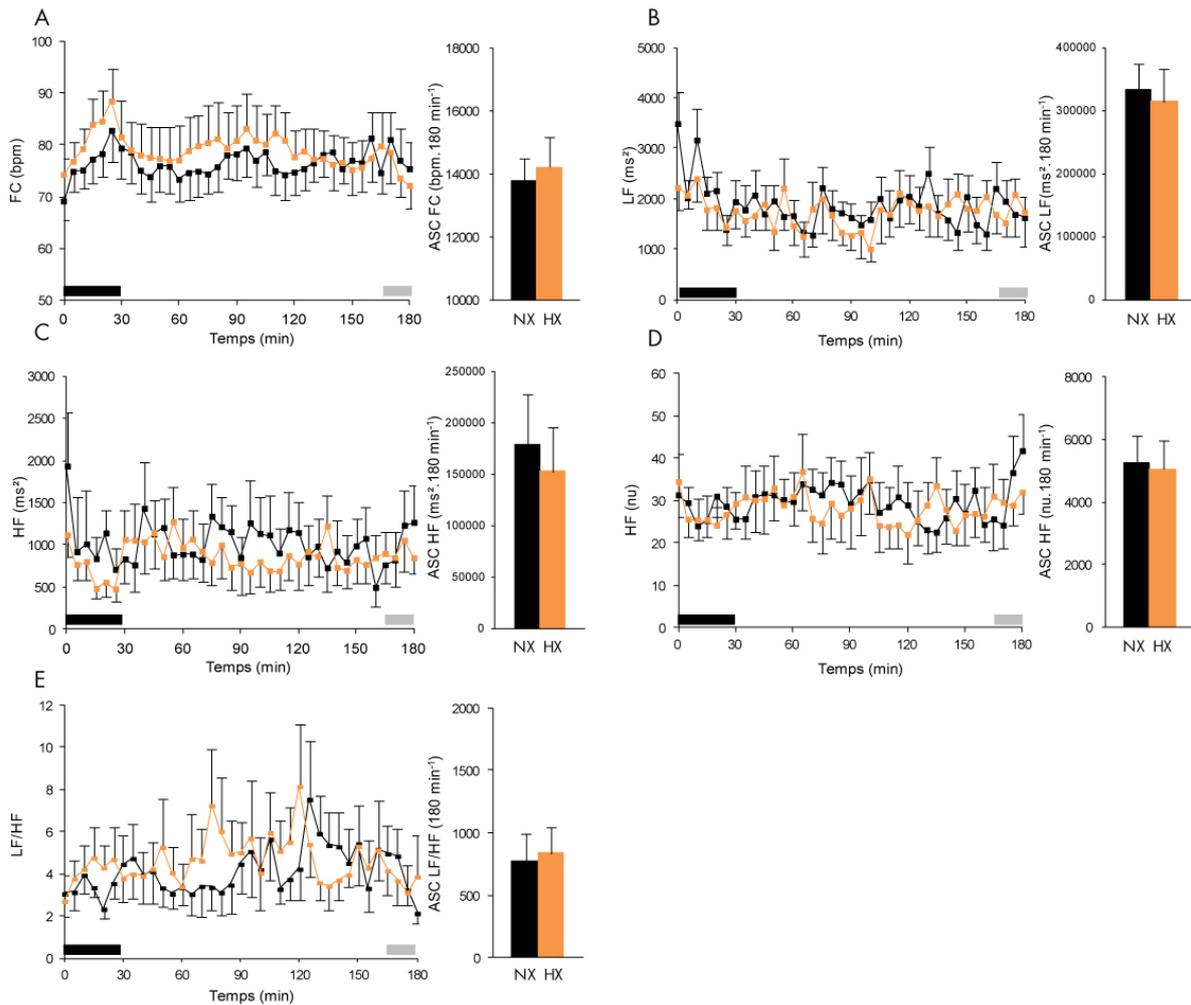
**Table VIII.3.2** - DE et oxydation des substrats à la demande du repas et 3 h après le déjeuner au repos en normoxie (NX) ou en hypoxie (HX)

	Demande du repas		3 h après le déjeuner	
	NX	HX	NX	HX
DE (kJ/min)	5,96 $\pm$ 0,12	5,97 $\pm$ 0,27	6,93 $\pm$ 0,17	6,46 $\pm$ 0,21
QR	0,870 $\pm$ 0,021	0,789 $\pm$ 0,027*	0,885 $\pm$ 0,027	0,856 $\pm$ 0,016
Glucides (g/min)	0,22 $\pm$ 0,03	0,12 $\pm$ 0,03*	0,28 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,02
Lipides (g/min)	0,06 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,01*	0,07 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,01

Moyennes  $\pm$  ESM. Glucides : oxydation des glucides. Lipides : oxydation des lipides. \*Significativement différent de NX,  $p < 0,05$

### VIII.3.3.5. Indices de la VFC en pré et postprandial

À la demande du repas, les indices de VFC n'étaient pas différents entre les conditions. Après le début du repas, une augmentation rapide de la FC et une diminution des HF ( $\text{ms}^2$  et nu) et des LF ( $\text{ms}^2$ ) était observée. L'ANOVA n'a révélé aucun effet condition pendant la période postprandiale (Figure VIII.3.4).



**Figure VIII.3.4** - Profils postprandiaux des indices de la VFC et aires sous courbe. Moyennes  $\pm$  ESM. Les carrés oranges (■) indiquent la condition HX et les carrés noirs (■), la condition NX. La barre noire indique la période de petit déjeuner, la barre blanche les 75 min de repos en normoxie ou en hypoxie et les barres grises les périodes de mesures métaboliques de 15 min.

### VIII.3.4. Discussion

Cette étude a montré qu'une exposition à l'hypoxie de 75 min ne modifiait ni la satiété (évaluée par le délai jusqu'à la demande du repas et les scores de faim) ni l'apparition d'HGPP avant le repas suivant. Toutefois le repas était demandé dans un contexte d'oxydation lipidique plus élevé. Ces résultats n'étaient pas retrouvés 3 heures après le repas et le glucose post-déjeuner n'était pas modifié par l'hypoxie.

#### VIII.3.4.1. Résultats préprandiaux

L'exposition à l'hypoxie induit généralement, chez l'Homme, une baisse des sensations de faim pendant une exposition allant de 0 à 48 h (Quintero *et al.* 2010). Il a été montré que celles-ci pouvaient revenir aux valeurs de base (celle du niveau de la mer) après 4 jours (Aeberli *et al.* 2012) d'exposition. Dans cette étude, les scores de faim bien que plus bas pendant l'exposition à l'hypoxie qu'en normoxie n'étaient statistiquement pas différents pendant toute la matinée de mesure. Wasse *et al.* (2012) avaient seulement approché la significativité pendant 7 h d'exposition à environ 4000 m. Ces résultats ainsi que ceux de cette étude suggèrent qu'une plus longue durée ou une plus haute altitude seraient nécessaires pour obtenir des différences de sensations de faim entre l'hypoxie et la normoxie. Les résultats en post-exposition montrent que l'éventuel effet de l'hypoxie est résorbé très rapidement et les sujets demandaient leur repas avec des sensations de faim quasi-identiques entre les 2 conditions. D'ailleurs, l'hypoxie n'a pas induit une modification du délai de demande de repas.

Cette étude est la première à évaluer l'effet de l'hypoxie sur les HGPP. Comme l'exercice (Charlot *et al.* 2011), l'hypoxie ne semble pas être une stimulation modifiant l'apparition des HGPP au repas suivant. En se basant sur les critères de Melanson *et al.* (1999b), l'HGPP était observée dans 61 % des cas sans influence observée de la condition hypoxie. La seule condition ayant altéré l'émergence de ce phénomène était un exercice visant à dépler les réserves de glycogène réalisé la veille au soir (Melanson *et al.* 1999a). Le repas était initié dans un contexte métabolique particulier que ne peut induire une exposition à l'hypoxie de 75 min. Il est toutefois intéressant de noter que cette exposition a modifié le profil oxydatif lors de la demande du repas en normoxie : l'oxydation des lipides était augmentée d'environ 66 % et celles des glucides diminuée de 45 %. Ce résultat est pourtant opposé à celui observé pendant l'exposition à l'hypoxie. En effet, pendant l'exposition, l'oxydation des lipides étaient 81 % plus basse et l'oxydation des glucides 173 % plus élevée qu'en normoxie. La diminution des niveaux de glucose pendant l'exposition en hypoxie

est cohérente avec l'augmentation de l'oxydation des glucides. Cela confirme l'effet de l'hypoxie aiguë sur l'oxydation des substrats (Katayama *et al.* 2010) et suggère une inversion complète du profil oxydatif entre la stimulation à l'hypoxie et la période post-hypoxie. Ces résultats pourraient s'expliquer par une rémanence de l'activation sympathique induite par l'hypoxie connue pour stimuler l'oxydation des AG (Park *et al.* 2006). Cependant, pendant l'exposition, les HF ( $\text{ms}^2$  et nu) étaient diminuées et les LF/HF augmentés indiquant un retrait vagal plus qu'une activation sympathique. Ce profil autonome est parfaitement cohérent avec d'autres études après une courte exposition (Buchheit *et al.* 2004) ou 2 jours d'exposition (Cornolo *et al.* 2004). De plus, nous n'avons retrouvé aucune modification de l'activité autonome au moment de la demande du repas. Le SNA ne pourrait expliquer ces différences d'oxydation des substrats et ce résultat reste, à ce jour à expliquer.

#### VIII.3.4.2. Résultats postprandiaux

Pendant la période postprandiale, aucune différence des paramètres gluco-neuro-métaboliques entre les conditions n'étaient observée. Cela suggère qu'une stimulation hypoxique de 75 min ne peut modifier la réponse du glucose à un repas initié spontanément en normoxie juste après l'exposition. Mackenzie *et al.* (2011) ont récemment montré chez des DT2 que 60 min d'exposition à 3000 m étaient suffisant pour améliorer la sensibilité à l'insuline évaluée pendant un IVGTT réalisé après l'exposition. Cependant, les concentrations de glucose n'étaient pas différentes entre les conditions. Bien que les profils des sujets étaient différents entre cette étude et la nôtre (sujets DT2 vs sujets sains), ces résultats suggèrent que des améliorations sur l'action de l'insuline auraient pu se produire en l'absence d'amélioration de la réponse au glucose. L'amélioration de la sensibilité de l'insuline après l'exposition à l'hypoxie pourrait être expliquée par un effet « rebond » de l'hypoxie, suggéré chez le rat (Yokoe *et al.* 2008). L'augmentation de la translocation des GLUT4 dans les tissus périphériques habituellement observée (Dill *et al.* 2001; Chiu *et al.* 2004) pourrait être un des facteurs explicatifs, mais cette translocation n'a jamais été mesurée juste après une exposition aiguë. Il faut noter que lorsque l'hypoxie est maintenue pendant un OGTT, (Kelly *et al.* 2010) la réponse du glucose est améliorée sans modification de l'insulinémie, chez des sujets sains suggérant une action plus efficace de l'insuline. Cela indique qu'une exposition plus longue à l'hypoxie est peut-être nécessaire pour observer une amélioration de la réponse au glucose.

## Travail expérimental

L'effet inhibiteur des catécholamines sur l'action de l'insuline est observé avec des taux d'adrénaline multipliés par un facteur 10 (Laakso *et al.* 1992). Ceux-ci ne sont généralement que doublés en hypoxie (Roberts *et al.* 1996b; Kelly *et al.* 2010), rendant très improbable cet effet inhibiteur. De plus, la concentration plasmatique de noradrénaline n'est généralement pas modifiée par l'hypoxie aiguë (Roberts *et al.* 1996b; Oltmanns *et al.* 2004). Sachant que les LF/HF sont liés aux niveaux de noradrénaline pendant la phase postprandiale (Tentolouris *et al.* 2003), il est extrêmement improbable que l'hypoxie, dans cette étude, ait pu modifier les niveaux de noradrénaline. De plus, il a été récemment montré qu'une forte oxydation lipidique pourrait inhiber la captation du glucose et potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques de glucose (Zhang *et al.* 2010). Cependant, dans notre étude, l'hypoxie n'a induit une oxydation lipidique plus élevée qu'à la demande du repas, et non pas pendant la période postprandiale. Ainsi l'oxydation des lipides et l'activité du SNS, 2 facteurs pouvant altérer la régulation du glucose exogène, n'ont pas été modifiés pendant la période postprandiale et n'ont pu agir sur le glucose postprandial.

### VIII.3.5. Conclusion

Contrairement à une séance d'exercice (Charlot *et al.* 2011), une exposition à l'hypoxie à 4300 m de 75 min ne modifie ni la réponse au glucose, ni l'oxydation des substrats, ni l'activité autonome après un repas spontané consommé environ 40 min plus tard. De plus, il a été montré pour la première fois que cette stimulation ne modifiait pas le comportement alimentaire évalué par le délai de la demande du repas, les scores de faim et la présence de l'HGPP avant le repas. Enfin, l'oxydation des lipides lors de la demande de repas était augmentée par l'hypoxie, mais ce résultat nécessite d'être confirmé et expliqué.

## VIII.4. Effet de l'entraînement à jeun sur le glucose postprandial, la composition corporelle, la condition physique et la performance

Cette étude a été conçue pour poursuivre deux objectifs principaux. Afin de faciliter la compréhension de cette étude, ces deux objectifs seront traités dans deux parties séparément lors de l'introduction et de la discussion. Une première partie est la suite logique de notre première étude (Charlot *et al.* 2011) Elle concerne donc l'effet de l'entraînement à jeun sur le système neuro-gluco-métabolique pendant la phase postprandiale, auquel nous avons ajouté l'effet sur la composition corporelle. La deuxième concerne l'oxydation des substrats pendant l'effort, la condition physique et la performance.

### VIII.4.1. Introduction

#### VIII.4.1.1. Partie 1 : Effet de l'entraînement à jeun sur le système neuro-gluco-métabolique pendant la phase postprandiale et la composition corporelle

L'exercice physique est considéré comme une stratégie efficace pour diminuer la réponse du glucose à un repas (O'Keefe & Bell 2007; O'Keefe *et al.* 2008) et comme un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires (O'Keefe & Bell 2007). Cet effet sur le glucose postprandial était observé même après une seule session d'exercice (King *et al.* 1995; Bonen *et al.* 1998). Cependant, quand l'exercice était réalisé juste avant le repas test, des résultats contradictoires étaient obtenus. Les concentrations plasmatiques de glucose étaient la plupart du temps augmentées (Krzenkowski *et al.* 1982; Heath *et al.* 1983; Bielinski *et al.* 1985; Pestell *et al.* 1993; Folch *et al.* 2001; Rose *et al.* 2001; Katsanos *et al.* 2004; O'Connor *et al.* 2006). Nous avons récemment confirmé ce résultat (Charlot *et al.* 2011) avec un CGMS. Les mesures concomitantes de l'activité du SNA par VFC et de l'oxydation des substrats nous ont conduits à émettre l'hypothèse selon laquelle un retrait parasympathique et une oxydation lipidique élevée (Bielinski *et al.* 1985; Folch *et al.* 2001; Stiegler *et al.* 2008) inhiberaient l'action de l'insuline (Pestell *et al.* 1993) et la captation du glucose (Zhang *et al.* 2010). Il serait intéressant d'évaluer les effets d'un entraînement en endurance aérobie sur cette séquence particulière. Ces effets sont généralement évalués plus de 24 h après la dernière session pour différencier les effets de l'entraînement de ceux de la dernière session d'exercice. Dans ces conditions, l'entraînement améliore la réponse du glucose (Henriksen 2002; Venables & Jeukendrup 2008; Nybo *et al.* 2010; Jenkins & Hagberg 2011). Cependant, cette réponse associée à la balance sympathovagale et au profil oxydatif n'a jamais été mesurée juste après la dernière séance d'entraînement.

## Travail expérimental

Des résultats récents suggèrent que l'entraînement à jeun pourrait être plus efficace sur la réponse du glucose que l'entraînement à l'état nourri pendant un régime hyperlipidique (Van Proeyen *et al.* 2010). L'état à jeun favorise l'oxydation des lipides (Willcutts *et al.* 1988; Bergman & Brooks 1999; De Bock *et al.* 2005; Bennard & Doucet 2006). En effet, le faible contenu en glycogène musculaire (Hulston *et al.* 2010), la faible insulïnémie (De Bock *et al.* 2005) et les niveaux élevés d'adrénaline expliquent ce profil métabolique particulier. Ainsi, il est probable que l'entraînement à jeun améliore le métabolisme lipidique et favorise la captation du glucose pendant la période postprandiale. Ces auteurs (Van Proeyen *et al.* 2010) expliquaient cette différence par des contenus plus élevés en GLUT4 et une oxydation lipidique plus importante. Cependant, cet effet doit être évalué dans un contexte plus réaliste dans lequel la composition du régime n'est pas manipulée et pendant la phase postprandiale suivant la dernière session d'exercice. Dans la même étude (Van Proeyen *et al.* 2010), l'entraînement à jeun a permis de prévenir l'augmentation de poids induit par le régime hyperlipidique alors que le même entraînement à l'état nourri n'y est pas parvenu. Est-ce que l'entraînement à jeun peut-il induire une perte de poids et/ou de masse grasse plus importante qu'à l'état nourri avec un régime équilibré ?

Notre objectif était d'évaluer l'effet de l'entraînement à jeun sur la réponse du glucose à un repas test consommé juste après un exercice sur l'oxydation des substrats, l'activité du SNA et les concentrations interstitielles de glucose comparé à un entraînement à l'état nourri. L'effet de ces 2 entraînements sur les modifications corporelles constituait un second objectif.

### **VIII.4.1.2. Partie 2 : Effet de l'entraînement à jeun sur l'oxydation des substrats pendant l'exercice, la condition physique et la performance**

L'exercice à jeun a longtemps représenté une stratégie alternative pour améliorer les performances en endurance. Cependant, ces effets prometteurs relevaient de l'empirisme. Les nombreux coureurs ou cyclistes utilisant cette stratégie affirment que s'entraîner à jeun accélérerait le décalage métabolique vers une oxydation lipidique plus élevée permettant d'épargner du glycogène pendant les compétitions. Étant donné que la performance dépend fortement des contenus en glycogène musculaire (Burke 2010) ces adaptations seraient d'un grand intérêt pour les athlètes. Il a été montré de façon répétée qu'une seule séance d'exercice à jeun induisait une plus forte oxydation lipidique que le même exercice réalisé à l'état nourri (Willcutts *et al.* 1988; Bergman & Brooks 1999; De Bock *et al.* 2005; Bennard & Doucet 2006; Cox *et al.* 2010) pour les raisons détaillées dans la partie précédente. Cependant, il est nécessaire de montrer que la répétition d'exercices pra-

tiqués à jeun est plus efficace sur la performance et la capacité physique qu'à l'état nourri. Récemment, certains auteurs ont tenté d'évaluer la pertinence de cette stratégie. Les améliorations de la  $VO_{2max}$  induites par des entraînements à jeun de 4 à 6 semaines étaient soit plus importantes (Stannard *et al.* 2010), identiques (De Bock *et al.* 2008; Van Proeyen *et al.* 2011b) ou plus faibles (Van Proeyen *et al.* 2010) que des entraînements à l'état nourri. La performance aérobie évaluée par le temps d'épuisement (*time to exhaustion*) étaient améliorées sans distinction entre l'entraînement à jeun et à l'état nourri (De Bock *et al.* 2008; Van Proeyen *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b). Cette stratégie semblerait donc inefficace pour améliorer la performance. Quand l'oxydation des substrats étaient mesurée, toutes les études ont montré que l'entraînement à jeun ne modifiait pas l'oxydation lipidique totale pendant un test à l'état stable sous-maximal, qu'il soit réalisé à l'état nourri (De Bock *et al.* 2008; Stannard *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2010) ou à jeun (Van Proeyen *et al.* 2011b).

Ainsi l'absence d'effets de cet entraînement pourrait être expliquée par l'absence de modifications métaboliques. Cependant, comparativement à un entraînement à l'état nourri, le contenu en glycogène musculaire au début de l'exercice était plus élevé après un entraînement à jeun (Stannard *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b) et son utilisation était plus lente pendant un exercice sous-maximal (De Bock *et al.* 2008). De plus, la chute du glucose induite par l'exercice était moins prononcée et le taux de dégradation de TG intramusculaires étaient plus élevés (Van Proeyen *et al.* 2011b). Enfin la capacité oxydative globale cellulaire (Van Proeyen *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b) et l'activité des protéines impliqués dans le transport des lipides étaient augmentées uniquement avec l'entraînement à jeun (Van Proeyen *et al.* 2010). Ces changements montrent un vrai effet métabolique local, mais l'absence de changements à l'échelle du corps humain et d'améliorations de la performance affaiblissent la portée de ces résultats.

Le problème majeur de ces études était qu'elles n'étaient pas spécifiquement conçues pour montrer un effet plus important de l'entraînement à jeun sur le métabolisme et la performance. L'objectif était d'évaluer l'effet d'une disponibilité élevée en glucose (la condition à l'état nourri) comparé à une faible disponibilité (la condition à jeun). Cette nuance induisait des choix de protocole qui ne permettaient pas d'évaluer les effets réalistes et spécifiques de l'entraînement à jeun. Ainsi, pendant les sessions à l'état nourri, les sujets consommaient un petit déjeuner riche en glucides avant la séance, mais également une solution de maltodextrine pendant l'exercice (De Bock *et al.* 2008; Stannard *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b). Dans des con-

## Travail expérimental

ditions réalistes, les athlètes ou les personnes actives consomment rarement des boissons énergétiques. Ainsi, la condition à jeun n'était pas considérée comme une condition expérimentale mais comme une condition contrôle. De plus, pendant les pré- et post-tests, les sujets consommaient la même solution de maltodextrine (De Bock *et al.* 2008; Van Proeyen *et al.* 2010) Quand la disponibilité en glucides est importante, les muscles utilisent préférentiellement du glucose même en présence d'un fort potentiel à utiliser des lipides comme cela pourrait le cas après un entraînement à jeun (Coyle *et al.* 1986; Horowitz *et al.* 1997; Jeukendrup *et al.* 1999; Febbraio *et al.* 2000; Arkinstall *et al.* 2001; Civitarese *et al.* 2005; De Bock *et al.* 2005; Stellingwerff *et al.* 2007; Cox *et al.* 2010). Ainsi les effets d'un entraînement à jeun réaliste sans apport énergétique, sur le métabolisme et la performance en endurance aérobie restent à évaluer.

Le second objectif de cette étude était de montrer qu'un entraînement de 6 semaines en endurance aérobie à jeun améliorerait les augmentations de performance en endurance aérobie et de condition physique induites par l'entraînement en comparaison du même entraînement réalisé à l'état nourri.

### VIII.4.2. Matériel et méthodes

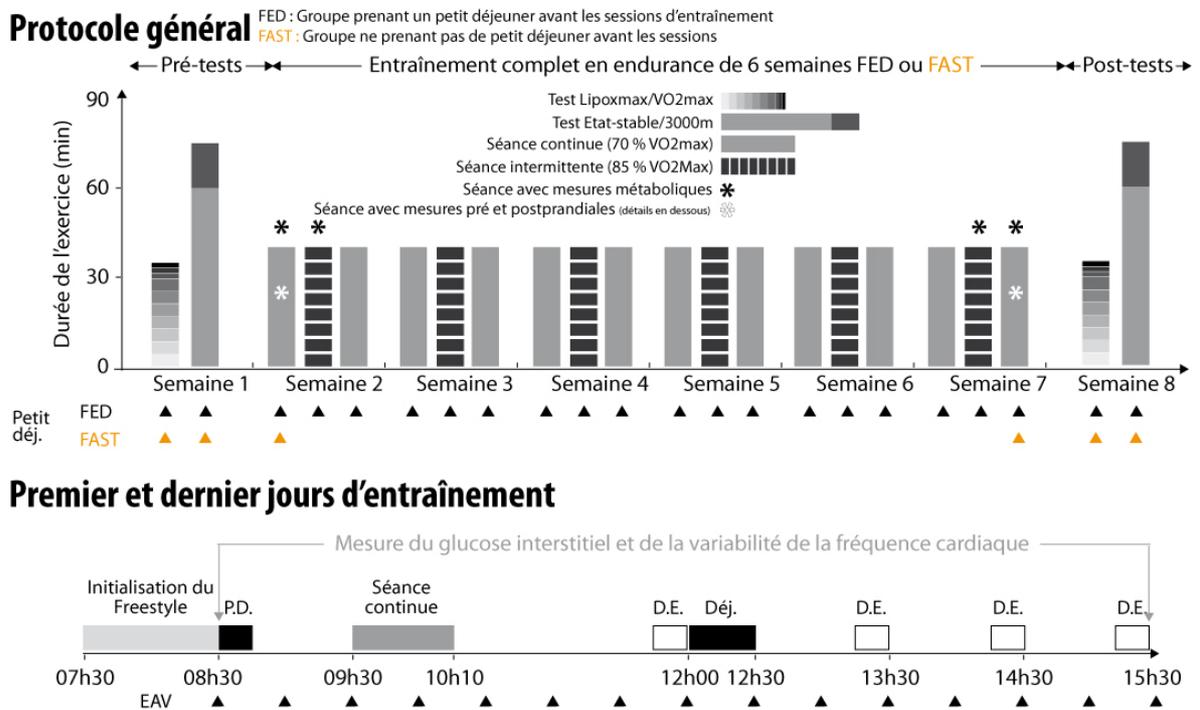
#### VIII.4.2.1. Sujets

Dix-huit jeunes hommes sains, recrutés parmi les étudiants STAPS de l'université Paris 13, participèrent à l'étude approuvée officiellement par les représentants de l'antenne locale du comité national d'éthique (comité de protection des personnes Île-de-France n°X). Les caractéristiques des sujets sont présentées dans la Table VIII.4.1. Tous les sujets pratiquaient une activité physique régulière, à raison d'environ 6 h par semaine (entre 4 et 10 h) mais aucun n'était entraîné en endurance en cyclisme, course ou natation. Les sujets devaient poursuivre leur activité physique habituelle pendant l'étude. Cependant, ils ne devaient pas pratiquer d'exercice physique la veille des sessions de mesure. Les sujets étaient informés sur la nature des risques de la procédure expérimentale avant qu'ils ne donnent leur consentement écrit. Un sujet a quitté l'étude en raison d'une blessure au pied, et un autre n'a pu finir la partie 2 en raison d'une crise allergique.

**Table VIII.4.1** - Caractéristiques des sujets

	FED (n = 8)	FAST (n = 8)
Age (années)	21,3 ± 2,5	20,9 ± 1,8
Poids (kg)	78,6 ± 6,8	75,1 ± 11,5
Taille (cm)	1,78 ± 0,08	1,75 ± 0,07
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	24,8 ± 1,7	24,3 ± 2,9
Masse grasse (%)	13,6 ± 3,0	13,9 ± 3,7
Masse grasse abdominale (%)	14,2 ± 4,7	13,5 ± 3,5
Score de restriction	5,3 ± 1,6	5,0 ± 3,0
VO <sub>2max</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	55,8 ± 3,6	56,9 ± 4,2
Vitesse à VO <sub>2max</sub> (km.h <sup>-1</sup> )	16,1 ± 1,0	16,5 ± 0,9

Moyennes ± ESM. IMC = indice de masse corporelle


**Figure VIII.4.1** - Protocole

### VIII.4.2.2. Protocole de l'étude

#### VIII.4.2.2.1. Design de l'étude

Après des tests de capacité physique (VO<sub>2max</sub>/lipox<sub>max</sub>), de performance en endurance aérobie (3000 m), des mesures de composition corporelle (par balance à impédancemétrie bioélectrique à 8 électrodes), du système neuro-gluco-métabolique pendant la phase prandiale, les sujets commencèrent un entraînement de 6 semaines réalisé soit à jeun (FAST, n = 8 ou 9 pour respectivement les parties 2 et 1) soit à l'état nourri (FED, n = 8). Ce nombre de sujets était basé sur de précédentes études sur l'entraînement à jeun qui mesurèrent des différences de performance (De Bock

## Travail expérimental

*et al.* 2008; Stannard *et al.* 2010), de composition corporelle et de réponse du glucose (Van Proeyen *et al.* 2010) avec un nombre de sujets compris entre 8 et 10. Le protocole est présenté dans la Figure VIII.4.1.

### VIII.4.2.2.2. Test de $VO_{2max}$ /Lipox<sub>max</sub>

Au moins 5 jours avant la première session d'entraînement, la  $VO_{2max}$  était mesurée sur tapis roulant (h/p/cosmos mercury med 4.0 Nussdorf-Traunstein, Allemagne). Les sujets respiraient à travers un masque (Hans Rudolph, 8940 Series, Kansas City, KA, États-Unis) connecté à un pneumotachographe (Sensormedics, Viasys Healthcare, Höchberg, Allemagne). Les échanges gazeux étaient mesurés par un métabographe (Vmax Encore, Viasys healthcare, Palm Springs, CA, États-Unis). La FC était mesurée par un ECG à 12 électrodes (Viasys Healthcare, Palm Springs, CA, USA). Pendant tous les tests de l'étude et les sessions d'entraînement, la température était maintenue entre 19 et 22°C par climatisation. Le même équipement était utilisé pour toutes les mesures de l'étude. Le test de  $VO_{2max}$ /Lipox<sub>max</sub> était adapté d'Achten *et al.* (2002). Ils ont démontré que des paliers de 3 min étaient suffisants pour atteindre un état-stable pendant la dernière des 3 min chez des sujets actifs. Après un échauffement de 5 min à 6 km.h<sup>-1</sup>, les sujets couraient à 8 km.h<sup>-1</sup> puis la vitesse était augmentée d'1 km.h<sup>-1</sup> toutes les 3 minutes jusqu'à ce que la FC atteigne 80% de la FC de réserve (intensité supérieure au Lipox<sub>max</sub>). La vitesse était ensuite augmentée d'1 km.h<sup>-1</sup> toutes les minutes. La  $VO_{2max}$  était considérée atteinte quand les critères suivants étaient atteints : 1) augmentation de  $VO_2$  inférieure à de 2 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> malgré l'augmentation de la vitesse, 2) QR supérieur à 1,15 et 3) atteinte de la FCmax théorique. La vitesse à  $VO_{2max}$  ( $v.VO_{2max}$ ) était considérée comme la vitesse courue au moment de l'atteinte de  $VO_{2max}$ . Le Lipox<sub>max</sub> était déduit en valeurs absolues (g.min<sup>-1</sup>, km.h<sup>-1</sup>) et relative (% de  $VO_{2max}$ ).

### VIII.4.2.2.3. Exercice en état-stable et 3000 m

Deux jours après et 3 jours avant la première session d'entraînement, un *time trial* (course contre la montre) de 3000m était réalisé précédé d'une heure de course à l'état-stable correspondant à une intensité de 60 % de  $VO_{2max}$ . Le test d'état-stable devait permettre de mettre en évidence des modifications métaboliques induites par l'entraînement à la même intensité absolue. De plus, l'intensité choisie était proche du lipox<sub>max</sub> (Achten *et al.* 2002; Achten *et al.* 2003). Le test de 3000m évaluait la capacité des sujets à produire un effort exhaustif après une session induisant une forte oxydation lipidique. Si l'entraînement à jeun augmente l'oxydation des lipides, le contenu glyco-génique devrait avoir été épargné et le 3000 m commencerait avec un contenu glyco-génique plus

élevé. Les sujets devaient finir le plus vite possible le 3000m en modifiant la vitesse du tapis roulant avec les boutons « augmentation » et « diminution ». Les indications de vitesse étaient masquées et seule la distance restant à parcourir était visible. Étant donné qu'un test de familiarisation est nécessaire (Babraj *et al.* 2009), les sujets sont venus quelques jours avant pour réaliser un test non mesuré de 3000m. Nous avons alors réduit les risques que les améliorations mesurées soit dues uniquement à une meilleure gestion du test lors de la session post-entraînement. Ce test (un *time trial*) est, parmi d'autres tests de mesure de la performance aérobie (le plus connu étant le *time to exhaustion* consistant à courir le plus longtemps à une intensité fixe), celui que l'on a privilégié car 1) il reprend un format similaire à celui observé en compétition et 2) et car sa reproductibilité est meilleure que des tests d'épuisement, le coefficient de variation étant inférieur à 5% avec le *time trial* alors qu'il est toujours supérieur à 10% avec un temps d'épuisement (Currell & Jeukendrup 2008).

Les 2 tests étaient réalisés entre 8h00 and 10h00, à l'état nourri, c'est-à-dire après la prise d'un petit déjeuner standardisé. Les sujets étaient constamment encouragés pendant leurs efforts. Les sujets étaient ensuite assignés à l'un des 2 groupes expérimentaux après randomisation.

#### VIII.4.2.2.4. Mesures pré et postprandiales

Lors de la première et dernière session d'entraînement, les sujets venaient au laboratoire à jeun à 7h30 et étaient équipés d'un CGMS (Freestyle Navigator, Abbott, Alameda, CA, États-Unis) et d'un cardiofréquencemètre (Suunto T6). À 8h30, ils consommaient le même petit déjeuner que pendant les sessions expérimentales, et la motivation ingestive était évaluée par des EVA chaque 30 min jusqu'à la fin de la session expérimentale. La composition corporelle (poids en kg, masse grasse en kg et % du poids et masse maigre en kg) et la masse grasse abdominale étaient respectivement mesurées par une balance à impédancemétrie bioélectrique à 8 électrodes (Tanita BC 418MA, Tanita Co) et un scan viscéral (VISCAN, Tanita Co). Ce dernier appareil utilise également l'analyse à impédance bioélectrique et consiste en 2 électrodes à disposer en position allongée sur l'abdomen perpendiculairement à la ligne pied-tête. Ce système a été récemment validé pour prédire le taux de masse grasse abdominal sur des sujets normopondéraux (Thomas *et al.* 2010). À 9h30, les sujets couraient à une vitesse correspondant à 70 % de  $VO_{2max}$  pendant 40 min sur tapis roulant. Ils buvaient ensuite la quantité d'eau correspondant à la perte de poids induite par l'exercice. À 11h45, les échanges gazeux étaient mesurés pendant 15 min avant que le déjeuner ne soit servi. Le temps pour consommer ce repas était fixé à 30 min. À 13h15, 14h15 et 15h15, trois autres mesures de 15 min des échanges gazeux étaient planifiées. À 15h30, le CGMS et le cardio-

## Travail expérimental

fréquence-mètre étaient enlevés et les sujets pouvaient quitter le laboratoire. Nous avons décidé de fixer l'heure du déjeuner et donc de ne pas mesurer l'effet sur le comportement alimentaire (HGPP, délai de satiété...). Nous aurions été évidemment très intéressé de connaître ces effets mais la difficulté à publier notre premier article (Charlot *et al.* 2011) et les critiques constantes et non fondées des différents reviewers sur ce type de procédure « libre » nous ont conduit à privilégier un repas fixe dans un souci de publication future.

### VIII.4.2.2.5. Entraînement

Les sujets venaient 3 fois par semaine pendant 6 semaines pour courir sur un tapis roulant pendant 40 min. Les sessions d'entraînement étaient réalisées entre 8h00 et 10h00. Au moins un jour de repos devait être observé entre chaque session. La première et la dernière session étaient continues (70 % de  $VO_{2max}$ ) et la deuxième était intermittente (8 séries de 2 min à une vitesse correspondant à 85 % de  $VO_{2max}$ , entrecoupées de séries de 2 min à une vitesse correspondant à 50 % de  $VO_{2max}$ , avec au début et à la fin de la session, une période d'échauffement et de récupération de 5 min, à la même vitesse). Nous avons choisi d'inclure une session intermittente pour permettre aux sujets de s'entraîner à une vitesse proche de celle du test de 3000m (environ 85 % de  $VO_{2max}$ ). Toutes les vitesses étaient augmentées de 0,5 km.h<sup>-1</sup> après 3 semaines d'entraînement, pour prendre en compte les améliorations induites par l'entraînement. La DE et l'oxydation des substrats lors des premières et dernières sessions d'entraînement en continu et en intermittent, étaient mesurées.

### VIII.4.2.2.6. Post-tests

Les tests de  $VO_{2max}$ /Lipox<sub>max</sub> et 3000 m étaient à nouveau réalisés 3 et 5 jours après la fin de l'entraînement. Les conditions étaient strictement identiques et l'heure des tests et la vitesse du test à l'état-stable d'1 h devaient être similaires aux pré-tests.

### VIII.4.2.2.7. Nourriture

La valeur énergétique du petit déjeuner était calculé en fonction du poids des sujets (27 kJ.kg<sup>-1</sup>) et la composition en macronutriments respectait celle d'un petit déjeuner traditionnel français (73, 20 et 7 % de glucides, lipides et protéines, respectivement) et celle de repas utilisés dans d'autres études (De Bock *et al.* 2008; Stannard *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b). Il était composé de jus d'orange, de pâtes de fruits et de brioche au chocolat. Les sujets du groupe FED devaient consommer ce repas 1 h avant chaque session d'entraînement, et le groupe FAST rapidement après la fin des sessions d'entraînement, ceci afin que la place du repas par rapport à l'activité, plus que son omission, soit l'intervention principale.

Lors de la première et la dernière sessions d'entraînement, les sujets prenaient leur déjeuner au laboratoire. Celui était composé d'un hachis Parmentier, de pain et de compote de pommes (56 kJ.kg<sup>-1</sup>, 53, 28 et 19 % de glucides, lipides et protéines, respectivement).

La veille de chaque session expérimentale, les sujets devaient consommer leur dîner à la maison à la même heure. Ils pouvaient choisir la composition du repas mais devaient la maintenir similaire avant toutes les sessions.

### VIII.4.2.3. Mesures

#### VIII.4.2.3.1. Glucose interstitiel

Le capteur du CGMS, dont le fonctionnement a été expliqué dans le chapitre II.1.5.3. était inséré en sous cutané à l'arrière du bras gauche, et le glucose interstitiel était mesuré toutes les 10 min après 60 min d'initialisation. Comme demandé par le fabricant, deux calibrations étaient réalisées à 08h30 et 09h30 avec du sang capillaire prélevé au bout du doigt, et analysé par le CGMS lui-même.

#### VIII.4.2.3.2. Dépense énergétique et oxydation des substrats

Pendant les 15 min de mesures des échanges gazeux au repos, la DE était calculée par l'équation de Weir (1949) et l'oxydation des substrats avec les équations de Péronnet et Massicotte (1991) en considérant que l'oxydation des protéines était négligeable. Seules les 10 dernières minutes de mesure étaient utilisées pour les analyses autorisant ainsi 5 min pour atteindre l'état-stable. Pendant toutes les sessions d'exercice dans cette étude, les équations de Jeukendrup & Wallis (2005) étaient utilisées pour calculer la DE et l'oxydation des glucides. Ces équations sont plus appropriées pour l'exercice car elles prennent en compte le fait que 20 % du glucose oxydé provient du plasma, le reste provenant du glycogène.

#### VIII.4.2.3.3. Activité du système nerveux autonome par VFC

L'activité du SNA était évaluée par la VFC. Les intervalles RR étaient enregistrés par un cardiofréquencemètre et stockés pour analyses ultérieures. Les intervalles RR étaient ensuite inspectés visuellement et les données considérées comme des artefacts étaient remplacées manuellement. La proportion d'artefacts était inférieure à 1%. Cinq séries de 2052 intervalles RR (environ 30 min) étaient produites et correspondaient aux périodes précédant l'exercice et les 4 mesures d'échanges gazeux. La VFC n'était pas analysée pendant les mesures d'échanges gazeux car nous avons observé lors de manip préparatoires, que les indices de VFC étaient altérés par le port d'un

## Travail expérimental

masque (données en cours de publication), avec notamment un pic des hautes fréquences. Les analyses de VFC étaient réalisées avec le logiciel HRV Analysis Software 1.1 pour Windows (The Biomedical Signal Analysis Group, Département of Applied Physics, Université de Kuopio, Finlande) (Niskanen *et al.* 2004). Le spectre de FFT était établi à partir des ces échantillon. La puissance totale (PT) (entre 0 – 0.40 Hz) était divisée en très basse fréquences (VLF : 0 – 0.04 Hz), basses fréquences (LF : 0.04 – 0.15 Hz) et hautes fréquences (HF : 0.15 – 0.60 Hz). Les HF (nu) et les LF/HF étaient également calculés. La signification physiologique de ces indices a été détaillée au chapitre V.1.2. Les sujets respiraient spontanément.

### VIII.4.2.3.4. Échelles visuelles analogiques

Du début du petit déjeuner jusqu'à la fin des mesures pendant la première et la dernière session d'entraînement, la motivation ingestive était évaluée toutes les 30 min par des EVA de 100 mm, sur lesquelles les sujets devaient répondre aux questions « As-tu faim ? » (score de faim), « As-tu envie de manger ? » (score de désir de manger) et « Ton estomac est-il plein ? » (score de plénitude gastrique) (Flint *et al.* 2000). L'extrémité gauche du trait de 100 mm signifiait « pas du tout » et l'extrémité droite « extrêmement ». La distance entre l'extrémité gauche et le trait vertical du sujet représentait le score, exprimé en mm.

### VIII.4.2.4. Analyses des données

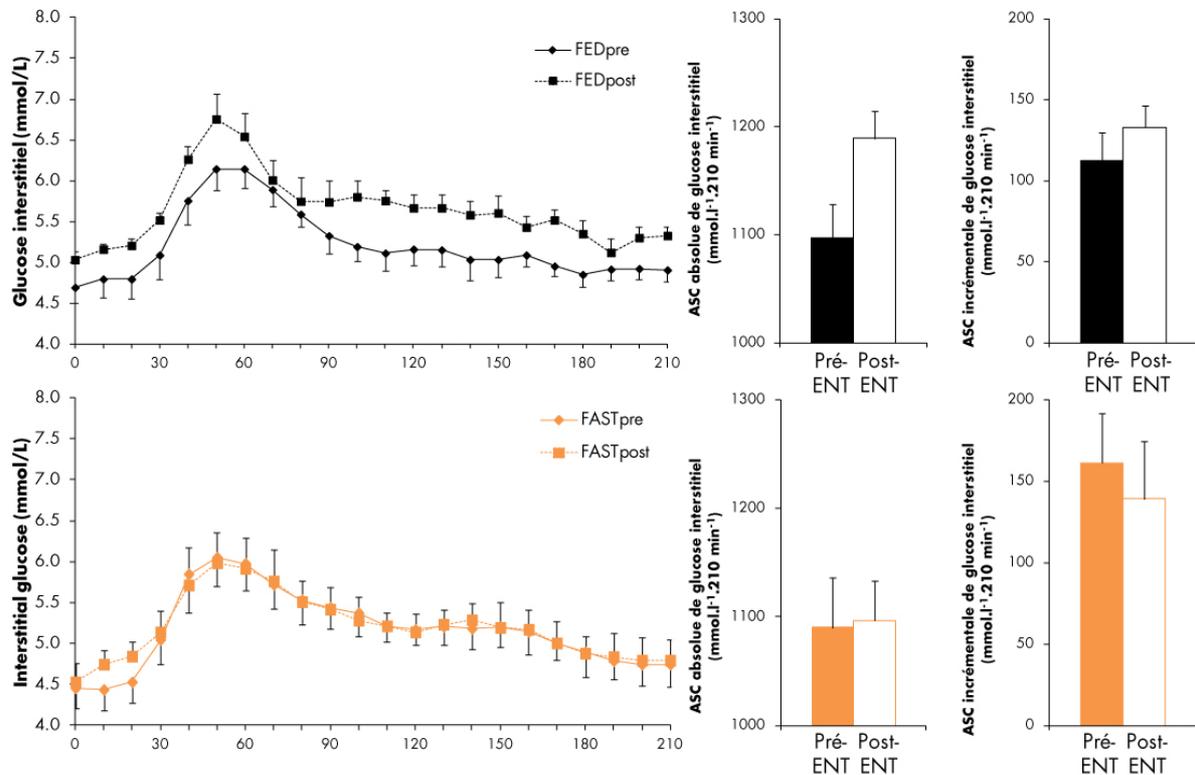
Concernant la partie 1 de l'étude, les ASC de glucose postprandial étaient calculées en utilisant la méthode trapézoïdale sur les 210 min qui suivaient la prise du déjeuner. Deux ASC postprandiales étaient calculées : une aire incrémentale (valeurs mesurées moins la valeur de base au début du déjeuner, ASCinc) et une aire absolue (ASCabs). Pour les moyennes et ASC des variables analysées, des ANOVA à 3 voies pour mesures répétées étaient utilisées avec pour facteur de répétition l'entraînement (pré vs post-entraînement), la condition (FAST vs FED) et le temps (préprandial, postprandial + 90 min, postprandial + 150 min et postprandial + 210 min pour les paramètres métaboliques et pré-exercice, préprandial, postprandial 1 h, postprandial 2h et postprandial 3h pour les indices de la VFC). A partir des recommandations proposées pour l'analyse de mesures biologiques sérielles (Matthews *et al.* 1990), la période postprandiale était divisée en périodes de 30 min (3 valeurs) pour les données du glucose. Quand un effet était significatif, des comparaisons appropriées (méthode de Newman-Keuls) étaient conduites. Le seuil de significativité statistique était fixé à  $p < 0.05$ . Tous les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  ESM.

Concernant la partie 2, une ANOVA à 2 voies pour des mesures répétées était réalisée pour évaluer l'effet de l'entraînement (pré et post-entraînement) et de la condition (FED vs FAST).

### VIII.4.3. Résultats

#### VIII.4.3.1. Glucose interstitiel

L'ANOVA na révélé aucun effet Entraînement ou Condition ni d'interaction entre l'Entraînement et la Condition. Aucun effet n'était retrouvé pour les ASCinc et ASCabs. Il existait cependant une tendance non significative à une augmentation des niveaux postprandiaux de glucose interstitiel et de l'ASCabs après entraînement dans le groupe FED (respectivement  $p = 0,071$  et  $0,069$ ) (Figure VIII.4.2).



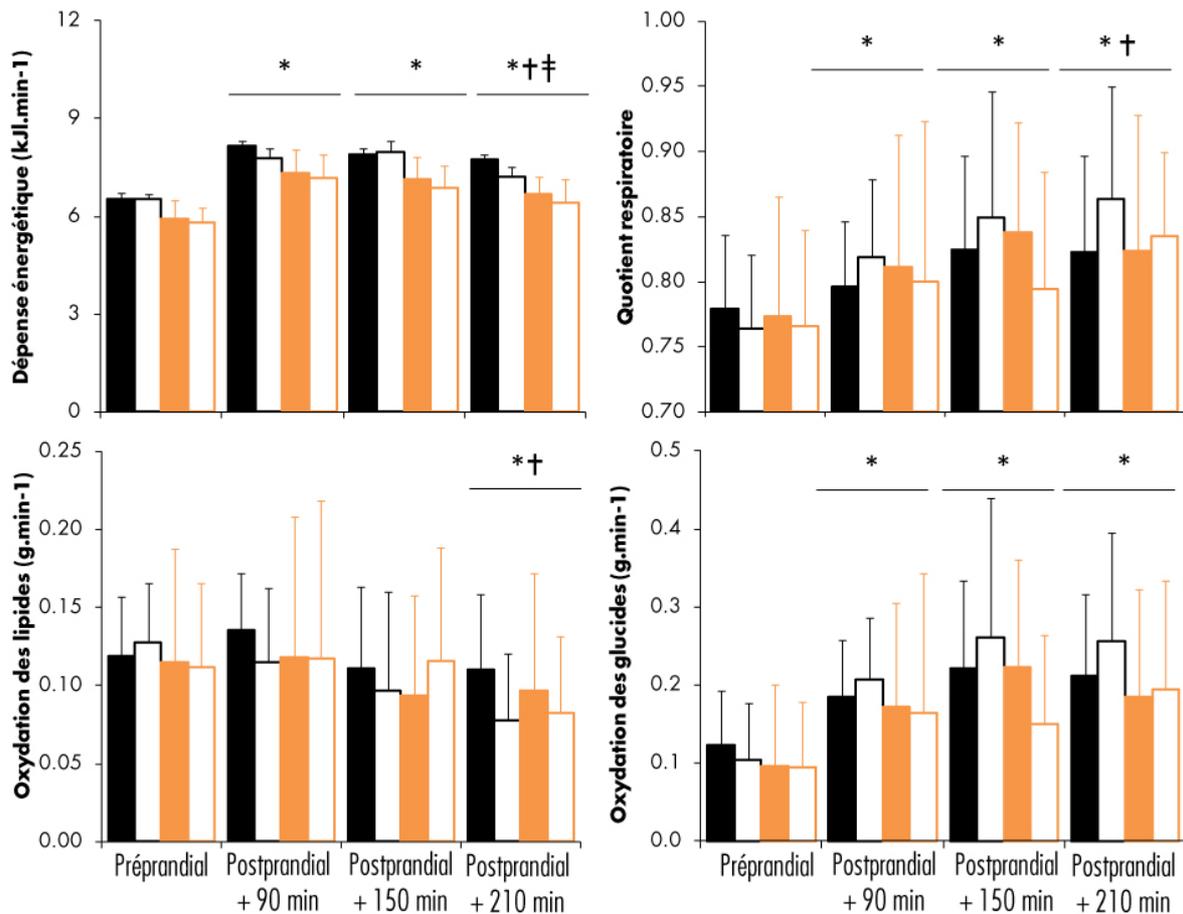
**Figure VIII.4.2** - Glucose postprandial avant et après l'entraînement. Moyennes  $\pm$  ESM. Pré : pré-entraînement, Post : post-entraînement. ENT : Entraînement.

#### VIII.4.3.2. DE et oxydation des substrats

Aucun effet Entraînement ni Condition ni d'interaction entre l'Entraînement et la Condition n'a été retrouvée pour l'oxydation des substrats, le QR et la DE. Seul un effet temps pour la DE, le QR, l'oxydation des lipides et des glucides ( $p < 0,001$  pour tous) a été retrouvé. Quelle que soit la condition (FED ou FAST) et la situation par rapport à l'entraînement (avant ou après), la DE, le QR et l'oxydation des glucides étaient plus élevés pendant toutes les mesures postprandiales

## Travail expérimental

(+90, +150 et +210 min) que lors de la période préprandiale ( $p < 0,002$  pour tous). À +210 min, la DE était plus faible qu'à +90 min et qu'à +150 min (respectivement  $p = 0,001$  et  $0,008$ ) et le QR était plus faible qu'à +90 min ( $p = 0,028$ ). L'oxydation des lipides était, pour sa part, modifiée uniquement 210 min après le repas, avec une valeur plus faible qu'en préprandial et que 90 min après le repas (respectivement  $p = 0,002$  et  $0,001$ ). (Figure VIII.4.3).



**Figure VIII.4.3** - Profils métaboliques pré et postprandiaux avant et après l'entraînement. Moyennes  $\pm$  ESM. Les barres oranges (■□) indiquent le groupe FAST et les barres noires (■□) le groupe FED. Les barres pleines (■■) désignent les mesures pré-entraînement et les barres vides (□□) les mesures post-entraînement. \*significativement différent de préprandial ; †significativement différent de postprandial + 90 min ; ‡différent de postprandial +150 ( $p < 0,005$  pour tous)

### VIII.4.3.3. Indices de la VFC

Les ANOVA révélèrent un effet Entraînement pour la PT ( $p = 0,004$ ), les VLF ( $p = 0,013$ ), les LF ( $p = 0,008$ ) et la FC ( $p = 0,006$ ). Cet effet approchait la significativité pour les HFnu ( $p = 0,078$ ) et les LF/HF ( $p = 0,081$ ). Les comparaisons montraient que la PT, les VLF, les LF, les HFnu étaient plus élevées et la FC et les LF/HF plus basses après l'entraînement. Une interaction entre Entraînement et Condition était observée uniquement pour les HFnu ( $p = 0,043$ ) et

les LF/HF ( $p = 0,013$ ). Les tests post hoc montraient que les HFnu étaient inférieures et les LF/HF supérieures dans le groupe FAST par rapport au groupe FED, aussi bien avant qu'après l'entraînement ( $p < 0,025$  pour tous). Par ailleurs, dans le groupe FAST, le rapport LF/HF était plus faible après l'entraînement qu'avant ( $p = 0,025$ ). De plus, la FC était plus élevée dans le groupe FAST par rapport au groupe FED avant l'entraînement ( $p = 0,027$ ) et plus basse après l'entraînement seulement dans le groupe FAST ( $p = 0,005$ ) (Table VIII.4.2).

**Table VIII.4.2** - Indices de la VFC pendant la période préprandiale et les périodes postprandiales

	Groupe FED		Groupe FAST	
	Puissance totale (PT, ms <sup>2</sup> )			
	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT
Pré-exercice	15343 ± 4203	18989 ± 4713 *	12879 ± 2276	17072 ± 4172 *
Préprandial b	13671 ± 5864	14195 ± 5864 *	9171 ± 1764	9547 ± 1770 *
Postprandial 1h	8949 ± 1722 †	12624 ± 2776 *†	8731 ± 1683 †	10812 ± 2262 *†
Postprandial 2h	10544 ± 1971 †	11322 ± 2038 *†	7133 ± 1030 †	10546 ± 1886 *†
Postprandial 3 h	11736 ± 2959 †	16325 ± 3948 *†	9781 ± 1161 †	12408 ± 2219 *†
	Très basses fréquences (VLF, ms <sup>2</sup> )			
	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT
Pré-exercice	10770 ± 3458	10745 ± 2409 *	8109 ± 1699	10914 ± 2981 *
Préprandial	9001 ± 3531	7168 ± 2603 *	5352 ± 1288	5778 ± 1105 *
Postprandial 1h	5023 ± 885 †	7369 ± 1335 *†	4950 ± 1050 †	6978 ± 1950 *†
Postprandial 2h	6454 ± 1126 †	6649 ± 1121 *†	3842 ± 825 †	6766 ± 1443 *†
Postprandial 3 h	7595 ± 1931	11007 ± 2706 *	5683 ± 953	7874 ± 1818 *
	Basses fréquences (LF, ms <sup>2</sup> )			
	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT
Pré-exercice	2532 ± 471	4032 ± 889 *	3008 ± 535	3858 ± 848 *
Préprandial	2430 ± 374	3637 ± 848 *	2783 ± 463	2626 ± 509 *
Postprandial 1h	2111 ± 336 †	2994 ± 602 *†	2619 ± 528 †	2512 ± 300 *†
Postprandial 2h	2288 ± 359 †	2595 ± 408 *†	2236 ± 304 †	2477 ± 384 *†
Postprandial 3 h	2285 ± 475 †	3045 ± 346 *†	2862 ± 405 †	3041 ± 587 *†
	Hautes fréquences (HF, ms <sup>2</sup> )			
	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT
Pré-exercice	2042 ± 545	4192 ± 1720	1762 ± 457	2302 ± 513
Préprandial	2241 ± 1184	3389 ± 2110	1036 ± 320	1143 ± 253
Postprandial 1h	1815 ± 681	2262 ± 991	1162 ± 289	1322 ± 296
Postprandial 2h	1802 ± 626	2077 ± 861	1055 ± 303	1303 ± 264
Postprandial 3 h	1857 ± 740	2273 ± 840	1237 ± 395	1494 ± 348

	Groupe FED		Groupe FAST	
	Hautes fréquences (HF, nu)			
	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT
Pré-exercice	41,6 ± 3,3	43,2 ± 3,6	33,6 ± 6,3 †	35,3 ± 4,6 †
Préprandial	34,8 ± 6,0 †	33,2 ± 5,8 †	24,8 ± 4,4 ††	28,9 ± 3,1 ††
Postprandial 1h	39,7 ± 5,6	33,9 ± 4,4	29,6 ± 4,9 †	31,2 ± 4,7 †
Postprandial 2h	36,5 ± 5,0	34,6 ± 5,8	28,7 ± 6,3 †	32,5 ± 3,8 †
Postprandial 3 h	38,2 ± 5,5	35,6 ± 5,3	27,4 ± 5,6 †	31,2 ± 5,2 †
	LF/HF			
	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT
Pré-exercice	1,53 ± 0,28	1,45 ± 0,21	3,68 ± 1,41 †	2,3 ± 0,48 *†
Préprandial	2,69 ± 0,69 †	2,90 ± 0,75 †	4,8 ± 1,46 ††	3,11 ± 0,85 *††
Postprandial 1h	1,92 ± 0,39	2,25 ± 0,32	3,25 ± 0,74 †	3,18 ± 0,99 *†
Postprandial 2h	2,34 ± 0,60	2,48 ± 0,53	3,73 ± 0,85 †	2,57 ± 0,58 *†
Postprandial 3 h	2,18 ± 0,55	2,26 ± 0,40	3,78 ± 0,81 †	2,97 ± 0,68 *†
	Fréquence cardiaque (FC, bpm)			
	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT
Pré-exercice	68,9 ± 2,5	60,8 ± 2,3	71,2 ± 3,2 †	65,1 ± 3,3 *
Préprandial	73,0 ± 3,5 †×	69,0 ± 3,2 †×	77,4 ± 2,3 †×	71,8 ± 2,5 *†×
Postprandial 1h	70,8 ± 2,8 †×	69,8 ± 2,7 †×	75,3 ± 2,8 †×	71,3 ± 2,3 *†×
Postprandial 2h	71,0 ± 2,6 †×	68,9 ± 2,5 †×	75,5 ± 2,8 †×	70,5 ± 2,6 *†×
Postprandial 3 h	69,9 ± 2,5	65,8 ± 2,4	72,3 ± 2,3 †	66,7 ± 3,3 *

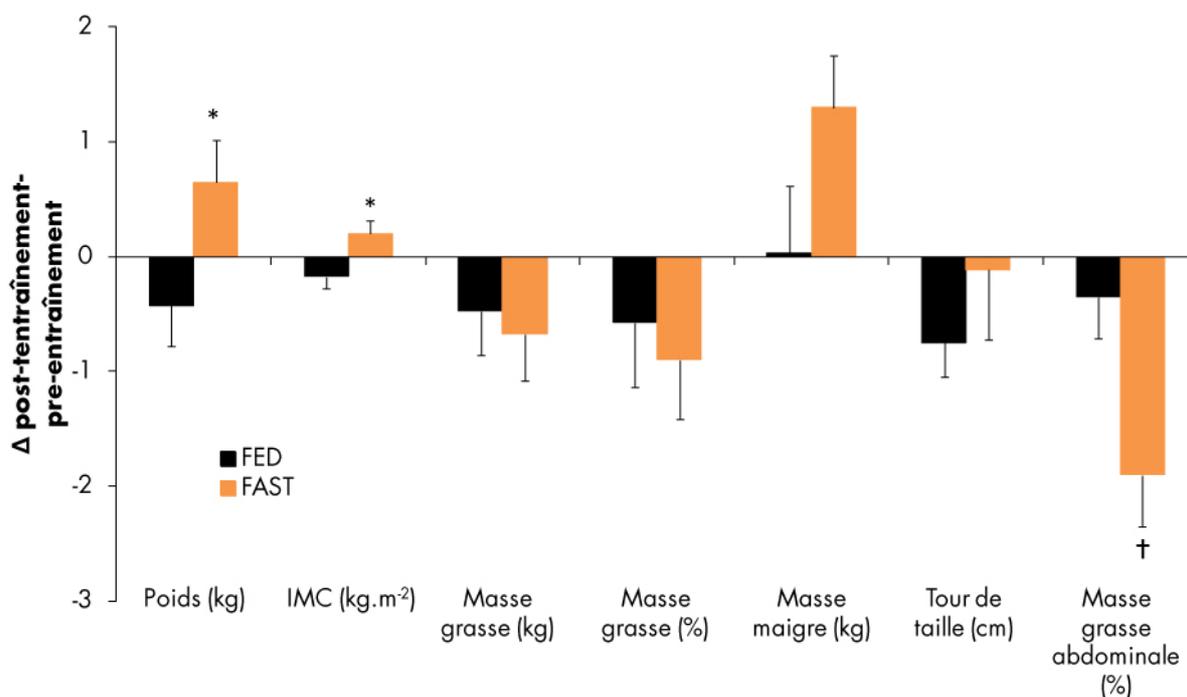
Moyenne ± ESM. ENT : entraînement. \*différent de pré-entraînement ; † différent de pré-exercice ; × différent de postprandial 3h ; † différent de FED (p < 0,05 pour tous).

#### VIII.4.3.4. Motivation ingestive

Aucun effet Condition ni Entraînement n'était retrouvé pour les différents scores (données non présentées).

#### VIII.4.3.5. Composition corporelle

Une interaction entre Entraînement et Condition était retrouvée pour l'IMC ( $p = 0,029$ ) et le poids ( $p = 0,036$ ). Les comparaisons montraient que la différence d'IMC et de poids entre avant et après l'entraînement était supérieure dans le groupe FAST que dans le groupe FED. Un effet Entraînement approchait la significativité pour la masse grasse en kg ( $p = 0,064$ ) et en % du poids ( $p = 0,079$ ). Une interaction entre Entraînement et Condition était retrouvée pour la masse grasse abdominale ( $p = 0,021$ ). Celle-ci était diminuée par l'entraînement seulement dans le groupe FAST ( $p = 0,003$ ) (Figure VIII.4.4).



**Figure VIII.4.4** - Modifications de la composition corporelle induite par l'entraînement. Moyennes  $\pm$  ESM. \* $\Delta$  significativement différent de FED ; \$ significativement différent de pré-prandial ( $p < 0,05$  pour tous).

#### VIII.4.3.6. $VO_{2max}$ /Lipox<sub>max</sub>

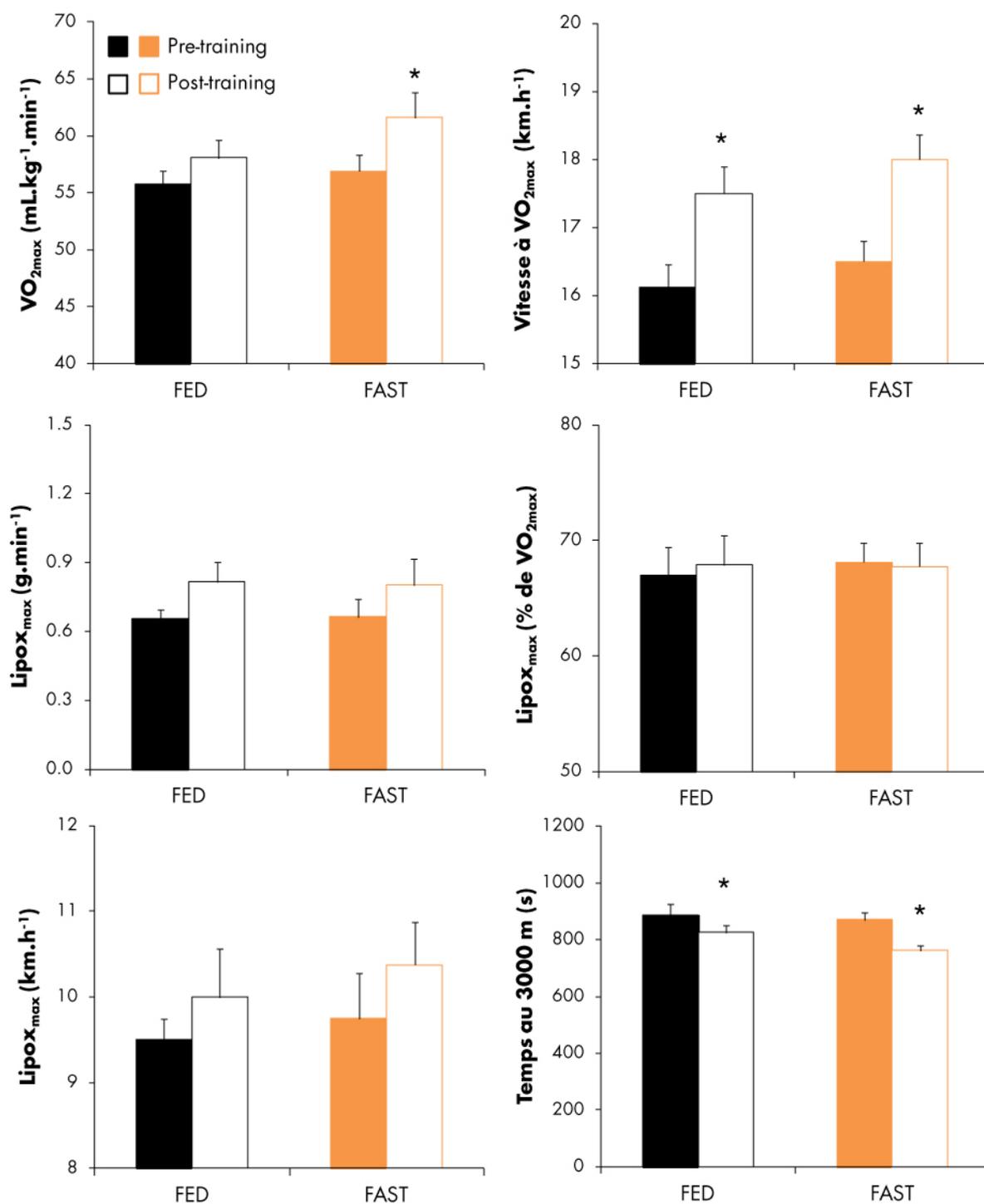
Un effet Entraînement était retrouvé pour la  $VO_{2max}$  ( $p = 0,006$ ). Les comparaisons montraient toutefois que l'amélioration de la  $VO_{2max}$  n'était significative que dans le groupe FAST ( $p = 0,027$ ) avec une augmentation de  $9,0 \pm 2,3$  % ( $+4,2 \pm 0,7$  % pour le groupe FED; ns). Un effet Entraînement était observé pour la  $v.VO_{2max}$  ( $p < 0,001$ ) dans les 2 groupes. Aucun effet n'était significatif pour le lipox<sub>max</sub> (Figure VIII.4.5).

#### VIII.4.3.7. État-stable et 3000 m

L'Entraînement a diminué la DE, la FC, le % de  $v.VO_{2max}$ , la  $VO_2$  et le % de  $VO_{2max}$  ( $p < 0,05$  pour tous) pendant l'état-stable sans effet de la condition nourrie ou à jeun de l'entraînement. L'oxydation des substrats et le QR n'étaient pour leur part pas différents avant et après l'entraînement, et pas modifiés par les conditions de l'entraînement (Table VIII.4.2).

L'entraînement a diminué le temps pour compléter les 3000 m ( $p < 0,001$ ) de  $84 \pm 18$  s ( $-9,2 \pm 1,9$  %) (Figure VIII.4.5) et augmenté le QR ( $p < 0,05$ ) sans différence entre les conditions d'entraînement (Table VIII.4.3).

## Travail expérimental



**Figure VIII.4.5** - Modifications de la VO<sub>2max</sub>, de la v.VO<sub>2max</sub>, du lipox<sub>max</sub> et du temps sur 3000 m après l'entraînement. Moyennes ± ESM. \*significativement différent de pré-entraînement (p < 0,05)

**Table VIII.4.3** - Paramètres respiratoires et métaboliques pendant l'heure d'état-stable et le 3000 m

	1 h d'état-stable				3000 m			
	FED		FAST		FED		FAST	
	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT
Vitesse (km.h <sup>-1</sup> )	8.44 ± 0,27		8.60 ± 0,25		12,31 ± 0,49	13,19 ± 0,45*	12,47 ± 0,34	14,21 ± 0,30*
% v.VO <sub>2max</sub>	52,3 ± 0,9	48,3 ± 1,6*	51,5 ± 1,4	47,5 ± 1,7*	76,3 ± 2,3	75,3 ± 1,5	74,7 ± 2,4	78,5 ± 2,2
VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	2,68 ± 0,08	2,56 ± 0,05*	2,80 ± 0,17	2,65 ± 0,19*	3,75 ± 0,15	3,74 ± 0,19	3,92 ± 0,21	4,19 ± 0,25
% VO <sub>2max</sub>	61,4 ± 1,1	56,8 ± 1,2*	63,0 ± 1,2	54,7 ± 1,6*	86,1 ± 2,4	82,5 ± 2,5	88,8 ± 2,9	86,8 ± 2,5
DE (kJ)	3302 ± 100	3144 ± 82*	3460 ± 205	3284 ± 231*	1118 ± 55	1051 ± 47	1172 ± 65	1149 ± 68
QR	0,83 ± 0,01	0,84 ± 0,02	0,84 ± 0,01	0,84 ± 0,01	0,87 ± 0,02	0,91 ± 0,02*	0,89 ± 0,02	0,92 ± 0,02*
Ox.lip (g)	46,8 ± 3,1	42,1 ± 4,4	45,2 ± 5,3	41,6 ± 4,4	12,3 ± 2,0	9,2 ± 2,0	10,4 ± 2,2	8,1 ± 1,8
Ox.glu (g)	92,8 ± 5,6	94,5 ± 8,5	105,3 ± 9,1	102,9 ± 11,3	39,2 ± 3,2	43,4 ± 2,9	46,5 ± 4,5	50,4 ± 3,6
FC (bpm)	148 ± 4	137 ± 3*	153 ± 4	144 ± 4*	180 ± 3	178 ± 4	184 ± 3	183 ± 3

Moyenne ± ESM, ENT : entraînement ; ox.lip : oxydation des lipides ; ox.glu : oxydation des glucides.  
\*différent significativement de pré-entraînement ( $p < 0,05$  pour tous).

#### VIII.4.3.8. DE et oxydation des substrats pendant les séances continues et intermittentes

Pour les séances continue et intermittente, un effet entraînement était retrouvé pour la DE, la FC, le % de v.VO<sub>2max</sub>, la VO<sub>2</sub> et le % de VO<sub>2</sub> ( $p < 0,01$  pour tous). Tous ces paramètres étaient diminués pendant ces 2 séances avec l'entraînement. Pour la séance continue, un effet condition était retrouvé pour le QR, l'oxydation des lipides et des glucides ( $p < 0,05$  pour tous). Le QR et l'oxydation des glucides étaient plus bas et l'oxydation des lipides plus élevée dans le groupe FAST que le groupe FED. Pour la séance intermittente, un effet condition approchait la significativité pour le QR dans le sens d'un QR plus bas dans le groupe FAST que FED ( $p = 0,091$ ) (Table VIII.4.4).

**Table VIII.4.4** - Paramètres respiratoires et métaboliques pendant les séances continue et intermittente

	Exercice continu				Exercice intermittent			
	FED		FAST		FED		FAST	
	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT	Pré-ENT	Post-ENT
Vitesse (km.h <sup>-1</sup> )	9,96 ± 0,40		10,14 ± 0,26		9,53 ± 0,33		9,50 ± 0,21	
% v.VO <sub>2max</sub>	61,7 ± 1,4	57,0 ± 2,1*	61,7 ± 1,4	56,9 ± 1,9*	59,0 ± 0,9	54,5 ± 1,8*	58,5 ± 1,0	53,7 ± 1,3*
VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	2,98 ± 0,07	2,79 ± 0,12*	3,02 ± 0,16	2,86 ± 0,20*	2,85 ± 0,12	2,65 ± 0,11*	2,79 ± 0,19	2,69 ± 0,21*
% VO <sub>2max</sub>	68,3 ± 1,0	61,7 ± 2,0*	71,8 ± 1,5	62,2 ± 2,0*	65,2 ± 2,0	58,7 ± 2,5*	65,9 ± 2,1	59,1 ± 2,2*
DE (kJ)	2462 ± 60	2362 ± 85*	2483 ± 136	2359 ± 166*	2355 ± 98	2212 ± 85*	2307 ± 155	2221 ± 172*
QR	0,86 ± 0,01	0,87 ± 0,01	0,83 ± 0,01†	0,83 ± 0,01†	0,87 ± 0,01	0,87 ± 0,12	0,85 ± 0,01	0,84 ± 0,01
Ox.lip (g)	28,1 ± 2,3	23,5 ± 2,5	33,8 ± 2,4†	32,3 ± 2,9†	24,4 ± 2,8	22,3 ± 2,5	27,4 ± 2,2	27,3 ± 2,4
Ox.glu (g)	84,0 ± 3,8	85,8 ± 5,4	72,4 ± 4,5†	68,5 ± 6,1†	85,9 ± 6,6	82,1 ± 5,2	82,3 ± 9,5	71,2 ± 7,0
FC (bpm)	154 ± 4	146 ± 6*	160 ± 4	152 ± 4*	151 ± 2	145 ± 3*	157 ± 3	148 ± 4*

Moyenne ± ESM, ENT : entraînement ; ox.lip : oxydation des lipides ; ox.glu : oxydation des glucides.  
\*différent significativement de pré-entraînement ; †significativement différent de FED ( $p < 0,05$  pour tous).

## VIII.4.4. Discussion

### VIII.4.4.1. Partie 1

Cette étude montre que 6 semaines d'entraînement à jeun ou l'état nourri n'ont modifié ni la réponse du glucose à un repas consommé juste après une séance d'exercice ni l'oxydation des substrats mesurée juste avant et après ce repas. L'entraînement a cependant augmenté la VFC globale (PT, VLF et LF) pendant les périodes pré et postprandiales sans différence entre les conditions à l'exception d'une baisse des LF/HF et de la FC induite uniquement par l'entraînement à jeun. Concernant les modifications corporelles, seul l'entraînement à jeun a induit une diminution de la masse grasse abdominale et les différences entre après et avant l'entraînement du poids et de l'IMC étaient plus grandes dans le groupe à jeun que dans le groupe à l'état nourri.

Les entraînements en endurance diminuent généralement la réponse du glucose à un repas chez des individus sains (Nishida *et al.* 2004), en surpoids (Hansen *et al.* 2012) ou prédiabétiques (Jenkins & Hagberg 2011). Les effets comparés de l'entraînement à jeun et à l'état nourri n'ont été étudiés qu'une fois, et ceci dans un contexte particulier puisque les sujets suivaient un régime hyperlipidique pendant leurs 6 semaines d'entraînement (Van Proeyen *et al.* 2010). Dans ces conditions, seul l'entraînement à jeun atténuait la glycémie postprandiale. Cette différence pouvait être expliquée par une augmentation de la concentration de GLUT4 et de la phosphorylation de l'AMPK, ainsi que par la facilitation de l'entrée des AG dans la mitochondrie. Cet effet était mesuré à distance de la dernière séance (48 h). Étant donné que nous (Charlot *et al.* 2011) et d'autres (Bielinski

*et al.* 1985; Rose *et al.* 2001; O'Connor *et al.* 2006) avons montré que la réponse au glucose pouvait être altérée juste après une séance d'exercice, il était intéressant d'évaluer l'effet de l'entraînement à jeun juste après la dernière séance d'entraînement. Pendant cette période, nous n'avons, cependant, observé aucun effet de l'entraînement, qu'il soit réalisé à jeun ou à l'état nourri. De plus l'entraînement n'était accompagné d'aucune modification de l'oxydation de substrats avant et durant les 3 h qui suivaient le repas.

L'absence de modification de la réponse au glucose ou de l'oxydation des substrats par l'entraînement, qu'il soit réalisé à jeun ou à l'état nourri, peut s'expliquer de plusieurs façons. La durée d'entraînement (6 semaines) n'était peut-être pas suffisante pour permettre des modifications. En effet l'amélioration de la réponse au glucose (Nishida *et al.* 2004; Jenkins & Hagberg 2011; Hansen *et al.* 2012) et l'augmentation de l'oxydation des lipides (Solomon *et al.* 2008) sont généralement observées après 3 à 5 mois d'entraînement. Ensuite, la condition physique des sujets était peut-être trop élevée (bien qu'ils ne soient pas spécialistes des activités d'endurance) et conduisant à un effet plafond. L'entraînement a pu donc avoir un effet réduit. Lorsque des améliorations de la réponse au glucose ou des augmentations de l'oxydation des lipides ont été rapportées en 4 semaines seulement, les sujets étaient sédentaires et obèses (Venables & Jeukendrup 2008). On pourrait également suggérer que le volume d'entraînement était trop faible (3 séances d'entraînement par semaine). Toutefois, les améliorations globales de la VFC (baisse de la PT, des VLF, des LF et de la FC) ainsi que la diminution du coût énergétique de la course, reflètent bien que l'entraînement a eu un effet physiologique non négligeable. Celui-ci n'était toutefois pas suffisant, ou le coefficient de mesure trop élevé, pour être observable sur toutes les variables étudiées. Une autre hypothèse pourrait être la spécificité de la période étudiée. Comme nous l'avons montré (Charlot *et al.* 2011), la période qui suit une séance d'exercice se caractérise par une moins bonne réponse du glucose au repas, accompagnée d'une plus forte oxydation lipidique et d'un retrait vagal plus prononcé qu'après la même période au repos. De possibles améliorations de la réponse au glucose pourraient alors ne pas être observées pendant cette période alors qu'elles le seraient si cette réponse au glucose était étudiée à distance de la dernière séance d'exercice. Il serait alors intéressant d'étudier les 2 périodes postprandiales (juste après l'exercice et à distance de la dernière séance d'exercice). Cela permettrait de savoir si l'entraînement à jeun utilisé dans cette étude n'a réellement eu aucun effet ou si des modifications ne peuvent être observées qu'après un délai d'au moins 24 h.

L'absence de différence entre les deux entraînements (FED et FAST) suggère donc que l'entraînement à jeun ne peut modifier la réponse au glucose à un repas équilibré et réaliste con-

## Travail expérimental

sommé environ 2 h après une séance. La seule distinction entre les 2 conditions expérimentales réside dans l'utilisation des substrats pendant la séance. Les articles sur ce sujet montrent qu'une séance réalisée à jeun permet d'oxyder une plus grande quantité de lipides qu'à l'état nourri (+ 37 à 136 %) (Willcutts *et al.* 1988; Bergman & Brooks 1999; De Bock *et al.* 2005; Bennard & Doucet 2006). Dans notre étude, l'entraînement était composé de séances continues et intermittentes. Les séances en continu ont augmenté l'oxydation des lipides dans une plus faible proportion (+20 à 37 %) que les valeurs retrouvées habituellement. De plus, l'augmentation lors des séances intermittentes (+ 12 à 22 %) n'était pas significative. Il est très difficile d'expliquer pourquoi la différence était réduite comparativement aux autres études, alors que le « timing » entre la prise alimentaire et le début de l'exercice (1 h) ainsi que la composition du petit déjeuner (repas hyperglucidique d'environ 2000 kJ) étaient similaires aux précédents travaux. Cet effet réduit de l'état à jeun a pu limiter les effets potentiels d'un entraînement à jeun sur le système neuro-gluco-métabolique avant et après un repas consommé juste après la séance.

L'effet de l'entraînement sur la composition corporelle a révélé deux résultats importants : 1) l'entraînement à jeun a augmenté le poids et l'IMC (respectivement  $+0,64 \pm 0,37$  kg et  $+0,20 \pm 0,11$  kg.m<sup>-2</sup>) alors que l'entraînement à l'état nourri les a diminués (respectivement  $-0,53 \pm 0,32$  kg et  $-0,18 \pm 0,16$  kg.m<sup>-2</sup>), 2) seul l'entraînement à jeun a réduit la masse grasse abdominale ( $-1,90 \pm 0,45$  %). Une tendance était observée concernant une diminution de la masse grasse totale dans le groupe FAST ( $-0,68 \pm 0,41$  kg) et le groupe FED ( $-0,48 \pm 0,38$  kg) ( $p = 0,064$ ). Ainsi, l'explication de la hausse du poids dans le groupe FAST réside nécessairement dans une augmentation de la masse maigre. Celle-ci était augmentée dans ce groupe ( $+1,30 \pm 0,45$  kg) mais ni l'effet entraînement ( $p = 0,092$ ) ni l'interaction entre l'entraînement et la condition ( $p = 0,111$ ) n'étaient significatifs. Il est possible que la poursuite de l'entraînement et/ou un échantillon plus important auraient permis d'obtenir des résultats significatifs. Tout en restant prudent sur les conclusions étant donnée l'utilisation d'outils qui ne constituent pas les « golden standards » (qui reste l'absorptiométrie biphotonique ou DXA), on peut supposer que l'entraînement à jeun diminue tout autant la masse grasse qu'à l'état nourri, mais que le poids se maintient par une augmentation proportionnelle de la masse maigre. Les rares mesures du poids après un entraînement à jeun montrent d'ailleurs que celui-ci n'est pas modifié par l'entraînement à jeun (De Bock *et al.* 2008; Van Proeyen *et al.* 2010). La même équipe a récemment montré que seul l'entraînement à jeun facilitait la phosphorylation de l'élongation factor 2 (EF2), témoin de l'activité de la protéo-synthèse, pendant la phase de récupération (Van Proeyen *et al.* 2011a). Ils ont également observé que l'état à jeun stimulait plus la réponse

anabolique musculaire à une boisson gluco-protéique après une séance en résistance (Deldicque *et al.* 2010). Ces résultats laissent penser que la protéo-synthèse post-exercice serait facilitée par l'état à jeun et sont donc en accord avec les résultats de masse maigre retrouvés dans notre étude. Concernant la réduction de la masse grasse abdominale, on peut supposer que l'état à jeun induit une utilisation privilégiée des TG stockés dans le tissu adipeux abdominal et que cette utilisation se poursuivrait après l'exercice. Cette hypothèse nécessite toutefois d'être confirmée.

#### VIII.4.4.2. Partie 2

Dans cette étude, nous avons évalué pour la première fois les effets réalistes d'un entraînement à jeun sur la performance et l'oxydation des substrats pendant l'exercice. Nous montrons qu'un programme de 6 semaines est plus efficace pour augmenter la  $VO_{2max}$  quand il est réalisé à l'état à jeun qu'à l'état nourri. Le temps pour compléter 3000 m était aussi augmenté par l'entraînement mais sans différence entre les conditions (FAST et FED). Enfin, l'entraînement à jeun n'a pas modifié l'oxydation des substrats pendant un exercice réalisé à jeun ou à l'état nourri.

Le résultat principal de cette partie est la différence d'amélioration de  $VO_{2max}$  par l'entraînement entre FAST et FED. Stannard *et al.* (2010) rapportaient des résultats très similaires chez des sujets non-entraînés avec un entraînement plus court mais dont les séances étaient plus fréquentes (5 sessions par semaines de 50 min pendant 4 semaines). La  $VO_{2max}$  augmentait de 9,7 % dans le groupe qui s'était entraîné à jeun (+ 9,0 % dans notre étude) et de 2,5 % seulement dans le groupe à l'état nourri (+ 4,1 %, ns, dans notre étude). Ils n'expliquaient pas ces résultats. Cependant, certaines études montrent que l'entraînement à jeun est plus efficace pour augmenter la capacité oxydative musculaire que l'entraînement pratiqué à l'état nourri. En effet, l'activité de la 3-hydroxy-CoA déshydrogénase (une enzyme clef de la  $\beta$ -oxydation) et celle de la citrate synthase (une enzyme impliquée dans le cycle de Krebs) étaient augmentées après un entraînement à jeun (Nybo *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b). Stannard *et al.* (2010) n'ont toutefois pas trouvé de telles modifications. Une augmentation de l'activité de la citrate synthase était toutefois trouvée chez l'homme uniquement, dans cette dernière étude, suggérant que les effets de l'entraînement à jeun seraient sexe-dépendants. Mais ceci n'est qu'une supposition fragile, les différences entre sexes dans les réponses à l'entraînement nécessitant un corpus de preuves plus important avant d'être affirmé. Une stratégie plus ou moins analogue à l'entraînement à jeun, consiste à s'entraîner 2 fois par jour avec une seconde séance réalisée à faibles réserves en glycogène musculaire. Selon certains auteurs, cette stratégie serait aussi efficace que l'entraînement à jeun pour augmenter l'activité de la 3-hydroxy-CoA déshydrogénase, de la citrate synthase ou de la succinate déshydrogénase (Hansen

## Travail expérimental

*et al.* 2005; Yeo *et al.* 2008; Morton *et al.* 2009). S'entraîner avec de faibles réserves de glycogène en s'entraînant soit à jeun soit 2 fois par jour est parfois plus efficace que s'entraîner avec des réserves de glycogène préservées pour améliorer la  $VO_{2max}$  (Hansen *et al.* 2005; Stannard *et al.* 2010) mais cette stratégie est le plus souvent inefficace (De Bock *et al.* 2008; Stannard *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b). Ceci suggère que la  $VO_{2max}$  ne reflète pas toujours des modifications oxydatives musculaires.

Les augmentations de la performance en endurance induites par l'entraînement, évaluées par un *time trial* (contre la montre) ou un *time to exhaustion* (test jusqu'à épuisement), ne sont jamais améliorées quand la disponibilité en glucose est faible pendant l'entraînement (De Bock *et al.* 2008; Yeo *et al.* 2008; Morton *et al.* 2009; Stannard *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b). Notre étude confirme ces résultats. En effet, les groupes FAST et FED ont bien augmenté leur performance sur 3000 m, mais sans qu'il n'existe une différence d'amélioration de cette performance entre les conditions d'entraînement. Étant donné que l'oxydation des substrats pendant l'heure d'état-stable n'était pas différente, on peut penser que les sujets entamaient leur 3000 m dans les mêmes conditions de réserves métaboliques. Ainsi, l'entraînement à jeun ne semble pas induire de modifications métaboliques spécifiques augmentant la performance en endurance. Généralement, même en l'absence de modification de l'oxydation globale des substrats par l'entraînement à jeun ou l'entraînement à 2 séances journalières, l'activité enzymatique et/ou l'utilisations des substrats musculaires étaient modifiées en faveur d'une épargne du glycogène via une augmentation de l'utilisation musculaire des lipides (De Bock *et al.* 2008; Morton *et al.* 2009; Stannard *et al.* 2010; Van Proeyen *et al.* 2011b). Il est donc possible que dans notre étude, les sujets aient bénéficié d'adaptations métaboliques musculaires sans pour autant qu'une augmentation de l'oxydation lipidique ou des performances n'aient été observée. Il serait utile de comprendre pourquoi les modifications au niveau cellulaire ne se traduisent pas par un effet détectable au niveau physiologique fonctionnel. Van Proeyen *et al.* (2011b) ont suggéré que les charges d'entraînement utilisées dans leur étude étaient trop faibles ( $\sim 70\%$  de  $VO_{2max}$ ) pour induire des différences significatives pendant les tests de performance ( $\sim 85\%$  de  $VO_{2max}$ ). De plus, il est probable que la durée de l'entraînement (6 semaines) ait été trop courte. Dans notre étude, nous avons inclus une séance d'intermittent par semaine pendant laquelle les sujets couraient pendant 8 séries de 2 minutes à des vitesses correspondant à  $\sim 85\%$  de  $VO_{2max}$ . Cependant, l'addition de cette séance spécifique n'a pas corrigé cet éventuel problème d'intensité. L'effet d'un entraînement à jeun plus long (une douzaine de se-

maines) avec des séances plus intenses (intermittent à haute-intensité) sur les performances en endurance, pourrait peut être répondre à ces interrogations.

S'entraîner à jeun ou à l'état nourri induit généralement, mais pas toujours (De Bock *et al.* 2008) une augmentation de l'oxydation lipidique pendant un test sous-maximal (Tarnopolsky *et al.* 2007; Vollaard *et al.* 2009). Dans notre étude, l'oxydation des substrats pendant 1 heure d'état-stable et une séance en continu ou en intermittent de 40 min n'a pas été modifiée. On peut supposer que nos sujets avaient une condition physique trop élevée ( $VO_{2max}$  comprise entre 48,5 and 61,5 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) pour que des modifications de l'oxydation des substrats soit observée. Van Proeyen *et al.* (2011b) ont toutefois observé une augmentation importante de l'oxydation des lipides (+ 89 %) pendant un test sous-maximal de 2 h chez des sujets avec une condition physique similaire à ceux de notre étude ( $VO_{2max} \sim 57$  mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Il est probable que le volume d'entraînement de nos sujets était trop faible pour obtenir de tels résultats (3 sessions par semaine de 40 min pendant 6 semaines contre 4 sessions par semaine de 75 min pendant 6 semaines pour respectivement notre étude et celle de Van Proeyen *et al.* (2011b)). La même équipe n'avait pourtant précédemment rapporté aucune modification avec le même entraînement et un échantillon presque identique ( $VO_{2max} \sim 53$  mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) (De Bock *et al.* 2007). Le fait que les sujets aient réalisé leur test sous-maximal de 2 h à l'état à jeun (alors qu'il est généralement réalisé à l'état nourri) fait penser que cette condition permet de détecter plus facilement cette différence. Nos résultats montraient cependant que l'entraînement n'avait pas eu d'effets sur le profil oxydatif que le test soit réalisé à jeun ou à l'état nourri.

Le  $lipox_{max}$  est un paramètre permettant d'évaluer la capacité maximale d'oxydation des lipides. Son interprétation est double : valeur maximale et intensité pour laquelle cette intensité maximale est atteinte. Une amélioration du  $lipox_{max}$  signifie que le niveau augmente et qu'il est atteint pour une intensité plus élevée. Nos sujets ne l'ont pas augmenté qu'il soit présenté en % de  $VO_{2max}$  ou en km.h<sup>-1</sup> (équivalent de l'intensité) mais l'augmentation du  $lipox_{max}$  en g.min<sup>-1</sup> approchait toutefois la significativité (0,66 vs 0,81 g.min<sup>-1</sup> en respectivement pré et post-entraînement, +23 %,  $p = 0.082$ ). Cette tendance n'a pas été retrouvée pendant les différents tests en sous-maximal. Cela peut toutefois être expliqué par les changements induits par l'entraînement de la charge relative. Étant donné que l'économie de course était nettement améliorée par l'entraînement, les intensités de l'exercice en % de  $VO_{2max}$  ont diminué et se sont éloignées du  $lipox_{max}$ . Ainsi, pendant l'heure d'état-stable, l'intensité était proche du  $lipox_{max}$  avant l'entraînement (62,2 vs 67,6 % pour respectivement l'heure de course et le  $lipox_{max}$ ). En post-entraînement, le  $lipox_{max}$  était iden-

## Travail expérimental

tique (67,8 %) mais l'intensité du test diminua (55,9 %), ce qui a pu limiter l'observation d'une plus grande capacité à oxyder des lipides. Ceci pose le problème de coupler mesure de la  $VO_{2max}$  et du  $lipox_{max}$  et devrait à l'avenir être évité.

### VIII.4.5. Conclusion

Nous avons observé qu'un entraînement de 6 semaines réalisé soit à jeun, soit à l'état nourri ne modifiait ni l'oxydation des substrats avant et après un repas consommé au décours de la séance ni la réponse du glucose à ce repas. Par ailleurs, s'entraîner à jeun ne semble améliorer ni la performance à un test d'endurance, ni la capacité maximale d'oxydation des lipides ou leur oxydation au cours d'un effort standardisé sans apport glucidique, comparé à un entraînement standard, à l'état nourri .

En revanche cette étude a montré que l'entraînement à jeun seul parvient à augmenter la consommation maximale d'O<sub>2</sub> chez des sujets déjà sportifs et, sous-réserve des limites concernant les méthodes de mesures utilisées, qu'il entraîne une réduction de la masse grasse abdominale de sujets dont l'adiposité est pourtant déjà modérée, et induit une augmentation du poids et de l'IMC que seule l'augmentation de la masse maigre peut expliquer. De plus, la FC et le rapport LF/HF de la VFC étaient diminués par l'entraînement dans le groupe à jeun uniquement.

## VIII.5. Effet de l'exercice sur la prise alimentaire et sa composition en macronutriments : rôle du niveau d'entraînement et de la masse grasse

**Keyne Charlot et Didier Chapelot**

### **Energy compensation after an aerobic exercise session according to fatness and fitness levels**

British Journal of Nutrition. 2012. Accepté sous réserves. La mise en page a été modifiée dans cette thèse pour faciliter la lecture.

## Energy compensation after an aerobic exercise session according to fatness and fitness levels

Keyne Charlot<sup>1</sup>, Didier Chapelot<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université Paris 13, UFR SMBH, Laboratoire des Réponses Cellulaires et Fonctionnelles à l'Hypoxie EA2363, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny, France.

Corresponding author: Didier Chapelot. Université Paris 13, Laboratoire des Réponses Cellulaires et Fonctionnelles à l'hypoxie, UFR SMBH, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny cedex, France. Phone: +33 1 48 38 77 36. Fax: +33 1 48 38 88 64. E-mail: [dchapelot@gmail.com](mailto:dchapelot@gmail.com)

Running head: Energy compensation to exercise

**Satiety: Exercise: Energy compensation: Body fatness: Fitness level: Fat intake**

### Abstract

There is general agreement that exercise-induced energy expenditure is not entirely compensated for at the next meal or over the following 24 h, but inter-individual variability is high. The role of fatness and fitness levels in this variability has never been assessed. Therefore, 18 non-obese male subjects aged 22.2 (SD 2.0) yrs, were selected and separated into a high-fatness and low-fitness group (Hfat/Lfit, n= 9), and a low-fatness and high-fitness (Lfat/Hfit, n= 9) group, according to three criteria: maximal oxygen uptake, weekly hours of physical activity, and fat mass index. At 1 h prior to lunch, they were submitted to 60 min of exercise on a cycle ergometer (70%  $V_{O_{2max}}$ ), or stayed at rest. Then, they self-reported food intake in diaries until the next breakfast. Intake at lunch was not different between conditions, but was higher after exercise than after rest over the 24 h ( $P=0.013$ ), leading to a significant but incomplete energy compensation in each group. Energy compensation at lunch and over the 24 h were strongly correlated ( $r=0.76$ ,  $P<0.001$ ). Both groups consumed more fat after exercise than after rest over the 24 h ( $P=0.005$ ), but the percentage of energy derived from fat increased only in the Hfat/Lfit group ( $+2.1$ (SE 0.8) %,  $P=0.026$ ). Thus, the energy cost of an aerobic exercise session was partially compensated over the next 24 h independently of the fatness and fitness status, but high-fat and low-fit individuals compensate more specifically on fats.

## Introduction

Exercise is now commonly recommended to overweight and obese individuals for losing weight(1), but also to the general population for preventing body weight gain (2). However, exercise efficiency is still debated (3) and strongly depends on its power to create a negative energy balance (EB), with energy expenditure (EE) induced by exercise not being compensated for by an increase in post-exercise energy intake (EI). A review based on a large panel of studies has concluded that spontaneous EI does not compensate for exercise-induced EE (4) leading to negative EB. However, the magnitude of weight loss is small in overweight or obese subjects when exercise is not associated with a diet program (5), suggesting that a certain level of energy compensation occurs. It was actually shown that individuals who experienced a lower than predicted weight loss are compensating for the increase in EE (6).

Although they have limited relevance to everyday life conditions and to long-term adaptations, laboratory studies assessing the response to an acute bout of exercise allow an accurate measurement of EI and EE. In these conditions, most studies conducted in lean subjects have not reported any post-exercise change in EI (7-15), and when compensation was observed, it was small and far from complete (16-20). However, there is large inter-individual variability in the EI response to exercise (21), leading some authors to classify subjects as compensators and non-compensators (9, 22). One important objective would be to determine physiological factors that modulate this level of compensation.

To this day, the influence of body fatness on this compensation level has never been directly assessed. Most studies have reported no differences in energy compensation between overweight and normal-weight subjects, either in young girls (23), women (24, 25) or men (26, 27). A decreased EI after strenuous compared to moderate exercise was reported in normal-weight subjects only (25), whereas more recently, an increased EI after a swimming session was observed only in overweight children (28).

Fitness level has rarely been considered in the energy compensation to exercise-induced EE. Recently, based on the weekly exercise duration of male subjects, it was reported that only lean active displayed an incomplete compensation whereas no compensation occurred in lean inactive ones (29). It was also shown that active young or senior subjects compensated more accurately for the energy of a preload than sedentary ones (30, 31), or after than before a 6-week exercise program (32).

Another important outcome is whether exercise induces changes in further macronutrient intake. Specific energy compensation in the form of dietary fat might enhance energy compensation due to its higher energy density. In normal-weight male or female individuals, studies assessing macronutrient intake after an exercise session have yielded varying results with subjects increasing the fat (17, 33), carbohydrate (17, 34, 35) or protein (19, 29, 36) proportions of their spontaneous diet.

Thus, we conducted a study to determine whether young non-obese male subjects with high body fatness and low fitness levels would show enhanced energy compensation and a different macronu-

## Travail expérimental

trient selection after a single aerobic exercise bout compared to that observed for subjects with low body fatness and high fitness levels.

## Material and Methods

### Study design

The study followed a within-subject design, with subjects separated into 2 groups according to their body fatness and fitness status, and completing in random order the two following test conditions: 60 min of exercise (EX), and 60 min of rest (RT). These conditions were completed on 2 consecutive weeks, and on the same day of the week. The procedure is described in Figure 1.



**Figure 1.** Schedule of the experimental procedure. B: breakfast; L: lunch; EI: energy intake.

### Subjects

Male subjects were recruited through board advertisements in the Paris 13 University area (Paris, France). Inclusion criteria were that the volunteers be male, healthy, and ranging in age between 18 and 25 years. Smokers, subjects who drank alcohol more than occasionally, who had food allergies, or who took medication were excluded from the study. Volunteers were also excluded if they reported any personal medical history and any familial history of sudden death during exercise. Any current obesity (BMI > 30), change in body weight >5 kg over the year prior to the study, or a dietary restraint score (R1) on the Three-Factor Eating Questionnaire (37) were also exclusion criteria. Last, they had to consume every day at least 3 meals including breakfast, lunch and dinner, with at least 10% represented by breakfast. They were separated into 2 groups according to their body fatness and fitness levels. Subjects were included in a low-fatness high-fitness group (Lfat/Hfit) if their fat mass index (FMI, body fat mass divided by height squared) (38) was lower than 4 kg/m<sup>2</sup>, their VO<sub>2</sub>max was higher than 45 ml/kg/min, and they practiced moderate to intense or moderate physical activity more than 5 hours every week. They were included in the high-fatness low-fitness group (Hfat/Lfit) if their FMI was higher than 5 kg/m<sup>2</sup>, their VO<sub>2</sub>max was lower than 45 ml/kg/min, and they practiced moderate to intense or moderate physical activity less than 3 h every week. Body fat mass was assessed by an 8-electrode bioelectrical impedance analyzer (Tanita BC 418MA, Tanita Co). This device has a very low (<1%) between-day coefficient of variation, and a very high correlation ( $r > 0.92$ ) with dual X-ray absorptiometry (39). Although it has been found to slightly underevaluate (~4%) the percentage of fat mass (40), it was considered to be accurate

enough to correctly distribute subjects in each group without possible misclassification. Subjects' characteristics are displayed in Table 1. This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures were approved by the French National Ethics Committee n°10. Written informed consent was obtained from all subjects who received a financial compensation for their participation.

**Table 1.** Subjects' characteristics (mean (SD))

	Lfat/Hfit (n=9)	Hfat/Lfit (n=9)
Age (years)	20.7 (2.1)	21.8 (2.0)
Height (cm)	178 (6)	179 (9)
Weight (kg)	74.6 (5.9)	84.7 (8.5)*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 (0.7)	26.5 (1.3)*
Fat mass (kg)	9.0 (2.2)	18.0 (3.1)*
Fat mass (%)	12.0 (2.8)	21.2 (2.6)*
Fat mass index (kg/m <sup>2</sup> )	2.8 (0.7)	5.6 (0.9)*
Fat-free mass (kg)	65.6 (5.6)	66.7 (6.7)
Exercise (h/week)	8.8 (4.5)	2.0 (1.8)*
V <sub>O<sub>2</sub>max</sub> (ml/kg/min)	51.6 (6.1)	37.0 (5.9)*
Power at VO <sub>2</sub> max (watts)	294 (37)	247 (62)

\*Significantly different from LFHF,  $P < 0.05$

### Preliminary testing

At least 3 days before the experimental trial, VO<sub>2</sub>max was determined by a progressive maximal workload conducted on a bicycle ergometer (Ergoselect 100P, Ergoline, Bitz, Germany). Gas exchange rates were measured by open-circuit spirometry using Vmax Encore (Viasys Healthcare, Palm Springs, CA, USA). Heart rate (HR) was monitored by a 12-electrode Cardiosoft electrocardiogram (Viasys Healthcare). The VO<sub>2</sub>max was considered to have been reached when the two following criteria were met: 1) less than 2 ml/kg/min VO<sub>2</sub> increase despite workload increase; and, 2) respiratory exchange ratio (RER) >1.15.

### Foods

Subjects were asked to maintain consistent eating and activity habits over the 2 days preceding each session. The day prior to a session, they ate dinner at home at approximately the same time. The dinner consisted of lasagna (6.1 kJ/g with 39, 45, and 16% from CHO, fat and protein, respectively). They were allowed to add some bread, a dessert and beverages to this main course but were instructed to maintain similar contents of their dinner meals prior to each session. Food consumption was then forbidden until the next morning.

Subjects were asked to come to the Laboratory at 8:00 am in a fasting state. They were then served a breakfast with an energy content calculated on the basis of their regular intake at this meal. This procedure is classically used by us (41-43) and others (32, 44), and is intended to avoid any potential disturbing effect of a mandatory fixed meal on future eating behavior due to an unusual quantity consumed compared to subject habits. However, to limit inter-individual variability, the same foods were provided to all subjects (bread, butter, marmalade, cottage cheese with sugar and orange

## Travail expérimental

juice) and macronutrient proportions were matched (70, 20, and 10% from CHO, fat, and protein, respectively).

As in our previous studies(43, 45), lunch consisted mainly of one large dish exceeding the expected intake at a meal to encourage real ad libitum intake. This procedure has been found to be reliable to evaluate energy compensation after an exercise session(20). Although it precludes observing any difference in macronutrient intake, it is preferred to the buffet-type meal that we found to often result in over-consumption and selection of different items at each session for the purpose of variety. This dish was composed of minced meat mixed with mashed potatoes (“hachis parmentier”) (5.1 kJ/g with 38, 38 and 24% from CHO, fat and protein, respectively). However, to mimic a real French meal, bread (10.6 kJ/g with 86, 3 and 11% from CHO, fat and protein, respectively) and stewed apples (4.2 kJ/g with 96, 3 and 1% from CHO, fat and protein, respectively) completed it. Given the macronutrient composition of these 2 food items, this allowed subjects to specifically modify their CHO intake only. Prior to inclusion, subjects attested that they liked and ate on a regular basis the items provided at lunch. All foods were freshly prepared on the morning of each session day, chilled in a refrigerator, and then reheated in an oven when required.

From the end of lunch to the end of breakfast the day after, subjects were instructed to consume foods available at home (restaurants or meals outside home were forbidden). To improve homogeneity across subjects, the main course of the dinner was supplied: couscous (6.2 kJ/g<sup>-1</sup> with 31, 44 and 25% from CHO, fat and protein, respectively), but the other courses were not. Snacks were allowed.

### Exercise

Similar to other studies assessing energy compensation of exercise-induced EE (7, 10, 11, 44, 46, 47), even when subjects with different BMI were compared(23, 24, 26), exercise intensity was fixed across subjects on the basis of the percentages of individual  $VO_{2max}$ . After a 5 min warm-up period at 75 W, the workload was progressively increased over a 10 min period until the subject reached 70% of his  $VO_{2max}$ ; this intensity was then maintained over 45 min. Continuous gas exchange permitted measurement of EE and constant adjustment of the workload so that exercise was maintained at the desired intensity.

This exercise intensity was chosen because it is considerable enough to induce potent effects on eating behavior(47) and to be well tolerated even by moderately active young men. To reduce the role of dehydration and thirst in further intake, subjects were required to drink an amount of water matching the exercise-induced weight loss (between 200 and 400 ml). At resting conditions, a 500 ml water load ingested 30 min prior to meal has been reported not to modify EI in young subjects(48). Thus, similarly to other studies(20), compensating for fluid loss was preferred.

### Energy expenditure and substrate oxidation

During the 60 min rest, EE was calculated by the energy equivalent of O<sub>2</sub> derived from the Weir equation (49), and substrate oxidation was calculated using the Péronnet & Massicotte equations (50), with the assumption that protein oxidation is negligible. During exercise, the Jeukendrup & Wallis equations (51) for moderate- to high-intensity exercise (50-75%  $VO_{2max}$ ) were used to as-

ness substrate oxidation and EE. These stoichiometric equations are more appropriate for exercise because it takes into account the fact that at this intensity, only 20% of glucose oxidized derives from plasma, whereas 80% comes from glycogen.

### Food and macronutrient intakes

Food intake at lunch was measured in the laboratory. Before and after consumption, foods were accurately weighed (Mettler PM 3000, accuracy: 0.1 g) to determine actual intake. Then, subjects had to return home and to accurately report until next breakfast included the amount of food consumed as measured by a portable weighing balance (Tefal Oasis, accuracy: 1 g), and a complete description of the food eaten (name and brand of the product). They were provided diaries specifically conceived for this experiment. A professional dietician then determined energy content and macronutrient composition of each eaten item.

### Motivation to eat

Motivation to eat was assessed on classic 100 mm visual analog scales (VAS) preceded by the following questions: "Do you feel hungry?" (hunger scale); "Do you want to eat something?" (desire to eat scale); and, "How full do you feel?" (gastric fullness scale). These scales were anchored with "not at all" and "extremely" at the left and right ends, respectively. The distance from the extreme left to the subject's vertical dash represented the rating score, expressed in mm.

### Data analysis

Energy intake was analyzed in absolute (EI) and in relative (REI) values. REI corresponded to EI corrected for the energy cost of exercise above the resting level, i.e., EI on the RT day, and EI minus exercise-induced EE on the EX day. Energy compensation (EC) was calculated as the percentage of energy adjustment:  $EC = [(EI_{EX} - EI_{RT}) / (EE_{EX} - EE_{RT})] \times 100$ . A score of 100% would reflect perfect compensation and a lower or higher score would reflect a tendency to under- or over-compensate, respectively. The difference in EE between EX and RT conditions was considered the energy challenge. The macronutrient composition of food intake was calculated as absolute values and as percentages of EI. All of these variables were calculated 1) at lunch; 2) after lunch, i.e., until the next breakfast; and, 3) accumulated over the 24 h.

Data were analyzed using SYSTAT Software (version 10.1, SPSS, Chicago, IL). A single mixed-model repeated-measures  $2 \times 2$  ANOVA was used with condition (EX or RT) as the within-subject factor, and group (Lfat/Hfit, Hfat/Lfit), as the between-subject factor. Subjects served as their own controls. When an effect of condition or an interaction between condition and group was significant, post hoc comparisons of means were carried between conditions in each group using paired Student's *t* tests in order to verify whether this difference was significant for each group. Last, Pearson correlations between energy compensation at lunch and over the 24 h were conducted to determine whether individual differences in EI at lunch were correlated with the daily compensation. All results are expressed as mean (SE) except for the descriptive characteristics of the subjects (mean (SD)). Statistical significance was fixed at the 5% level for all analyses.

## Results

### Energy expenditure and substrate oxidation during the rest or exercise period

As expected, there were significant effects of condition for EE ( $P < 0.001$ ), CHO oxidation ( $P < 0.001$ ), fat oxidation ( $P = 0.001$ ), and RER ( $P < 0.001$ ) during the intervention period, all these variables being higher in EX (during exercise) than in RT (during rest) (Table 2). Moreover, there was an interaction between condition and group for EE ( $P = 0.046$ ). Comparisons showed that exercise induced a greater EE in Lfat/Hfit than in Hfat/Lfit subjects ( $P = 0.035$ ).

**Table 2.** Respiratory and metabolic parameters (mean (SE)) during rest (RT) or exercise (EX)

	Lfat/Hfit		Hfat/Lfit	
	RT	EX	RT	EX
% $\text{VO}_{2\text{max}}$		65.8 (1.5)		67.4 (1.4)
Power (watts)		206 (9)		173 (14)
RER	0.84 (0.01)	0.94 (0.01)*	0.85 (0.02)	0.95 (0.01)*
EE (kJ)	417 (17)	2892 (126)*	376 (18)	2462 (137)*†
CHO (g)	14 (2)	139 (4)*	19 (7)	129 (8)*
Fat (g)	5.0 (0.6)	13.7 (2.4)*	4.7 (0.7)	8.6 (1.8)*

RER: respiratory exchange ratio; EE: energy expenditure; CHO: carbohydrate oxidation.  
\*Significantly different from RT, †Significantly different from Lfat/Hfit, both,  $P < 0.05$

### Motivation to eat

ANOVA revealed no effect of condition or group and no interaction with groups for motivation to eat. Thus, exercise did not alter hunger, desire to eat, or gastric fullness according to groups. Therefore, profiles are represented in Fig. 2 for both groups pooled.

### Energy and macronutrient intake

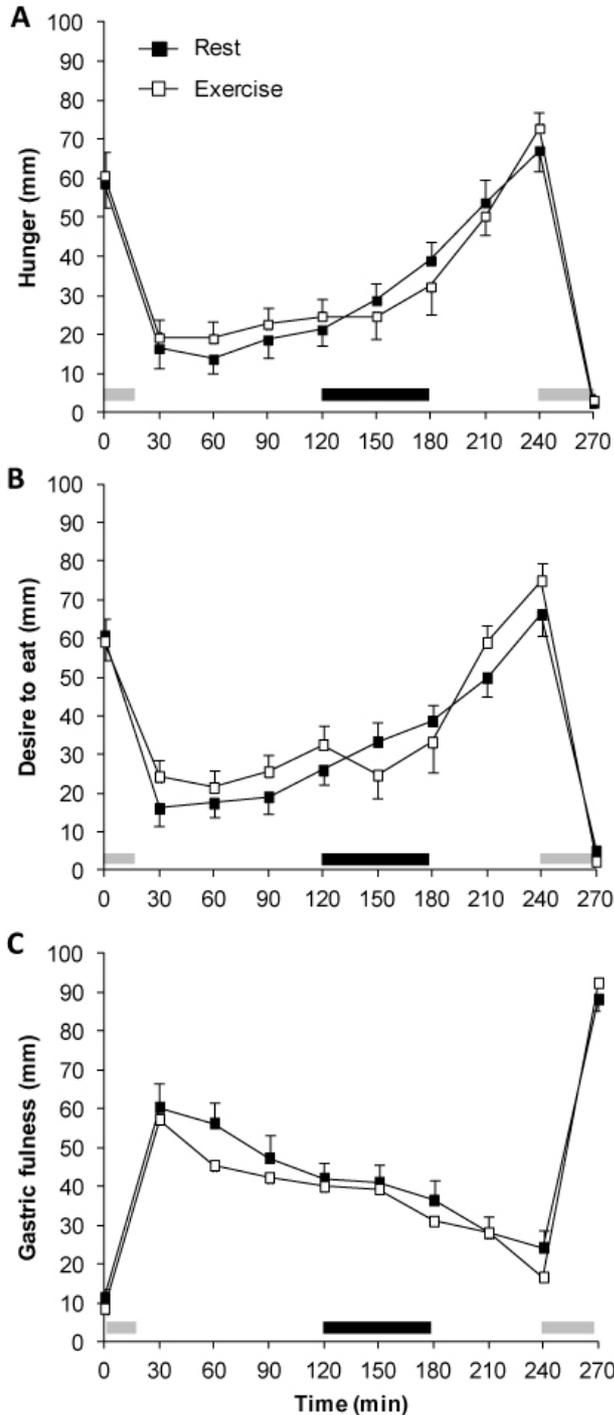
There was no effect of condition or group for EI at lunch, but there was an effect of condition for EI from lunch to breakfast ( $P = 0.025$ ) and for 24-h EI ( $P = 0.013$ ). Energy intake was actually higher in EX than in RT in each group (Fig. 3). There was an effect of condition for REI at lunch ( $P < 0.001$ ), from lunch to breakfast ( $P < 0.001$ ), and over the 24 h ( $P = 0.002$ ). Relative energy intake was actually lower in EX than in RT in each group (Fig. 3).

There was no effect of condition or group for CHO, fat, and protein intakes at lunch. An effect of condition almost reached significance for fat from lunch to breakfast ( $P = 0.055$ ), and was significant over the 24 h for fat ( $P = 0.005$ ) and protein ( $P = 0.027$ ). Comparisons showed that fat intake was higher in EX than RT from lunch to breakfast, and over 24 h in each group (Fig. 4). Protein intake was also higher in EX than RT over 24 h in each group. However, this resulted in a higher percentage of fat ( $P = 0.026$ ) and a lower percentage of CHO ( $P = 0.033$ ) in EX than in RT over the 24 h in the Hfat/Lfit group only (Table 3).

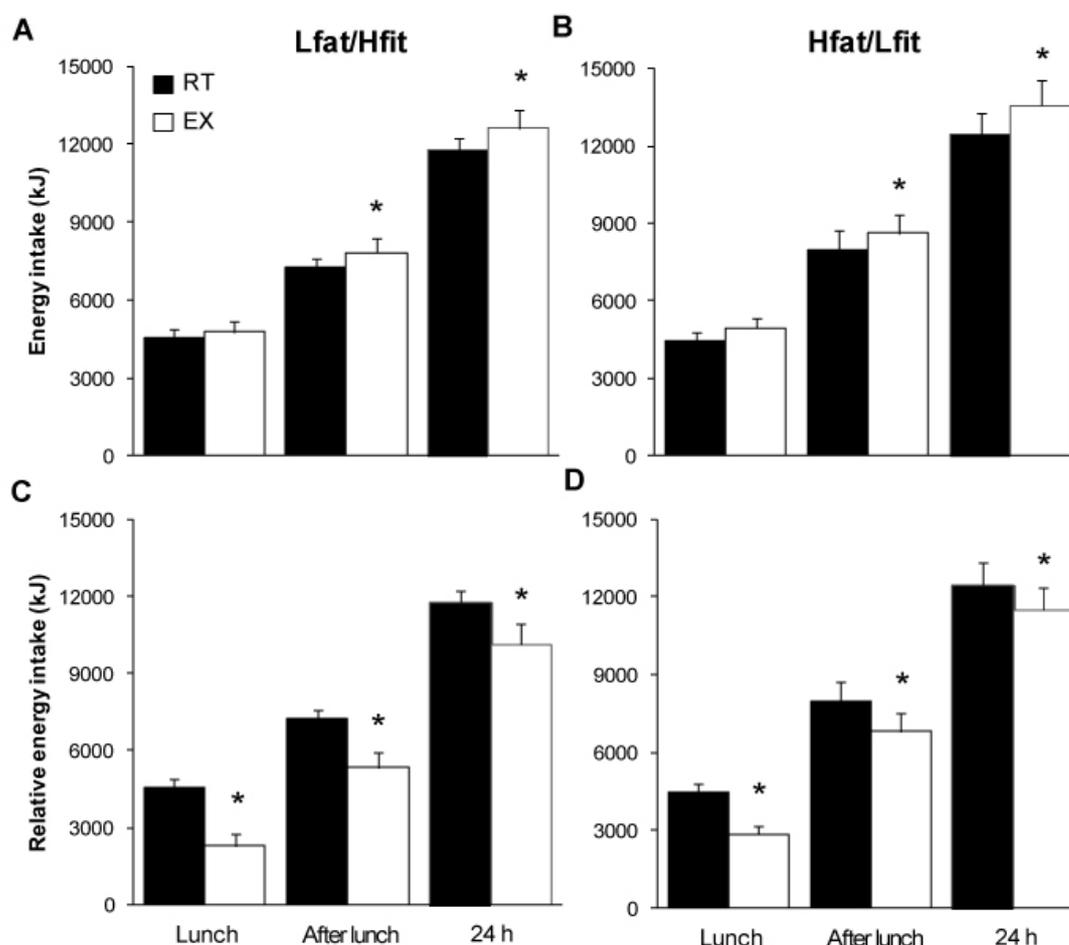
Individual data for differences in EI between the RT and EX sessions compared to energy challenge showed that there was a wide variety of energy compensations across subjects (Fig. 5). Con-

sidering that a REI reaching at least 75% of exercise-induced EE was close to complete compensation, 8 subjects could be classified as compensators (4 in each group). The mean level of compensation was not different between groups (49.8 (SE 16.5)% for Hfat/Lfit, and 37.8 (SE 24.6)% for Lfat/Hfit).

Correlations showed that compensation at lunch and compensation after lunch were each positively associated with compensation over the 24 h ( $r=0.76$ ,  $P<0.001$  and  $r=0.73$ ,  $P<0.001$ , respectively).



**Figure 2.** Mean (SE) hunger (A), desire to eat (B), and gastric fullness (C) scores during the laboratory session in the rest (RT) and exercise (EX) conditions. Both groups are pooled since ANOVA did not reveal any effect of condition or group. Gray bars represent meals (breakfast and lunch, respectively) and the black bar the intervention (i.e., 60 min of exercise or rest).

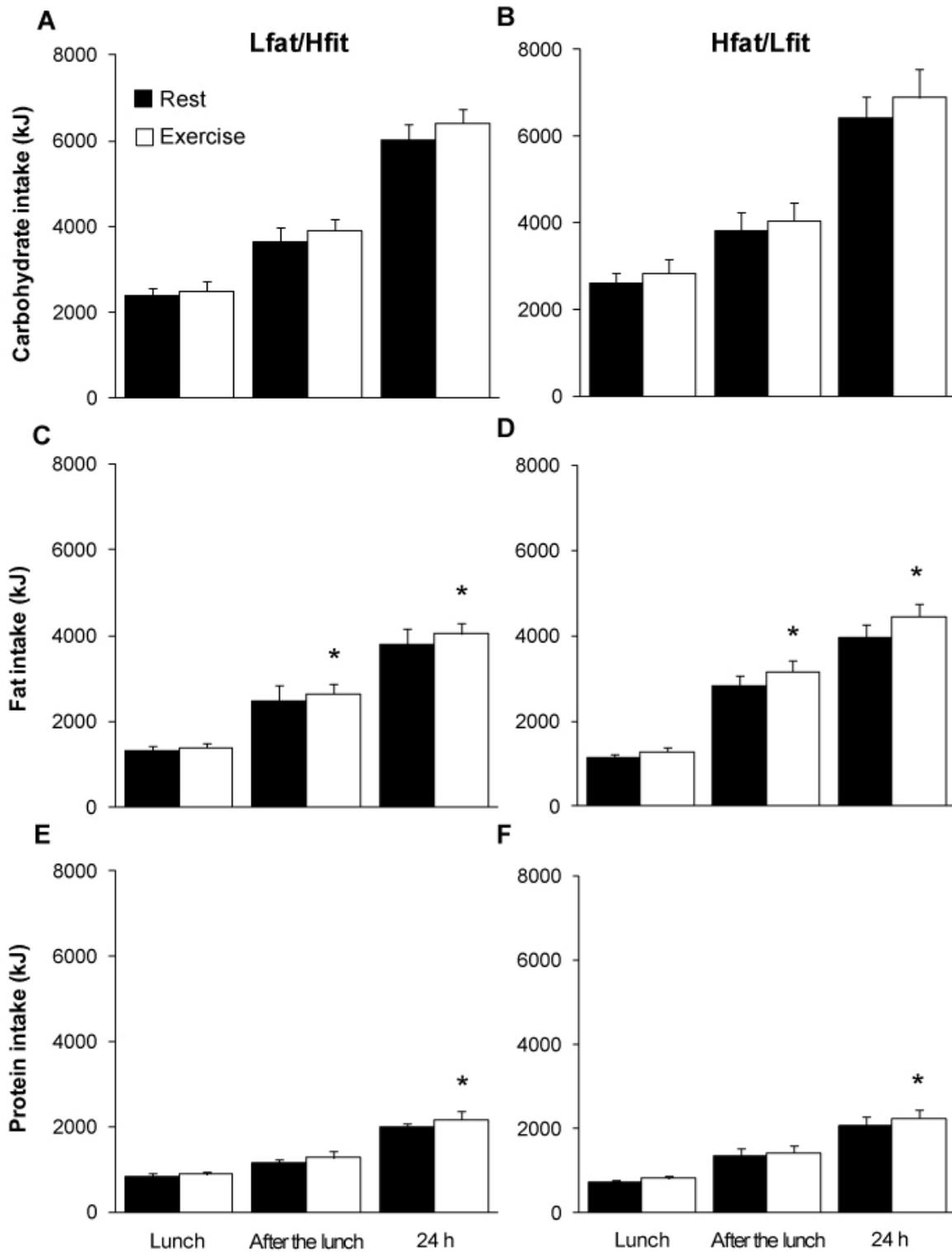


**Figure 3.** Mean (SE) energy intake (EI, A and B) and relative energy intake (REI, C and D) after rest (RT) and exercise (EX) in Lfat/Hfit (A and C) and Hfat/Lfit (B and D) groups at lunch, after lunch and over 24 h. REI and EI were similar during the rest session but REI during the exercise session corresponded to EI corrected for the energy cost of exercise above the resting level. \*Significantly different from RT,  $P < 0.05$ .

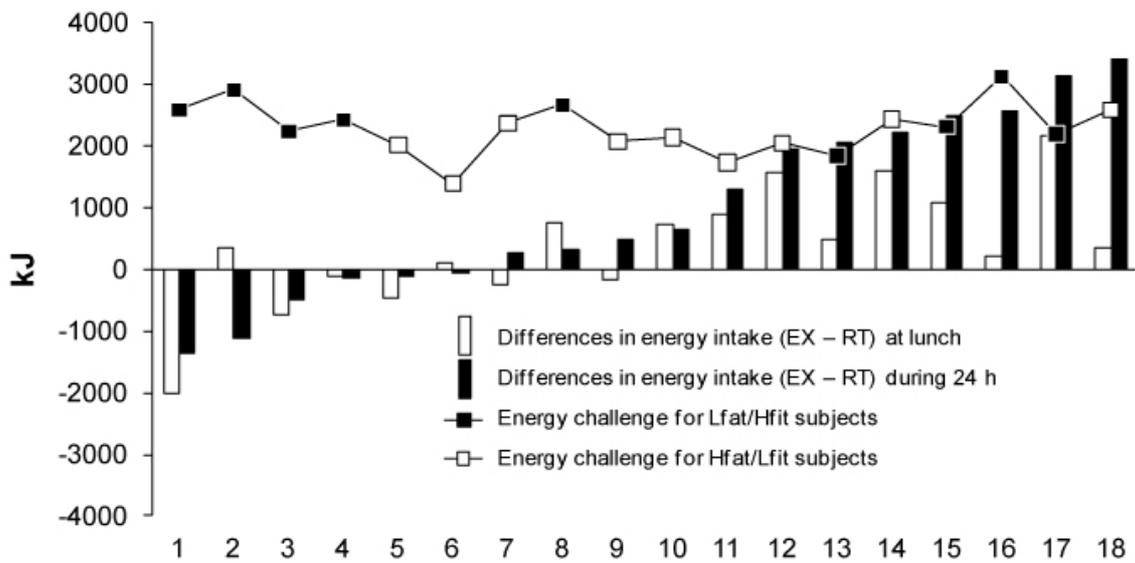
**Table 3.** Macronutrient composition of energy intake (mean (SE))

	Lfat/Hfit		Hfat/Lfit	
	RT	EX	RT	EX
<b>At lunch</b>				
CHO (%)	52.4 (1.7)	52.0 (1.1)	57.5 (2.3)	55.7 (1.7)
Fat (%)	29.1 (1.1)	29.3 (0.7)	25.9 (1.3)	27.5 (0.9)
Protein (%)	18.5 (0.6)	18.7 (0.4)	16.6 (1.1)	16.8 (1.1)
<b>After lunch</b>				
CHO (%)	50.5 (1.8)	50.1 (1.6)	47.4 (2.1)	46.5 (2.8)
Fat (%)	33.9 (1.6)	33.5 (1.1)	35.8 (1.3)	37.1 (2.2)
Protein (%)	15.6 (0.9)	16.4 (1.0)	16.8 (1.5)	16.4 (1.1)
<b>Over the 24 h</b>				
CHO (%)	51.1 (1.3)	50.8 (1.0)	51.3 (2.1)	48.4 (1.6)*
Fat (%)	32.1 (1.2)	31.9 (0.8)	31.9 (1.2)	34.1 (1.5)*
Protein (%)	16.8 (0.4)	17.3 (0.5)	16.8 (1.2)	17.5 (0.5)

\*Significantly different from RT,  $P < 0.05$



**Figure 4.** Mean (SE) carbohydrate (CHO), fat and protein intakes (in kJ) after rest (RT) and exercise (EX) in Lfat/Hfit (A, C and E, respectively) and Hfat/Lfit (B, D and F, respectively) at lunch, after lunch and over 24 h. \*Significantly different from RT,  $P < 0.05$ .



**Figure 5.** Individual differences in energy intake between rest (RT) and exercise (EX) conditions at lunch (white bars) and over 24 h (black bars) compared to energy challenge (black squares for Lfat/Hfit, white squares for Hfat/Lfit). Energy challenge was calculated as energy expenditure during EX minus energy expenditure during RT. If the black or white bar reaches the square, it means that the exercise-induced energy challenge is totally compensated for.

## Discussion

The present study was based on the hypothesis that overweight but non-obese individuals with high-fatness and low-fitness levels would show increased energy compensation after an exercise session compared to normal-weight individuals with a low-fatness and a high-fitness level. This is of interest since many individuals willing to lose weight through physical activity might be classified as unfit and high-fat, but not obese. Therefore, it is necessary to know whether such a population might struggle with this kind of weight loss program due to an increase in energy intake after an exercise session.

Our results did not support this hypothesis since mean energy compensation level was similar in both groups. Only the composition of the energy compensated slightly differed between groups, the percentage of energy derived from fat being higher over the 24 h following exercise than rest, in the high-fat and low-fit group only. These findings suggest that in young healthy male individuals, energy compensation to an exercise session does not change according to the fatness and fitness status, but may lead high-fat and low-fit individuals to modify the macronutrient composition of their diet toward a higher proportion of dietary fat.

In the present study, exercise did not alter further motivation to eat. After a similar physical workload, aerobic exercise has been reported to reduce hunger ratings in some (8, 20, 35, 47, 52-55), but not all studies (9, 17, 44, 56-61). In overweight or obese women, no difference after rest and exercise were found in hunger scores(22). Thus, this exercise-induced reduction in hunger seems at best short-lived and inconsistent. Therefore, subjects usually initiate their post-exercise meal in a

similar state of motivation to eat. However, this indicates that the energy deficit due to the exercise is not followed by a greater motivation toward EI as a homeostasis model would suggest(62).

Before discussing EI results, it is important to note that on average, the energy cost of the exercise session was significantly lower in the Hfat/Lfit than the Lfit/Hfat subjects. This is typical in studies involving two groups with different anthropometrical characteristics and fitness levels. For this reason, although results of EI will be discussed, REI is the main discriminant variable, with energy expended being taken into account. Energy intake at the post-intervention meal was not different between conditions, and therefore no compensation of the energy cost of exercise was found. Therefore REI was similarly reduced in each group. We chose to serve a meal consisting in a main dish rather than a buffet-type meal since our previous studies (42, 63) have shown that some biological determinants of eating behavior were strongly associated with intake for these kinds of meals, a relationship never reported for buffet-type meals to this day. Moreover, the reproducibility of this main dish procedure was recently verified(20). This absence of energy compensation at the meal following the exercise session is in agreement with most previous results observed in children (13, 23) or in adults (7, 9-12, 14, 35, 47, 55, 56, 61), although some reported a significant energy compensation in physically active subjects (18-20, 29) or in moderately active women (17). In overweight and obese subjects, results are highly variant, with EI being reported to be reduced (27), similar (22) or increased (24) after an exercise session, compared to the rest condition. However, in most of these studies, including ours, EB based on the energy cost of exercise compared to the rest session, was negative at the end of the meal that followed exercise. As there was no effect of groups, it seems that this absence of energy compensation is not dependent on the individual fatness and fitness level, at least in the ranges selected in the present study. However, since there was a strong correlation between energy compensation at lunch and over the 24 h, this suggests that on an individual basis, subjects who compensated more at the post-exercise meal will show the higher energy compensation within 24-h. This could be a useful predictive factor but would need to be validated in various populations.

Significant energy compensation occurred during the period between lunch and breakfast. There was a significant correlation between compensation during this time period and over the 24 h, suggesting that energy compensation is cumulative over the circadian period. In the present study, self-reported food diaries were used to assess intake during this period. In previous studies, such diaries have been often used (12, 47, 58, 64, 65). Food diaries are considered to be weakened by under-reporting (66). Under-reporting is higher in women, subjects with a low socio-economic status, restrained eaters, and obese subjects (67). In the study herein, subjects were males of similar middle-class socio-economic statuses, they were unrestrained, and the BMI of the Hfat/Lfit group was under the obesity threshold. Moreover, although less accurate than laboratory recording, food diaries are more relevant to typical environment conditions, with improved accuracy when individuals are highly motivated and closely managed as was the case in the present study.

Results showed a significant but incomplete compensation of the exercise-induced EE over the 24 h, leading to a highly significant lower REI the day subjects exercised. In a study using similar exercise characteristics but conducted in lean women (17), EI was higher at the post-exercise than at the post-rest lunch, but was not different anymore between conditions over the 24 h. Although

## Travail expérimental

apparently in contrast with our results, this more likely shows that a partial compensation may occur over the next 24 h with various kinetics specific to the individual. However, compensation levels in our study were less than 50% of the energy cost of exercise, and did not preclude REI to be significantly lower the day exercise was performed. Interestingly, after 2 days, King et al. (47) did not observe any significant compensation of the EE induced by an exercise session performed on day 1.

Recently, in a study conducted with normal-weight women (9), a dissociation between compensators and non-compensators was proposed. Although mean EI was not different at the meal following exercise or rest, the authors examined the individual data and observed that some participants compensated and even over-compensated for the energy cost of exercise, i.e., energy challenge, whereas other participants did not change their intake or even under-compensated. We analyzed our data from lunch and over the 24 h period in the same way, and we found a similar distribution, although there was more of a continuity in the compensation magnitudes than a clear distinction between compensators and non-compensators. A similar continuous distribution was recently described in overweight and obese subjects (22). Therefore, we believe that it was not possible to separate our subjects into two groups according to their compensation level, and that such a dichotomous distinction deserves more demonstration. Finlayson et al. (9) also reported that compensators tended to have a higher body fat mass than non-compensators, but the difference was not significant. Our results do not argue for a role of this variable in compensation, but fitness level may have altered the response.

Although macronutrient choice was limited to carbohydrate at lunch, both groups increased their fat and protein intake over the 24 h period, supporting a role for these macronutrients in the compensation process. Dietary fats were more specifically increased between lunch and breakfast. Such a fat specific compensation has been previously reported on the day following 30 min of exercise at 60%  $VO_{2max}$  but not following 60 min at 30%  $VO_{2max}$  (33). Pomerleau et al. (17) also found that the increased EI at a buffet-type lunch was associated with increased fat intake. On a longer term (5 weeks), this relative specificity of increase in fat intake was also reported in women (68). Thus, given the varied procedures and the similarity in the results, it seems that any EI increase following an exercise session may lead to a significant increase in fat intake. In the present study, this dietary fat increase induced an increased higher proportion of fat in the diet in the Hfat/Lfit group only. This suggests that low-fit individuals with a rather high body fatness level, may be more vulnerable to this effect. This is important because a neutral (8, 15, 44) or a positive EB (69) has been observed when high-fat foods are consumed after exercise. Moreover, it was recently shown that subjects overestimate exercise-induced EE and tended to consume 2 to 3 folds greater EI than necessary when asked to compensate this EE (70). Thus, in free-living conditions, a subset of the population may be at risk to compensate for the energy cost of the exercise they practiced by targeting high-fat foods at their next meals, due to the enhanced attractiveness of this macronutrient or its sensory characteristics.

Interestingly, all of the short-term observations are also supported in the longer-term. Thus, after 5 (71), 7 (64, 65) or 14 days (72) of daily exercise in lean men or women, only a very small compensation of the energy cost of exercise has been reported. After a 12-week training program with

moderate exercise and ad libitum food intake, obese men and women lost body mass (6, 73, 74), implying that they did not totally compensate for the energy cost of this exercise program. Thus, it seems that the absence of energy compensation observed after a single bout of exercise is not followed by a delayed compensation, and that the negative EB is maintained over several weeks of regular exercise, leading to a modest, but significant weight loss. When the authors separated those who failed to reach the expected weight loss (non-responders) and those who succeeded (responders), they found that non-responders increased their EI, in particular from fat at the expense of fruits and vegetables(74), and showed a preference for sweet, high-fat foods (73). Thus, dietary fat influences effects of exercise on EB in the long-term.

In conclusion, the energy cost of an aerobic exercise session is significantly but partially compensated for over a further 24 h either in young non-obese male individuals with a high body fatness and a low fitness level, than subjects with a low body fatness and a high fitness level. Even when macronutrient modulation at the next meal is limited to CHO, energy compensation over the 24 h is mainly on fat and protein. This specificity for fat in energy compensation seems more potent in high-fat low-fit individuals, making them potentially more vulnerable to this effect.

### Acknowledgements

The authors would like to thank the subjects for their participation to this study. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors. KC designed the study, managed the subjects, collected and analyzed the data, and wrote the first draft of the manuscript. DC designed and supervised the study, helped to collect the data, and wrote the last version of the manuscript.

### References

1. Okay DM, Jackson PV, Marcinkiewicz M et al. (2009) Exercise and obesity. *Prim Care* 36, 379-93.
2. Saris WH, Blair SN, van Baak MA et al. (2003) How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 4, 101-14.
3. Cook CM, Schoeller DA. (2011) Physical activity and weight control: conflicting findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14, 419-24.
4. Elder SJ, Roberts SB. (2007) The effects of exercise on food intake and body fatness: a summary of published studies. *Nutr Rev* 65, 1-19.
5. Kerksick C, Thomas A, Campbell B et al. (2009) Effects of a popular exercise and weight loss program on weight loss, body composition, energy expenditure and health in obese women. *Nutr Metab (Lond)* 6, 23.
6. King NA, Hopkins M, Caudwell P et al. (2008) Individual variability following 12 weeks of supervised exercise: identification and characterization of compensation for exercise-induced weight loss. *Int J Obes (Lond)* 32, 177-84.
7. King JA, Miyashita M, Wasse LK et al. (2010) Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin. *Appetite* 54, 492-8.
8. King NA, Blundell JE. (1995) High-fat foods overcome the energy expenditure induced by high-intensity cycling or running. *Eur J Clin Nutr* 49, 114-23.
9. Finlayson G, Bryant E, Blundell JE et al. (2009) Acute compensatory eating following exercise is associated with implicit hedonic wanting for food. *Physiol Behav* 97, 62-7.
10. King JA, Wasse LK, Broom DR et al. (2010) Influence of brisk walking on appetite, energy intake, and plasma acylated ghrelin. *Med Sci Sports Exerc* 42, 485-92.

11. King JA, Wasse LK, Stensel DJ. (2011) The acute effects of swimming on appetite, food intake, and plasma acylated ghrelin. *J Obes* 2952805 <http://www.hindawi.com/journals/jobes/2011/351628>
12. Maraki M, Tsofliou F, Pitsiladis YP et al. (2005) Acute effects of a single exercise class on appetite, energy intake and mood. Is there a time of day effect? *Appetite* 45, 272-8.
13. Moore MS, Dodd CJ, Welsman JR et al. (2004) Short-term appetite and energy intake following imposed exercise in 9- to 10-year-old girls. *Appetite* 43, 127-34.
14. O'Donoghue KJ, Fournier PA, Guelfi KJ. (2010) Lack of effect of exercise time of day on acute energy intake in healthy men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 20, 350-6.
15. King NA, Snell L, Smith RD et al. (1996) Effects of short-term exercise on appetite responses in unrestrained females. *Eur J Clin Nutr* 50, 663-7.
16. Martins C, Morgan LM, Bloom SR et al. (2007) Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol* 193, 251-8.
17. Pomerleau M, Imbeault P, Parker T et al. (2004) Effects of exercise intensity on food intake and appetite in women. *Am J Clin Nutr* 80, 1230-6.
18. Verger P, Lanteaume MT, Louis-Sylvestre J. (1992) Human intake and choice of foods at intervals after exercise. *Appetite* 18, 93-9.
19. Verger P, Lanteaume MT, Louis-Sylvestre J. (1994) Free food choice after acute exercise in men. *Appetite* 22, 159-64.
20. Laan DJ, Leidy HJ, Lim E et al. (2011) Effects and reproducibility of aerobic and resistance exercise on appetite and energy intake in young, physically active adults. *Appl Physiol Nutr Metab* 35, 842-7.
21. Blundell JE, Stubbs RJ, Hughes DA et al. (2003) Cross talk between physical activity and appetite control: does physical activity stimulate appetite? *Proc Nutr Soc* 62, 651-61.
22. Unick JL, Otto AD, Goodpaster BH et al. (2010) Acute effect of walking on energy intake in overweight/obese women. *Appetite* 55, 413-9.
23. Dodd CJ, Welsman JR, Armstrong N. (2008) Energy intake and appetite following exercise in lean and overweight girls. *Appetite* 51, 482-8.
24. George VA, Morganstein A. (2003) Effect of moderate intensity exercise on acute energy intake in normal and overweight females. *Appetite* 40, 43-6.
25. Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Segal K et al. (1990) Acute effects of exercise on food intake in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr* 52, 240-5.
26. Harris CL, George VA. (2008) The impact of dietary restraint and moderate-intensity exercise on post-exercise energy intake in sedentary males. *Eat Behav* 9, 415-22.
27. Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y et al. (2009) Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males. *J Endocrinol* 201, 151-9.
28. Nemet D, Arieli R, Meckel Y et al. (2010) Immediate post-exercise energy intake and macronutrient preferences in normal weight and overweight pre-pubertal children. *Int J Pediatr Obes* 5, 221-9.
29. Jokisch E, Coletta A, Raynor HA. (2012) Acute energy compensation and macronutrient intake following exercise in active and inactive males who are normal weight. *Appetite* 58, 722-9.
30. Van Walleghe EL, Orr JS, Gentile CL et al. (2007) Habitual physical activity differentially affects acute and short-term energy intake regulation in young and older adults. *Int J Obes (Lond)* 31, 1277-85.
31. Long SJ, Hart K, Morgan LM. (2002) The ability of habitual exercise to influence appetite and food intake in response to high- and low-energy preloads in man. *Br J Nutr* 87, 517-23.
32. Martins C, Truby H, Morgan LM. (2007) Short-term appetite control in response to a 6-week exercise programme in sedentary volunteers. *Br J Nutr* 98, 834-42.
33. Klausen B, Toubro S, Ranneries C et al. (1999) Increased intensity of a single exercise bout stimulates subsequent fat intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23, 1282-7.
34. Dionne I, Johnson M, White MD et al. (1997) Acute effect of exercise and low-fat diet on energy balance in heavy men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21, 413-6.
35. Westerterp-Plantenga MS, Verwegen CR, Ijedema MJ et al. (1997) Acute effects of exercise or sauna on appetite in obese and nonobese men. *Physiol Behav* 62, 1345-54.
36. Farah NM, Malkova D, Gill JM. (2010) Effects of exercise on postprandial responses to ad libitum feeding in overweight men. *Med Sci Sports Exerc* 42, 2015-22.
37. Stunkard AJ, Messick S. (1985) The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res* 29, 71-83.

38. VanItallie TB, Yang MU, Heymsfield SB et al. (1990) Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 52, 953-9.
39. Pietrobelli A, Rubiano F, St-Onge MP et al. (2004) New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis. *Eur J Clin Nutr* 58, 1479-84.
40. Volgyi E, Tylavsky FA, Lyytikainen A et al. (2008) Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. *Obesity (Silver Spring)* 16, 700-5.
41. Chapelot D, Marmonier C, Aubert R et al. (2006) Consequence of omitting or adding a meal in man on body composition, food intake, and metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 14, 215-27.
42. Chapelot D, Marmonier C, Aubert R et al. (2004) A role for glucose and insulin preprandial profiles to differentiate meals and snacks. *Physiol Behav* 80, 721-31.
43. Chapelot D, Payen F. (2009) Comparison of the effects of a liquid yogurt and chocolate bars on satiety: a multidimensional approach. *Br J Nutr* 103, 760-7.
44. Lluch A, King NA, Blundell JE. (2000) No energy compensation at the meal following exercise in dietary restrained and unrestrained women. *Br J Nutr* 84, 219-25.
45. Gatta B, Zuberbuehler C, Arnold M et al. (2009) Acute effects of pharmacological modifications of fatty acid metabolism on human satiety. *Br J Nutr* 101, 1867-77.
46. King JA, Wasse LK, Ewens J et al. (2011) Differential acylated ghrelin, peptide YY3-36, appetite, and food intake responses to equivalent energy deficits created by exercise and food restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 1114-21.
47. King NA, Burley VJ, Blundell JE. (1994) Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr* 48, 715-24.
48. Van Walleghe EL, Orr JS, Gentile CL et al. (2007) Pre-meal water consumption reduces meal energy intake in older but not younger subjects. *Obesity (Silver Spring)* 15, 93-9.
49. Weir JB. (1949) New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 109, 1-9.
50. Peronnet F, Massicotte D. (1991) Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci* 16, 23-9.
51. Jeukendrup AE, Wallis GA. (2005) Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med* 26 Suppl 1, S28-37.
52. Thompson DA, Wolfe LA, Eikelboom R. (1988) Acute effects of exercise intensity on appetite in young men. *Med Sci Sports Exerc* 20, 222-7.
53. Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y et al. (2009) Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high intensity exercise. *J Endocrinol* 203, 357-64.
54. Broom DR, Batterham RL, King JA et al. (2009) Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296, R29-35.
55. Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC et al. (2007) Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol* 102, 2165-71.
56. Hubert P, King NA, Blundell JE. (1998) Uncoupling the effects of energy expenditure and energy intake: appetite response to short-term energy deficit induced by meal omission and physical activity. *Appetite* 31, 9-19.
57. King NA, Appleton K, Rogers PJ et al. (1999) Effects of sweetness and energy in drinks on food intake following exercise. *Physiol Behav* 66, 375-9.
58. King NA, Lluch A, Stubbs RJ et al. (1997) High dose exercise does not increase hunger or energy intake in free living males. *Eur J Clin Nutr* 51, 478-83.
59. Lluch A, King NA, Blundell JE. (1998) Exercise in dietary restrained women: no effect on energy intake but change in hedonic ratings. *Eur J Clin Nutr* 52, 300-7.
60. Charlot K, Pichon A, Chapelot D. (2011) Exercise prior to a freely requested meal modifies pre and postprandial glucose profile, substrate oxidation and sympathovagal balance. *Nutr Metab (Lond)* 8, 66.
61. Imbeault P, Saint-Pierre S, Almeras N et al. (1997) Acute effects of exercise on energy intake and feeding behaviour. *Br J Nutr* 77, 511-21.
62. King NA, Tremblay A, Blundell JE. (1997) Effects of exercise on appetite control: implications for energy balance. *Med Sci Sports Exerc* 29, 1076-89.

## Travail expérimental

63. Chapelot D, Aubert R, Marmonier C et al. (2000) An endocrine and metabolic definition of the intermeal interval in humans: evidence for a role of leptin on the prandial pattern through fatty acid disposal. *Am J Clin Nutr* 72, 421-31.
64. Stubbs RJ, Sepp A, Hughes DA et al. (2002) The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in free-living men, consuming their normal diet. *Eur J Clin Nutr* 56, 129-40.
65. Stubbs RJ, Sepp A, Hughes DA et al. (2002) The effect of graded levels of exercise on energy intake and balance in free-living women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26, 866-9.
66. Livingstone MB. (1995) Assessment of food intakes: are we measuring what people eat? *Br J Biomed Sci* 52, 58-67.
67. Hill RJ, Davies PS. (2001) The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labelled water technique. *Br J Nutr* 85, 415-30.
68. Ambler C, Eliakim A, Brasel JA et al. (1998) Fitness and the effect of exercise training on the dietary intake of healthy adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22, 354-62.
69. Tremblay A, Almeras N, Boer J et al. (1994) Diet composition and postexercise energy balance. *Am J Clin Nutr* 59, 975-9.
70. Willbond SM, Laviolette MA, Duval K et al. (2010) Normal weight men and women overestimate exercise energy expenditure. *J Sports Med Phys Fitness* 50, 377-84.
71. Staten MA. (1991) The effect of exercise on food intake in men and women. *Am J Clin Nutr* 53, 27-31.
72. Whybrow S, Hughes DA, Ritz P et al. (2008) The effect of an incremental increase in exercise on appetite, eating behaviour and energy balance in lean men and women feeding ad libitum. *Br J Nutr* 100, 1109-15.
73. Finlayson G, Caudwell P, Gibbons C et al. (2010) Low fat loss response after medium-term supervised exercise in obese is associated with exercise-induced increase in food reward. *J Obes* 2945657; <http://www.hindawi.com/journals/jobes/2011/615624/>
74. Caudwell P, Hopkins M, King NA et al. (2009) Exercise alone is not enough: weight loss also needs a healthy (Mediterranean) diet? *Public Health Nutr* 12, 1663-6.

## VIII.6. Effet de la composition en macronutriments d'un repas sur la réponse ventilatoire, l'oxydation des substrats, le glucose et le système nerveux autonome à l'hypoxie et à l'exercice

Keyne Charlot, Aurélien Pichon Jean-Paul Richalet et Didier Chapelot

### **Effects of a high-carbohydrate versus high-protein meal on acute responses to hypoxia at rest and exercise**

European Journal of Applied Physiology. 2012 [Epub ahead of print]

#### **Erratum**

Notez que les conditions les conditions high-PRO et high-CHO ont été inversées dans l'histogramme de la fenêtre de la figure 3.

Désolé pour cette erreur.

## Effects of a high-carbohydrate versus high-protein meal on acute responses to hypoxia at rest and exercise

Keyne Charlot · Aurélien Pichon · Jean-Paul Richalet · Didier Chapelot

Received: 28 May 2012 / Accepted: 28 July 2012  
© Springer-Verlag 2012

**Abstract** A carbohydrate (CHO) solution consumed before exposure to hypoxia has been reported to reduce arterial oxygen desaturation at rest. The purpose of this study was to determine whether this effect occurred during exercise and when the CHO load is part of a meal. Eleven male subjects (mean age  $20.1 \pm 1.8$  years, BMI  $24.3 \pm 2.4$  kg m<sup>2</sup>) consumed either a high-CHO (2,340 kJ, 70 % CHO, 12 % protein) or an isoenergetic high-protein (35 % CHO, 48 % protein) breakfast meal 60 min before being exposed to 15 min of hypoxia ( $F_{I}O_2 = 13.5$  %) followed by 30 min of exercise in hypoxia (60 % of  $\dot{V}O_{2max}$ ). Saturation of oxygen via a pulse oxymeter ( $SpO_2$ ), ventilatory parameters, substrate oxidation, interstitial glucose concentrations, and heart rate variability (HRV) were monitored continuously during the whole session. Results showed no effect from the type of meal on  $SpO_2$  at rest but a  $3.1 \pm 0.4$  % reduction of desaturation during exercise ( $P < 0.005$ ) compared to the high-protein version. This was associated with higher levels of ventilation ( $P < 0.05$ ) and  $CO_2$  production ( $P < 0.01$ ). Glucose oxidation was higher after the high-CHO than the high-protein breakfast over the whole session ( $+19.4 \pm 4.0$  %,  $P < 0.0001$ ), whereas the interstitial glucose levels were increased only at rest ( $P < 0.001$ ). HRV indices were not different

between conditions. In conclusion, a high-CHO meal consumed prior to moderate exercise in hypoxia condition reduced oxygen desaturation compared to a high-protein meal.

**Keywords** Hypoxia · Carbohydrate · Exercise · Meal · Oxygen saturation · Heart rate variability · Continuous glucose monitoring

### Introduction

Improving tolerance to hypoxia is a constant concern for people who must be exposed to high altitude and some recent results suggest that dietary choices may represent an efficient strategy. It has actually been shown that ingesting a carbohydrate (CHO) solution during an acute exposure to hypoxia increased arterial oxygen saturation ( $SaO_2$ ) (Lawless et al. 1999). More recently, it was reported that drinking a glucose solution 40 min prior to hypoxia exposure was followed by higher oxygen saturation measured by pulse oximetry ( $SpO_2$ ) (Golja et al. 2008; Klemenc and Golja 2011),  $CO_2$  production and ventilation ( $\dot{V}_E$ ) (Golja et al. 2008) compared to an equal volume of water. These results suggest that ingested CHO may contribute to improved physiological tolerance to hypoxia through increased  $O_2$  transport and delivery to the tissues. CHO would enhance the production of  $CO_2$  (Ferrannini 1988) which in turn would stimulate  $\dot{V}_E$ . However, this effect seems to last only during the metabolism of the ingested CHO (Golja et al. 2008) and would require spreading intake over the whole period of exposure.

It remains to be determined whether this response to hypoxia observed with a CHO solution may occur when CHO is consumed as part of a meal. An increase in oxygen

Communicated by Guido Ferretti.

K. Charlot · A. Pichon · J.-P. Richalet · D. Chapelot (✉)  
EA2363, Laboratoire des Réponses Cellulaires et Fonctionnelles à l'Hypoxie, UFR SMBH, Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, 74 rue Marcel Cachin, 93017 Bobigny Cedex, France  
e-mail: dchapelot@gmail.com

J.-P. Richalet  
Service de Physiologie, Explorations Fonctionnelles et Médecine du Sport, AP-HP, Hôpital Avicenne, Bobigny, France

alveolar ( $P_{A}O_2$ ) or arterial pressures ( $PaO_2$ ) has been reported with a high-CHO diet in some older studies (Bickerman et al. 1945; Eckman et al. 1945). A high CHO meal was followed by increased  $CO_2$  production,  $PaO_2$  and  $SaO_2$  compared to a low-CHO meal in a more recent study (Hansen et al. 1972), but the difference in CHO between the meals was unrealistic ( $\sim 93$  and  $\sim 5$  % of energy for the high and low-CHO meals, respectively). A smaller difference in the CHO content of the diet (68 vs. 45 %) actually failed to alter  $SpO_2$  (Swenson et al. 1997).

The importance of the oxygen supply is still enhanced when it is associated with exercise and the main problem therefore becomes the tolerance to exercise in hypoxia (Favret and Richalet 2007; Richalet et al. 2012). An increased reliance on CHO oxidation in acute hypoxia has been reported in some (Friedmann et al. 2004; Lundby and Van Hall 2002; Peronnet et al. 2006), but not all studies (Beidleman et al. 2002; Bouissou et al. 1987). It was shown that exogenous CHO was not used differently in hypoxia and in normoxia during exercise and did not contribute to this increased CHO oxidation (Peronnet et al. 2006). Interestingly, the hypoxia-induced activation of the sympathetic nervous system (SNS) (Favret and Richalet 2007), evaluated by heart rate variability (HRV), was reported to be increased by the prior ingestion of a glucose solution (Klemenc et al. 2008). Given the role of SNS activity on arterial oxygen through increased heart rate (HR) (Gonzalez et al. 1998), this may contribute to an explanation of the effect of CHO on oxygen saturation during hypoxia.

To date, no study has assessed whether the CHO content of a prior meal may alter oxygen saturation and  $\dot{V}_E$  during exercise performed in hypoxia. This was the aim of the present study. In France, breakfast usually contains very high level of CHO and therefore was taken as model for the high-CHO meal. Based on the high oxygen cost of protein metabolism and their failure to increase SNS activity (Welle et al. 1981) proteins were partly substituted for CHO in the low-CHO meal. The effect of a high-protein meal on the tolerance to hypoxia has never been assessed, but it was reported that rats exposed to hypoxia specifically reduced their protein intake (Morel et al. 2005) and that increasing the level of protein in their diet impaired their tolerance to hypoxia (Bigard et al. 1996).

To determine the kinetics of changes between the factors supposedly involved in the CHO-induced modifications in  $SpO_2$  and  $\dot{V}_E$ , systemic glucose, substrate oxidation and sympathovagal balance were continuously recorded in parallel to respiratory parameters. Our hypothesis was that following the high-CHO meal, the magnitude of the hypoxia-induced decrease in  $SpO_2$  would be lower than following the high-protein meal, and that this would be associated with higher systemic glucose level and a shift

toward the sympathetic component of the sympathovagal balance.

## Subjects and methods

### Subjects

Twelve healthy active male subjects were recruited among Sport and Physical Activity students on the campus of Paris 13 University for participation in the study. Data from only 11 subjects were analyzed due to technical problems in a session with one subject without possibility to plan a new trial. Inclusion criteria were that the volunteers be male, healthy, moderately active (less than 5 h of sports or intensive exercise per week) and ranging in age between 18 and 25 years. Smokers, subjects who drank alcohol more than occasionally, who had food allergies, who took medication or who had shown intolerance to hypoxia, were excluded from the study. Subjects' characteristics are shown in Table 1. Their fat mass was assessed by an 8-electrode bioelectrical impedance analyzer (Tanita BC 418MA, Tanita Co. NL) and abdominal fat mass by ViScan (Tanita Co, NL). This number of subjects was based on previous studies showing differences in cardiac, respiratory and metabolic parameters during exercise following meals with different macronutrient compositions (Paul et al. 2003; Rowlands and Hopkins 2002; Whitley et al. 1998). The subjects were informed about the nature and the risks of the experimental procedure before their written consent was obtained. The protocol was conducted according to the standards set by the Declaration of Helsinki and was officially approved by the representatives of the regional board of the National Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes no 10). Subjects were paid for participation.

**Table 1** Subject characteristics (mean  $\pm$  SD)

Age (years)	20.1 $\pm$ 1.8
Body mass (kg)	79.5 $\pm$ 8.2
Height (cm)	181 $\pm$ 4
BMI ( $kg\ m^{-2}$ )	24.3 $\pm$ 2.4
Body fat (%)	11.9 $\pm$ 4.8
Abdominal fat (%)	14.1 $\pm$ 6.1
$Hx\dot{V}O_{2max}$ ( $mL\ kg^{-1}min^{-1}$ ) <sup>a</sup>	44.7 $\pm$ 4.7
$P-Hx\dot{V}O_{2max}$ (W) <sup>a</sup>	246 $\pm$ 17

*BMI* body mass index,  $Hx\dot{V}O_{2max}$  maximal oxygen consumption in hypoxia ( $F_I O_2 = 13.5$  %),  $P-Hx\dot{V}O_{2max}$  power at  $Hx\dot{V}O_{2max}$

<sup>a</sup> Parameters monitored during  $Hx\dot{V}O_{2max}$

Study design

The study followed a within-subject design with subjects completing each of two test conditions: one with a high-CHO (high-CHO), and one with a high-protein (high-PRO) meal. These conditions were tested in single blind and in a counterbalanced order, completed at a 1-week interval, on the same day of the week.

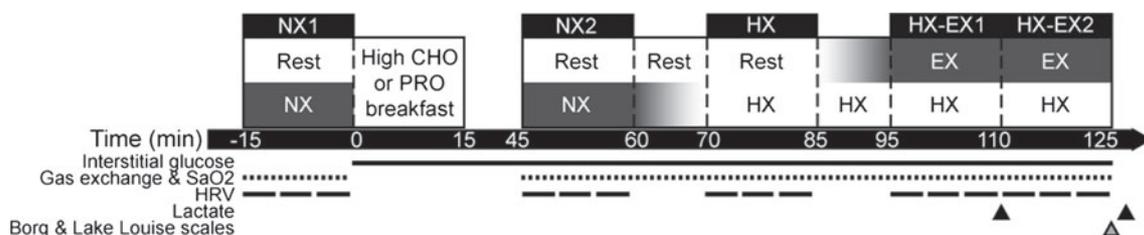
Preliminary testing

At least 3 days before the first trial, individual maximal oxygen consumption at a fraction of inspired oxygen ( $F_{I}O_2$ ) of 13.5 % ( $Hx\dot{V}O_{2max}$ ) corresponding to a simulated altitude of 3,500 m, was determined by a maximal workload test conducted on a bicycle ergometer (Ergoselect 100P, Ergoline, Bitz, Deutschland). Subjects breathed through a mouthpiece (Hans Rudolph, Kansas City, MO, USA) connected to a pneumotachograph calibrated manually with a 3-L syringe before each session (Sensormedics, Viasys Healthcare, Höchberg, Germany) then to a 3-way valve (Hans Rudolph, Kansas City, MO, USA) which ensures separate ways between inspired air and expired air. Expired gases were collected continuously into a metabograph (Vmax Encore, Viasys healthcare, Palm Springs, CA, USA) to measure  $\dot{V}O_2$  and  $\dot{V}CO_2$ . These analyzers were calibrated (values and response time) by using two calibration gas mixture (16 %  $O_2$ -4 %  $CO_2$  and 26 %  $O_2$ -0 %  $CO_2$ ). Altitude was simulated by breathing a normobaric hypoxic gas mixture using a system diluting and mixing ambient air with nitrogen (Altitrainer 200®, SMTEC, Nyon, Switzerland).  $F_{I}O_2$  was constantly controlled via the metabograph and heart rate (HR) was determined from a 12-electrode Cardiosoft electrocardiogram used to monitor cardiac function during the test.  $SpO_2$  was estimated by a multi-wavelength pulse oximeter (Biox 3740, Ohmeda, Louisville, CO, USA) via a probe fixed on the earlobe after local vasodilation by capsaicin cream. This technical procedure has been found to have a high level of concordance with arterial blood samples in normoxia or in hypoxia, either at rest or during exercise (Mollard et al. 2010). During this preliminary testing and

all trials, ambient air temperature was maintained between 19 and 22 °C by air conditioning. The same equipment was used for all measurements throughout the study. Subjects were first exposed to hypoxia at rest during 5 min, then began a 5-min warm-up at 60 W and workload was then increased by 20 W  $min^{-1}$ . The  $Hx\dot{V}O_{2max}$  was considered to be reached when both of the following criteria were met: (1) less than 2 mL  $kg^{-1} min^{-1}$   $\dot{V}O_2$  increase despite workload increase; (2) respiratory energy ratio (RER) > 1.15. Mechanical power at  $\dot{V}O_{2max}$  ( $P-Hx\dot{V}O_{2max}$ ) was considered to be the power of the last completed stage at the  $Hx\dot{V}O_{2max}$ . Based on the results of the measurement of the  $Hx\dot{V}O_{2max}$  in each subject, the cycling power corresponding to 60 % of  $Hx\dot{V}O_{2max}$  was determined individually in order to be maintained throughout the exercise session. During all the experimental sessions, subjects wore only shoes and a short appropriate for practicing sport.

Procedure

The procedure is described in Fig. 1. After an overnight fast, subjects came to the laboratory at 08:30. A glucose monitoring system sensor and a heart rate monitor, as described below, were placed on them. At 08:45, a first 15-min measurement of ventilatory parameters was completed in normoxia (NX1) while subjects sat quietly on a comfortable chair. According to the randomization, they were then served a high-CHO or a high-protein breakfast that they had to eat in its entirety. The duration of this meal was limited to 15 min. At 09:45, a series of 4 phases was initiated. The first phase was a second measurement of ventilatory parameters in normoxia (NX2) during 15 min. Then, the  $F_{I}O_2$  was progressively decreased over 10 min to reach the target of 13.5 %, followed by a 15-min measurement of ventilatory parameters in hypoxia (HX), i.e., the second phase. At 10:25, subjects began to cycle for a 10-min progressive warm-up to reach about 40 %  $P-Hx\dot{V}O_{2max}$  in hypoxia representing about 60 % of  $Hx\dot{V}O_{2max}$ . At 10:35, a 30-min measurement of ventilatory parameters during the steady-state exercise in hypoxia was



**Fig. 1** Experimental procedure. NX normoxia, EX exercise, HX hypoxia, NX1 first phase of normoxia, NX2 second phase of normoxia, HX-EX1 first phase of exercise in hypoxia, HX-EX2 second phase of exercise in hypoxia, HRV heart rate variability, CHO carbohydrate, PRO protein

done. Since it has been reported (Golja et al. 2008) that the effect of a glucose load on tolerance to hypoxia was weakening over a 30-min period, we decided to separate the exercise period in two consecutive 15-min phases: HX-EX1 and HX-EX2. Between HX-EX1 and HX-EX2, a first lactate measurement was completed. At the end of HX-EX2, subjects rated the Borg scale and the Lake Louise questionnaire, and a second lactate measurement was completed 5 min after the end of exercise. In the absence of data about the accurate kinetics of lactate at the end of an exercise practiced in hypoxia, and based on previously described immediate post-exercise increase in blood lactate (Billat 1996; Goodwin et al. 2007) this delay was considered as the most appropriate. The heart rate monitor and the Freestyle Navigator were then removed and subjects were allowed to leave the laboratory until the next trial planned the following week at 08:00.

## Food

Subjects were asked to maintain stable eating and occupational habits over the 2 days preceding each trial. The day prior to a trial, they ate dinner at home at approximately the same time. The dinner was provided to subjects and consisted of lasagna (6.1 kJ g<sup>-1</sup> with 39, 45 and 16 % from CHO, fat and protein, respectively). They were allowed to add some bread, a dessert and beverages to this main course, but were instructed to maintain these dinner meals similar across sessions and to report their intake on a diary. After dinner, they were required not to eat or drink anything but water until the next morning.

On the trial days, breakfasts consisted of the same food items in both conditions, i.e., a hot chocolate-flavored milk bowl with cereal and fig-flavoured cereal bars. One version was high in CHO, whereas the other was high in protein (Table 2). The energy load was the same for all subjects and similar between versions. Food items were kept as identical as possible across versions in order to reduce biases associated with varying orosensory characteristics. Palatability scale was rated after the consumption of breakfast. The scale consisted of a 100 mm horizontal line, preceded by “Do you like this meal?” and anchored with “not at all” at the left end and “extremely” at the right end. Scores were obtained by measuring the distance in millimeters from the left end of the line to the subject’s mark.

## Ventilatory parameters

During measurements in normoxia or hypoxia and at rest or exercise, subjects wore the same equipment as during the  $\dot{V}O_{2\max}$  test.  $\dot{V}O_{2\max}$ ,  $\dot{V}CO_2$ , RER and  $\dot{V}_E$  were measured

**Table 2** Breakfast composition (in g or kJ/portion)

	Portion (g)	CHO (g)	Protein (g)	Fat (g)	Energy (kJ)
<b>High-CHO breakfast</b>					
Milk <sup>a</sup>	250	12.5	8.8	4.3	514
Sugar <sup>b</sup>	10	10	0	0	167
Chocolate powder <sup>c</sup>	15	11.4	0.9	0.4	222
Cereals <sup>d</sup>	50	33	5	1	673
Cereal bars <sup>e</sup>	50	32.5	2.8	6	815
Total	375	99.4	17.5	11.7	2,391
Percentage of energy		69.4	12.2	18.4	
<b>High-protein breakfast</b>					
Milk <sup>a</sup>	250	12.5	8.8	4.3	514
Sugar <sup>b</sup>	10	10	0	0	167
Whey protein <sup>f</sup>	15	0.1	13.7	0.0	230
Cereals <sup>g</sup>	50	9.4	29	0.6	665
Cereal bars <sup>h</sup>	50	16.4	15.2	5.3	727
Total	375	48.4	66.6	10.1	2,307
Percentage of energy		35.1	48.3	16.6	

<sup>a</sup> Lactel Co, <sup>b</sup> Daddy Co, <sup>c</sup> Carrefour Co, <sup>d</sup> All Bran, Kellogg’s Co; <sup>e</sup> Grany, Kraft Co; <sup>f</sup> Weider Co; <sup>g</sup> Crispy, Diet NPC; <sup>h</sup> Aptonia, Decathlon Co

each minute and SpO<sub>2</sub> was estimated at the same frequency.

## Glucose measurement

A continuous glucose monitoring system (Freestyle Navigator<sup>®</sup>, Abbott, Alameda, CA, USA) was used for assessing systemic glucose at a frequency of one reading per minute. It consisted of an electrochemical sensor with glucose oxidase immobilized into an electrode. The sensor was inserted under the skin at the back of the left arm and interstitial glucose was measured every minute after a 60-min initialization. As required by the manufacturer, two calibrations were performed at 09:30 and 10:30 on capillary blood taken from the fingertip and analyzed by the built-in blood glucometer of the receiver. Interstitial glucose monitored by this device has been reported to be a valid surrogate of the plasma glucose level (Clarke et al. 2005; Rebrin and Steil 2000). Its sensitivity, expressed in mean absolute relative difference (ARD) is 13.4 % (Geoffrey et al. 2011). However, a lag between plasma and interstitial glucose levels is constantly reported, the former preceding the latter by 4–10 min (Boyne et al. 2003). With the Navigator, this mean lag value has been calculated at 12.5 min (Kovatchev et al. 2009). Moreover, the effect of exercise on this delay is not known. Personal data suggest that this lag is dramatically reduced.

## Energy expenditure, substrate oxidation and lactate measurements

Energy expenditure and substrate oxidation were derived from oxygen consumption and gas exchange as measured by the metabograph (see above). At rest, energy expenditure (EE) was calculated by the energy equivalent of  $O_2$  derived from the Weir equation (Weir 1949) and substrate oxidation was calculated using the Péronnet and Massicotte equations (Peronnet and Massicotte 1991) neglecting the contribution of protein to EE, which is small and difficult to measure during short exercises sessions. During exercise, the Jeukendrup and Wallis equation (Jeukendrup and Wallis 2005) for moderate to high-intensity exercise (50–75 %  $\dot{V}O_{2max}$ ) was used for CHO oxidation and EE. This stoichiometric equation is more appropriate to exercise since it takes into account the fact that only 20 % of the glucose oxidized is derived from plasma, 80 % being provided by glycogen. Allowing a delay of 5 min to reach stability, only the last 10 min of each 15-min measure was used for analyses.

Lactate levels were measured on a capillary blood sample taken from the fingertip using Lactate Pro LT-1710 (Arkray, Kyoto, Japan). This device has an intra- and inter-analyser comparisons of 0.5 mM and 0.4 mM, respectively (Tanner et al. 2010), a coefficient of variation ranging between 2.8 and 5.0 % (Baldari et al. 2009) and an intra-analyzer correlation of 0.99 (Pyne et al. 2000). At blood concentrations below 4 mM, Lactate Pro was reported to be especially accurate and the correlation with a laboratory-based analyzer was  $r = 0.91$  (Tanner et al. 2010).

## Assessment of the autonomic nervous system

Autonomous modulation was evaluated by the frequency domain analysis of HRV. The R–R intervals were recorded by a heart rate monitor (T6, Suunto, Finland) and stored for analysis. This device shows a good agreement with ECG for measuring HRV (Weippert et al. 2010). The R–R interval sequences were then visually inspected, and the data considered as artifactual were manually replaced by interpolated or extrapolated data. The frequency of abnormal beats due to the R–R recording device used was less than 1 %. Then, suitable series of 512 R–R intervals were chosen for analysis during each 15-min measurement. This procedure yielded indices of HRV corresponding with metabolic and respiratory measurement. The HRV analyses were performed with the HRV Analysis Software 1.1 for Windows (The Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland) (Niskanen et al. 2004). Fast Fourier transform spectra were calculated from this 512 R–R interval. Total

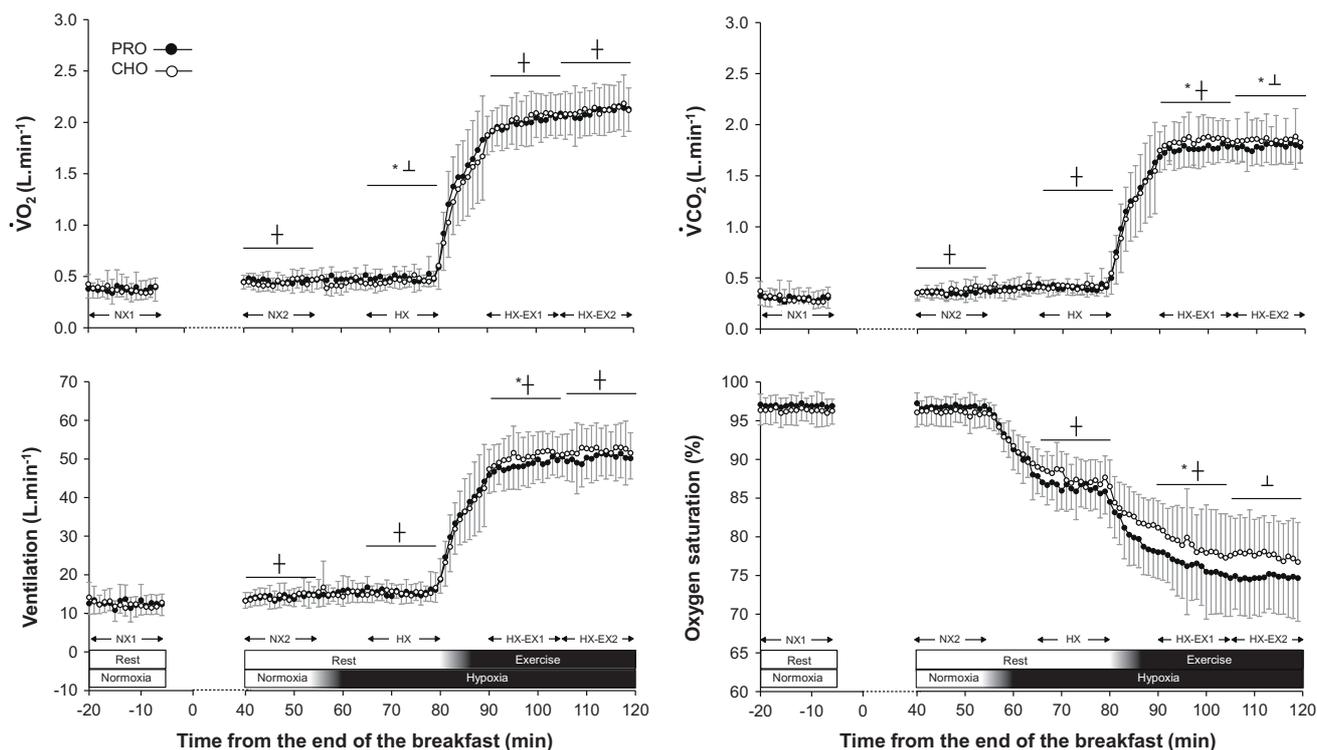
power in the frequency range (0–0.40 Hz) was divided into low-frequency (LF, 0.04–0.15 Hz) and high-frequency powers (HF, 0.15–0.60 Hz). Oscillations occurring within the LF region have been attributed to both the vagus and cardiac sympathetic nerves (Pagani et al. 1986). HF oscillations are thought to be mediated almost entirely by the vagus nerve and thus represent parasympathetic modulation (Task Force 1996). To quantitatively evaluate the sympathovagal balance, the use of normalized units (nu) for the HF component has been recommended (Montano et al. 1994). The LF to HF ratio (LF/HF) is used to investigate the sympathetic modulation of HRV (Eckberg 1997). Our participants breathed spontaneously since it allows physiological cardio-ventilatory coupling (Larsen et al. 2010) and reproducibility has been shown to be similar between spontaneous and paced breath techniques with intraclass correlation coefficients between 0.65 and 0.88 (Pinna et al. 2007; Sinnreich et al. 1998). LF ( $ms^2$ ), HF ( $ms^2$ ) and LF/HF have even been reported to be more reproducible in spontaneous than in paced breath respiration (Pitzalis et al. 1996). During moderate exercise, HRV demonstrated a good to excellent degree of reproducibility with an intraclass correlation coefficient between 0.58 and 0.85 (McNarry and Lewis 2012).

## Subjective parameters of tolerance

Tolerance to hypoxia was assessed using the Lake Louise acute mountain sickness scoring system (Sutton et al. 1991) featuring 8 symptoms (headaches, gastrointestinal symptoms, fatigue/weakness, dizziness/lightheadedness, breathing difficulties, lack of coordination, cough and mental confusion) on 4-point scales with answers ranging from “not at all” to “severe”. Although this questionnaire was established to assess acute mountain sickness after ascending to altitude, its items were considered as relevant to the tolerance to acute exposure to hypoxia and to detect differences according to the level of  $SpO_2$ . Tolerance to exercise was assessed by the rating of perceived exertion on a 6–20 point Borg scale (Borg 1970). These scales were rated immediately following the exercise session in hypoxia.

## Data analysis

Incremental area under the curve (AUC) of the interstitial glucose was calculated by the trapezoidal method from the start of the breakfast and over the whole session. Data analyses were conducted using SYSTAT Software (version 10.1, SPSS, Chicago, IL). Interstitial glucose profiles,  $SpO_2$  and  $\dot{V}_E$  profiles were analyzed using analyses of variance (ANOVA) for repeated measures with breakfast conditions



**Fig. 2** Ventilatory parameters (mean  $\pm$  SD) during the first and second phases of normoxia (NX1 and NX2, respectively), hypoxia at rest (HX) and the first and second phases of exercise in hypoxia (HX-

EX1 and HX-EX2, respectively). \*Different between conditions;  $\dagger$ different from the previous phase for both conditions;  $\perp$ different from the previous phase only for high-PRO condition (all  $P < 0.05$ )

(high-PRO and high-CHO) and phases (NX1, NX2, HX, HX-EX1 and HX-EX2) as within-subject factors. Interstitial glucose data were analyzed with lags between 0 and 15 min. Since no differences in statistical results were found, raw results without lags are reported and illustrated. When an effect was significant, appropriate comparisons by Scheffe's tests were conducted in each phase. Statistical significance was set at  $P < 0.05$ . All results are expressed in mean  $\pm$  SD.

## Results

### Palatability

The high-CHO version of the breakfast was rated a little more palatable than the high-protein version but this difference did not reach statistical significance ( $66 \pm 11$  vs.  $52 \pm 20$  mm, respectively,  $P = 0.08$ ).

### Parameters associated with exercise in hypoxia

Exercise in hypoxia was performed at  $92.7 \pm 7.9$  W corresponding to an intensity of  $37.7 \pm 0.8$  % of  $P\text{-Hx}\dot{V}O_{2\max}$  in both conditions. Oxygen uptake was  $26.1 \pm 3.3$  and  $25.8 \pm 2.9$  mL  $\text{min}^{-1}$   $\text{kg}^{-1}$  in the high-CHO and in the

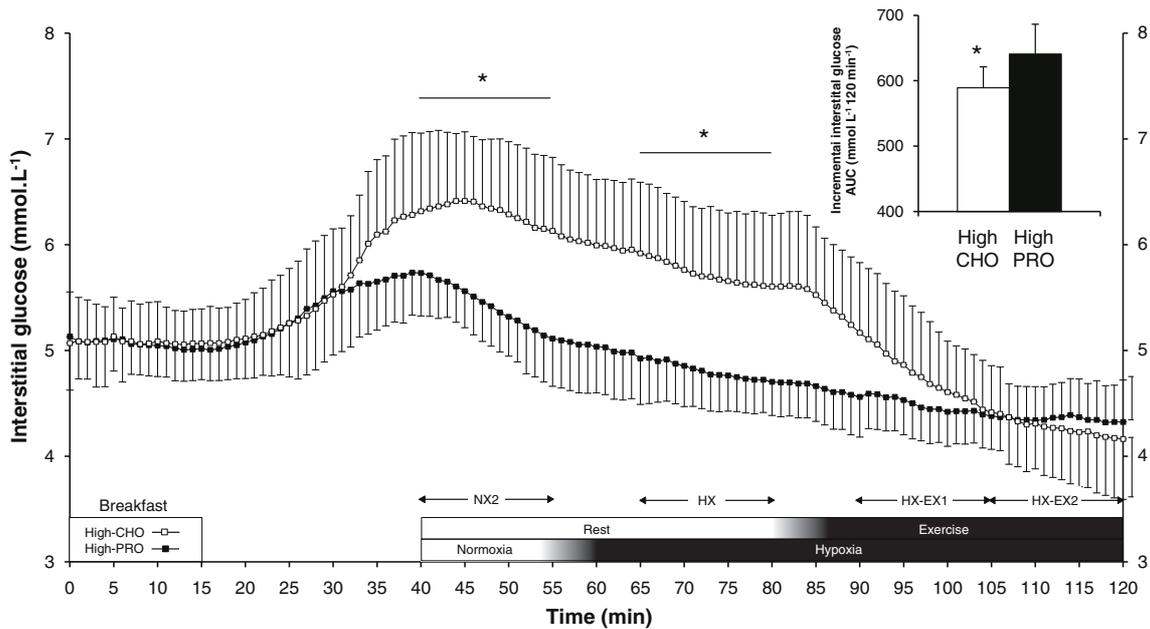
high-PRO conditions, respectively. These  $\dot{V}O_2$  corresponded to an intensity of  $58.3 \pm 6.3$  and  $57.6 \pm 5.7$  % of  $\text{Hx}\dot{V}O_{2\max}$ , respectively.

### Ventilatory parameters

Profiles of the ventilatory parameters and statistical significances between conditions are illustrated in Fig. 2. An interaction between the breakfast condition and phases was observed for  $\dot{V}O_2$  ( $P = 0.01$ ),  $\dot{V}CO_2$  ( $P < 0.01$ ),  $\dot{V}_E$  ( $P < 0.01$ ), and  $\text{SpO}_2$  ( $P < 0.05$ ). Comparisons between NX2 and NX1 showed that the meal increased  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$  and  $\dot{V}_E$  in both conditions (all  $P < 0.01$ ).

Hypoxia increased  $\dot{V}CO_2$  and  $\dot{V}_E$  and decreased  $\text{SpO}_2$  in both conditions (all  $P < 0.05$ ), but increased  $\dot{V}O_2$  in the high-PRO condition only ( $P < 0.01$ ). Consistently,  $\dot{V}O_2$  was lower in the high-CHO than in the high-PRO condition ( $P < 0.05$ ) during HX.

Exercise increased  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$  and  $\dot{V}_E$  and decreased  $\text{SpO}_2$  during HX-EX1 in both conditions (all  $P < 0.0001$ ). However,  $\dot{V}CO_2$ ,  $\dot{V}_E$  and  $\text{SpO}_2$  were higher in the high-CHO than in the high-PRO condition (all  $P < 0.05$ ). During HX-EX2,  $\dot{V}O_2$  and  $\dot{V}_E$  still increased compared to HX-EX1 in both conditions (all  $P < 0.05$ ). Last,  $\dot{V}CO_2$  increased ( $P < 0.05$ ) and  $\text{SpO}_2$  decreased ( $P < 0.005$ ) only



**Fig. 3** Interstitial glucose levels (mean  $\pm$  SD) during the first and second phases of normoxia (NX1 and NX2, respectively), hypoxia at rest (HX) and the first and second phases of exercise in hypoxia (HX-

EX1 and HX-EX2, respectively) and (top right) incremental area under the curve (AUC) from NX2 to HX-EX2. \*Different from the high-PRO breakfast condition ( $P < 0.05$ )

in the high-PRO condition. Comparisons between conditions showed that during HX-EX2,  $\dot{V}CO_2$  was higher in the high-CHO than in the high-PRO condition (both  $P < 0.05$ ), whereas these differences just failed to reach significance for  $SpO_2$  and  $\dot{V}_E$  ( $P = 0.08$  and  $P = 0.09$ , respectively).

**Interstitial glucose**

Interstitial glucose profiles and AUCs in each breakfast condition are shown in Fig. 3. Glucose was not different between conditions at the onset of breakfast in the high-CHO ( $5.07 \pm 0.45 \text{ mmol L}^{-1}$ ) and high-PRO conditions ( $5.13 \pm 0.42 \text{ mmol L}^{-1}$ ). Whatever the tested lag, an effect of the breakfast composition ( $P < 0.005$ ) and an interaction with the phases ( $P < 0.001$ ) were observed. Comparisons showed that interstitial glucose levels were higher in the high-CHO than in the high-PRO condition during NX2 ( $P < 0.001$ ) and HX ( $P < 0.001$ ), but were not different between conditions during the exercise phases. Consistently, the glucose decline between the HX and HX-EX1 phases was greater in the high-CHO than in the high-PRO condition ( $P < 0.005$ ). Over the session, the high-CHO breakfast elicited a larger glucose response (in AUC) than its high-protein version ( $P < 0.01$ ).

**Heart rate variability indices**

There was an effect of the phase for HR ( $P < 0.001$ ), TP ( $P < 0.001$ ), LFms<sup>2</sup> ( $P < 0.001$ ), HFms<sup>2</sup> ( $P < 0.001$ ),

HFnu ( $P = 0.01$ ) and LF/HF ( $P < 0.01$ ), but no interaction with the breakfast condition (Table 3). Comparisons showed that HR was higher in NX2 than in NX1 ( $P < 0.005$ ) and that HR and LF/HF were higher and HFnu lower in HX than in NX2 (all  $P < 0.05$ ). During exercise, HR was higher and TP, LFms<sup>2</sup> and HFms<sup>2</sup> indices were lower in HX-EX1 than in HX (all  $P < 0.005$ ). Finally, HR and HFnu were higher and TP, LFms<sup>2</sup> and LF/HF were lower in HX-EX2 than in HX-EX1 (all  $P < 0.01$ ).

**Metabolic parameters**

Results for metabolic parameters during each phase and statistical significances between conditions are illustrated in Fig. 4. An effect of the phases was observed for all variables (all  $P < 0.0001$ ), but an effect of the breakfast condition only for RER ( $P < 0.05$ ), fat oxidation ( $P < 0.05$ ) and CHO oxidation ( $P < 0.01$ ). RER and CHO oxidation were higher and fat oxidation was lower in the high-CHO than in the high-PRO conditions during NX2 ( $P < 0.05$  for all), HX ( $P < 0.01$  for all), HX-EX1 ( $P < 0.01$  for all) and HX-EX2 ( $P < 0.01$  for RER,  $P = 0.005$  for CHO oxidation and  $P < 0.01$  for fat oxidation). Over the whole session, the CHO oxidation was  $19.4 \pm 4.0 \%$  higher in the high-CHO than in the high-PRO condition ( $P < 0.001$ ).

Lactate levels measured during exercise were higher in the high-CHO than in the high-PRO conditions ( $4.2 \pm 0.9$  and  $3.5 \pm 1.1 \text{ mmol L}^{-1}$ , respectively,  $P < 0.05$ ). However,

**Table 3** Heart rate (HR) and heart rate variability in the different phases of the two experimental conditions (mean  $\pm$  SD)

	NX1	NX2	HX	HX-EX1	HX-EX2
HR (bpm)					
CHO	62.4 $\pm$ 6.2	65.9 $\pm$ 5.6*	74.0 $\pm$ 3.9*	131.2 $\pm$ 12.1*	136.0 $\pm$ 11.8*
PRO	64.9 $\pm$ 7.5	67.2 $\pm$ 5.7*	74.0 $\pm$ 7.5*	128.8 $\pm$ 11.8*	136.0 $\pm$ 12.0*
TP (ms <sup>2</sup> )					
CHO	9,622 $\pm$ 11,246	6,550 $\pm$ 4,874	5,756 $\pm$ 3,738	82 $\pm$ 59*	59 $\pm$ 30
PRO	8,353 $\pm$ 8,165	6,641 $\pm$ 5,438	5,382 $\pm$ 3,180	93 $\pm$ 58*	54 $\pm$ 28*
LF (ms <sup>2</sup> )					
CHO	2,051 $\pm$ 1,621	1,797 $\pm$ 1,496	2,126 $\pm$ 1,724	21 $\pm$ 17*	10 $\pm$ 8*
PRO	1,881 $\pm$ 1,382	1,881 $\pm$ 1,389	1,597 $\pm$ 958	23 $\pm$ 18*	14 $\pm$ 11*
HF (ms <sup>2</sup> )					
CHO	2,628 $\pm$ 4,271	1,527 $\pm$ 1,175	676 $\pm$ 499	10 $\pm$ 10*	7 $\pm$ 6
PRO	2,123 $\pm$ 4,118	1,769 $\pm$ 3,337	780 $\pm$ 877	10 $\pm$ 11*	10 $\pm$ 8
HFnu					
CHO	46.8 $\pm$ 22.3	44.7 $\pm$ 23.0	26.9 $\pm$ 16.4*	31.2 $\pm$ 12.6	40.7 $\pm$ 16.1*
PRO	38.5 $\pm$ 24.2	35.5 $\pm$ 23.2	28.3 $\pm$ 17.0*	30.1 $\pm$ 17.7	41.6 $\pm$ 15.4*
LF/HF					
CHO	1.78 $\pm$ 1.66	1.99 $\pm$ 1.90	4.11 $\pm$ 2.88*	2.75 $\pm$ 1.76	1.85 $\pm$ 1.25*
PRO	3.74 $\pm$ 5.14	3.03 $\pm$ 2.35	3.86 $\pm$ 3.02*	3.65 $\pm$ 2.90	1.72 $\pm$ 0.98*

*NX1* first phase of normoxia, *NX2* second phase of normoxia, *HX* hypoxia at rest, *HX-EX1* first phase of exercise in hypoxia, *HX-EX2* second phase of exercise in hypoxia, *TP* total power, *LF* low frequencies, *HF* high frequencies

\* Different from the previous phase ( $P < 0.05$ )

no difference was observed 5 min after the exercise in hypoxia was completed ( $2.9 \pm 1.7$  and  $3.4 \pm 1.7$  mmol L<sup>-1</sup>, respectively, ns).

#### Subjective parameters of tolerance to hypoxia and exercise

Lake Louise scores were low and not different between the high-CHO and the high-PRO conditions ( $1.4 \pm 1.5$  and  $2.1 \pm 1.2$ , respectively, ns). The scores on the Borg scales showed that the exercise was considered fairly light and were not different in the high-CHO and high-PRO conditions ( $11.8 \pm 2.1$  and  $11.8 \pm 1.7$ , respectively, ns).

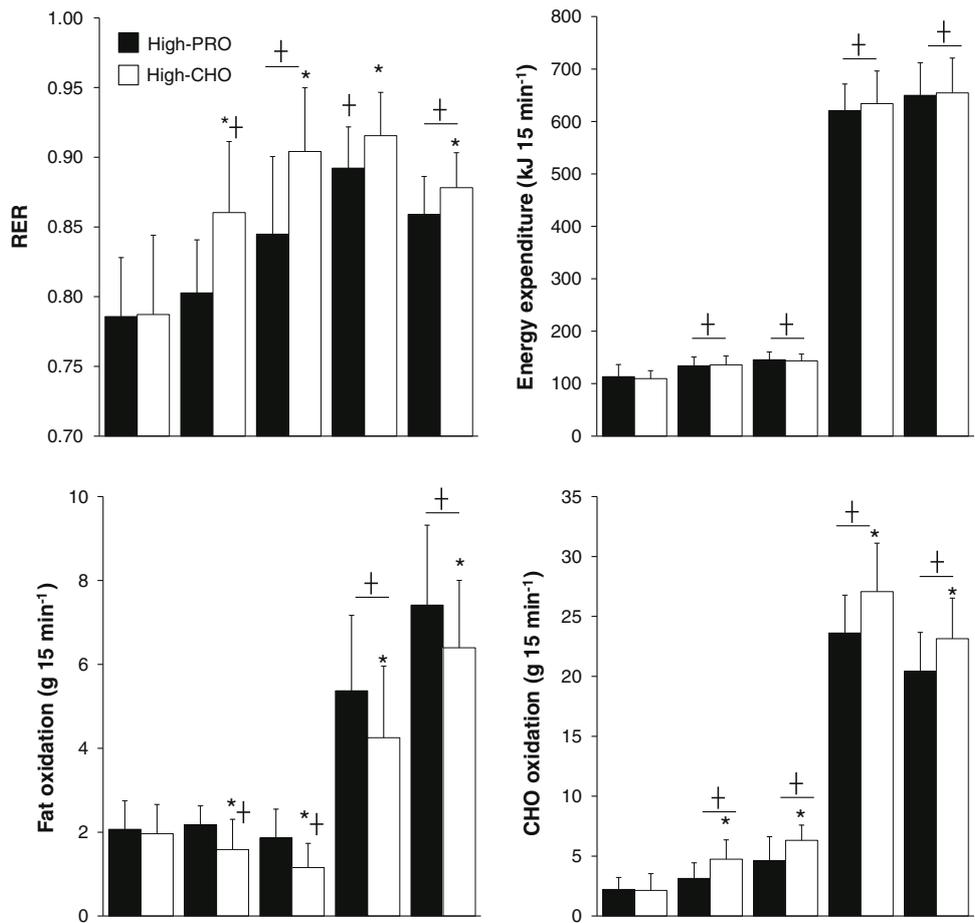
## Discussion

This study showed that a high-CHO meal induced an improvement in SpO<sub>2</sub> during exercise performed in hypoxia as compared to a high-protein meal. This was associated with higher CHO oxidation leading probably to an increase in  $\dot{V}CO_2$  and  $\dot{V}_E$ , but autonomous nervous system activity seemed not to be implied in these changes. During hypoxia at rest we observed no effect of the meal composition on SpO<sub>2</sub>.

Indeed, no significant differences in most of the ventilatory parameters were observed at rest between the

macronutrient versions of the breakfast. In particular, neither  $\dot{V}CO_2$ ,  $\dot{V}_E$  nor SpO<sub>2</sub> differed between breakfast conditions. Thus, using a high-CHO compared to a high-protein meal, our results do not replicate the effects that Golja et al. (2008) reported with a CHO beverage (sugar in water) compared to water. The delay between consumption of the preload and the onset of hypoxia being similar in both studies, it is likely that the differences between these results are in relation with the choice of the preload. In the Golja et al. (2008) study, glucose was ingested in a proportion of 1 g kg<sup>-1</sup> (73 g ranging from  $\sim 53$  to  $\sim 113$  g) and compared to water whereas in the present study we chose to provide a fixed amount of  $\sim 100$  g in the high-CHO condition for all subjects, representing a CHO load ranging from 1.0 to 1.4 g kg<sup>-1</sup> and compared it to a protein load. Since the lowest CHO content that we were able to achieve while using the same food items across conditions was 47.3 g for the high-protein version, the CHO difference between our conditions was lower than in the Golja et al. (2008) study. This smaller difference in the CHO load may contribute to explaining why the expected effects on SpO<sub>2</sub> and ventilatory parameters were not observed. However, interstitial glucose levels and glucose oxidation were higher after the high-CHO than after the high-protein breakfast, showing that the preload differences were effective during hypoxia exposure at rest. Moreover,  $\dot{V}O_2$  was lower after the high-CHO than after the high-protein

**Fig. 4** Respiratory exchange ratio (RER), energy expenditure, fat and CHO oxidations (mean  $\pm$  SD) during the 15 min of the first and second phases of normoxia (NX1 and NX2, respectively), of hypoxia at rest (HX) and of the first and second phases of exercise in hypoxia (HX-EX1 and HX-EX2, respectively). \*Different from the high-CHO breakfast condition; †different from the previous phase for both conditions (all  $P < 0.05$ )



breakfast, a likely consequence of the lower O<sub>2</sub> cost of CHO than protein for providing energy, showing that the macronutrients of the breakfasts were contributing to metabolism during this phase of hypoxia at rest. Our results are in agreement with the ones by Swenson et al. (1997) who used similar levels of CHO content (~68 and ~45 % in the high and low-CHO versions, respectively) in the diet preceding exposure to hypoxia than we used in our meals (~69 and ~35 % in the high and low-CHO versions, respectively). Their conclusion was that the difference in RER between their meal conditions was not different enough (0.94 vs. 0.87 in the high and low-CHO conditions, respectively), to modify the values of SpO<sub>2</sub>. In our study, the difference in RER between conditions had a similar magnitude (0.90 vs. 0.84 in the high and low-CHO conditions, respectively) and may not have been large enough to modify ventilation, at least in a resting state. Thus, our and Swenson et al. (1997) results suggest that a meal containing a high but not extreme CHO level is not potent enough for large alteration of the ventilatory response to hypoxia at rest and for reducing oxygen desaturation compared to a moderate-CHO and high-protein one.

The expected CHO-induced modifications of ventilatory responses to hypoxia were observed during exercise. The

high-CHO version of the breakfast increased  $\dot{V}_E$ ,  $\dot{V}CO_2$ , and SpO<sub>2</sub> compared to its high-protein version. However, it is noteworthy that only  $\dot{V}CO_2$  was still significantly different between conditions during the second phase of exercise in hypoxia, with the difference in SpO<sub>2</sub> and  $\dot{V}_E$  just failing to reach significance. Thus, the high-CHO meal was efficient in increasing CO<sub>2</sub> production,  $\dot{V}_E$  and for attenuating oxygen desaturation during an exercise performed in hypoxia ~90 min later. This improvement in SpO<sub>2</sub> of about 3 % was maintained during the whole exercise session, despite reaching significance only during the first 15 min (HX-EX1), and could have positive consequences on exercise performance in hypoxia (Chapman et al. 2011). Indeed, it is well established that even a slight decrease in saturation (−3 %) contributes to the decline of  $\dot{V}O_{2max}$  and performance at altitude (Chapman et al. 2011; Wehrlein and Hallen 2006). Moreover, oxygen availability has been reported to alter performance through changes in the central motor output to the working muscle (Amann et al. 2006). Hypoxia will, however, affect various performance types differently, for example, impairing a 5-km time trial (Amann et al. 2006), but not a sprint-like exercise to exhaustion such as a Wingate test (Calbet et al. 2003).

Recently, a CHO supplement consumed via energy drinks was found to successfully reduce perceived exertion and to improve performance on a specific time-trial test (Oliver et al. 2012), but this was assessed after 22 days of chronic exposure to altitude and CHO consumption. Our study was not aimed at assessing such performance and further research is needed to show whether this small improvement in oxygen delivery to the tissues may improve performance in a time-trial test. Moreover, neither the Lake Louise score or the Borg scale were different between conditions, suggesting that this difference in SpO<sub>2</sub> was not associated with an improved tolerance to hypoxia or a reduced perceived exertion. Since this hypoxia was very well tolerated (Lake Louise score ~1.8) and perceived exertion moderate (Borg scale ~11), the conditions were probably not difficult enough to reveal any effect of this difference in SpO<sub>2</sub>.

Similar to hypoxia at rest, CHO oxidation was higher in the high-CHO than in the high-PRO conditions during exercise, but the interstitial glucose level was no more different, whatever the chosen lag. This may illustrate the increased capture of glucose by active muscles. A greater reliance on glucose oxidation during exercise at high altitude than at sea level for the same absolute intensity has been reported (Brooks et al. 1992; Friedmann et al. 2004; Lundby and Van Hall 2002; Peronnet et al. 2006). It should be noted that this was observed at the same relative intensity in some (Friedmann et al. 2004; Peronnet et al. 2006), but not all studies (Bouissou et al. 1987; Lundby and Van Hall 2002). This increased reliance was proposed to be endogenous rather than exogenous since CHO consumed during exercise was not oxidized to a greater degree in hypoxia simulating an altitude of 4,300 m than in normoxia (Peronnet et al. 2006). Our study was not designed to determine the utilization of the CHO content of the breakfast in hypoxia compared to normoxia, but it showed that at the same absolute workload, the high-CHO meal was followed by a  $15 \pm 4\%$  increase in glucose oxidation compared to the high-protein meal (~50 and ~43 g over the 30 min in the high-CHO and the high-PRO conditions, respectively). The higher glycolysis rate in the high-CHO than in the high-protein conditions was suggested by the ~17% increase in blood lactate level during exercise. Although the rate of appearance of lactate in hypoxia is discussed (Hochachka et al. 2002), hypoxia and exercise conditions were the same between both breakfast conditions and the difference is likely to be attributed to the difference in glycolysis rate. It is important to note that calculation of substrate oxidation from gas exchange is very sensitive to changes in ventilation, with a possible transient dissociation between  $\dot{V}CO_2$  at the mouth and in tissues (Jeukendrup and Wallis 2005). In the present study, substrate oxidation values were analyzed when  $\dot{V}_E$  and

$\dot{V}CO_2$  had reached a stable state either at rest or during exercise, arguing for  $\dot{V}CO_2$  measuring gas exchange at the tissue level.

Contrary to our hypothesis, sympathovagal balance was not modified by the macronutrient content of the meal. In our study, similarly to previous results (Charlot et al. 2011; Pivik and Dykman 2004; Pivik et al. 2006) the postprandial increase in HR was not associated with a consistent increase in SNS activity or decrease in PNS activity. As expected, hypoxia and exercise modified the sympathovagal balance toward its SNS component (Favret and Richalet 2007) but the macronutrient version of the meal did not change these effects. Thus, our results do not argue in favour of a role for the autonomous activity in the reduced desaturation observed after the high-CHO breakfast.

Similarly to previous studies (Golja et al. 2008; Hansen et al. 1972; Klemenc and Golja 2011; Klemenc et al. 2008; Lawless et al. 1999; Swenson et al. 1997), there was no control normoxic condition in the present experiment. Although this did not preclude testing our primary hypothesis, i.e., the difference in response to hypoxia according to the macronutrient content of the prior meal, this does not authorize any comparison of our results with the tolerance to exercise in normoxia.

On the practical side, this study suggests that consumption of a high-CHO meal prior to an exercise in hypoxia (alpinism, high altitude competitions...) may represent a better choice than a high-protein meal if the objective is to limit arterial desaturation in oxygen. Conversely, in a training context such as "training high-living low" (Hoppeler and Vogt 2001), it could be a better option to consume a high-protein meal, leading to greater oxygen desaturation if hypoxia-induced adaptations are the main objectives. This effect of glucose may enhance well described increased performance effect of a CHO supplementation that seems to be mediated by an improved neural drive and an attenuated central fatigue more than by glycogen sparing (Karelis et al. 2010).

In conclusion, this study showed that a high-CHO meal consumed 90 min prior to a moderate exercise session performed in hypoxia simulating a 3,500 m altitude, significantly increases CO<sub>2</sub> production, ventilation and improves oxygen saturation compared to a high-protein meal. These effects during exercise were associated with an increase in CHO oxidation without differences in systemic glucose levels or sympathovagal balance, and no impact on tolerance to hypoxia or perceived exertion. This contribution of the CHO content of the meal preceding exercise in hypoxia should be considered according to the specific objectives of these environmental conditions.

**Acknowledgments** The authors would like to thank subjects for their participation.

**Conflict of interest** The authors declare no conflict of interest of any kind in this research.

**Ethical standards** The authors certify that this experiment complied with the current French laws. The protocol was conducted according to the standards set by the Declaration of Helsinki and was officially approved by the representatives of the regional board of the National Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes no 10).

## References

- Amann M, Eldridge MW, Lovering AT, Stickland MK, Pegelow DF, Dempsey JA (2006) Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. *J Physiol* 575:937–952
- Baldari C, Bonavolonta V, Emerenziani GP, Gallotta MC, Silva AJ, Guidetti L (2009) Accuracy, reliability, linearity of Accutrend and Lactate Pro versus EBIO plus analyzer. *Eur J Appl Physiol* 107:105–111
- Beidleman BA, Rock PB, Muza SR, Fulco CS, Gibson LL, Kamimori GH, Cymerman A (2002) Substrate oxidation is altered in women during exercise upon acute altitude exposure. *Med Sci Sports Exerc* 34:430–437
- Bickerman HA, Bouvet W, Harrer CJ, Oyler JR, Seitz CP (1945) Aviation nutrition studies. 1. Effects of pre-flight and in-flight means of varying compositions with respect to carbohydrate, protein and fat. *Aviat Med* 16:69–84
- Bigard AX, Douce P, Merino D, Lienhard F, Guezennec CY (1996) Changes in dietary protein intake fail to prevent decrease in muscle growth induced by severe hypoxia in rats. *J Appl Physiol* 80:208–215
- Billat LV (1996) Use of blood lactate measurements for prediction of exercise performance and for control of training. Recommendations for long-distance running. *Sports Med* 22:157–175
- Borg G (1970) Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med* 2:92–98
- Bouissou P, Guezennec CY, Defer G, Pesquies P (1987) Oxygen consumption, lactate accumulation, and sympathetic response during prolonged exercise under hypoxia. *Int J Sports Med* 8:266–269
- Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD (2003) Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 52:2790–2794
- Brooks GA, Wolfel EE, Groves BM, Bender PR, Butterfield GE, Cymerman A, Mazzeo RS, Sutton JR, Wolfe RR, Reeves JT (1992) Muscle accounts for glucose disposal but not blood lactate appearance during exercise after acclimatization to 4,300 m. *J Appl Physiol* 72:2435–2445
- Calbet JA, De Paz JA, Garatachea N, Cabeza de Vaca S, Chavarren J (2003) Anaerobic energy provision does not limit Wingate exercise performance in endurance-trained cyclists. *J Appl Physiol* 94:668–676
- Chapman RF, Stager JM, Tanner DA, Stray-Gundersen J, Levine BD (2011) Impairment of 3,000 m run time at altitude is influenced by arterial oxyhemoglobin saturation. *Med Sci Sports Exerc* 43:1649–1656
- Charlot K, Pichon A, Chapelot D (2011) Exercise prior to a freely requested meal modifies pre and postprandial glucose profile, substrate oxidation and sympathovagal balance. *Nutr Metab (Lond)* 8:66
- Clarke WL, Anderson S, Farhy L, Breton M, Gonder-Frederick L, Cox D, Kovatchev B (2005) Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis. *Diabetes Care* 28:2412–2417
- Eckberg DL (1997) Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 96:3224–3232
- Eckman M, Barach B et al (1945) Effect of diet on altitude tolerance. *J Aviat Med* 16:328–340
- Favret F, Richalet JP (2007) Exercise and hypoxia: the role of the autonomic nervous system. *Respir Physiol Neurobiol* 158:280–286
- Ferrannini E (1988) The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 37:287–301
- Friedmann B, Bauer T, Menold E, Bartsch P (2004) Exercise with the intensity of the individual anaerobic threshold in acute hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 36:1737–1742
- Geoffrey M, Brazg R, Richard W (2011) FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System with TRUstart algorithm, a 1-hour warm-up time. *J Diabetes Sci Technol* 5:99–106
- Golja P, Flander P, Klemenc M, Maver J, Princi T (2008) Carbohydrate ingestion improves oxygen delivery in acute hypoxia. *High Alt Med Biol* 9:53–62
- Gonzalez NC, Clancy RL, Moue Y, Richalet JP (1998) Increasing maximal heart rate increases maximal O<sub>2</sub> uptake in rats acclimatized to simulated altitude. *J Appl Physiol* 84:164–168
- Goodwin ML, Harris JE, Hernandez A, Gladden LB (2007) Blood lactate measurements and analysis during exercise: a guide for clinicians. *J Diabetes Sci Technol* 1:558–569
- Hansen JE, Hartley LH, Hogan RP 3rd (1972) Arterial oxygen increase by high-carbohydrate diet at altitude. *J Appl Physiol* 33:441–445
- Hochachka PW, Beatty CL, Burelle Y, Trump ME, McKenzie DC, Matheson GO (2002) The lactate paradox in human high-altitude physiological performance. *News Physiol Sci* 17:122–126
- Hoppeler H, Vogt M (2001) Hypoxia training for sea-level performance. Training high-living low. *Adv Exp Med Biol* 502:61–73
- Jeukendrup AE, Wallis GA (2005) Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med* 26(Suppl 1):S28–S37
- Karelis AD, Smith JW, Passe DH, Peronnet F (2010) Carbohydrate administration and exercise performance: what are the potential mechanisms involved? *Sports Med* 40:747–763
- Klemenc M, Golja P (2011) Baroreflex sensitivity in acute hypoxia and carbohydrate loading. *Eur J Appl Physiol* 111:2509–2515
- Klemenc M, Maver J, Princi T, Flander P, Golja P (2008) The effect of sucrose ingestion on autonomic nervous system function in young subjects during acute moderate hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 104:803–812
- Kovatchev BP, Shields D, Breton M (2009) Graphical and numerical evaluation of continuous glucose sensing time lag. *Diabetes Technol Ther* 11:139–143
- Larsen PD, Tzeng YC, Sin PY, Galletly DC (2010) Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Respir Physiol Neurobiol* 174:111–118
- Lawless NP, Dillard TA, Torrington KG, Davis HQ, Kamimori G (1999) Improvement in hypoxemia at 4600 meters of simulated altitude with carbohydrate ingestion. *Aviat Space Environ Med* 70:874–878
- Lundby C, Van Hall G (2002) Substrate utilization in sea level residents during exercise in acute hypoxia and after 4 weeks of acclimatization to 4100 m. *Acta Physiol Scand* 176:195–201
- McNarry MA, Lewis MJ (2012) Heart rate variability reproducibility during exercise. *Physiol Meas* 33:1123–1133
- Mollard P, Bourdillon N, Letournel M, Herman H, Gibert S, Pichon A, Woorons X, Richalet JP (2010) Validity of arterialized

- earlobe blood gases at rest and exercise in normoxia and hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* 172:179–183
- Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A (1994) Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 90:1826–1831
- Morel OE, Aubert R, Richalet JP, Chapelot D (2005) Simulated high altitude selectively decreases protein intake and lean mass gain in rats. *Physiol Behav* 86:145–153
- Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA (2004) Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 76:73–81
- Oliver SJ, Golja P, Macdonald JH (2012) Carbohydrate supplementation and exercise performance at high altitude: a randomized controlled trial. *High Alt Med Biol* 13:22–31
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E et al (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59:178–193
- Paul D, Jacobs KA, Geor RJ, Hinchcliff KW (2003) No effect of pre-exercise meal on substrate metabolism and time trial performance during intense endurance exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 13:489–503
- Peronnet F, Massicotte D (1991) Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci* 16:23–29
- Peronnet F, Massicotte D, Folch N, Melin B, Koulmann N, Jimenez C, Bourdon L, Launay JC, Savourey G (2006) Substrate utilization during prolonged exercise with ingestion of (13)C-glucose in acute hypobaric hypoxia (4,300 m). *Eur J Appl Physiol* 97:527–534
- Pinna GD, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, La Rovere MT, Raczak G (2007) Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. *Clin Sci (Lond)* 113:131–140
- Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Forleo C, Di Maggio M, Passantino A, Colombo R, Di Biase M, Rizzon P (1996) Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res* 32:226–233
- Pivik RT, Dykman RA (2004) Cardiovascular effects of morning nutrition in preadolescents. *Physiol Behav* 82:295–302
- Pivik RT, Dykman RA, Tennal K, Gu Y (2006) Skipping breakfast: gender effects on resting heart rate measures in preadolescents. *Physiol Behav* 89:270–280
- Pyne DB, Boston T, Martin DT, Logan A (2000) Evaluation of the Lactate Pro blood lactate analyser. *Eur J Appl Physiol* 82:112–116
- Rebrin K, Steil GM (2000) Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther* 2:461–472
- Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canoui-Poitrine F (2012) Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 185:192–198
- Rowlands DS, Hopkins WG (2002) Effects of high-fat and high-carbohydrate diets on metabolism and performance in cycling. *Metabolism* 51:678–690
- Sinnreich R, Kark JD, Friedlander Y, Sapoznikov D, Luria MH (1998) Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart* 80:156–162
- Sutton JR, Coates G, Houston CS (1991) Lake Louise consensus on definition and quantification of altitude illness. In: Sutton JR, Coates G, Houston CS (eds) *Hypoxia and mountain medicine*. Pergamon Press, New York, pp 327–330
- Swenson ER, MacDonald A, Vatheuer M, Maks C, Treadwell A, Allen R, Schoene RB (1997) Acute mountain sickness is not altered by a high carbohydrate diet nor associated with elevated circulating cytokines. *Aviat Space Environ Med* 68:499–503
- Tanner RK, Fuller KL, Ross ML (2010) Evaluation of three portable blood lactate analysers: lactate Pro, Lactate Scout and Lactate Plus. *Eur J Appl Physiol* 109:551–559
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93:1043–1065
- Wehrli JP, Hallen J (2006) Linear decrease in  $\dot{V}O_{2max}$  and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 96:404–412
- Weippert M, Kumar M, Kreuzfeld S, Arndt D, Rieger A, Stoll R (2010) Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. *Eur J Appl Physiol* 109:779–786
- Weir JB (1949) New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 109:1–9
- Welle S, Lilavivat U, Campbell RG (1981) Thermic effect of feeding in man: increased plasma norepinephrine levels following glucose but not protein or fat consumption. *Metabolism* 30:953–958
- Whitley HA, Humphreys SM, Campbell IT, Keegan MA, Jayanetti TD, Sperry DA, MacLaren DP, Reilly T, Frayn KN (1998) Metabolic and performance responses during endurance exercise after high-fat and high-carbohydrate meals. *J Appl Physiol* 85:418–424

## VIII.7. Discussion générale et perspectives

Dans chacun des trois objectifs majeurs poursuivis, ces travaux ont apporté des résultats originaux permettant de clarifier ou suggérer des mécanismes liant activité physique et/ou hypoxie et comportement alimentaire et réponse gluco-neuro-métabolique.

### VIII.7.1. Première partie

Nous avons montré qu'une séance d'exercice physique et une exposition courte à l'hypoxie ne modifiaient ni la motivation ingestive, ni l'apparition des hypoglycémies préprandiales dont le rôle dans le déclenchement de la demande spontanée du repas a été précisé dans la partie introductive. Cette absence d'effet sur la motivation ingestive est en accord avec l'absence de compensation énergétique généralement observée après une séance d'exercice. En revanche, elle paraît moins cohérente avec la réduction de la prise alimentaire en hypoxie, mais nous avons vu que le stimulus hypoxique était probablement insuffisant pour observer un effet alors que l'exercice physique utilisé dans notre étude était proche de celui généralement utilisé dans les études et pratiqué en situation courante, d'où l'intérêt de ces résultats.

La demande du repas était toutefois accompagnée d'une oxydation lipidique plus élevée après l'exercice et après l'hypoxie, qu'après le repos sans doute une rémanence de l'augmentation de l'activité sympathique induite par ces deux stimuli. Par ailleurs, le repas était suivi d'une réponse du glucose plus élevée (évaluée par l'aire sous courbe incrémentale), mais après l'exercice uniquement. Elle était accompagnée du maintien de l'oxydation élevée des lipides ainsi que d'un maintien du retrait vagal déjà atténué après l'exercice. Même si les effets d'une forte oxydation lipidique et d'une faible activité vagale sur la régulation du transport du glucose au niveau musculaire nécessitent des études complémentaires, ces résultats suggèrent que la forte oxydation lipidique pourrait provisoirement limiter les mécanismes de captation musculaire du glucose dans un contexte d'exercice peu glyco-géno-dépléteur et que l'action de l'insuline serait réduite par la plus faible activité vagale, contribuant à réduire encore la captation du glucose stimulée par l'insuline quand l'effet insulino-mimétique de l'exercice a cessé. La clairance sanguine du glucose serait alors temporairement réduite.

Il apparaît nécessaire de confirmer ces résultats avec des techniques plus invasives telles qu'un clamp euglycémique hyperinsulinique, pour mesurer plus finement les différentes étapes du transport du glucose (vitesse d'apparition, vitesse de disparition, captation du glucose) et le rôle joué par l'insuline (captation du glucose stimulée par l'insuline, concentrations d'insuline et sensibi-

lité à l'insuline). Il serait également intéressant de coupler exercice et hypoxie, ces deux stimulations étant connues pour avoir un effet additif sur la captation du glucose.

Cette réponse du glucose au repas suivant une séance d'exercice pouvait elle être modifiée suite à un cycle d'entraînement, et selon que cet entraînement était conduit à jeun ou à l'état nourri ? Nous avons apporté quelques résultats partiels à ces questions. Partiels car en l'absence de groupe témoin, il n'est pas possible de conclure à l'existence ou non chez les sujets de cette étude, de cette relative intolérance au glucose en postexercice. Un tel protocole aurait doublé le nombre de tests à réaliser et cela ne fut techniquement pas possible. Ceci limite donc fortement les conclusions que nous pouvons tirer de ces résultats concernant ce profil postprandial. Chez un public actif, il avait été montré que l'entraînement à jeun, qui induit une plus grande oxydation lipidique pendant l'exercice, pouvait réduire la réponse au glucose plus de 24 h après la dernière séance d'entraînement, tandis qu'un entraînement à l'état nourri n'induisait aucun effet. Compte-tenu des différences gluco-neuro-métaboliques entre la phase postprandiale étudiée juste après la séance et le lendemain de la séance, on pouvait supposer que la réponse de l'entraînement à jeun serait différente juste après la séance. Nous avons montré que notre entraînement (6 semaines avec 3 séances par semaine de 40 min), qu'il soit réalisé à l'état à jeun ou nourri, ne modifiait ni la réponse du glucose, ni l'oxydation des substrats mais pouvait améliorer la réponse autonome globale. Il est indispensable maintenant de mesurer les effets d'un entraînement à jeun plus long et/ou plus intense si les sujets sont sportifs ou de volume et d'intensité adaptés à un public sédentaire sur cette réponse du glucose, non seulement juste après la séance, mais également à distance de cette séance (par exemple le lendemain matin) pour vérifier si l'entraînement à jeun pourrait, dans cette population, représenter une modalité de réhabilitation physique plus spécifiquement appropriée aux individus intolérants au glucose ou insulino-résistants comme certaines équipes commencent à le préconiser.

### VIII.7.2. Deuxième partie

L'exercice n'est généralement pas suivi d'une compensation énergétique complète et induit donc une BE négative. Il est donc logiquement utilisé, associé à un régime ou non, pour faciliter la perte de poids. Les réponses sont toutefois très hétérogènes et suggèrent qu'il est nécessaire d'identifier les facteurs impliqués dans ses variations de réponses. Parmi ces facteurs, le niveau de condition physique et d'adiposité pourrait constituer un binôme majeur. Nous avons effectivement observé que si la compensation énergétique était incomplète et la BE restait négative sur les 24 h suivant un exercice physique (60 min à 70 % de  $VO_{2max}$ ) dans les deux groupes de sujets de notre étude, le groupe avec une faible condition physique et une adiposité élevée bien que normo-

## Travail expérimental

pondéraux ou en léger surpoids (LowFit/HighFat) augmentait spontanément la proportion de lipides de son alimentation, contrairement au groupe à bonne condition physique et faible adiposité (HighFit/LowFat). Ces individus se tourneraient donc plus vers des aliments lipidiques après une session d'exercice. Compte-tenu que ce sont ces individus qui sont le plus généralement concernés par des programmes de perte de poids, il pourrait être judicieux de les mettre en garde contre cette motivation sélective inconsciente (*incentive salience*), afin que l'activité physique ne conduise pas à rendre les consignes diététiques plus difficiles à tenir s'ils sont sous régime restrictif hypolipidique, ou que leur équilibre alimentaire se détériore s'ils ne le sont pas.

Si la compensation énergétique est liée à des caractéristiques physiques et/ou comportementales, il serait nécessaire d'étudier précisément l'impact de chacune d'entre elles en prenant un échantillon plus large et en contrôlant plus précisément la PE (l'idéal étant de proposer dans un laboratoire ce qui est disponible chez le sujet habituellement) et la DE (chambre calorimétrique). Mais toute la difficulté de ce genre d'études réside dans l'établissement de conditions dites réalistes. Quel est l'impact de l'environnement « laboratoire », de l'« enfermement » sur la PE ? Le suivi de la perte de poids associé à des suivis réguliers mais pas constant de la PE et du comportement alimentaire pourrait contourner en partie ces problèmes. L'ajout de mesures des hormones périphériques du comportement alimentaire (leptine, ghréline, CCK, GLP-1, PYY...) permettrait d'étendre la vision globale du comportement alimentaire. De plus, il a été suggéré que l'augmentation de la palatabilité d'aliments riches en glucides et/ou lipides après une séance serait plus facilement accompagnée d'une augmentation de la PE. Cette dimension hédonique pourrait également être intégrée.

### VIII.7.3. Troisième partie

Le comportement alimentaire spontané consiste à choisir spontanément la quantité et la composition de son alimentation et donc indirectement, de fournir à l'organisme un « cocktail » de substrats pouvant varier dans des proportions considérables. Ce comportement alimentaire peut donc, en retour, modifier les réponses aux stimuli utilisés dans cette thèse, c'est-à-dire l'exercice et l'hypoxie. Nous avons effectivement montré que la consommation d'un petit déjeuner riche en glucides (70 % de glucides et 12 % de protéines), augmentait la production de CO<sub>2</sub>, la ventilation et la saturation pendant les 15 premières minutes d'un exercice (30 min à 60 % de VO<sub>2max</sub>) en hypoxie (FiO<sub>2</sub> : 13,5 %) comparativement à un petit déjeuner riche en protéines (35 % de glucides et 48 % de protéines). L'augmentation de l'oxydation des glucides pourrait expliquer la baisse plus importante du glucose liée à l'exercice et l'augmentation de la production de CO<sub>2</sub> qui stimule la ventila-

tion. Celle-ci pourrait alors faciliter le transport de l'O<sub>2</sub> en atténuant la désaturation en O<sub>2</sub>. Cette étude montre qu'avec des repas réalistes, une plus forte proportion de glucides ne permet pas de modifier la réponse respiratoire au repos en hypoxie comme cela avait été montré avec une boisson sucrée comparativement à de l'eau, mais qu'elle le peut à l'exercice. Ces résultats suggèrent qu'il pourrait être bénéfique pour améliorer la performance de privilégier un repas riche en glucides. Cependant, si l'objectif est de profiter des effets de l'hypoxie pour induire des modifications bénéfiques à un exercice réalisé au niveau de la mer, il serait alors préférable d'éviter la consommation d'un repas riche en glucides qui limiterait la baisse de la saturation et la pression artérielle en O<sub>2</sub> et donc l'amélioration des réponses adaptatives parmi lesquelles l'augmentation du transport de l'O<sub>2</sub> via une érythropoïèse et une vasculogénèse est la plus généralement citée.

La suite logique de cette étude serait triple. Il s'agirait d'abord d'évaluer l'effet de ces repas sur la performance aiguë ensuite d'évaluer les effets d'un entraînement avec un groupe consommant des repas glucidiques et un autre des repas protéiques sur les modifications de condition physique et de performance au niveau de la mer. Enfin, il serait intéressant d'évaluer l'impact de ces 2 régimes sur la perte de poids et les modifications de la composition corporelle lors d'un entraînement en hypoxie. Il a déjà été montré que l'entraînement en hypoxie améliorait la perte de poids liée à l'entraînement comparé à un entraînement en normoxie. Est-ce que l'alimentation pré-exercice pourrait encore augmenter cet effet ?



## Liste des Figures et Tables

**Figure 1** Évolution de la concentration de ghréline, leptine, insuline, GLP-1, PYY et CCK après un déjeuner jusqu'au repas suivant

**Figure 2** Déterminants centraux et périphériques du comportement alimentaire : implication du glucose

**Figure 3** Représentation et description d'une hypoglycémie préprandiale chez l'homme

**Figure 4** Différents types d'hypoglycémies. Les lignes pointillées représentent les périodes post-absorptives et postprandiales. Les cadres en pointillées représentent les hypoglycémies

**Figure 5** Fonctionnement des moniteurs de glucose et explication des délais observés entre glucose interstitiel et glucose sanguin selon le phénomène du « push-pull »

**Figure 6** Effet de l'exercice sur la compensation énergétique au repas suivant la séance, sur 24 h ou 48 h

**Figure 7** Modification des choix alimentaires après une séance d'exercice

**Figure 8** Effets d'une stimulation orale de nourriture sur les niveaux plasmatiques d'insuline, de glucose et de polypeptide pancréatique

**Figure 9** Le triméthaphan inhibe la PCIS ce qui induit ensuite une intolérance au glucose

**Figure 10** Mécanismes pathogéniques des hyperglycémies postprandiales

**Figure 11** Profils sanguins du glucose, de l'insuline, des AG et de la leptine au cours d'un intervalle interprandial spontané (les 2 repas ont été spontanément demandés)

**Figure 12** Anatomie des 2 composantes du système nerveux autonome

**Figure 13** Représentation schématique des différentes influences déterminant la régulation de la fréquence cardiaque

**Figure 14** Méthodologie de l'analyse de la variabilité de la FC : explications, définitions et interprétations physiologiques des différents indices temporels et fréquentiels de la VFC

**Figure 15** Modèle gluco-neuro-métabolique de la phase préprandiale

**Figure 16** Modèle gluco-neuro-métabolique de la phase prandiale pré-absorptive

**Figure 17** Modèle gluco-neuro-métabolique de la phase postprandiale post-absorptive

**Figure 18** Schéma simplifié des mécanismes de régulation de la captation du glucose et des acides gras dans la cellule mus-

## Liste des Figures et Tables

culaire - Rôle de l'insuline au repos et de l'exercice physique

**Figure 19** Effet d'une séance d'exercice d'endurance aérobie sur la réponse du glucose, des triglycérides, de l'insuline et de l'oxydation des substrats à un repas consommé le lendemain matin de la séance

**Figure 20** Effet d'une séance d'exercice d'endurance aérobie sur la réponse du glucose, des triglycérides, de l'insuline et de l'oxydation des substrats à un repas consommé juste après la séance

**Figure 21** Mécanismes probables menant à l'augmentation de la réponse du glucose à un repas consommé juste après une séance d'exercice en endurance aérobie

**Figure 22** Effet d'une séance d'exercice en résistance sur la réponse du glucose, des triglycérides, de l'insuline et de l'oxydation des substrats à un repas consommé juste après la séance et le lendemain matin de la séance

**Figure 23** Effets du statut à jeun sur l'oxydation des lipides pendant l'exercice

**Figure VIII.3.1** Scores de faim du petit déjeuner à la demande du repas

**Figure VIII.3.2** Concentrations de glucose interstitiel préprandiales individuelles.

**Figure VIII.3.3** Profil moyen de glucose interstitiel

**Figure VIII.3.4** Profils postprandiaux des indices de la VFC et aires sous courbe

**Figure VIII.4.1** Protocole

**Figure VIII.4.2** Glucose postprandial avant et après l'entraînement

**Figure VIII.4.3** Profils métaboliques pré et postprandiaux avant et après l'entraînement

**Figure VIII.4.4** Modifications de la composition corporelle induite par l'entraînement

**Figure VIII.4.5** Modifications de la  $VO_{2max}$ , de la  $v.VO_{2max}$ , du  $lipox_{max}$  et du temps sur 3000 m après l'entraînement

**Table 1** Effet de l'exercice sur la consommation absolue et relative des différents nutriments, moyenne de toutes les études

**Table VIII.3.1** Indices de la VFC, DE et oxydation des substrats pendant la période de 75 min au repos en normoxie (NX) ou en hypoxie (HX)

**Table VIII.3.2** DE et oxydation des substrats à la demande du repas et 3 h après le déjeuner au repos en normoxie (NX) ou en hypoxie (HX)

**Table VIII.4.1** Caractéristiques des sujets

**Table VIII.4.2** Indices de la VFC pendant la période préprandiale et les périodes postprandiales

**Table VIII.4.3** Paramètres respiratoires et métaboliques pendant l'heure d'état-stable et le 3000 m

**Table VIII.4.4** Paramètres respiratoires et métaboliques pendant les séances continue et intermittente

## Références bibliographiques

- Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, Ghatei MA, Bloom SR (2005) The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 1044:127-31 [15862798]
- Abbott MJ, Edelman AM, Turcotte LP (2009) CaMKK is an upstream signal of AMP-activated protein kinase in regulation of substrate metabolism in contracting skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297:R1724-32 [19812359]
- Abdallah L, Chabert M, Louis-Sylvestre J (1997) Cephalic phase responses to sweet taste. *Am J Clin Nutr* 65:737-43 [9062523]
- Achten J, Gleeson M, Jeukendrup AE (2002) Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc* 34:92-7 [11782653]
- Achten J, Jeukendrup AE (2004) Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition* 20:716-27 [15212756]
- Achten J, Venables MC, Jeukendrup AE (2003) Fat oxidation rates are higher during running compared with cycling over a wide range of intensities. *Metabolism* 52:747-52 [12800102]
- Adams JM, 2nd, Pratipanawatr T, Berria R, Wang E, DeFronzo RA, Sullards MC, Mandarino LJ (2004) Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans. *Diabetes* 53:25-31 [14693694]
- Aeberli I, Erb A, Spliethoff K, Meier D, Gotze O, Fruhauf H, Fox M, Finlayson GS, Gassmann M, Berneis K, Maggiorini M, Langhans W, Lutz TA (2012) Disturbed eating at high altitude: influence of food preferences, acute mountain sickness and satiation hormones. *Eur J Nutr* [22573211]
- Ahren B (2000) Autonomic regulation of islet hormone secretion--implications for health and disease. *Diabetologia* 43:393-410 [10819232]
- Ahren B, Holst JJ (2001) The cephalic insulin response to meal ingestion in humans is dependent on both cholinergic and noncholinergic mechanisms and is important for postprandial glycemia. *Diabetes* 50:1030-8 [11334405]
- Akasaka Y, Tsunoda M, Ogata T, Ide T, Murakami K (2010) Direct evidence for leptin-induced lipid oxidation independent of long-form leptin receptor. *Biochim Biophys Acta* 1801:1115-22 [20601111]
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213:220-2 [6166045]
- Akther A, Khan KH, Begum M, Parveen S, Kaiser MS, Chowdhury AZ (2009) Leptin: a mysterious hormone; its physiology and pathophysiology. *Mymensingh Med J* 18:S140-44 [19436260]
- Al Haddad H, Laursen PB, Ahmaidi S, Buchheit M (2009) Nocturnal heart rate variability following supramaximal intermittent exercise. *Int J Sports Physiol Perform* 4:435-47 [20029095]
- Alam N, Saggerson ED (1998) Malonyl-CoA and the regulation of fatty acid oxidation in soleus muscle. *Biochem J* 334 ( Pt 1):233-41 [9693125]
- Allen MS, Bradford BJ (2009) Control of eating by hepatic oxidation of fatty acids. A note of caution. *Appetite* 53:272-3; author reply 74-6 [19540287]
- Allen NA, Jacelon CS, Chipkin SR (2009) Feasibility and acceptability of continuous glucose monitoring and accelerometer technology in exercising individuals with type 2 diabetes. *J Clin Nurs* 18:373-83 [19191984]
- Allirot X, Saulais L, Disse E, Roth H, Cazal C, Laville M (2012) Validation of a buffet meal design in an experimental restaurant. *Appetite* 58:889-97 [22349779]
- Almeras N, Lavalée N, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A (1995) Exercise and energy intake: effect of substrate oxidation. *Physiol Behav* 57:995-1000 [7610155]
- Altena TS, Michaelson JL, Ball SD, Thomas TR (2004) Single sessions of intermittent and continuous exercise and postprandial lipemia. *Med Sci Sports Exerc* 36:1364-71 [15292745]
- Ambarish V, Barde P, Vyas A, Deepak KK (2005) Comparison between pre-prandial and post-prandial heart rate variability (HRV). *Indian J Physiol Pharmacol* 49:436-42 [16579397]
- Andersen E, Hostmark AT (2007) Effect of a single bout of resistance exercise on postprandial glucose and insulin response the next day in healthy, strength-trained men. *J Strength Cond Res* 21:487-91 [17530971]
- Andersen HB, Christiansen E, Volund A, Madsbad S, Rasmussen K, Burcharth F, Christensen NJ (1995) Sham feeding increases glucose tolerance by a mechanism independent of insulin secretion in normal subjects. *Digestion* 56:253-8 [7657052]
- Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, Carling D, Small CJ (2004) AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem* 279:12005-8 [14742438]
- Arias EB, Kim J, Funai K, Cartee GD (2007) Prior exercise increases phosphorylation of Akt substrate of 160 kDa (AS160) in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:E1191-200 [17179389]

- Arkinstall MJ, Bruce CR, Nikolopoulos V, Garnham AP, Hawley JA (2001) Effect of carbohydrate ingestion on metabolism during running and cycling. *J Appl Physiol* 91:2125-34 [11641353]
- Arluison M, Quignon M, Nguyen P, Thorens B, Leloup C, Penicaud L (2004) Distribution and anatomical localization of the glucose transporter 2 (GLUT2) in the adult rat brain--an immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat* 28:117-36 [15482899]
- Arvaniti K, Richard D, Tremblay A (2000) Reproducibility of energy and macronutrient intake and related substrate oxidation rates in a buffet-type meal. *Br J Nutr* 83:489-95 [10953673]
- Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Nijima A, Meguid MM, Kasuga M (2003) Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 124:1325-36 [12730873]
- Ashley Blackshaw L, Young RL (2011) Detection and signaling of glucose in the intestinal mucosa--vagal pathway. *Neurogastroenterol Motil* 23:591-4 [21679344]
- Aslesen R, Engebretsen EM, Franch J, Jensen J (2001) Glucose uptake and metabolic stress in rat muscles stimulated electrically with different protocols. *J Appl Physiol* 91:1237-44 [11509521]
- Asnicar MA, Smith DP, Yang DD, Heiman ML, Fox N, Chen YF, Hsiung HM, Koster A (2001) Absence of cocaine- and amphetamine-regulated transcript results in obesity in mice fed a high caloric diet. *Endocrinology* 142:4394-400 [11564703]
- Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, Sato Y, Kato I, Fujimiya M, Inui A (2010) Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport* 21:1008-11 [20827224]
- Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, Klein JC, Wilson GS, Reach G (2000) Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278:E716-28 [10751207]
- Azpiroz F (1994) Control of gastric emptying by gastric tone. *Dig Dis Sci* 39:18S-19S [7995208]
- Babraj JA, Vollaard NB, Keast C, Guppy FM, Cottrell G, Timmons JA (2009) Extremely short duration high intensity interval training substantially improves insulin action in young healthy males. *BMC Endocr Disord* 9:3 [19175906]
- Bady I, Marty N, Dallaporta M, Emery M, Gyger J, Tarussio D, Foretz M, Thorens B (2006) Evidence from glut2-null mice that glucose is a critical physiological regulator of feeding. *Diabetes* 55:988-95 [16567520]
- Baek YH, Jin HY, Lee KA, Kang SM, Kim WJ, Kim MG, Park JH, Chae SW, Baek HS, Park TS (2010) The Correlation and Accuracy of Glucose Levels between Interstitial Fluid and Venous Plasma by Continuous Glucose Monitoring System. *Korean Diabetes J* 34:350-8 [21246008]
- Bahr R, Hostmark AT, Newsholme EA, Gronnerod O, Sejersted OM (1991) Effect of exercise on recovery changes in plasma levels of FFA, glycerol, glucose and catecholamines. *Acta Physiol Scand* 143:105-15 [1957696]
- Bailey DM, Davies B, Castell LM, Newsholme EA, Calam J (2001) Physical exercise and normobaric hypoxia: independent modulators of peripheral cholecystokinin metabolism in man. *J Appl Physiol* 90:105-13 [11133899]
- Bailey DM, Davies B, Milledge JS, Richards M, Williams SR, Jordinson M, Calam J (2000) Elevated plasma cholecystokinin at high altitude: metabolic implications for the anorexia of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 1:9-23 [11258590]
- Bailey T, Zisser H, Chang A (2009) New features and performance of a next-generation SEVEN-day continuous glucose monitoring system with short lag time. *Diabetes Technol Ther* 11:749-55 [20001675]
- Balaguera-Cortes L, Wallman KE, Fairchild TJ, Guelfi KJ (2011) Energy intake and appetite-related hormones following acute aerobic and resistance exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 36:958-66 [22111518]
- Ballard TP, Melby CL, Camus H, Cianciulli M, Pitts J, Schmidt S, Hickey MS (2009) Effect of resistance exercise, with or without carbohydrate supplementation, on plasma ghrelin concentrations and postexercise hunger and food intake. *Metabolism* 58:1191-9 [19497597]
- Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM (1996) Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 17:305-11 [8801538]
- Bao J, Atkinson F, Petocz P, Willett WC, Brand-Miller JC (2011) Prediction of postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults: glycaemic load compared with carbohydrate content alone. *Am J Clin Nutr* 93:984-96 [21325437]
- Barnholt KE, Hoffman AR, Rock PB, Muza SR, Fulco CS, Braun B, Holloway L, Mazzeo RS, Cymerman A, Friedlander AL (2006) Endocrine responses to acute and chronic high-altitude exposure (4,300 meters): modulating effects of caloric restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E1078-88 [16380390]
- Barrett LA, Morris JG, Stensel DJ, Nevill ME (2006) Effects of intermittent games activity on postprandial lipemia in young adults. *Med Sci Sports Exerc* 38:1282-7 [16826025]
- Barrett LA, Morris JG, Stensel DJ, Nevill ME (2007) Exercise and postprandial plasma triacylglycerol concentrations in healthy adolescent boys. *Med Sci Sports Exerc* 39:116-22 [17218893]

- Bashan N, Kovsan J, Kachko I, Ovadia H, Rudich A** (2009) Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Rev* 89:27-71 [19126754]
- Baskaran S, Roach PJ, DePaoli-Roach AA, Hurley TD** (2010) Structural basis for glucose-6-phosphate activation of glycogen synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:17563-8 [20876143]
- Batterham RL, Bloom SR** (2003) The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci* 994:162-8 [12851312]
- Bauche F, Sabourault D, Giudicelli Y, Nordmann J, Nordmann R** (1981) 2-Mercaptoacetate administration depresses the beta-oxidation pathway through an inhibition of long-chain acyl-CoA dehydrogenase activity. *Biochem J* 196:803-9 [7317017]
- Beelen M, Burke LM, Gibala MJ, van Loon LJ** (2010) Nutritional strategies to promote postexercise recovery. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 20:515-32 [21116024]
- Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawatr T, Berria R, Defronzo RA, Cusi K** (2005) Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes* 54:1640-8 [15919784]
- Bellisle F, Drewnowski A, Anderson GH, Westerterp-Plantenga M, Martin CK** (2012) Sweetness, satiation, and satiety. *J Nutr* 142:1149S-54S [22573779]
- Ben-Ezra V, Jankowski C, Kendrick K, Nichols D** (1995) Effect of intensity and energy expenditure on postexercise insulin responses in women. *J Appl Physiol* 79:2029-34 [8847270]
- Bennard P, Doucet E** (2006) Acute effects of exercise timing and breakfast meal glycemic index on exercise-induced fat oxidation. *Appl Physiol Nutr Metab* 31:502-11 [17111004]
- Benso A, Broglio F, Aimaretti G, Lucatello B, Lanfranco F, Ghigo E, Grottoli S** (2007) Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur J Endocrinol* 157:733-40 [18057380]
- Bentham L, Munding TO, Taborsky GJ, Jr.** (2000) Meal-induced insulin secretion in dogs is mediated by both branches of the autonomic nervous system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278:E603-10 [10751192]
- Bergman BC, Brooks GA** (1999) Respiratory gas-exchange ratios during graded exercise in fed and fasted trained and untrained men. *J Appl Physiol* 86:479-87 [9931180]
- Bergstrom J, Hermansen L, Hultman E, Saltin B** (1967) Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand* 71:140-50 [5584523]
- Berridge KC** (1996) Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 20:1-25 [8622814]
- Berthoud HR** (2008) The vagus nerve, food intake and obesity. *Regul Pept* 149:15-25 [18482776]
- Berthoud HR, Bereiter DA, Trimble ER, Siegel EG, Jeanrenaud B** (1981) Cephalic phase, reflex insulin secretion. Neuroanatomical and physiological characterization. *Diabetologia* 20 Suppl:393-401 [7014335]
- Berthoud HR, Jeanrenaud B** (1982) Sham feeding-induced cephalic phase insulin release in the rat. *Am J Physiol* 242:E280-5 [7039361]
- Berthoud HR, Mogenson GJ** (1977) Ingestive behavior after intracerebral and intracerebroventricular infusions of glucose and 2-deoxy-D-glucose. *Am J Physiol* 233:R127-33 [910934]
- Berthoud HR, Trimble ER, Siegel EG, Bereiter DA, Jeanrenaud B** (1980) Cephalic-phase insulin secretion in normal and pancreatic islet-transplanted rats. *Am J Physiol* 238:E336-40 [6769337]
- Bewick GA, Gardiner JV, Dhillon WS, Kent AS, White NE, Webster Z, Ghatei MA, Bloom SR** (2005) Post-embryonic ablation of AgRP neurons in mice leads to a lean, hypophagic phenotype. *FASEB J* 19:1680-2 [16099943]
- Beysen C, Karpe F, Fielding BA, Clark A, Levy JC, Frayn KN** (2002) Interaction between specific fatty acids, GLP-1 and insulin secretion in humans. *Diabetologia* 45:1533-41 [12436337]
- Bhatia V, Tandon RK** (2005) Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 20:332-9 [15740474]
- Bialasiewicz P, Czupryniak L, Pawlowski M, Nowak D** (2011) Sleep disordered breathing in REM sleep reverses the downward trend in glucose concentration. *Sleep Med* 12:76-82 [21051282]
- Bielinski R, Schutz Y, Jequier E** (1985) Energy metabolism during the postexercise recovery in man. *Am J Clin Nutr* 42:69-82 [3893093]
- Bigard AX, Douce P, Merino D, Lienhard F, Guezennec CY** (1996) Changes in dietary protein intake fail to prevent decrease in muscle growth induced by severe hypoxia in rats. *J Appl Physiol* 80:208-15 [8847305]
- Bigard X** (2008) Commentaries on viewpoint: effect of altitude on leptin, does it go up or down? *J Appl Physiol* 105:1690 [19031624]
- Bjorntorp P, Edstrom S, Kral JG, Lundholm K, Presta E, Walks D, Yang MU** (1982) Refeeding after fasting in the rat: energy substrate fluxes and replenishment of energy stores. *Am J Clin Nutr* 36:450-6 [7051801]
- Black SE, Mitchell E, Freedson PS, Chipkin SR, Braun B** (2005) Improved insulin action following short-term exercise training: role of energy and carbohydrate balance. *J Appl Physiol* 99:2285-93 [16081626]
- Blouet C, Schwartz GJ** (2010) Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis. *Behav Brain Res* 209:1-12 [20035790]

- Blundell J, de Graaf C, Hulshof T, Jebb S, Livingstone B, Lluch A, Mela D, Salah S, Schuring E, van der Knaap H, Westerterp M** (2010) Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes Rev* 11:251-70 [20122136]
- Blundell JE, Burley VJ, Cotton JR, Lawton CL** (1993) Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and postmeal satiety. *Am J Clin Nutr* 57:772S-77S; discussion 77S-78S [8475895]
- Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L** (1994) Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 93:2438-46 [8200979]
- Bonen A, Ball-Burnett M, Russel C** (1998) Glucose tolerance is improved after low- and high-intensity exercise in middle-age men and women. *Can J Appl Physiol* 23:583-93 [9822794]
- Bonetti DL, Hopkins WG** (2009) Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports Med* 39:107-27 [19203133]
- Bosch JA, Veerman EC, de Geus EJ, Proctor GB** (2011) alpha-Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: don't start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology* 36:449-53 [21295411]
- Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z** (2010) Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. *Br J Sports Med* 44:620-30 [18927166]
- Bowker-Kinley MM, Davis WI, Wu P, Harris RA, Popov KM** (1998) Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem J* 329 ( Pt 1):191-6 [9405293]
- Boyer SJ, Blume FD** (1984) Weight loss and changes in body composition at high altitude. *J Appl Physiol* 57:1580-5 [6520055]
- Boyer MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD** (2003) Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 52:2790-4 [14578298]
- Bozinovski NC, Bellissimo N, Thomas SG, Pencharz PB, Goode RC, Anderson GH** (2009) The effect of duration of exercise at the ventilation threshold on subjective appetite and short-term food intake in 9 to 14 year old boys and girls. *Int J Behav Nutr Phys Act* 6:66 [19818131]
- Brand-Miller JC, Stockmann K, Atkinson F, Petocz P, Denyer G** (2009) Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1,000 foods. *Am J Clin Nutr* 89:97-105 [19056599]
- Brand-Miller JC, Thomas M, Swan V, Ahmad ZI, Petocz P, Colagiuri S** (2003) Physiological validation of the concept of glycemic load in lean young adults. *J Nutr* 133:2728-32 [12949357]
- Brandt K, Arnold M, Geary N, Langhans W, Leonhardt M** (2006) Beta-adrenergic-mediated inhibition of feeding by mercaptoacetate in food-deprived rats. *Pharmacol Biochem Behav* 85:722-7 [17175014]
- Braun B, Butterfield GE, Dominick SB, Zamudio S, McCullough RG, Rock PB, Moore LG** (1998) Women at altitude: changes in carbohydrate metabolism at 4,300-m elevation and across the menstrual cycle. *J Appl Physiol* 85:1966-73 [9804605]
- Braun B, Rock PB, Zamudio S, Wolfel GE, Mazzeo RS, Muza SR, Fulco CS, Moore LG, Butterfield GE** (2001) Women at altitude: short-term exposure to hypoxia and/or alpha(1)-adrenergic blockade reduces insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 91:623-31 [11457773]
- Brennan IM, Feltrin KL, Horowitz M, Smout AJ, Meyer JH, Wishart J, Feinle-Bisset C** (2005) Evaluation of interactions between CCK and GLP-1 in their effects on appetite, energy intake, and antropyloroduodenal motility in healthy men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R1477-85 [15695321]
- Brennan IM, Little TJ, Feltrin KL, Smout AJ, Wishart JM, Horowitz M, Feinle-Bisset C** (2008) Dose-dependent effects of cholecystokinin-8 on antropyloroduodenal motility, gastrointestinal hormones, appetite, and energy intake in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E1487-94 [18957613]
- Brennan IM, Luscombe-Marsh ND, Seimon RV, Otto B, Horowitz M, Wishart JM, Feinle-Bisset C** (2012) Effects of fat, protein, and carbohydrate and protein load on appetite, plasma cholecystokinin, peptide YY, and ghrelin, and energy intake in lean and obese men. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 303:G129-40 [22556143]
- Brenner IK, Thomas S, Shephard RJ** (1998) Autonomic regulation of the circulation during exercise and heat exposure. Inferences from heart rate variability. *Sports Med* 26:85-99 [9777682]
- Brief DJ, Davis JD** (1984) Reduction of food intake and body weight by chronic intraventricular insulin infusion. *Brain Res Bull* 12:571-5 [6380652]
- Broberger C, De Lecea L, Sutcliffe JG, Hokfelt T** (1998) Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *J Comp Neurol* 402:460-74 [9862321]
- Broom DR, Batterham RL, King JA, Stensel DJ** (2009) Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296:R29-35 [18987287]
- Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M** (2007) Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol* 102:2165-71 [17347386]

- Brouns F** (1992) Nutritional aspects of health and performance at lowland and altitude. *Int J Sports Med* 13 Suppl 1:S100-6 [1483743]
- Brouwer E** (1957) On simple formulae for calculating the heat expenditure and the quantities of carbohydrate and fat oxidized in metabolism of men and animals, from gaseous exchange (Oxygen intake and carbonic acid output) and urine-N. *Acta Physiol Pharmacol Neerl* 6:795-802 [13487422]
- Brown GL, Lean ME, Hankey CR** (2012) Reproducibility of 24-h post-exercise changes in energy intake in overweight and obese women using current methodology. *Br J Nutr* 108:191-4 [22018092]
- Brown TA, Washington MC, Metcalf SA, Sayegh AI** (2011) The feeding responses evoked by cholecystokinin are mediated by vagus and splanchnic nerves. *Peptides* 32:1581-6 [21745513]
- Browning KN, Travagli RA** (2011) Plasticity of vagal brainstem circuits in the control of gastrointestinal function. *Auton Neurosci* 161:6-13 [21147043]
- Brownlee M** (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813-20 [11742414]
- Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW** (1988) Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 37:736-44 [3289994]
- Brunner R, Kitzberger R, Miehsler W, Herkner H, Madl C, Holzinger U** (2011) Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients. *Crit Care Med* 39:659-64 [21221002]
- Bruttomesso D, Pianta A, Mari A, Valerio A, Marescotti MC, Avogaro A, Tiengo A, Del Prato S** (1999) Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 48:99-105 [9892228]
- Buchheit M, Richard R, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Brandenberger G, Simon C** (2004) Effect of acute hypoxia on heart rate variability at rest and during exercise. *Int J Sports Med* 25:264-9 [15162245]
- Burke LM** (2010) Fueling strategies to optimize performance: training high or training low? *Scand J Med Sci Sports* 20 Suppl 2:48-58 [20840562]
- Burns SF, Broom DR, Miyashita M, Mundy C, Stensel DJ** (2007a) A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. *J Sports Sci* 25:635-42 [17454530]
- Burns SF, Corrie H, Holder E, Nightingale T, Stensel DJ** (2005) A single session of resistance exercise does not reduce postprandial lipaemia. *J Sports Sci* 23:251-60 [15966343]
- Burns SF, Miyashita M, Ueda C, Stensel DJ** (2007b) Multiple bouts of resistance exercise and postprandial triacylglycerol and serum C-reactive-protein concentrations. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 17:556-73 [18156661]
- Burr JF, Rowan CP, Jamnik VK, Riddell MC** (2010) The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. *Phys Sportsmed* 38:72-82 [20424404]
- Burton FL, Malkova D, Caslake MJ, Gill JM** (2008) Energy replacement attenuates the effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism in overweight/obese men. *Int J Obes (Lond)* 32:481-9 [17998903]
- Butler AA** (2006) The melanocortin system and energy balance. *Peptides* 27:281-90 [16434123]
- Butterfield GE, Gates J, Fleming S, Brooks GA, Sutton JR, Reeves JT** (1992) Increased energy intake minimizes weight loss in men at high altitude. *J Appl Physiol* 72:1741-8 [1601781]
- Calles-Escandon J, Robbins DC** (1987) Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes* 36:1167-72 [2888695]
- Cammisotto P, Bendayan M** (2012) A review on gastric leptin: the exocrine secretion of a gastric hormone. *Anat Cell Biol* 45:1-16 [22536547]
- Cammisotto PG, Levy E, Bukowiecki LJ, Bendayan M** (2010) Cross-talk between adipose and gastric leptins for the control of food intake and energy metabolism. *Prog Histochem Cytochem* 45:143-200 [20621336]
- Campfield LA, Brandon P, Smith FJ** (1985) On-line continuous measurement of blood glucose and meal pattern in free-feeding rats: the role of glucose in meal initiation. *Brain Res Bull* 14:605-16 [4027699]
- Campfield LA, Smith FJ** (1986a) Blood glucose and meal initiation: a role for insulin? *Soc Neurosci Abstr* 12:109
- Campfield LA, Smith FJ** (1986b) Functional coupling between transient declines in blood glucose and feeding behavior: temporal relationships. *Brain Res Bull* 17:427-33 [3768746]
- Campfield LA, Smith FJ** (1990) Transient declines in blood glucose signal meal initiation. *Int J Obes* 14 Suppl 3:15-31; discussion 31-4 [2086508]
- Campfield LA, Smith FJ** (2003) Blood glucose dynamics and control of meal initiation: a pattern detection and recognition theory. *Physiol Rev* 83:25-58 [12506126]
- Campfield LA, Smith FJ, Driscoll DW, Spirt N** (1988) Vagotomy blocks insulin spike that precedes meal initiation. *Soc Neurosci Abstr* 14:1197
- Carrel G, Egli L, Tran C, Schneiter P, Giusti V, D'Alessio D, Tappy L** (2011) Contributions of fat and protein to the incretin effect of a mixed meal. *Am J Clin Nutr* 94:997-1003 [21849595]
- Cartee GD, Douen AG, Ramlal T, Klip A, Holloszy JO** (1991) Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. *J Appl Physiol* 70:1593-600 [2055841]

- Cartee GD, Young DA, Sleeper MD, Zierath J, Wallberg-Henriksson H, Holloszy JO** (1989) Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. *Am J Physiol* 256:E494-9 [2650561]
- Casadei B, Conway J, Forfar C, Sleight P** (1996) Effect of low doses of scopolamine on RR interval variability, baroreflex sensitivity, and exercise performance in patients with chronic heart failure. *Heart* 75:274-80 [8800992]
- Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M** (2006) Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:813-9 [16352690]
- Ceriello A, Motz E** (2004) Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:816-23 [14976002]
- Chaiban JT, Bitar FF, Azar ST** (2008) Effect of chronic hypoxia on leptin, insulin, adiponectin, and ghrelin. *Metabolism* 57:1019-22 [18640376]
- Chang CS, Ko CW, Lien HC, Chou MC** (2010) Varying postprandial abdominovagal and cardiovagal activity in normal subjects. *Neurogastroenterol Motil* 22:546-51, e119 [20059761]
- Chanoine JP, Mackelvie KJ, Barr SI, Wong AC, Meneilly GS, Elahi DH** (2008) GLP-1 and appetite responses to a meal in lean and overweight adolescents following exercise. *Obesity (Silver Spring)* 16:202-4 [18223636]
- Chapelot D** (2011) The role of snacking in energy balance: a biobehavioral approach. *J Nutr* 141:158-62 [21123465]
- Chapelot D, Aubert R, Marmonier C, Chabert M, Louis-Sylvestre J** (2000a) Cross-correlation between plasma leptin and biological parameters involved in the spontaneous intermeal interval. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl 2:S129-30 [10997630]
- Chapelot D, Aubert R, Marmonier C, Chabert M, Louis-Sylvestre J** (2000b) An endocrine and metabolic definition of the intermeal interval in humans: evidence for a role of leptin on the prandial pattern through fatty acid disposal. *Am J Clin Nutr* 72:421-31 [10919937]
- Chapelot D, Marmonier C, Aubert R, Allegre C, Gausseres N, Fantino M, Louis-Sylvestre J** (2006) Consequence of omitting or adding a meal in man on body composition, food intake, and metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 14:215-27 [16571846]
- Chapelot D, Marmonier C, Aubert R, Gausseres N, Louis-Sylvestre J** (2004) A role for glucose and insulin preprandial profiles to differentiate meals and snacks. *Physiol Behav* 80:721-31 [14984807]
- Chapelot D, Marmonier C, Valensi P** (2007) Predicting more accurately the overall glucose response to a lunch meal by using the postprandial glucose peak. *Metabolism* 56:37-43 [17161224]
- Chapelot D, Payen F** (2010) Comparison of the effects of a liquid yogurt and chocolate bars on satiety: a multidimensional approach. *Br J Nutr* 103:760-7 [19874632]
- Chapman IM, Goble EA, Wittert GA, Morley JE, Horowitz M** (1998) Effect of intravenous glucose and euglycemic insulin infusions on short-term appetite and food intake. *Am J Physiol* 274:R596-603 [9530223]
- Charlot K, Cornolo J, Brugniaux JV, Richalet JP, Pichon A** (2009) Interchangeability between heart rate and photoplethysmography variabilities during sympathetic stimulations. *Physiol Meas* 30:1357-69 [19864707]
- Charlot K, Pichon A, Chapelot D** (2011) Exercise prior to a freely requested meal modifies pre and postprandial glucose profile, substrate oxidation and sympathovagal balance. *Nutr Metab (Lond)* 8:66 [21943373]
- Chau-Van C, Gamba M, Salvi R, Gaillard RC, Pralong FP** (2007) Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology* 148:507-11 [17095593]
- Chaudhary P, Suryakumar G, Prasad R, Singh SN, Ali S, Ilavazhagan G** (2012) Chronic hypobaric hypoxia mediated skeletal muscle atrophy: role of ubiquitin-proteasome pathway and calpains. *Mol Cell Biochem* 364:101-13 [22215202]
- Chen XQ, Du JZ, Wang YS** (2004) Regulation of hypoxia-induced release of corticotropin-releasing factor in the rat hypothalamus by norepinephrine. *Regul Pept* 119:221-8 [15120484]
- Chen YC, Lin FC, Shiao GM, Chang SC** (2008) Effect of rapid ascent to high altitude on autonomic cardiovascular modulation. *Am J Med Sci* 336:248-53 [18794620]
- Cheneviere X, Borrani F, Droz D, Gojanovic B, Malatesta D** (2012) Effects of 2 different prior endurance exercises on whole-body fat oxidation kinetics: light vs. heavy exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 37:955-64 [22823075]
- Cheneviere X, Borrani F, Ebenegger V, Gojanovic B, Malatesta D** (2009) Effect of a 1-hour single bout of moderate-intensity exercise on fat oxidation kinetics. *Metabolism* 58:1778-86 [19632694]
- Cheng MH, Bushnell D, Cannon DT, Kern M** (2009) Appetite regulation via exercise prior or subsequent to high-fat meal consumption. *Appetite* 52:193-8 [18926865]

- Chida D, Hashimoto O, Kuwahara M, Sagara H, Osaka T, Tsubone H, Iwakura Y** (2008) Increased fat:carbohydrate oxidation ratio in *Il1ra* (-/-) mice on a high-fat diet is associated with increased sympathetic tone. *Diabetologia* 51:1698-706 [18594791]
- Chiu LL, Chou SW, Cho YM, Ho HY, Ivy JL, Hunt D, Wang PS, Kuo CH** (2004) Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *J Biomed Sci* 11:838-46 [15591781]
- Chlup R, Peterson K, Zapletalova J, Kudlova P, Seckar P** (2010) Extended prandial glycemic profiles of foods as assessed using continuous glucose monitoring enhance the power of the 120-minute glycemic index. *J Diabetes Sci Technol* 4:615-24 [20513328]
- Choleau C, Dokladal P, Klein JC, Ward WK, Wilson GS, Reach G** (2002) Prevention of hypoglycemia using risk assessment with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes* 51:3263-73 [12401718]
- Civitaresse AE, Hesselink MK, Russell AP, Ravussin E, Schrauwen P** (2005) Glucose ingestion during exercise blunts exercise-induced gene expression of skeletal muscle fat oxidative genes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289:E1023-9 [16030063]
- Clarke WL, Anderson S, Farhy L, Breton M, Gonder-Frederick L, Cox D, Kovatchev B** (2005) Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis. *Diabetes Care* 28:2412-7 [16186272]
- Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL** (1987) Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 10:622-8 [3677983]
- Clegg M, McClean C, Davison WG, Murphy HM, Trinick T, Duly E, McLaughlin J, Fogarty M, Shafat A** (2007) Exercise and postprandial lipaemia: effects on peripheral vascular function, oxidative stress and gastrointestinal transit. *Lipids Health Dis* 6:30 [17973988]
- Coffey VG, Zhong Z, Shield A, Canny BJ, Chibalin AV, Zierath JR, Hawley JA** (2006) Early signaling responses to divergent exercise stimuli in skeletal muscle from well-trained humans. *FASEB J* 20:190-2 [16267123]
- Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR** (2003) Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4696-701 [14557443]
- Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, Regensteiner JG, Rubin RR, Sigal RJ** (2010) Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 42:2282-303 [21084931]
- Cone RD** (2006) Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocr Rev* 27:736-49 [17077189]
- Consolazio CF, Johnson HL, Krzywicki HJ, Daws TA** (1972) Metabolic aspects of acute altitude exposure (4,300 meters) in adequately nourished humans. *Am J Clin Nutr* 25:23-9 [5061733]
- Consolazio CF, Matoush LO, Johnson HL, Daws TA** (1968) Protein and Water Balances of Young Adults during Prolonged Exposure to High Altitude (4,300 Meters). *Am J Clin Nutr* 21:154-61
- Contreras P, Canetti R, Migliaro ER** (2007) Correlations between frequency-domain HRV indices and lagged Poincare plot width in healthy and diabetic subjects. *Physiol Meas* 28:85-94 [17151422]
- Cornolo J, Mollard P, Brugniaux JV, Robach P, Richalet JP** (2004) Autonomic control of the cardiovascular system during acclimatization to high altitude: effects of sildenafil. *J Appl Physiol* 97:935-40 [15145924]
- Corwin RL, Gibbs J, Smith GP** (1991) Increased food intake after type A but not type B cholecystokinin receptor blockade. *Physiol Behav* 50:255-8 [1946726]
- Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Pinol JL, Cos FX, Sole C, Bolibar B, Castell C, Lindstrom J, Barengo N, Tuomilehto J** (2011) Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA(1c) criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population. *Diabet Med* 28:1234-7 [21429007]
- Coulson RA, Hernandez T** (1979) Increase in metabolic rate of the alligator fed proteins or amino acids. *J Nutr* 109:538-50 [430258]
- Cox GR, Clark SA, Cox AJ, Halson SL, Hargreaves M, Hawley JA, Jeacocke N, Snow RJ, Yeo WK, Burke LM** (2010) Daily training with high carbohydrate availability increases exogenous carbohydrate oxidation during endurance cycling. *J Appl Physiol* 109:126-34 [20466803]
- Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK, Ivy JL** (1986) Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *J Appl Physiol* 61:165-72 [3525502]
- Cozzolino D, Furlan R, Gruosso D, Di Maggio C, Miraglia Del Giudice E, Torella R, Giugliano D** (2010) Effects of a mixed meal on hemodynamics and autonomic control of the heart in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 95:194-200 [19892836]
- Creer A, Gallagher P, Slivka D, Jemiolo B, Fink W, Trappe S** (2005) Influence of muscle glycogen availability on ERK1/2 and Akt signaling after resistance exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 99:950-6 [15879168]

- Crystal SR, Teff KL** (2006) Tasting fat: cephalic phase hormonal responses and food intake in restrained and unrestrained eaters. *Physiol Behav* 89:213-20 [16846622]
- Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D** (2004) Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E297-304 [15039149]
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS** (2001) A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50:1714-9 [11473029]
- Currell K, Jeukendrup AE** (2008) Validity, reliability and sensitivity of measures of sporting performance. *Sports Med* 38:297-316 [18348590]
- D'Alessio DA, Kieffer TJ, Taborsky GJ, Jr., Havel PJ** (2001) Activation of the parasympathetic nervous system is necessary for normal meal-induced insulin secretion in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1253-9 [11238517]
- Dallongeville J, Hecquet B, Lebel P, Edme JL, Le Fur C, Fruchart JC, Auwerx J, Romon M** (1998) Short term response of circulating leptin to feeding and fasting in man: influence of circadian cycle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:728-33 [9725631]
- Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M** (2002) The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 123:1120-8 [12360474]
- Davey RJ, Low C, Jones TW, Fournier PA** (2010) Contribution of an intrinsic lag of continuous glucose monitoring systems to differences in measured and actual glucose concentrations changing at variable rates in vitro. *J Diabetes Sci Technol* 4:1393-9 [21129335]
- De Bock K, Derave W, Eijnde BO, Hesselink MK, Koninckx E, Rose AJ, Schrauwen P, Bonen A, Richter EA, Hespel P** (2008) Effect of training in the fasted state on metabolic responses during exercise with carbohydrate intake. *J Appl Physiol* 104:1045-55 [18276898]
- De Bock K, Derave W, Ramaekers M, Richter EA, Hespel P** (2007) Fiber type-specific muscle glycogen sparing due to carbohydrate intake before and during exercise. *J Appl Physiol* 102:183-8 [17008436]
- De Bock K, Richter EA, Russell AP, Eijnde BO, Derave W, Ramaekers M, Koninckx E, Leger B, Verhaeghe J, Hespel P** (2005) Exercise in the fasted state facilitates fibre type-specific intramyocellular lipid breakdown and stimulates glycogen resynthesis in humans. *J Physiol* 564:649-60 [15705646]
- de Castro JM, Kreitzman SM** (1985) A microregulatory analysis of spontaneous human feeding patterns. *Physiol Behav* 35:329-35 [4070404]
- de Graaf C** (1993) The validity of appetite ratings. *Appetite* 21:156-60 [8285654]
- de Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE** (2012) Leptin resistance in vagal afferent neurons inhibits cholecystokinin signaling and satiation in diet induced obese rats. *PLoS One* 7:e32967 [22412960]
- de Leon AC** (2008) Commentaries on viewpoint: effect of altitude on leptin, does it go up or down? *J Appl Physiol* 105:1688 [19031620]
- Deighton K, Zahra JC, Stensel DJ** (2012) Appetite, energy intake and resting metabolic responses to 60 min treadmill running performed in a fasted versus a postprandial state. *Appetite* 58:946-54 [22366285]
- Dekker MJ, Graham TE, Ooi TC, Robinson LE** (2010) Exercise prior to fat ingestion lowers fasting and postprandial VLDL and decreases adipose tissue IL-6 and GIP receptor mRNA in hypertriacylglycerolemic men. *J Nutr Biochem* 21:983-90 [19954944]
- Del Prete E, Lutz TA, Althaus J, Scharrer E** (1998) Inhibitors of fatty acid oxidation (mercaptoacetate, R-3-amino-4-trimethylaminobutyric acid) stimulate feeding in mice. *Physiol Behav* 63:751-4 [9617995]
- Deldicque L, De Bock K, Maris M, Ramaekers M, Nielens H, Francaux M, Hespel P** (2010) Increased p70s6k phosphorylation during intake of a protein-carbohydrate drink following resistance exercise in the fasted state. *Eur J Appl Physiol* 108:791-800 [20187284]
- Delgado JM, Anand BK** (1953) Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. *Am J Physiol* 172:162-8 [13030733]
- Depre C, Rider MH, Hue L** (1998) Mechanisms of control of heart glycolysis. *Eur J Biochem* 258:277-90 [9874192]
- Derave W, Lund S, Holman GD, Wojtaszewski J, Pedersen O, Richter EA** (1999) Contraction-stimulated muscle glucose transport and GLUT-4 surface content are dependent on glycogen content. *Am J Physiol* 277:E1103-10 [10600801]
- Deshmukh A, Coffey VG, Zhong Z, Chibalin AV, Hawley JA, Zierath JR** (2006) Exercise-induced phosphorylation of the novel Akt substrates AS160 and filamin A in human skeletal muscle. *Diabetes* 55:1776-82 [16731842]
- Diabetes Research in Children Network** (2004) Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the continuous glucose monitoring system during hypoglycemia: experience of the Diabetes Research in Children Network. *Diabetes Care* 27:722-6 [14988292]
- Dill RP, Chadan SG, Li C, Parkhouse WS** (2001) Aging and glucose transporter plasticity in response to hypobaric hypoxia. *Mech Ageing Dev* 122:533-45 [11295170]
- Dionne I, Johnson M, White MD, St-Pierre S, Tremblay A** (1997) Acute effect of exercise and low-fat diet on energy balance in heavy men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21:413-6 [9152745]

- Dionne IJ, White MD, Tremblay A** (2002) The reproducibility of power spectrum analysis of heart rate variability before and after a standardized meal. *Physiol Behav* 75:267-70 [11897251]
- Dockray GJ** (2012) Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19:8-12 [22157397]
- Drapeau V, King N, Hetherington M, Doucet E, Blundell J, Tremblay A** (2007) Appetite sensations and satiety quotient: predictors of energy intake and weight loss. *Appetite* 48:159-66 [17045700]
- Dressendorfer R** (1993) Effect of internal body temperature on energy intake soon after aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc* S42:228
- Dreyer HC, Drummond MJ, Glynn EL, Fujita S, Chinkes DL, Volpi E, Rasmussen BB** (2008) Resistance exercise increases human skeletal muscle AS160/TBC1D4 phosphorylation in association with enhanced leg glucose uptake during postexercise recovery. *J Appl Physiol* 105:1967-74 [18845784]
- Dufour S, Lebon V, Shulman GI, Petersen KF** (2009) Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis by epinephrine in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E231-5 [19458062]
- Dugani CB, Klip A** (2005) Glucose transporter 4: cycling, compartments and controversies. *EMBO Rep* 6:1137-42 [16319959]
- Dunstan DW, Salmon J, Healy GN, Shaw JE, Jolley D, Zimmet PZ, Owen N** (2007) Association of television viewing with fasting and 2-h postchallenge plasma glucose levels in adults without diagnosed diabetes. *Diabetes Care* 30:516-22 [17327314]
- Elder SJ, Roberts SB** (2007) The effects of exercise on food intake and body fatness: a summary of published studies. *Nutr Rev* 65:1-19 [17310855]
- Elia R, Elgoyhen AB, Bugallo G, Rio ME, Bozzini CE** (1985) Effect of acute exposure to reduced atmospheric pressures on body weight, food intake and body composition of growing rats. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam* 35:311-8 [2938414]
- Englert V, Wells K, Long W, Hickey MS, Melby CL** (2006) Effect of acute prior exercise on glycemic and insulinemic indices. *J Am Coll Nutr* 25:195-202 [16766777]
- Ercan N, Gannon MC, Nuttall FQ** (1994) Effect of added fat on the plasma glucose and insulin response to ingested potato given in various combinations as two meals in normal individuals. *Diabetes Care* 17:1453-9 [7882816]
- Esler M, Kaye D** (2000) Measurement of sympathetic nervous system activity in heart failure: the role of norepinephrine kinetics. *Heart Fail Rev* 5:17-25 [16228913]
- Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R** (2004) Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 110:214-9 [15197140]
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM** (2003) Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 52:1-8 [12502486]
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus** (1997) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-97 [9203460]
- Fabry P, Hejda S, Cerny K, Osancova K, Pechar J** (1966) Effect of meal frequency in schoolchildren. Changes in weight-height proportion and skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 18:358-61 [4951520]
- Fabry P, Hejl Z, Fodor J, Braun T, Zvolankova K** (1964) The Frequency of Meals. Its Relation to Overweight, Hypercholesterolaemia, and Decreased Glucose-Tolerance. *Lancet* 2:614-5 [14186149]
- Fagius J, Berne C** (1994) Increase in muscle nerve sympathetic activity in humans after food intake. *Clin Sci (Lond)* 86:159-67 [8143426]
- Farah NM, Malkova D, Gill JM** (2010) Effects of exercise on postprandial responses to ad libitum feeding in overweight men. *Med Sci Sports Exerc* 42:2015-22 [20386332]
- Favret F, Richalet JP** (2007) Exercise and hypoxia: the role of the autonomic nervous system. *Respir Physiol Neurobiol* 158:280-6 [17521971]
- Fayolle C, Brun JF, Bringer J, Mercier J, Renard E** (2006) Accuracy of continuous subcutaneous glucose monitoring with the GlucoDay in type 1 diabetic patients treated by subcutaneous insulin infusion during exercise of low versus high intensity. *Diabetes Metab* 32:313-20 [16977258]
- Febbraio MA, Chiu A, Angus DJ, Arkinstall MJ, Hawley JA** (2000) Effects of carbohydrate ingestion before and during exercise on glucose kinetics and performance. *J Appl Physiol* 89:2220-6 [11090571]
- Feinle C, O'Donovan D, Doran S, Andrews JM, Wishart J, Chapman I, Horowitz M** (2003) Effects of fat digestion on appetite, APD motility, and gut hormones in response to duodenal fat infusion in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284:G798-807 [12684211]
- Fekete EM, Inoue K, Zhao Y, Rivier JE, Vale WW, Szucs A, Koob GF, Zorrilla EP** (2007) Delayed satiety-like actions and altered feeding microstructure by a selective type 2 corticotropin-releasing factor agonist in rats: intra-hypothalamic urocortin 3 administration reduces food intake by prolonging the post-meal interval. *Neuropsychopharmacology* 32:1052-68 [17019404]
- Ferrannini E** (1988) The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 37:287-301 [3278194]
- Field BC, Wren AM, Peters V, Baynes KC, Martin NM, Patterson M, Alsaraf S, Amber V, Wynne K, Ghatei MA, Bloom SR** (2010) PYY3-36 and oxyntomodulin can be additive in their effect on food intake in overweight and obese humans. *Diabetes* 59:1635-9 [20357366]

- Figlewicz DP, Bennett JL, Aliakbari S, Zavosh A, Sipols AJ** (2008) Insulin acts at different CNS sites to decrease acute sucrose intake and sucrose self-administration in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295:R388-94 [18525010]
- Finlayson G, Bryant E, Blundell JE, King NA** (2009) Acute compensatory eating following exercise is associated with implicit hedonic wanting for food. *Physiol Behav* 97:62-7 [19419671]
- Flatt JP** (1995) Body composition, respiratory quotient, and weight maintenance. *Am J Clin Nutr* 62:1107S-17S [7484929]
- Flint A, Moller BK, Raben A, Tetens I, Holst JJ, Astrup A** (2005) The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of breakfast meals. *Br J Nutr* 94:135-6 [16115343]
- Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A** (2000) Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:38-48 [10702749]
- Folch N, Peronnet F, Massicotte D, Charpentier S, Lavoie C** (2003) Metabolic response to a large starch meal after rest and exercise: comparison between men and women. *Eur J Clin Nutr* 57:1107-15 [12947429]
- Folch N, Peronnet F, Massicotte D, Duclos M, Lavoie C, Hillaire-Marcel C** (2001) Metabolic response to small and large <sup>13</sup>C-labelled pasta meals following rest or exercise in man. *Br J Nutr* 85:671-80 [11430771]
- Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghatei MA, Frost GS, Bloom SR** (2011) Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr* 65:508-13 [21245879]
- Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, Liu J, Callahan HS, Gaylinn BD, Thorner MO, Cummings DE** (2008) Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1971-9 [18198223]
- Frandsen EK, Moody AJ** (1973) Lipolytic action of a newly isolated vasoactive intestinal polypeptide. *Horm Metab Res* 5:196-9 [4714546]
- Frayn KN** (1983) Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *J Appl Physiol* 55:628-34 [6618956]
- Frecka JM, Mattes RD** (2008) Possible entrainment of ghrelin to habitual meal patterns in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294:G699-707 [18187517]
- 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 [16002802]
- Friedman MI, Ramirez I, Bowden CR, Tordoff MG** (1990) Fuel partitioning and food intake: role for mitochondrial fatty acid transport. *Am J Physiol* 258:R216-21 [2301636]
- Friedman MI, Tordoff MG** (1986) Fatty acid oxidation and glucose utilization interact to control food intake in rats. *Am J Physiol* 251:R840-5 [3777211]
- Frosig C, Richter EA** (2009) Improved insulin sensitivity after exercise: focus on insulin signaling. *Obesity (Silver Spring)* 17 Suppl 3:S15-20 [19927140]
- Frosig C, Sajan MP, Maarbjerg SJ, Brandt N, Roepstorff C, Wojtaszewski JF, Kiens B, Farese RV, Richter EA** (2007) Exercise improves phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate responsiveness of atypical protein kinase C and interacts with insulin signalling to peptide elongation in human skeletal muscle. *J Physiol* 582:1289-301 [17540697]
- Fuentes T, Guerra B, Ponce-Gonzalez JG, Morales-Alamo D, Guadalupe-Grau A, Olmedillas H, Rodriguez-Garcia L, Feijoo D, De Pablos-Velasco P, Fernandez-Perez L, Santana A, Calbet JA** (2012) Skeletal muscle signaling response to sprint exercise in men and women. *Eur J Appl Physiol* 112:1917-27 [21928060]
- Fujii N, Jessen N, Goodyear LJ** (2006) AMP-activated protein kinase and the regulation of glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E867-77 [16822958]
- Funk SD, Yurdagul A, Jr., Orr AW** (2012) Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. *Int J Vasc Med* 2012:569654 [22489274]
- Fusch C, Gfrorer W, Koch C, Thomas A, Grunert A, Moeller H** (1996) Water turnover and body composition during long-term exposure to high altitude (4,900-7,600 m). *J Appl Physiol* 80:1118-25 [8926235]
- Gamboa JL, Garcia-Cazarin ML, Andrade FH** (2011) Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300:R85-91 [20962202]
- Gao S, Kinzig KP, Aja S, Scott KA, Keung W, Kelly S, Strynadka K, Chohnan S, Smith WW, Tamashiro KL, Ladenheim EE, Ronnett GV, Tu Y, et al.** (2007) Leptin activates hypothalamic acetyl-CoA carboxylase to inhibit food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:17358-63 [17956983]
- Garcia-Roves PM, Han DH, Song Z, Jones TE, Hucker KA, Holloszy JO** (2003) Prevention of glycogen supercompensation prolongs the increase in muscle GLUT4 after exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E729-36 [12799316]
- Garg SK, Voelmlle M, Gottlieb PA** (2010) Time lag characterization of two continuous glucose monitoring systems. *Diabetes Res Clin Pract* 87:348-53 [20022127]

- Gatta B, Zuberbuehler C, Arnold M, Aubert R, Langhans W, Chapelot D** (2009) Acute effects of pharmacological modifications of fatty acid metabolism on human satiety. *Br J Nutr* 101:1867-77 [19079943]
- Gautron L, Elmquist JK** (2011) Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest* 121:2087-93 [21633176]
- Gentilcore D, Hausken T, Meyer JH, Chapman IM, Horowitz M, Jones KL** (2008) Effects of intraduodenal glucose, fat, and protein on blood pressure, heart rate, and splanchnic blood flow in healthy older subjects. *Am J Clin Nutr* 87:156-61 [18175750]
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, et al.** (2003) Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160-7 [14578255]
- Gibala M** (2009) Molecular responses to high-intensity interval exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 34:428-32 [19448710]
- Gibbs J, Young RC, Smith GP** (1973) Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 84:488-95 [4745816]
- Gil K, Bugajski A, Thor P** (2011) Electrical vagus nerve stimulation decreases food consumption and weight gain in rats fed a high-fat diet. *J Physiol Pharmacol* 62:637-46 [22314566]
- Gill JM, Al-Mamari A, Ferrell WR, Cleland SJ, Packard CJ, Sattar N, Petrie JR, Caslake MJ** (2004) Effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism and vascular function in lean and centrally obese men. *J Am Coll Cardiol* 44:2375-82 [15607401]
- Gill JM, Al-Mamari A, Ferrell WR, Cleland SJ, Perry CG, Sattar N, Packard CJ, Caslake MJ, Petrie JR** (2007) Effect of prior moderate exercise on postprandial metabolism in men with type 2 diabetes: heterogeneity of responses. *Atherosclerosis* 194:134-43 [17092507]
- Gill JM, Frayn KN, Wootton SA, Miller GJ, Hardman AE** (2001a) Effects of prior moderate exercise on exogenous and endogenous lipid metabolism and plasma factor VII activity. *Clin Sci (Lond)* 100:517-27 [11294692]
- Gill JM, Hardman AE** (2000) Postprandial lipemia: effects of exercise and restriction of energy intake compared. *Am J Clin Nutr* 71:465-71 [10648259]
- Gill JM, Herd SL, Vora V, Hardman AE** (2003) Effects of a brisk walk on lipoprotein lipase activity and plasma triglyceride concentrations in the fasted and postprandial states. *Eur J Appl Physiol* 89:184-90 [12665983]
- Gill JM, Mees GP, Frayn KN, Hardman AE** (2001b) Moderate exercise, postprandial lipaemia and triacylglycerol clearance. *Eur J Clin Invest* 31:201-7 [11264646]
- Gill JM, Murphy MH, Hardman AE** (1998) Postprandial lipemia: effects of intermittent versus continuous exercise. *Med Sci Sports Exerc* 30:1515-20 [9789852]
- Golja P, Flander P, Klemenc M, Maver J, Princi T** (2008) Carbohydrate ingestion improves oxygen delivery in acute hypoxia. *High Alt Med Biol* 9:53-62 [18331221]
- Gonzalez R, Perry RL, Gao X, Gaidhu MP, Tsushima RG, Ceddia RB, Unniappan S** (2011) Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Endocrinology* 152:3628-37 [21828181]
- Goodwin ML** (2010) Blood glucose regulation during prolonged, submaximal, continuous exercise: a guide for clinicians. *J Diabetes Sci Technol* 4:694-705 [20513337]
- Goodyear LJ, Giorgino F, Balon TW, Condorelli G, Smith RJ** (1995) Effects of contractile activity on tyrosine phosphoproteins and PI 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 268:E987-95 [7762655]
- Gordon BA, Fraser SF, Bird SR, Benson AC** (2011) Insulin sensitivity in response to a single resistance exercise session in apparently healthy individuals. *J Endocrinol Invest* 35:665-9 [21970844]
- Granata GP, Brandon LJ** (2002) The thermic effect of food and obesity: discrepant results and methodological variations. *Nutr Rev* 60:223-33 [12199298]
- Gregersen NT, Flint A, Bitz C, Blundell JE, Raben A, Astrup A** (2008) Reproducibility and power of ad libitum energy intake assessed by repeated single meals. *Am J Clin Nutr* 87:1277-81 [18469250]
- Griendling KK, FitzGerald GA** (2003a) Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 108:1912-6 [14568884]
- Griendling KK, FitzGerald GA** (2003b) Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation* 108:2034-40 [14581381]
- Guerra B, Olmedillas H, Guadalupe-Grau A, Ponce-Gonzalez JG, Morales-Alamo D, Fuentes T, Chapinal E, Fernandez-Perez L, De Pablos-Velasco P, Santana A, Calbet JA** (2012) Is sprint exercise a leptin signaling mimetic in human skeletal muscle? *J Appl Physiol* 111:715-25 [21659488]
- Guerre-Millo M** (2008) Commentaries on viewpoint: effect of altitude on leptin, does it go up or down? *J Appl Physiol* 105:1689 [19031623]
- Guilland JC, Klepping J** (1985) Nutritional alterations at high altitude in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 54:517-23 [4085482]
- Gullo L, Pezzilli R, Tomassetti P, de Giorgio R** (1998) Plasma cholecystokinin and neurotensin after an ordinary meal in humans. A prolonged time study. *Gastroenterol Clin Biol* 22:25-8 [9762162]

- Guo Y, Ma L, Enriori PJ, Koska J, Franks PW, Brookshire T, Cowley MA, Salbe AD, Delparigi A, Tataranni PA** (2006) Physiological evidence for the involvement of peptide YY in the regulation of energy homeostasis in humans. *Obesity (Silver Spring)* 14:1562-70 [17030967]
- Gusarova GA, Trejo HE, Dada LA, Briva A, Welch LC, Hamanaka RB, Mutlu GM, Chandel NS, Prakriya M, Sznajder JI** (2011) Hypoxia leads to Na,K-ATPase downregulation via Ca(2+) release-activated Ca(2+) channels and AMPK activation. *Mol Cell Biol* 31:3546-56 [21730292]
- Guyenet SJ, Schwartz MW** (2012) Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 97:745-55 [22238401]
- Gyntelberg F, Rennie MJ, Hickson RC, Holloszy JO** (1977) Effect of training on the response of plasma glucagon to exercise. *J Appl Physiol* 43:302-5 [893287]
- Hadi HA, Suwaidi JA** (2007) Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 3:853-76 [18200806]
- Halton TL, Hu FB** (2004) The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *J Am Coll Nutr* 23:373-85 [15466943]
- 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* 98:125-35 [8690783]
- Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T** (2003) Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care* 26:868-74 [12610051]
- Hannon JP, Klain GJ, Sudman DM, Sullivan FJ** (1976) Nutritional aspects of high-altitude exposure in women. *Am J Clin Nutr* 29:604-13 [1064332]
- Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Andersen JL, Saltin B, Pedersen BK** (2005) Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. *J Appl Physiol* 98:93-9 [15361516]
- Hansen E, Landstad BJ, Gundersen KT, Torjesen PA, Svebak S** (2012) Insulin sensitivity after maximal and endurance resistance training. *J Strength Cond Res* 26:327-34 [22240549]
- Hansen JE, Hartley LH, Hogan RP, 3rd** (1972) Arterial oxygen increase by high-carbohydrate diet at altitude. *J Appl Physiol* 33:441-5 [5075840]
- Hardie DG** (2011) Energy sensing by the AMP-activated protein kinase and its effects on muscle metabolism. *Proc Nutr Soc* 70:92-9 [21067629]
- Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ** (2012) Current controversies in the use of haemoglobin A1c. *J Intern Med* 271:227-36 [22333004]
- Harris CL, George VA** (2008) The impact of dietary restraint and moderate-intensity exercise on post-exercise energy intake in sedentary males. *Eat Behav* 9:415-22 [18928904]
- Harrison M, O'Gorman DJ, McCaffrey N, Hamilton MT, Zderic TW, Carson BP, Moyna NM** (2009) Influence of acute exercise with and without carbohydrate replacement on postprandial lipid metabolism. *J Appl Physiol* 106:943-9 [19112157]
- Harthoorn LF, Dransfield E** (2008) Periprandial changes of the sympathetic-parasympathetic balance related to perceived satiety in humans. *Eur J Appl Physiol* 102:601-8 [18092177]
- Hatonen KA, Virtamo J, Eriksson JG, Sinkko HK, Sundvall JE, Valsta LM** (2011) Protein and fat modify the glycaemic and insulinaemic responses to a mashed potato-based meal. *Br J Nutr* 106:248-53 [21338539]
- Hautala A, Tulppo MP, Makikallio TH, Laukkanen R, Nissila S, Huikuri HV** (2001) Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clin Physiol* 21:238-45 [11318832]
- Hawley SA, Boudeau J, Reid JL, Mustard KJ, Udd L, Makela TP, Alessi DR, Hardie DG** (2003) Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRAD alpha/beta and MO25 alpha/beta are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. *J Biol* 2:28 [14511394]
- Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K** (1991) Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 67:199-204 [1987723]
- Hayes MR, Skibicka KP, Lechner TM, Guarnieri DJ, DiLeone RJ, Bence KK, Grill HJ** (2010) Endogenous leptin signaling in the caudal nucleus tractus solitarius and area postrema is required for energy balance regulation. *Cell Metab* 11:77-83 [20074530]
- Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ, Owen N** (2007) Objectively measured light-intensity physical activity is independently associated with 2-h plasma glucose. *Diabetes Care* 30:1384-9 [17473059]
- Heath GW, Gavin JR, 3rd, Hinderliter JM, Hagberg JM, Bloomfield SA, Holloszy JO** (1983) Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 55:512-7 [6352578]
- Heilbronn LK, Ravussin E** (2003) Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr* 78:361-9 [12936916]
- Henriksen EJ** (2002) Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 93:788-96 [12133893]

- Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM** (2011) Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med* 51:993-9 [21163347]
- Herd SL, Kiens B, Boobis LH, Hardman AE** (2001) Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. *Metabolism* 50:756-62 [11436177]
- Hernandez JM, Fedele MJ, Farrell PA** (2000) Time course evaluation of protein synthesis and glucose uptake after acute resistance exercise in rats. *J Appl Physiol* 88:1142-9 [10710414]
- Herrmann C, Goke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Goke B** (1995) Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 56:117-26 [7750665]
- Hills AP, Shultz SP, Soares MJ, Byrne NM, Hunter GR, King NA, Misra A** (2010) Resistance training for obese, type 2 diabetic adults: a review of the evidence. *Obes Rev* 11:740-9 [20003071]
- Himaya A, Fantino M, Antoine JM, Brondel L, Louis-Sylvestre J** (1997) Satiety power of dietary fat: a new appraisal. *Am J Clin Nutr* 65:1410-8 [9129470]
- Himmi T, Boyer A, Orsini JC** (1988) Changes in lateral hypothalamic neuronal activity accompanying hyper- and hypoglycemia. *Physiol Behav* 44:347-54 [2851845]
- Hirabara SM, Silveira LR, Abdulkader F, Carvalho CR, Procopio J, Curi R** (2007) Time-dependent effects of fatty acids on skeletal muscle metabolism. *J Cell Physiol* 210:7-15 [17013887]
- Ho SS, Dhaliwal SS, Hills A, Pal S** (2010) Acute exercise improves postprandial cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals. *Atherosclerosis* 214:178-84 [21081229]
- Holloszy JO** (2005) Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 99:338-43 [16036907]
- Holm L, Haslund ML, Robach P, van Hall G, Calbet JA, Saltin B, Lundby C** (2010) Skeletal muscle myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis rates are affected differently by altitude-induced hypoxia in native lowlanders. *PLoS One* 5:e15606 [21187972]
- Holmang A, Bjorntorp P** (1992) The effects of cortisol on insulin sensitivity in muscle. *Acta Physiol Scand* 144:425-31 [1605044]
- Holtz KA, Stephens BR, Sharoff CG, Chipkin SR, Braun B** (2008) The effect of carbohydrate availability following exercise on whole-body insulin action. *Appl Physiol Nutr Metab* 33:946-56 [18923570]
- Hopkins M, Jeukendrup A, King NA, Blundell JE** (2011) The relationship between substrate metabolism, exercise and appetite control: does glycogen availability influence the motivation to eat, energy intake or food choice? *Sports Med* 41:507-21 [21615191]
- Horowitz JF, Mora-Rodriguez R, Byerley LO, Coyle EF** (1997) Lipolytic suppression following carbohydrate ingestion limits fat oxidation during exercise. *Am J Physiol* 273:E768-75 [9357807]
- Hou JC, Pessin JE** (2007) Ins (endocytosis) and outs (exocytosis) of GLUT4 trafficking. *Curr Opin Cell Biol* 19:466-73 [17644329]
- Hovorka R, Shojaee-Moradie F, Carroll PV, Chassin LJ, Gowrie IJ, Jackson NC, Tudor RS, Umpleby AM, Jones RH** (2002) Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E992-1007 [11934663]
- Hubert P, King NA, Blundell JE** (1998) Uncoupling the effects of energy expenditure and energy intake: appetite response to short-term energy deficit induced by meal omission and physical activity. *Appetite* 31:9-19 [9716432]
- Hue L, Taegtmeyer H** (2009) The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E578-91 [19531645]
- Hulston CJ, Venables MC, Mann CH, Martin C, Philp A, Baar K, Jeukendrup AE** (2010) Training with low muscle glycogen enhances fat metabolism in well-trained cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 42:2046-55 [20351596]
- Hurren NM, Eves FF, Blannin AK** (2010) Is the effect of prior exercise on postprandial lipaemia the same for a moderate-fat meal as it is for a high-fat meal? *Br J Nutr* 105:506-16 [21073762]
- Hyndman BW, Kitney RI, Sayers BM** (1971) Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature* 233:339-41 [4940430]
- Imamura H, Shibuya S, Uchida K, Teshima K, Masuda R, Miyamoto N** (2004) Effect of moderate exercise on excess post-exercise oxygen consumption and catecholamines in young women. *J Sports Med Phys Fitness* 44:23-9 [15181386]
- Imbeault P, Saint-Pierre S, Almeras N, Tremblay A** (1997) Acute effects of exercise on energy intake and feeding behaviour. *Br J Nutr* 77:511-21 [9155502]
- Imoberdorf R, Garlick PJ, McNurlan MA, Casella GA, Marini JC, Turgay M, Bartsch P, Ballmer PE** (2006) Skeletal muscle protein synthesis after active or passive ascent to high altitude. *Med Sci Sports Exerc* 38:1082-7 [16775549]
- International Expert Committee** (2009) International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32:1327-34 [19502545]
- Iscue KE, Campbell JE, Jamnik V, Perkins BA, Riddell MC** (2006) Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high-intensity cycling exercise: spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 8:627-35 [17109594]

- Ishiki M, Klip A** (2005) Minireview: recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: new signals, locations, and partners. *Endocrinology* 146:5071-8 [16150904]
- Itani SI, Pories WJ, Macdonald KG, Dohm GL** (2001) Increased protein kinase C  $\theta$  in skeletal muscle of diabetic patients. *Metabolism* 50:553-7 [11319716]
- James AP, Slivkoff-Clark K, Mamo JC** (2007) Prior exercise does not affect chylomicron particle number following a mixed meal of moderate fat content. *Lipids Health Dis* 6:8 [17394665]
- James DV, Barnes AJ, Lopes P, Wood DM** (2002) Heart rate variability: response following a single bout of interval training. *Int J Sports Med* 23:247-51 [12015624]
- Jarrett RJ, Keen H** (1970) Further observations on the diurnal variation in oral glucose tolerance. *Br Med J* 4:334-7 [5472804]
- Jauch-Chara K, Friedrich A, Rezmer M, Melchert UH, H GS-E, Hallschmid M, Oltmanns KM** (2012) Intranasal Insulin Suppresses Food Intake via Enhancement of Brain Energy Levels in Humans. *Diabetes* 61:2261-8 [22586589]
- 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* 34:362-6 [6259925]
- Jenkins NT, Hagberg JM** (2011) Aerobic training effects on glucose tolerance in prediabetic and normoglycemic humans. *Med Sci Sports Exerc* 43:2231-40 [21606871]
- Jensen J, Aslesen R, Ivy JL, Brors O** (1997) Role of glycogen concentration and epinephrine on glucose uptake in rat epitrochlearis muscle. *Am J Physiol* 272:E649-55 [9142887]
- Jensen J, Jebens E, Brennesvik EO, Ruzzin J, Soos MA, Engebretsen EM, O'Rahilly S, Whitehead JP** (2006) Muscle glycogen inharmoniously regulates glycogen synthase activity, glucose uptake, and proximal insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E154-E62 [16118249]
- Jensen J, Lai YC** (2009) Regulation of muscle glycogen synthase phosphorylation and kinetic properties by insulin, exercise, adrenaline and role in insulin resistance. *Arch Physiol Biochem* 115:13-21 [19267278]
- Jensen J, Rustad PI, Kolnes AJ, Lai YC** (2011) The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Front Physiol* 2:112 [22232606]
- Jensen J, Tantiwong P, Stuenkel JT, Molina-Carrion M, DeFronzo RA, Sakamoto K, Musi N** (2012) Effect of acute exercise on glycogen synthase in muscle from obese and diabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303:E82-9 [22510711]
- Jentjens R, Jeukendrup A** (2003) Determinants of post-exercise glycogen synthesis during short-term recovery. *Sports Med* 33:117-44 [12617691]
- Jeppesen J, Albers PH, Rose AJ, Birk JB, Schjerling P, Dzamko N, Steinberg GR, Kiens B** (2011) Contraction-induced skeletal muscle FAT/CD36 trafficking and FA uptake is AMPK independent. *J Lipid Res* 52:699-711 [21297178]
- Jequier E, Acheson K, Schutz Y** (1987) Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annu Rev Nutr* 7:187-208 [3300732]
- Jessen N, Goodyear LJ** (2005) Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 99:330-7 [16036906]
- Jeukendrup AE, Raben A, Gijzen A, Stegen JH, Brouns F, Saris WH, Wagenmakers AJ** (1999) Glucose kinetics during prolonged exercise in highly trained human subjects: effect of glucose ingestion. *J Physiol* 515 ( Pt 2):579-89 [10050023]
- Jeukendrup AE, Wallis GA** (2005) Measurement of substrate oxidation during exercise by means of gas exchange measurements. *Int J Sports Med* 26 Suppl 1:S28-37 [15702454]
- Jokisch E, Coletta A, Raynor HA** (2011) Acute energy compensation and macronutrient intake following exercise in active and inactive males who are normal weight. *Appetite* 58:722-9 [22142508]
- Just T, Pau HW, Engel U, Hummel T** (2008) Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite* 51:622-7 [18556090]
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Fox LA, Beck RW, Xing D** (2010) Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabetes Care* 33:1297-9 [20215454]
- Kahler A, Zimmermann M, Langhans W** (1999) Suppression of hepatic fatty acid oxidation and food intake in men. *Nutrition* 15:819-28 [10575655]
- Kaikkonen P, Rusko H, Martinmaki K** (2008) Post-exercise heart rate variability of endurance athletes after different high-intensity exercise interventions. *Scand J Med Sci Sports* 18:511-9 [18067516]
- Kamiji MM, Troncon LE, Antunes-Rodrigues J, Elias LL, de Castro M, Oliveira RB** (2011) Ghrelin and PYY(3-36) in gastrectomized and vagotomized patients: relations with appetite, energy intake and resting energy expenditure. *Eur J Clin Nutr* 64:845-52 [20485299]
- Kanai M, Nishihara F, Shiga T, Shimada H, Saito S** (2001) Alterations in autonomic nervous control of heart rate among tourists at 2700 and 3700 m above sea level. *Wilderness Environ Med* 12:8-12 [11294561]
- Kanan W, Bijlani RL, Sachdeva U, Mahapatra SC, Shah P, Karmarkar MG** (1998) Glycaemic and insulinaemic responses to natural foods, frozen foods and their laboratory equivalents. *Indian J Physiol Pharmacol* 42:81-9 [9513797]

- Kaneko H, Sakakibara M, Mitsuma T, Morise K** (1995) Possibility of postprandial electrogastrography for evaluating vagal/nonvagal cholinergic activity in humans, through simultaneous analysis of postprandial heart rate variability and serum immunoreactive hormone levels. *Am J Gastroenterol* 90:603-9 [7717319]
- Kaneko K, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H** (2009) Obesity alters circadian expressions of molecular clock genes in the brainstem. *Brain Res* 1263:58-68 [19401184]
- Kang L, Routh VH, Kuzhikandathil EV, Gaspers LD, Levin BE** (2004) Physiological and molecular characteristics of rat hypothalamic ventromedial nucleus glucosensing neurons. *Diabetes* 53:549-59 [14988237]
- Karamitsos DT** (2011) Antiatheromatic effects of insulin. *Diabetes Res Clin Pract* 93 Suppl 1:S105-8 [21864740]
- Kassab A, Piwowar A** (2012) Cell oxidant stress delivery and cell dysfunction onset in type 2 diabetes. *Biochimie* 94:1837-48 [22333037]
- Katayama K, Goto K, Ishida K, Ogita F** (2010) Substrate utilization during exercise and recovery at moderate altitude. *Metabolism* 59:959-66 [20036404]
- Kato M, Sakai T, Yabe K, Miyamura M, Soya H** (2004) Gastric myoelectrical activity increases after moderate-intensity exercise with no meals under suppressed vagal nerve activity. *Jpn J Physiol* 54:221-8 [15541200]
- Katsanos CS, Grandjean PW, Moffatt RJ** (2004) Effects of low and moderate exercise intensity on postprandial lipemia and postheparin plasma lipoprotein lipase activity in physically active men. *J Appl Physiol* 96:181-8 [12949025]
- Katsanos CS, Moffatt RJ** (2004) Acute effects of premeal versus postmeal exercise on postprandial hypertriglyceridemia. *Clin J Sport Med* 14:33-9 [14712164]
- Katsuura G, Asakawa A, Inui A** (2002) Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake. *Peptides* 23:323-9 [11825646]
- Kawaguchi R, Nomura M, Miyajima H, Nakaya Y, Mouri S, Ito S** (2002) Postprandial hypotension in elderly subjects: spectral analysis of heart rate variability and electrogastrograms. *J Gastroenterol* 37:87-93 [11871771]
- Kayser B** (1992) Nutrition and high altitude exposure. *Int J Sports Med* 13 Suppl 1:S129-32 [1483750]
- Kayser B, Narici M, Milesi S, Grassi B, Cerretelli P** (1993) Body composition and maximum alactic anaerobic performance during a one month stay at high altitude. *Int J Sports Med* 14:244-7 [8365830]
- Keenan DB, Cartaya R, Mastrototaro JJ** (2010) Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 4:111-8 [20167174]
- Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil GM** (2009) Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: a review of current technology. *J Diabetes Sci Technol* 3:1207-14 [20144438]
- Kelly KR, Williamson DL, Fealy CE, Kriz DA, Krishnan RK, Huang H, Ahn J, Loomis JL, Kirwan JP** (2010) Acute altitude-induced hypoxia suppresses plasma glucose and leptin in healthy humans. *Metabolism* 59:200-5 [19765784]
- Kelly PJ, Guelfi KJ, Wallman KE, Fairchild TJ** (2012) Mild dehydration does not reduce postexercise appetite or energy intake. *Med Sci Sports Exerc* 44:516-24 [21857372]
- Keselbrenner L, Akselrod S** (1996) Selective discrete Fourier transform algorithm for time-frequency analysis: method and application on simulated and cardiovascular signals. *IEEE Trans Biomed Eng* 43:789-802 [9216151]
- Khayat ZA, Patel N, Klip A** (2002) Exercise- and insulin-stimulated muscle glucose transport: distinct mechanisms of regulation. *Can J Appl Physiol* 27:129-51 [12179956]
- Kiens B** (2006) Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev* 86:205-43 [16371598]
- Kim JK, Wi JK, Youn JH** (1996) Plasma free fatty acids decrease insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake by suppressing glycolysis in conscious rats. *Diabetes* 45:446-53 [8603766]
- Kimura Y, Nomura M, Sawada Y, Muraoka N, Kohno N, Ito S** (2006) Evaluation of the effects of mastication and swallowing on gastric motility using electrogastrography. *J Med Invest* 53:229-37 [16953059]
- King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS** (1995) Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J Appl Physiol* 78:17-22 [7713807]
- King JA, Miyashita M, Wasse LK, Stensel DJ** (2010a) Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin. *Appetite* 54:492-8 [20152871]
- King JA, Wasse LK, Broom DR, Stensel DJ** (2010b) Influence of brisk walking on appetite, energy intake, and plasma acylated ghrelin. *Med Sci Sports Exerc* 42:485-92 [19952806]
- King JA, Wasse LK, Ewens J, Crystallis K, Emmanuel J, Batterham RL, Stensel DJ** (2011a) Differential acylated ghrelin, peptide YY3-36, appetite, and food intake responses to equivalent energy deficits created by exercise and food restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1114-21 [21270331]
- King JA, Wasse LK, Stensel DJ** (2011b) The acute effects of swimming on appetite, food intake, and plasma acylated ghrelin. *J Obes* 2011[20953411]

- King NA** (1999) What processes are involved in the appetite response to moderate increases in exercise-induced energy expenditure? *Proc Nutr Soc* 58:107-13 [10343347]
- King NA, Blundell JE** (1995) High-fat foods overcome the energy expenditure induced by high-intensity cycling or running. *Eur J Clin Nutr* 49:114-23 [7743984]
- King NA, Burley VJ, Blundell JE** (1994) Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr* 48:715-24 [7835326]
- King NA, Lluch A, Stubbs RJ, Blundell JE** (1997) High dose exercise does not increase hunger or energy intake in free living males. *Eur J Clin Nutr* 51:478-83 [9234032]
- Kirsz K, Zieba DA** (2011) Ghrelin-mediated appetite regulation in the central nervous system. *Peptides* 32:2256-64 [21524673]
- Kirwan JP, Bourey RE, Kohrt WM, Staten MA, Holloszy JO** (1991) Effects of treadmill exercise to exhaustion on the insulin response to hyperglycemia in untrained men. *J Appl Physiol* 70:246-50 [2010382]
- Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Segal K, Meltzer S, Foelsch PA** (1990) Acute effects of exercise on food intake in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr* 52:240-5 [2375289]
- Kitamura A, Torii K, Uneyama H, Nijima A** (2010) Role played by afferent signals from olfactory, gustatory and gastrointestinal sensors in regulation of autonomic nerve activity. *Biol Pharm Bull* 33:1778-82 [21048298]
- Klausen B, Toubro S, Ranneries C, Rehfeld JF, Holst JJ, Christensen NJ, Astrup A** (1999) Increased intensity of a single exercise bout stimulates subsequent fat intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:1282-7 [10643685]
- Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML** (2007) The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 8:21-34 [17212793]
- Kobayashi H** (2009) Does paced breathing improve the reproducibility of heart rate variability measurements? *J Physiol Anthropol* 28:225-30 [19823004]
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K** (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-60 [10604470]
- Kokilas N, Petridou A, Nikolaidis MG, Mougios V** (2005) Effect of aerobic exercise on lipaemia and its fatty acid profile after a meal of moderate fat content in eumenorrhoeic women. *Br J Nutr* 94:698-704 [16277771]
- Konig D, Muser K, Berg A, Deibert P** (2012) Fuel selection and appetite-regulating hormones after intake of a soy protein-based meal replacement. *Nutrition* 28:35-9 [21778035]
- Konturek SJ, Pepera J, Zabielski K, Konturek PC, Pawlik T, Szlachcic A, Hahn EG** (2003) Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control. *J Physiol Pharmacol* 54:293-317 [14566070]
- Koumenis C, Naczki C, Koritzinsky M, Rastani S, Diehl A, Sonenberg N, Koromilas A, Wouters BG** (2002) Regulation of protein synthesis by hypoxia via activation of the endoplasmic reticulum kinase PERK and phosphorylation of the translation initiation factor eIF2alpha. *Mol Cell Biol* 22:7405-16 [12370288]
- Kovacs EM, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH, Melanson KJ, Goossens I, Geurten P, Brouns F** (2002) The effect of guar gum addition to a semisolid meal on appetite related to blood glucose, in dieting men. *Eur J Clin Nutr* 56:771-8 [12122554]
- Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W** (2008) Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 31:1160-4 [18339974]
- Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL** (2004) Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care* 27:1922-8 [15277418]
- Kovatchev BP, Shields D, Breton M** (2009) Graphical and numerical evaluation of continuous glucose sensing time lag. *Diabetes Technol Ther* 11:139-43 [19216687]
- Kowalewski MA, Urban M** (2004) Short- and long-term reproducibility of autonomic measures in supine and standing positions. *Clin Sci (Lond)* 106:61-6 [12889989]
- Kraemer RR, Chu H, Castracane VD** (2002) Leptin and exercise. *Exp Biol Med (Maywood)* 227:701-8 [12324651]
- Kraggerud SM, Sandvik JA, Pettersen EO** (1995) Regulation of protein synthesis in human cells exposed to extreme hypoxia. *Anticancer Res* 15:683-6 [7645943]
- Kramer HF, Taylor EB, Witzack CA, Fujii N, Hirshman MF, Goodyear LJ** (2007) Calmodulin-binding domain of AS160 regulates contraction- but not insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Diabetes* 56:2854-62 [17717281]
- Kramer HF, Witzack CA, Fujii N, Jessen N, Taylor EB, Arnolds DE, Sakamoto K, Hirshman MF, Goodyear LJ** (2006) Distinct signals regulate AS160 phosphorylation in response to insulin, AICAR, and contraction in mouse skeletal muscle. *Diabetes* 55:2067-76 [16804077]
- Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S** (1998) Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 393:72-6 [9590691]

- Krook A, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR** (2004) Sending the signal: molecular mechanisms regulating glucose uptake. *Med Sci Sports Exerc* 36:1212-7 [15235328]
- Kruszynska YT, Worrall DS, Ofrecio J, Frias JP, Macaraeg G, Olefsky JM** (2002) Fatty acid-induced insulin resistance: decreased muscle PI3K activation but unchanged Akt phosphorylation. *J Clin Endocrinol Metab* 87:226-34 [11788651]
- Krzentowski G, Pirnay F, Luyckx AS, Pallikarakis N, Lacroix M, Mosora F, Lefebvre PJ** (1982) Metabolic adaptations in post-exercise recovery. *Clin Physiol* 2:277-88 [6751656]
- Krzywicki HJ, Consolazio CF, Johnson HL, Nielsen WC, Jr., Barnhart RA** (1971) Water metabolism in humans during acute high-altitude exposure (4,300 m). *J Appl Physiol* 30:806-9 [5580798]
- Krzywicki HJ, Consolazio CF, Matoush LO, Johnson HL, Barnhart RA** (1969) Body composition changes during exposure to altitude. *Fed Proc* 28:1190-4 [5783519]
- Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, Nanjo K, Sasaki A, Seino Y, Ito C, Shima K, Nonaka K, Kadowaki T** (2002) Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 55:65-85 [11755481]
- la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM** (2001) A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes* 50:1237-43 [11375322]
- Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD** (1992) Effects of epinephrine on insulin-mediated glucose uptake in whole body and leg muscle in humans: role of blood flow. *Am J Physiol* 263:E199-204 [1514599]
- Laan DJ, Leidy HJ, Lim E, Campbell WW** (2010) Effects and reproducibility of aerobic and resistance exercise on appetite and energy intake in young, physically active adults. *Appl Physiol Nutr Metab* 35:842-7 [21164556]
- Lagaillarde M** (1985) Contribution à l'étude du stimulus métabolique initiateur du repas chez le Rat. *Thèse Universitaire*
- Lager I, Attvall S, Eriksson BM, von Schenk H, Smith U** (1986) Studies on the insulin-antagonistic effect of catecholamines in normal man. Evidence for the importance of beta 2-receptors. *Diabetologia* 29:409-16 [3017797]
- Lai YC, Stuenkel JT, Kuo CH, Jensen J** (2007) Glycogen content and contraction regulate glycogen synthase phosphorylation and affinity for UDP-glucose in rat skeletal muscles. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293:E1622-9 [17878227]
- Lai YC, Zarrinpashneh E, Jensen J** (2010) Additive effect of contraction and insulin on glucose uptake and glycogen synthase in muscle with different glycogen contents. *J Appl Physiol* 108:1106-15 [20185632]
- Lane MD, Wolfgang M, Cha SH, Dai Y** (2008) Regulation of food intake and energy expenditure by hypothalamic malonyl-CoA. *Int J Obes (Lond)* 32 Suppl 4:S49-54 [18719599]
- Langhans W** (2008) Fatty acid oxidation in the energostatic control of eating--a new idea. *Appetite* 51:446-51 [18656507]
- Langhans W, Leitner C, Arnold M** (2011) Dietary fat sensing via fatty acid oxidation in enterocytes: possible role in the control of eating. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300:R554-65 [21148477]
- Langhans W, Scharrer E** (1987a) Evidence for a vagally mediated satiety signal derived from hepatic fatty acid oxidation. *J Auton Nerv Syst* 18:13-8 [3819311]
- Langhans W, Scharrer E** (1987b) Role of fatty acid oxidation in control of meal pattern. *Behav Neural Biol* 47:7-16 [3566693]
- Larsen JJ, Hansen JM, Olsen NV, Galbo H, Dela F** (1997) The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men. *J Physiol* 504 ( Pt 1):241-9 [9350634]
- Larsen PD, Tzeng YC, Sin PY, Galletly DC** (2010) Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Respir Physiol Neurobiol* 174:111-8 [20420940]
- Larue-Achagiotis C, Le Magnen J** (1983) Effects of a daytime infusion of exogenous insulin on subsequent nocturnal food intake and body weight in rats. *Physiol Behav* 30:573-6 [6348813]
- Lawless NP, Dillard TA, Torrington KG, Davis HQ, Kamimori G** (1999) Improvement in hypoxemia at 4600 meters of simulated altitude with carbohydrate ingestion. *Aviat Space Environ Med* 70:874-8 [10503752]
- Le Magnen J, Julien N** (1999) Experimental analysis of an anticipatory appetite (first published in French in 1959). *Appetite* 33:40-2 [10447976]
- le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, Theodorou NA, Bloom SR** (2005) Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4521-4 [15914532]
- Lee A, Ader M, Bray GA, Bergman RN** (1992) Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects. *Diabetes* 41:750-9 [1587401]
- Lee EJ, Alonso LC, Stefanovski D, Strollo HC, Romano LC, Zou B, Singamsetty S, Yester KA, McGaffin KR, Garcia-Ocana A, O'Donnell CP** (2012) Time-dependent changes in glucose and insulin regulation during intermittent hypoxia and continuous hypoxia. *Eur J Appl Physiol* [22801715]

- Leeman M, Ostman E, Bjorck I** (2005) Vinegar dressing and cold storage of potatoes lowers postprandial glycaemic and insulinaemic responses in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 59:1266-71 [16034360]
- Legramante JM, Raimondi G, Massaro M, Cassarino S, Peruzzi G, Iellamo F** (1999) Investigating feed-forward neural regulation of circulation from analysis of spontaneous arterial pressure and heart rate fluctuations. *Circulation* 99:1760-6 [10190888]
- Leibowitz SF, Hammer NJ, Chang K** (1981) Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiol Behav* 27:1031-40 [7335803]
- Leininger GM** (2011) Lateral thinking about leptin: a review of leptin action via the lateral hypothalamus. *Physiol Behav* 104:572-81 [21550356]
- Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, Tajima N, Tuomilehto J** (2005) Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 27 Suppl B:S42-56 [16519037]
- Lemmens SG, Martens EA, Born JM, Martens MJ, Westerterp-Plantenga MS** (2011) Staggered meal consumption facilitates appetite control without affecting postprandial energy intake. *J Nutr* 141:482-8 [21270370]
- Lenard NR, Berthoud HR** (2008) Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity (Silver Spring)* 16 Suppl 3:S11-22 [19190620]
- Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, Chrousos GP, Karp B, Allen C, Flier JS, Gold PW** (1997) Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 3:575-9 [9142131]
- Lieverse RJ, Masclee AA, Jansen JB, Rovati LC, Lamers CB** (1995) Satiety effects of the type A CCK receptor antagonist loxiglumide in lean and obese women. *Biol Psychiatry* 37:331-5 [7748985]
- Lin FC, Bolling A, Stuenkel JT, Cumming KT, Ingvaldsen A, Lai YC, Ivy JL, Jensen J** (2012) Effect of insulin and contraction on glycogen synthase phosphorylation and kinetic properties in epitrochlearis muscles from lean and obese Zucker rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 302:C1539-47 [22403789]
- Lindholm E, Agardh E, Tuomi T, Groop L, Agardh CD** (2001) Classifying diabetes according to the new WHO clinical stages. *Eur J Epidemiol* 17:983-9 [12380709]
- Lippl FJ, Neubauer S, Schipfer S, Lichter N, Tufman A, Otto B, Fischer R** (2010) Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 18:675-81 [20134417]
- Liu YL, Semjonous NM, Murphy KG, Ghatei MA, Bloom SR** (2008) The effects of pancreatic polypeptide on locomotor activity and food intake in mice. *Int J Obes (Lond)* 32:1712-5 [18779824]
- Lluch A, King NA, Blundell JE** (1998) Exercise in dietary restrained women: no effect on energy intake but change in hedonic ratings. *Eur J Clin Nutr* 52:300-7 [9578343]
- Lluch A, King NA, Blundell JE** (2000) No energy compensation at the meal following exercise in dietary restrained and unrestrained women. *Br J Nutr* 84:219-25 [11029973]
- Long W, 3rd, Wells K, Englert V, Schmidt S, Hickey MS, Melby CL** (2008) Does prior acute exercise affect postexercise substrate oxidation in response to a high carbohydrate meal? *Nutr Metab (Lond)* 5:2 [18221559]
- Loos RJ** (2011) The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. *Eur J Pharmacol* 660:156-64 [21295023]
- Lorentzen M, Madsbad S, Kehlet H, Tronier B** (1987) Effect of sham-feeding on glucose tolerance and insulin secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 115:84-6 [3296601]
- Louis-Sylvestre J, Le Magnen J** (1980) Fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats. *Neurosci Biobehav Rev* 4 Suppl 1:13-5 [6765504]
- Lu CL, Shidler N, Chen JD** (2000) Enhanced postprandial gastric myoelectrical activity after moderate-intensity exercise. *Am J Gastroenterol* 95:425-31 [10685745]
- Lu CL, Zou X, Orr WC, Chen JD** (1999) Postprandial changes of sympathovagal balance measured by heart rate variability. *Dig Dis Sci* 44:857-61 [10219849]
- Luiken JJ, Coort SL, Koonen DP, van der Horst DJ, Bonen A, Zorzano A, Glatz JF** (2004) Regulation of cardiac long-chain fatty acid and glucose uptake by translocation of substrate transporters. *Pflugers Arch* 448:1-15 [14872244]
- Lundby C, Pilegaard H, Andersen JL, van Hall G, Sander M, Calbet JA** (2004) Acclimatization to 4100 m does not change capillary density or mRNA expression of potential angiogenesis regulatory factors in human skeletal muscle. *J Exp Biol* 207:3865-71 [15472017]
- Lundby C, Van Hall G** (2002) Substrate utilization in sea level residents during exercise in acute hypoxia and after 4 weeks of acclimatization to 4100 m. *Acta Physiol Scand* 176:195-201 [12392499]
- Lutz TA, Diener M, Scharrer E** (1997) Intraportal mercaptoacetate infusion increases afferent activity in the common hepatic vagus branch of the rat. *Am J Physiol* 273:R442-5 [9249583]
- Macdonald JH, Oliver SJ, Hillyer K, Sanders S, Smith Z, Williams C, Yates D, Ginnever H, Scanlon E, Roberts E, Murphy D, Lawley J, Chichester E** (2009) Body composition at high altitude: a randomized placebo-controlled trial of dietary carbohydrate supplementation. *Am J Clin Nutr* 90:1193-202 [19793859]

- MacEneaney OJ, Harrison M, O’Gorman DJ, Pankratieva EV, O’Connor PL, Moyna NM (2009) Effect of prior exercise on postprandial lipemia and markers of inflammation and endothelial activation in normal weight and overweight adolescent boys. *Eur J Appl Physiol* 106:721-9 [19430945]
- Mackelvie KJ, Meneilly GS, Elahi D, Wong AC, Barr SI, Chanoine JP (2007) Regulation of appetite in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 92:648-54 [17119003]
- Mackenzie R, Elliott B, Maxwell N, Brickley G, Watt P (2012a) The effect of hypoxia and work intensity on insulin resistance in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97:155-62 [21994967]
- Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Brickley G, Watt P (2011) Acute hypoxia and exercise improve insulin sensitivity (S(I) (2\*)) in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 27:94-101 [21218513]
- Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Elliott B, Brickley G, Watt P (2012b) Intermittent exercise with and without hypoxia improves insulin sensitivity in individuals with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E546-55 [22278428]
- Macor F, Fagard R, Amery A (1996) Power spectral analysis of RR interval and blood pressure short-term variability at rest and during dynamic exercise: comparison between cyclists and controls. *Int J Sports Med* 17:175-81 [8739570]
- Maejima Y, Kohno D, Iwasaki Y, Yada T (2011) Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus. *Aging (Albany NY)* 3:1092-7 [22081645]
- Maffeis C (2000) Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 159 Suppl 1:S35-44 [11011954]
- Maffeis C, Schutz Y, Grezzani A, Provera S, Piacentini G, Tato L (2001) Meal-induced thermogenesis and obesity: is a fat meal a risk factor for fat gain in children? *J Clin Endocrinol Metab* 86:214-9 [11232003]
- Maffeis C, Surano MG, Cordioli S, Gasperotti S, Corradi M, Pinelli L (2010) A high-fat vs. a moderate-fat meal in obese boys: nutrient balance, appetite, and gastrointestinal hormone changes. *Obesity (Silver Spring)* 18:449-55 [19713952]
- Major GC, Doucet E (2004) Energy intake during a typical Himalayan trek. *High Alt Med Biol* 5:355-63 [15454002]
- Malatesta D, Werlen C, Bulfaro S, Cheneviere X, Borrani F (2009) Effect of high-intensity interval exercise on lipid oxidation during postexercise recovery. *Med Sci Sports Exerc* 41:364-74 [19151592]
- Malkova D, Evans RD, Frayn KN, Humphreys SM, Jones PR, Hardman AE (2000) Prior exercise and postprandial substrate extraction across the human leg. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279:E1020-8 [11052956]
- Malkova D, Hardman AE, Bowness RJ, Macdonald IA (1999) The reduction in postprandial lipemia after exercise is independent of the relative contributions of fat and carbohydrate to energy metabolism during exercise. *Metabolism* 48:245-51 [10024090]
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S (1991) Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84:482-92 [1860193]
- Manabe N, Nakamura K, Hara M, Imamura H, Kusunoki H, Tanaka S, Chayama K, Hata J, Haruma K (2011) Impaired gastric response to modified sham feeding in patients with postprandial distress syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 23:215-9, e112 [21059155]
- Maraki M, Christodoulou N, Aggelopoulou N, Magkos F, Skenderi KP, Panagiotakos D, Kavouras SA, Sidossis LS (2009) Exercise of low energy expenditure along with mild energy intake restriction acutely reduces fasting and postprandial triacylglycerolaemia in young women. *Br J Nutr* 101:408-16 [18570693]
- Maraki M, Magkos F, Christodoulou N, Aggelopoulou N, Skenderi KP, Panagiotakos D, Kavouras SA, Sidossis LS (2010) One day of moderate energy deficit reduces fasting and postprandial triacylglycerolemia in women: the role of calorie restriction and exercise. *Clin Nutr* 29:459-63 [19926367]
- Maraki M, Tsofliou F, Pitsiladis YP, Malkova D, Mutrie N, Higgins S (2005) Acute effects of a single exercise class on appetite, energy intake and mood. Is there a time of day effect? *Appetite* 45:272-8 [16157416]
- Marangou AG, Alford FP, Ward G, Liskaser F, Aitken PM, Weber KM, Boston RC, Best JD (1988) Hormonal effects of norepinephrine on acute glucose disposal in humans: a minimal model analysis. *Metabolism* 37:885-91 [3047523]
- Marmonier C, Chapelot D, Fantino M, Louis-Sylvestre J (2002) Snacks consumed in a nonhungry state have poor satiating efficiency: influence of snack composition on substrate utilization and hunger. *Am J Clin Nutr* 76:518-28 [12197994]
- Martinmaki K, Rusko H, Kooistra L, Kettunen J, Saalasti S (2006) Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290:H640-7 [16172170]
- Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD (2007) Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol* 193:251-8 [17470516]
- Marty N, Dallaporta M, Thorens B (2007) Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 22:241-51 [17699877]

- Mascher H, Ekblom B, Rooyackers O, Blomstrand E** (2011) Enhanced rates of muscle protein synthesis and elevated mTOR signalling following endurance exercise in human subjects. *Acta Physiol (Oxf)* 202:175-84 [21385328]
- Massao Hirabara S, de Oliveira Carvalho CR, Mendonca JR, Pilcher Haber E, Fernandes LC, Curi R** (2003) Palmitate acutely raises glycogen synthesis in rat soleus muscle by a mechanism that requires its metabolization (Randle cycle). *FEBS Lett* 541:109-14 [12706829]
- Mastrototaro J** (1999) The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab* 12 Suppl 3:751-8 [10626266]
- Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Sulur G** (2008) The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 10:385-90 [18715215]
- Masuda S, Chikuma M, Sasaki R** (1997) Insulin-like growth factors and insulin stimulate erythropoietin production in primary cultured astrocytes. *Brain Res* 746:63-70 [9037485]
- Matsumoto T, Miyawaki C, Ue H, Kanda T, Yoshitake Y, Moritani T** (2001) Comparison of thermogenic sympathetic response to food intake between obese and non-obese young women. *Obes Res* 9:78-85 [11316350]
- Matsumura M, Akiyoshi H, Fujii S** (1977) Effects of gastrointestinal and related hormones on glycogenolysis and gluconeogenesis in cultured liver cells. *J Biochem* 82:1073-6 [924981]
- Mattes R** (1990) Hunger ratings are not a valid proxy measure of reported food intake in humans. *Appetite* 15:103-13 [2268136]
- Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P** (1990) Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 300:230-5 [2106931]
- Mawson JT, Braun B, Rock PB, Moore LG, Mazzeo R, Butterfield GE** (2000) Women at altitude: energy requirement at 4,300 m. *J Appl Physiol* 88:272-81 [10642390]
- Mayer J** (1953) Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *N Engl J Med* 249:13-6 [13063674]
- Mayer J** (1955) Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 63:15-43 [13249313]
- Mayer J, Thomas DW** (1967) Regulation of food intake and obesity. *Science* 156:328-37 [4886532]
- Mayer KH, Stamler J, Dyer A, Freinkel N, Stamler R, Berkson DM, Farber B** (1976) Epidemiologic findings on the relationship of time of day and time since last meal to glucose tolerance. *Diabetes* 25:936-43 [976602]
- Mazzeo RS, Strock E, Borgman S, Wesley D, Stout P, Racchini J** (2009) Evaluating the accuracy, reliability, and clinical applicability of continuous glucose monitoring (CGM): Is CGM ready for real time? *Diabetes Technol Ther* 11:11-8 [19132850]
- Mazzeo RS, Child A, Butterfield GE, Mawson JT, Zamudio S, Moore LG** (1998) Catecholamine response during 12 days of high-altitude exposure (4,300 m) in women. *J Appl Physiol* 84:1151-7 [9516178]
- Mazzeo RS, Wolfel EE, Butterfield GE, Reeves JT** (1994) Sympathetic response during 21 days at high altitude (4,300 m) as determined by urinary and arterial catecholamines. *Metabolism* 43:1226-32 [7934973]
- McCarty MF** (2003) Hyperinsulinemia may boost both hematocrit and iron absorption by up-regulating activity of hypoxia-inducible factor-1alpha. *Med Hypotheses* 61:567-73 [14592787]
- McNeil J, Riou ME, Razmjou S, Cadieux S, Doucet E** (2012) Reproducibility of a food menu to measure energy and macronutrient intakes in a laboratory and under real-life conditions. *Br J Nutr* 108:1316-24 [22244257]
- Meier JJ, Baller B, Menge BA, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA** (2009) Excess glycaemic excursions after an oral glucose tolerance test compared with a mixed meal challenge and self-measured home glucose profiles: is the OGTT a valid predictor of postprandial hyperglycaemia and vice versa? *Diabetes Obes Metab* 11:213-22 [18564177]
- Meister B** (2000) Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus. *Vitam Horm* 59:265-304 [10714243]
- Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH** (1999a) Appetite and blood glucose profiles in humans after glycogen-depleting exercise. *J Appl Physiol* 87:947-54 [10484562]
- Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH** (1999b) Blood glucose and meal patterns in time-blinded males, after aspartame, carbohydrate, and fat consumption, in relation to sweetness perception. *Br J Nutr* 82:437-46 [10690159]
- Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH, Smith FJ, Campfield LA** (1999c) Blood glucose patterns and appetite in time-blinded humans: carbohydrate versus fat. *Am J Physiol* 277:R337-45 [10444538]
- Merri M, Farden DC, Mottley JG, Titlebaum EL** (1990) Sampling frequency of the electrocardiogram for spectral analysis of the heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 37:99-106 [2303276]
- Merrill GF, Kurth EJ, Hardie DG, Winder WW** (1997) AICA riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation, and glucose uptake in rat muscle. *Am J Physiol* 273:E1107-12 [9435525]

- Messonnier L, Denis C, Prieur F, Lacour JR** (2005) Are the effects of training on fat metabolism involved in the improvement of performance during high-intensity exercise? *Eur J Appl Physiol* 94:434-41 [15843960]
- Mestek ML, Plaisance EP, Ratcliff LA, Taylor JK, Wee SO, Grandjean PW** (2008) Aerobic exercise and postprandial lipemia in men with the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 40:2105-11 [18981938]
- Micha R, Nelson M** (2011) Glycemic index and glycemic load used in combination to characterize metabolic responses of mixed meals in healthy lean young adults. *J Am Coll Nutr* 30:113-25 [21730219]
- Mihaly E, Fekete C, Legradi G, Lechan RM** (2001) Hypothalamic dorsomedial nucleus neurons innervate thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the paraventricular nucleus. *Brain Res* 891:20-31 [11164806]
- Milledge JS** (1972) Arterial oxygen desaturation and intestinal absorption of xylose. *Br Med J* 3:557-8 [5069638]
- Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP** (2010) Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Med* 40:1-25 [20020784]
- Millis RM, Austin RE, Hatcher MD, Bond V, Goring KL** (2011) Metabolic energy correlates of heart rate variability spectral power associated with a 900-calorie challenge. *J Nutr Metab* 2011:715361 [21773025]
- Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Foufelle F, Ferre P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB** (2004) AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 428:569-74 [15058305]
- Mitchell JB, Rowe JR, Shah M, Barbee JJ, Watkins AM, Stephens C, Simmons S** (2008) Effect of prior exercise on postprandial triglycerides in overweight young women after ingesting a high-carbohydrate meal. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 18:49-65 [18272933]
- Miyashita M** (2008) Effects of continuous versus accumulated activity patterns on postprandial triacylglycerol concentrations in obese men. *Int J Obes (Lond)* 32:1271-8 [18504443]
- Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ** (2006) Exercise and postprandial lipemia: effect of continuous compared with intermittent activity patterns. *Am J Clin Nutr* 83:24-9 [16400045]
- Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ** (2008) Accumulating short bouts of brisk walking reduces postprandial plasma triacylglycerol concentrations and resting blood pressure in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 88:1225-31 [18996856]
- Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ** (2009) Acute effects of accumulating exercise on postprandial lipemia and C-reactive protein concentrations in young men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 19:569-82 [20175427]
- Moghaddam E, Vogt JA, Wolever TM** (2006) The effects of fat and protein on glycemic responses in nondiabetic humans vary with waist circumference, fasting plasma insulin, and dietary fiber intake. *J Nutr* 136:2506-11 [16988118]
- Mohankumar SK, Taylor CG, Siemens L, Zahradka P** (2012) Activation of phosphatidylinositol-3 kinase, AMP-activated kinase and Akt substrate-160 kDa by trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid mediates skeletal muscle glucose uptake. *J Nutr Biochem* [22704782]
- Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, Robinson LE, Graham TE** (2008) Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men. *Am J Clin Nutr* 87:1254-61 [18469247]
- Molthen R** (2008) Commentaries on viewpoint: effect of altitude on leptin, does it go up or down? *J Appl Physiol* 105:1686 [19031616]
- Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV** (2002) Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 25:889-93 [11978686]
- Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Iellamo F** (2009) Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 33:71-80 [18706440]
- Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A** (1994) Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 90:1826-31 [7923668]
- Moody TW, Ito T, Osefo N, Jensen RT** (2011) VIP and PACAP: recent insights into their functions/roles in physiology and disease from molecular and genetic studies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18:61-7 [21157320]
- Moore KA, Howell DE, Smith FJ, Campfield LA, Ackroff K** (1993) Meal initiation is predicted by blood glucose dynamics in rats working for food. *Appetite* 19:203
- Moore MS, Dodd CJ, Welsman JR, Armstrong N** (2004) Short-term appetite and energy intake following imposed exercise in 9- to 10-year-old girls. *Appetite* 43:127-34 [15458799]
- Moran TH, Smith GP, Hostetler AM, McHugh PR** (1987) Transport of cholecystokinin (CCK) binding sites in subdiaphragmatic vagal branches. *Brain Res* 415:149-52 [2441809]
- Morel OE, Aubert R, Richalet JP, Chapelot D** (2005) Simulated high altitude selectively decreases protein intake and lean mass gain in rats. *Physiol Behav* 86:145-53 [16139314]

- Morricono L, Bombonato M, Cattaneo AG, Enrini R, Lugari R, Zandomenighi R, Caviezel F** (2000) Food-related sensory stimuli are able to promote pancreatic polypeptide elevation without evident cephalic phase insulin secretion in human obesity. *Horm Metab Res* 32:240-5 [10898554]
- Morton JP, Croft L, Bartlett JD, Maclaren DP, Reilly T, Evans L, McArdle A, Drust B** (2009) Reduced carbohydrate availability does not modulate training-induced heat shock protein adaptations but does upregulate oxidative enzyme activity in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 106:1513-21 [19265068]
- Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, Simerly RB, Cone RD** (1994) Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol Endocrinol* 8:1298-308 [7854347]
- Mountjoy PD, Bailey SJ, Rutter GA** (2007) Inhibition by glucose or leptin of hypothalamic neurons expressing neuropeptide Y requires changes in AMP-activated protein kinase activity. *Diabetologia* 50:168-77 [17093945]
- Mourot L, Bouhaddi M, Tordi N, Rouillon JD, Regnard J** (2004) Short- and long-term effects of a single bout of exercise on heart rate variability: comparison between constant and interval training exercises. *Eur J Appl Physiol* 92:508-17 [15461995]
- Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Fukuhara M, Iwase M, Kiyohara Y** (2012) Cut-off values of fasting and post-load plasma glucose and HbA1c for predicting Type 2 diabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Diabet Med* 29:99-106 [21726278]
- Mungai PT, Waypa GB, Jairaman A, Prakriya M, Dokic D, Ball MK, Schumacker PT** (2011) Hypoxia triggers AMPK activation through reactive oxygen species-mediated activation of calcium release-activated calcium channels. *Mol Cell Biol* 31:3531-45 [21670147]
- Muniyappa R, Quon MJ** (2007) Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:523-30 [17563474]
- Murdolo G, Lucidi P, Di Loreto C, Parlanti N, De Cicco A, Fatone C, Fanelli CG, Bolli GB, Santeusano F, De Feo P** (2003) Insulin is required for prandial ghrelin suppression in humans. *Diabetes* 52:2923-7 [14633852]
- Murphy KG** (2005) Dissecting the role of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) in the control of appetite. *Brief Funct Genomic Proteomic* 4:95-111 [16102267]
- Murphy KG, Bloom SR** (2004) Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol* 89:507-16 [15184357]
- Murphy MH, Nevill AM, Hardman AE** (2000) Different patterns of brisk walking are equally effective in decreasing postprandial lipaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:1303-9 [11093292]
- Nagai N, Sakane N, Hamada T, Kimura T, Moritani T** (2005a) The effect of a high-carbohydrate meal on postprandial thermogenesis and sympathetic nervous system activity in boys with a recent onset of obesity. *Metabolism* 54:430-8 [15798947]
- Nagai N, Sakane N, Moritani T** (2005b) Metabolic responses to high-fat or low-fat meals and association with sympathetic nervous system activity in healthy young men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 51:355-60 [16392707]
- Nair CS, Malhotra MS, Gopinath PM** (1971) Effect of altitude and cold acclimatisation on the basal metabolism in man. *Aerosp Med* 42:1056-9 [5095501]
- Nakagami H, Kaneda Y, Ogihara T, Morishita R** (2005) Endothelial dysfunction in hyperglycemia as a trigger of atherosclerosis. *Curr Diabetes Rev* 1:59-63 [18220582]
- Nakamura Y, Yamamoto Y, Muraoka I** (1993) Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability. *J Appl Physiol* 74:875-81 [8458809]
- Nater UM, Rohleder N** (2009) Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34:486-96 [19249160]
- National Cholesterol Education Program Expert Panel** (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-97 [11368702]
- Nederkoorn C, Smulders FT, Jansen A** (2000) Cephalic phase responses, craving and food intake in normal subjects. *Appetite* 35:45-55 [10896760]
- Netzer NC, Chytra R, Kupper T** (2008) Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia. *Sleep Breath* 12:129-34 [18057976]
- Newsom SA, Schenk S, Thomas KM, Harber MP, Knuth ND, Goldenberg N, Horowitz JF** (2010) Energy deficit after exercise augments lipid mobilization but does not contribute to the exercise-induced increase in insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 108:554-60 [20044472]
- Nguyen AD, Mitchell NF, Lin S, Macia L, Yulyaningsih E, Baldock PA, Enriquez RF, Zhang L, Shi YC, Zolotukhin S, Herzog H, Sainsbury A** (2012) Y1 and Y5 receptors are both required for the regulation of food intake and energy homeostasis in mice. *PLoS One* 7:e40191 [22768253]
- Nielsen JN, Frosig C, Sajan MP, Miura A, Standaert ML, Graham DA, Wojtaszewski JF, Farese RV, Richter EA** (2003) Increased atypical PKC activity in endurance-trained human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 312:1147-53 [14651992]

- Niewiadomski W, Gasiorowska A, Krauss B, Mroz A, Cybulski G** (2007) Suppression of heart rate variability after supramaximal exertion. *Clin Physiol Funct Imaging* 27:309-19 [17697028]
- Niijima A** (1986) Neural control of blood glucose level. *Jpn J Physiol* 36:827-41 [3550186]
- Niijima A** (1991) Effects of taste stimulation on the efferent activity of the pancreatic vagus nerve in the rat. *Brain Res Bull* 26:161-4 [2015512]
- Nilsson M, Holst JJ, Bjorck IM** (2007) Metabolic effects of amino acid mixtures and whey protein in healthy subjects: studies using glucose-equivalent drinks. *Am J Clin Nutr* 85:996-1004 [17413098]
- Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Bjorck IM** (2004) Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. *Am J Clin Nutr* 80:1246-53 [15531672]
- Nindl BC, Kraemer WJ, Arciero PJ, Samatallee N, Leone CD, Mayo MF, Hafeman DL** (2002) Leptin concentrations experience a delayed reduction after resistance exercise in men. *Med Sci Sports Exerc* 34:608-13 [11932568]
- Ning B, Brown RC, Venn BJ, Williams SM, Green TJ** (2010) The effect of the fat and carbohydrate contents in the evening meal preceding GI testing on GI. *Eur J Clin Nutr* 64:224-6 [19935822]
- Nishida Y, Tokuyama K, Nagasaka S, Higaki Y, Shirai Y, Kiyonaga A, Shindo M, Kusaka I, Nakamura T, Ishibashi S, Tanaka H** (2004) Effect of moderate exercise training on peripheral glucose effectiveness, insulin sensitivity, and endogenous glucose production in healthy humans estimated by a two-compartment-labeled minimal model. *Diabetes* 53:315-20 [14747280]
- Nishimura A, Sugita M, Kato K, Fukuda A, Sudo A, Uchida A** (2010) Hypoxia increases muscle hypertrophy induced by resistance training. *Int J Sports Physiol Perform* 5:497-508 [21266734]
- Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA** (2004) Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 76:73-81 [15313543]
- Nogueiras R, Lopez M, Dieguez C** (2010) Regulation of lipid metabolism by energy availability: a role for the central nervous system. *Obes Rev* 11:185-201 [19845870]
- Nonogaki K** (2000) New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 43:533-49 [10855527]
- Nuttall FQ, Gannon MC** (1991) Plasma glucose and insulin response to macronutrients in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes Care* 14:824-38 [1959475]
- Nybo L, Sundstrup E, Jakobsen MD, Mohr M, Hornstrup T, Simonsen L, Bulow J, Randers MB, Nielsen JJ, Aagaard P, Krstrup P** (2010) High-intensity training versus traditional exercise interventions for promoting health. *Med Sci Sports Exerc* 42:1951-8 [20195181]
- O'Connor AM, Pola S, Ward BM, Fillmore D, Buchanan KD, Kirwan JP** (2006) The gastroenteroinsular response to glucose ingestion during postexercise recovery. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E1155-61 [16403776]
- O'Donnell C** (2008) Commentaries on viewpoint: effect of altitude on leptin, does it go up or down? *J Appl Physiol* 105:1688-9 [19031621]
- O'Donoghue KJ, Fournier PA, Guelfi KJ** (2010) Lack of effect of exercise time of day on acute energy intake in healthy men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 20:350-6 [20739723]
- O'Keefe JH, Bell DS** (2007) Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 100:899-904 [17719342]
- O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO** (2008) Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 51:249-55 [18206731]
- Oesch S, Ruegg C, Fischer B, Degen L, Beglinger C** (2006) Effect of gastric distension prior to eating on food intake and feelings of satiety in humans. *Physiol Behav* 87:903-10 [16549077]
- Oh IS, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, et al.** (2006) Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 443:709-12 [17036007]
- Okay DM, Jackson PV, Marcinkiewicz M, Papino MN** (2009) Exercise and obesity. *Prim Care* 36:379-93 [19501249]
- Oktedalen O, Opstad PK, Fahrenkrug J, Fonnum F** (1983a) Plasma concentration of vasoactive intestinal polypeptide during prolonged physical exercise, calorie supply deficiency, and sleep deprivation. *Scand J Gastroenterol* 18:1057-62 [6673075]
- Oktedalen O, Opstad PK, Schaffalitzky de Muckadell OB** (1983b) The plasma concentrations of secretin and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) after long-term, strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 52:5-8 [6686128]
- Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, Schultes B, Rook S, Schweiger U, Born J, Fehm HL, Peters A** (2004) Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 169:1231-7 [15044204]
- Oomura Y** (1983) Glucose as a regulator of neuronal activity. *Adv Metab Disord* 10:31-65 [6141706]
- Overduin J, Figlewicz DP, Bennett-Jay J, Kittleson S, Cummings DE** (2012) Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 303:R259-69 [22673784]

- Ozturk L** (2008) Commentaries on viewpoint: effect of altitude on leptin, does it go up or down? *J Appl Physiol* 105:1687 [19031618]
- Pacak K, Palkovits M, Kvetnansky R, Yadid G, Kopin IJ, Goldstein DS** (1995) Effects of various stressors on in vivo norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and on the pituitary-adrenocortical axis. *Ann N Y Acad Sci* 771:115-30 [8597392]
- Pafili ZK, Bogdanis GC, Tsetsonis NV, Maridaki M** (2009) Postprandial lipemia 16 and 40 hours after low-volume eccentric resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 41:375-82 [19127187]
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al.** (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59:178-93 [2874900]
- Page AJ, Brierley SM, Martin CM, Price MP, Symonds E, Butler R, Wemmie JA, Blackshaw LA** (2005) Different contributions of ASIC channels 1a, 2, and 3 in gastrointestinal mechanosensory function. *Gut* 54:1408-15 [15987792]
- Pal GK, Adithan C, Amudharaj D, Dutta TK, Pal P, Nandan PG, Nanda N** (2010) Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population. *Clin Exp Hypertens* 33:478-83 [21978027]
- Pan W, Kastin AJ** (2008) Commentaries on viewpoint: effect of altitude on leptin, does it go up or down? *J Appl Physiol* 105:1686-7 [19031617]
- Pankseep J, Pollack A, Kprost K, Meeker R, Ritter M** (1975) Feeding in response to repeated protamine zinc insulin injections. *Physiol Behav* 14:487-93 [1135294]
- Paolisso G, Manzella D, Ferrara N, Gambardella A, Abete P, Tagliamonte MR, De Lucia D, Furgi G, Picone C, Gentile S, Rengo F, Varricchio M** (1997) Glucose ingestion affects cardiac ANS in healthy subjects with different amounts of body fat. *Am J Physiol* 273:E471-8 [9316435]
- Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR, Barbieri M, Varricchio G, Gambardella A, Varricchio M** (2000) Effects of insulin on the cardiac autonomic nervous system in insulin-resistant states. *Clin Sci (Lond)* 98:129-36 [10657266]
- Park JY, Kim CH, Hong SK, Suh KI, Lee KU** (1998) Effects of FFA on insulin-stimulated glucose fluxes and muscle glycogen synthase activity in rats. *Am J Physiol* 275:E338-44 [9688637]
- Park SY, Kim YW, Kim JE, Kim JY** (2006) Age-associated changes in fat metabolism in the rat and its relation to sympathetic activity. *Life Sci* 79:2228-33 [16890963]
- Parker BA, Sturm K, MacIntosh CG, Feinle C, Horowitz M, Chapman IM** (2004) Relation between food intake and visual analogue scale ratings of appetite and other sensations in healthy older and young subjects. *Eur J Clin Nutr* 58:212-8 [14749739]
- Parker JA, Bloom SR** (2012) Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology* 63:18-30 [22369786]
- Parker RM, Herzog H** (1999) Regional distribution of Y-receptor subtype mRNAs in rat brain. *Eur J Neurosci* 11:1431-48 [10103138]
- Pascoe DD, Gladden LB** (1996) Muscle glycogen resynthesis after short term, high intensity exercise and resistance exercise. *Sports Med* 21:98-118 [8775516]
- Patarrao RS, Lutt WW, Afonso RA, Ribeiro RT, Guarino MP, Fernandes AB, Boavida JM, Macedo MP** (2008) Meal-induced insulin sensitization and its parasympathetic regulation in humans. *Can J Physiol Pharmacol* 86:880-8 [19088809]
- Pate RR** (1995) Physical activity and health: dose-response issues. *Res Q Exerc Sport* 66:313-7 [8775587]
- Pattichis CS, Schofield I, Merletti R, Parker PA, Middleton LT** (1999) Introduction to this special issue. Intelligent data analysis in electromyography and electroneurography. *Med Eng Phys* 21:379-88 [10624735]
- Pavlov IP** (1910) The work of the digestive glands. *London: Charles Griffin & Company, Ltd:*65-84
- Pencek RR, Koyama Y, Lacy DB, James FD, Fueger PT, Jabbour K, Williams PE, Wasserman DH** (2003) Prior exercise enhances passive absorption of intraduodenal glucose. *J Appl Physiol* 95:1132-8 [12740315]
- Penicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, Benani A** (2006) Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:458-62 [16778577]
- Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, Peter JH, Bunde A** (2003) Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng* 50:1143-51 [14560767]
- Perello M, Sakata I, Birnbaum S, Chuang JC, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Woloszyn J, Yanagisawa M, Lutter M, Zigman JM** (2010) Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry* 67:880-6 [20034618]
- Peronnet F, Massicotte D** (1991) Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci* 16:23-9 [1645211]
- Pestell RG, Ward GM, Galvin P, Best JD, Alford FP** (1993) Impaired glucose tolerance after endurance exercise is associated with reduced insulin secretion rather than altered insulin sensitivity. *Metabolism* 42:277-82 [8487644]
- Petitt DS, Arngimsson SA, Cureton KJ** (2003) Effect of resistance exercise on postprandial lipemia. *J Appl Physiol* 94:694-700 [12391139]

- Petridou A, Gerkos N, Kolifa M, Nikolaidis MG, Simos D, Mougios V** (2004) Effect of exercise performed immediately before a meal of moderate fat content on postprandial lipaemia. *Br J Nutr* 91:683-7 [15137919]
- Pfeiffer M, Ludwig T, Wenk C, Colombani PC** (2005) The influence of walking performed immediately before meals with moderate fat content on postprandial lipemia. *Lipids Health Dis* 4:24 [16209707]
- Phelain JF, Reinke E, Harris MA, Melby CL** (1997) Postexercise energy expenditure and substrate oxidation in young women resulting from exercise bouts of different intensity. *J Am Coll Nutr* 16:140-6 [9100214]
- Picard F, Naimi N, Richard D, Deshaies Y** (1999) Response of adipose tissue lipoprotein lipase to the cephalic phase of insulin secretion. *Diabetes* 48:452-9 [10078543]
- Pichon A, Cornolo J** (2006) The effect of ventilation on spectral analysis of heart rate variability during exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 150:118-9; author reply 20-1 [15869909]
- Pichon A, Zhenzhong B, Favret F, Jin G, Shufeng H, Marchant D, Richalet JP, Ge RL** (2009) Long-term ventilatory adaptation and ventilatory response to hypoxia in plateau pika (*Ochotona curzoniae*): role of nNOS and dopamine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297:R978-87 [19641133]
- Pichon AP, de Bisschop C, Roulaud M, Denjean A, Papelier Y** (2004) Spectral analysis of heart rate variability during exercise in trained subjects. *Med Sci Sports Exerc* 36:1702-8 [15595290]
- Pico C, Oliver P, Sanchez J, Palou A** (2003) Gastric leptin: a putative role in the short-term regulation of food intake. *Br J Nutr* 90:735-41 [13129441]
- Pillard F, Van Wymelbeke V, Garrigue E, Moro C, Crampes F, Guillaud JC, Berlan M, de Glisezinski I, Harant I, Riviere D, Brondel L** (2010) Lipid oxidation in overweight men after exercise and food intake. *Metabolism* 59:267-74 [19796778]
- Pittas AG, Hariharan R, Stark PC, Hajduk CL, Greenberg AS, Roberts SB** (2005) Interstitial glucose level is a significant predictor of energy intake in free-living women with healthy body weight. *J Nutr* 135:1070-4 [15867283]
- Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Forleo C, Di Maggio M, Passantino A, Colombo R, Di Biase M, Rizzon P** (1996) Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res* 32:226-33 [8796108]
- Pivik RT, Dykman RA** (2004) Cardiovascular effects of morning nutrition in preadolescents. *Physiol Behav* 82:295-302 [15276791]
- Pivik RT, Dykman RA, Tennal K, Gu Y** (2006) Skipping breakfast: gender effects on resting heart rate measures in preadolescents. *Physiol Behav* 89:270-80 [16843505]
- Plaisance EP, Mestek ML, Mahurin AJ, Taylor JK, Moncada-Jimenez J, Grandjean PW** (2008) Postprandial triglyceride responses to aerobic exercise and extended-release niacin. *Am J Clin Nutr* 88:30-7 [18614721]
- Pollak CP, Green J, Smith GP** (1989) Blood glucose prior to meal request in humans isolated from all temporal cues. *Physiol Behav* 46:529-34 [2623079]
- Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, et al.** (1985) Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248:H151-3 [3970172]
- Pomerleau M, Imbeault P, Parker T, Doucet E** (2004) Effects of exercise intensity on food intake and appetite in women. *Am J Clin Nutr* 80:1230-6 [15531670]
- Porges SW** (2009) The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleve Clin J Med* 76 Suppl 2:S86-90 [19376991]
- Power ML, Schulkin J** (2008) Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. *Appetite* 50:194-206 [18045735]
- Pugh LG** (2004) Himalayan rations with special reference to the 1953 expedition to Mount Everest. 1954. *Wilderness Environ Med* 15:125-34 [15233110]
- Quintero P, Milagro FI, Campion J, Martinez JA** (2010) Impact of oxygen availability on body weight management. *Med Hypotheses* 74:901-7 [19913361]
- Raben A, Agerholm-Larsen L, Flint A, Holst JJ, Astrup A** (2003) Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate, or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake. *Am J Clin Nutr* 77:91-100 [12499328]
- Randle PJ** (1998) Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 14:263-83 [10095997]
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA** (1963) The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1:785-9 [13990765]
- Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB** (1964) Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J* 93:652-65 [4220952]
- Rapport OMC** (2011) [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf).
- Ravussin E** (1995) Low resting metabolic rate as a risk factor for weight gain: role of the sympathetic nervous system. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19 Suppl 7:S8-S9 [8963370]

- Ravussin E, Tataranni PA** (1996) The role of altered sympathetic nervous system activity in the pathogenesis of obesity. *Proc Nutr Soc* 55:793-802 [9004324]
- Reach G** (2008) Continuous glucose monitoring and diabetes health outcomes: a critical appraisal. *Diabetes Technol Ther* 10:69-80 [18260770]
- Reach G, Choleau C** (2008) Continuous glucose monitoring: physiological and technological challenges. *Curr Diabetes Rev* 4:175-80 [18690898]
- Reidelberger RD, Hernandez J, Fritzsich B, Hulce M** (2004) Abdominal vagal mediation of the satiety effects of CCK in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R1005-12 [14701717]
- Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme I, Drevon CA** (2001) Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 73:240-5 [11157319]
- Richalet JP, Letournel M, Souberbielle JC** (2010) Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 299:R1685-92 [20926759]
- Richard NA, Koehle MS** (2012) Differences in cardio-ventilatory responses to hypobaric and normobaric hypoxia: a review. *Aviat Space Environ Med* 83:677-84 [22779311]
- Richter EA, Vistisen B, Maarbjerg SJ, Sajan M, Farese RV, Kiens B** (2004) Differential effect of bicycling exercise intensity on activity and phosphorylation of atypical protein kinase C and extracellular signal-regulated protein kinase in skeletal muscle. *J Physiol* 560:909-18 [15297577]
- Riddell M, Perkins BA** (2009) Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 3:914-23 [20144341]
- Ritter S, Bugarith K, Dinh TT** (2001) Immunotoxic destruction of distinct catecholamine subgroups produces selective impairment of glucoregulatory responses and neuronal activation. *J Comp Neurol* 432:197-216 [11241386]
- Ritter S, Dinh TT, Zhang Y** (2000) Localization of hindbrain glucoreceptive sites controlling food intake and blood glucose. *Brain Res* 856:37-47 [10677609]
- Ritter S, Taylor JS** (1990) Vagal sensory neurons are required for lipoprivic but not glucoprivic feeding in rats. *Am J Physiol* 258:R1395-401 [2360688]
- Roberts AC, Butterfield GE, Cymerman A, Reeves JT, Wolfel EE, Brooks GA** (1996a) Acclimatization to 4,300-m altitude decreases reliance on fat as a substrate. *J Appl Physiol* 81:1762-71 [8904597]
- Roberts AC, Reeves JT, Butterfield GE, Mazzeo RS, Sutton JR, Wolfel EE, Brooks GA** (1996b) Altitude and beta-blockade augment glucose utilization during submaximal exercise. *J Appl Physiol* 80:605-15 [8929605]
- Robinson SM, Jaccard C, Persaud C, Jackson AA, Jequier E, Schutz Y** (1990) Protein turnover and thermogenesis in response to high-protein and high-carbohydrate feeding in men. *Am J Clin Nutr* 52:72-80 [2193503]
- Rockl KS, Witczak CA, Goodyear LJ** (2008) Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. *IUBMB Life* 60:145-53 [18380005]
- Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI** (1996) Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 97:2859-65 [8675698]
- Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, Wolfe RR** (1993) Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol* 265:E380-91 [8214047]
- Romon M, Lebel P, Velly C, Marecaux N, Fruchart JC, Dallongeville J** (1999) Leptin response to carbohydrate or fat meal and association with subsequent satiety and energy intake. *Am J Physiol* 277:E855-61 [10567012]
- Rooney DP, Neely RD, Cullen C, Ennis CN, Sheridan B, Atkinson AB, Trimble ER, Bell PM** (1993) The effect of cortisol on glucose/glucose-6-phosphate cycle activity and insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1180-3 [8077310]
- Rosa JS, Flores RL, Oliver SR, Pontello AM, Zaldivar FP, Galassetti PR** (2010) Resting and exercise-induced IL-6 levels in children with Type 1 diabetes reflect hyperglycemic profiles during the previous 3 days. *J Appl Physiol* 108:334-42 [20007854]
- Rose AJ, Howlett K, King DS, Hargreaves M** (2001) Effect of prior exercise on glucose metabolism in trained men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:E766-71 [11551853]
- Rose AJ, Michell BJ, Kemp BE, Hargreaves M** (2004) Effect of exercise on protein kinase C activity and localization in human skeletal muscle. *J Physiol* 561:861-70 [15604232]
- Rose MS, Houston CS, Fulco CS, Coates G, Sutton JR, Cymerman A** (1988) Operation Everest. II: Nutrition and body composition. *J Appl Physiol* 65:2545-51 [3215854]
- Roseberry AG, Liu H, Jackson AC, Cai X, Friedman JM** (2004) Neuropeptide Y-mediated inhibition of proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice. *Neuron* 41:711-22 [15003171]
- Rossi M, Kim MS, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Sunter D, Abusnana S, Goldstone AP, Russell SH, Stanley SA, Smith DM, Yagaloff K, Ghatei MA, et al.** (1998) A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 139:4428-31 [9751529]
- Routh VH** (2002) Glucose-sensing neurons: are they physiologically relevant? *Physiol Behav* 76:403-13 [12117577]

- Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, Fitzgerald GA (2004) BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol* 2:e377 [15523558]
- Rumbold PL, St Clair Gibson A, Allsop S, Stevenson E, Dodd-Reynolds CJ (2011) Energy intake and appetite following netball exercise over 5 days in trained 13-15 year old girls. *Appetite* 56:621-8 [21352880]
- Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, Boyadjian R, Steil GM (1998) Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 83:453-9 [9467557]
- Sahu A (2003) Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol* 24:225-53 [14726256]
- Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, Suefuji M, Nakamaru K, Hirashima Y, Kawashima J, Shirotani T, Ichinose K, Brownlee M, Araki E (2003) Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 300:216-22 [12480546]
- Sakamoto K, Holman GD (2008) Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E29-37 [18477703]
- Sakoda H, Ogihara T, Anai M, Fujishiro M, Ono H, Onishi Y, Katagiri H, Abe M, Fukushima Y, Shojima N, Inukai K, Kikuchi M, Oka Y, et al. (2002) Activation of AMPK is essential for AICAR-induced glucose uptake by skeletal muscle but not adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E1239-44 [12006353]
- Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C, Yagihashi S (2002) Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 45:85-96 [11845227]
- Salehi A, Gannerud U, Muhammed SJ, Ostman E, Holst JJ, Bjorck I, Rorsman P (2012) The insulinogenic effect of whey protein is partially mediated by a direct effect of amino acids and GIP on beta-cells. *Nutr Metab (Lond)* 9:48 [22647249]
- Sari R, Balci MK, Balci N, Karayalcin U (2007) Acute effect of exercise on plasma leptin level and insulin resistance in obese women with stable caloric intake. *Endocr Res* 32:9-17 [18271502]
- Saris WH, Blair SN, van Baak MA, Eaton SB, Davies PS, Di Pietro L, Fogelholm M, Rissanen A, Schoeller D, Swinburn B, Tremblay A, Westerterp KR, Wyatt H (2003) How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 4:101-14 [12760445]
- Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schnieder SM, Young AJ (2000) Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc* 32:332-48 [10694114]
- Sayers BM (1973) Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16:17-32 [4702060]
- Scharrer E (1999) Control of food intake by fatty acid oxidation and ketogenesis. *Nutrition* 15:704-14 [10467616]
- Scharrer E, Langhans W (1986) Control of food intake by fatty acid oxidation. *Am J Physiol* 250:R1003-6 [3717372]
- Schenk S, Cook JN, Kaufman AE, Horowitz JF (2005) Postexercise insulin sensitivity is not impaired after an overnight lipid infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288:E519-25 [15522993]
- Scherer T, Buettner C (2011) Yin and Yang of hypothalamic insulin and leptin signaling in regulating white adipose tissue metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 12:235-43 [21713385]
- Schirra J, Goke B (2005) The physiological role of GLP-1 in human: incretin, ileal brake or more? *Regul Pept* 128:109-15 [15780430]
- Schwartz TW, Holst JJ, Fahrenkrug J, Jensen SL, Nielsen OV, Rehfeld JF, de Muckadell OB, Stadil F (1978) Vagal, cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion. *J Clin Invest* 61:781-9 [641155]
- Schwenke DO, Tokudome T, Shirai M, Hosoda H, Horio T, Kishimoto I, Kangawa K (2008) Exogenous ghrelin attenuates the progression of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in conscious rats. *Endocrinology* 149:237-44 [17916633]
- Scott CB, Leighton BH, Ahearn KJ, McManus JJ (2011) Aerobic, anaerobic, and excess postexercise oxygen consumption energy expenditure of muscular endurance and strength: 1-set of bench press to muscular fatigue. *J Strength Cond Res* 25:903-8 [20703175]
- Scrive R, Vasile M, Bartosiewicz I, Valesini G (2011) Inflammation as "common soil" of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev* 10:369-74 [21195808]
- Secchi A, Caldara R, Caumo A, Monti LD, Bonfatti D, Di Carlo V, Pozza G (1995) Cephalic-phase insulin and glucagon release in normal subjects and in patients receiving pancreas transplantation. *Metabolism* 44:1153-8 [7666788]
- Seiler S, Haugen O, Kuffel E (2007) Autonomic recovery after exercise in trained athletes: intensity and duration effects. *Med Sci Sports Exerc* 39:1366-73 [17762370]
- Seim I, El-Salhy M, Hausken T, Gundersen D, Chopin L (2012) Ghrelin and the brain-gut axis as a pharmacological target for appetite control. *Curr Pharm Des* 18:768-75 [22236122]

- Seimon RV, Lange K, Little TJ, Brennan IM, Pilichiewicz AN, Feltrin KL, Smeets AJ, Horowitz M, Feinle-Bisset C** (2010) Pooled-data analysis identifies pyloric pressures and plasma cholecystokinin concentrations as major determinants of acute energy intake in healthy, lean men. *Am J Clin Nutr* 92:61-8 [20484444]
- Semjonous NM, Smith KL, Parkinson JR, Gunner DJ, Liu YL, Murphy KG, Ghatei MA, Bloom SR, Small CJ** (2009) Coordinated changes in energy intake and expenditure following hypothalamic administration of neuropeptides involved in energy balance. *Int J Obes (Lond)* 33:775-85 [19488048]
- Shannon KA, Shannon RM, Clore JN, Gennings C, Warren BJ, Potteiger JA** (2005) Resistance exercise and postprandial lipemia: The dose effect of differing volumes of acute resistance exercise bouts. *Metabolism* 54:756-63 [15931610]
- Shannon KA, Shannon RM, Clore JN, Gennings C, Warren BJ, Potteiger JA** (2008) Aerobic exercise alters postprandial lipemia in African American versus White women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 18:37-48 [18272932]
- Shiba Y, Nitta E, Hirono C, Sugita M, Iwasa Y** (2002) Evaluation of mastication-induced change in sympatho-vagal balance through spectral analysis of heart rate variability. *J Oral Rehabil* 29:956-60 [12421326]
- Shimazu T** (1981) Central nervous system regulation of liver and adipose tissue metabolism. *Diabetologia* 20 Suppl:343-56 [7014330]
- Shorten AL, Wallman KE, Guelfi KJ** (2009) Acute effect of environmental temperature during exercise on subsequent energy intake in active men. *Am J Clin Nutr* 90:1215-21 [19793848]
- Shukla V, Singh SN, Vats P, Singh VK, Singh SB, Banerjee PK** (2005) Ghrelin and leptin levels of sojourners and acclimatized lowlanders at high altitude. *Nutr Neurosci* 8:161-5 [16117183]
- Shulman GI** (1999) Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 84:3J-10J [10418851]
- Siegel EG, Trimble ER, Renold AE, Berthoud HR** (1980) Importance of preabsorptive insulin release on oral glucose tolerance: studies in pancreatic islet transplanted rats. *Gut* 21:1002-9 [6778779]
- Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, Johnson BD** (2008) Effect of altitude on leptin levels, does it go up or down? *J Appl Physiol* 105:1684-5 [18276896]
- Silver IA, Erecinska M** (1998) Glucose-induced intracellular ion changes in sugar-sensitive hypothalamic neurons. *J Neurophysiol* 79:1733-45 [9535943]
- Silvestre R, Kraemer WJ, Quann EE, Seip RL, Maresh CM, Vingren JL, Hatfield DL, Volek JS** (2008) Effects of exercise at different times on postprandial lipemia and endothelial function. *Med Sci Sports Exerc* 40:264-74 [18202576]
- Simler N, Grosfeld A, Peinnequin A, Guerre-Millo M, Bigard AX** (2006) Leptin receptor-deficient obese Zucker rats reduce their food intake in response to hypobaric hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E591-7 [16234269]
- Simler N, Malgoyre A, Koulmann N, Alonso A, Peinnequin A, Bigard AX** (2007) Hypoxic stimulus alters hypothalamic AMP-activated protein kinase phosphorylation concomitant to hypophagia. *J Appl Physiol* 102:2135-41 [17332269]
- Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, Bai Z, Lorenzo FR, Xing J, Jorde LB, Prchal JT, Ge R** (2010) Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 329:72-5 [20466884]
- Simpson KA, Martin NM, Bloom SR** (2009) Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53:120-8 [19466203]
- Singer-Koegler LK, Magluyan P, Ritter S** (1996) The effects of low-, medium-, and high-fat diets on 2-deoxy-D-glucose- and mercaptoacetate-induced feeding. *Physiol Behav* 60:321-3 [8804684]
- Singh SN, Vats P, Shyam R, Suri S, Kumria MM, Ranganathan S, Sridharan K, Selvamurthy W** (2001) Role of neuropeptide Y and galanin in high altitude induced anorexia in rats. *Nutr Neurosci* 4:323-31 [11842898]
- Singhal A, Trilk JL, Jenkins NT, Bigelman KA, Cureton KJ** (2009) Effect of intensity of resistance exercise on postprandial lipemia. *J Appl Physiol* 106:823-9 [19150861]
- Singru PS, Fekete C, Lechan RM** (2005) Neuroanatomical evidence for participation of the hypothalamic dorsomedial nucleus (DMN) in regulation of the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) by alpha-melanocyte stimulating hormone. *Brain Res* 1064:42-51 [16336950]
- Sliwowski Z, Lorens K, Konturek SJ, Bielanski W, Zoladz JA** (2001) Leptin, gastrointestinal and stress hormones in response to exercise in fasted or fed subjects and before or after blood donation. *J Physiol Pharmacol* 52:53-70 [11321513]
- Smith FJ, Campfield LA** (1993) Meal initiation occurs after experimental induction of transient declines in blood glucose. *Am J Physiol* 265:R1423-9 [7904427]
- Smith FJ, Campfield LA, Howell D, Moore K** (1991) Glucose dependent meal initiation: transient declines in blood glucose precede meal onset in experimentally induced diabetes in rats (Abstract). *Diabetes* 40:29A
- Smith FJ, Driscoll DW, Campfield LA** (1988) Short term effects of fructose on blood glucose dynamics and meal initiation. *Physiol Behav* 44:625-31 [3237849]
- Smith FJ, Hoffman C, Campfield LA** (1993) Fall in blood glucose precedes food seeking behavior in fasted rats. *Appetite* 19:203

- Smith FJ, Howell D, Driscoll D, Campfield LA** (1990) Is feeding behavior predicted by blood glucose dynamics in the obese Zucker rat? *Proc Eastern Psych Assoc* 61:9
- Smith KL, Gardiner JV, Ward HL, Kong WM, Murphy KG, Martin NM, Ghatei MA, Bloom SR** (2008) Overexpression of CART in the PVN increases food intake and weight gain in rats. *Obesity (Silver Spring)* 16:2239-44 [18719668]
- Snitker S, Macdonald I, Ravussin E, Astrup A** (2000) The sympathetic nervous system and obesity: role in aetiology and treatment. *Obes Rev* 1:5-15 [12119646]
- Snyder EM, Carr RD, Deacon CF, Johnson BD** (2008) Overnight hypoxic exposure and glucagon-like peptide-1 and leptin levels in humans. *Appl Physiol Nutr Metab* 33:929-35 [18923568]
- Solomon TP, Sistrun SN, Krishnan RK, Del Aguila LF, Marchetti CM, O'Carroll SM, O'Leary VB, Kirwan JP** (2008) Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults. *J Appl Physiol* 104:1313-9 [18323464]
- Spranger J, Ristow M, Otto B, Heldwein W, Tschoop M, Pfeiffer AF, Mohlig M** (2003) Postprandial decrease of human plasma ghrelin in the absence of insulin. *J Endocrinol Invest* 26:RC19-22 [14669821]
- Spriet LL** (2011) Metabolic regulation of fat use during exercise and in recovery. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 69:39-53; discussion 53-8 [22301835]
- Stannard SR, Buckley AJ, Edge JA, Thompson MW** (2010) Adaptations to skeletal muscle with endurance exercise training in the acutely fed versus overnight-fasted state. *J Sci Med Sport* 13:465-9 [20452283]
- Stark R, Ashley SE, Andrews ZB** (2012) AMPK and the neuroendocrine regulation of appetite and energy expenditure. *Mol Cell Endocrinol* [22789749]
- Steffens AB, Van der Gugten J, Godeke J, Luiten PG, Strubbe JH** (1986) Meal-induced increases in parasympathetic and sympathetic activity elicit simultaneous rises in plasma insulin and free fatty acids. *Physiol Behav* 37:119-22 [3526366]
- Steil GM, Rebrin K, Hariri F, Jinagonda S, Tadros S, Darwin C, Saad MF** (2005) Interstitial fluid glucose dynamics during insulin-induced hypoglycaemia. *Diabetologia* 48:1833-40 [16001232]
- Steinert RE, Meyer-Gerspach AC, Beglinger C** (2012) The role of the stomach in the control of appetite and the secretion of satiation peptides. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302:E666-73 [22215654]
- Steinert RE, Poller B, Castelli MC, Drewe J, Beglinger C** (2010) Oral administration of glucagon-like peptide 1 or peptide YY 3-36 affects food intake in healthy male subjects. *Am J Clin Nutr* 92:810-7 [20720259]
- Stellingwerff T, Boon H, Gijsen AP, Stegen JH, Kuipers H, van Loon LJ** (2007) Carbohydrate supplementation during prolonged cycling exercise spares muscle glycogen but does not affect intramyocellular lipid use. *Pflugers Arch* 454:635-47 [17333244]
- Stengel A, Goebel M, Million M, Stenzel-Poore MP, Kobelt P, Monnikes H, Tache Y, Wang L** (2009) Corticotropin-releasing factor-overexpressing mice exhibit reduced neuronal activation in the arcuate nucleus and food intake in response to fasting. *Endocrinology* 150:153-60 [18787020]
- Stensel D** (2010) Exercise, appetite and appetite-regulating hormones: implications for food intake and weight control. *Ann Nutr Metab* 57 Suppl 2:36-42 [21346335]
- Stephens BR, Sautter JM, Holtz KA, Sharoff CG, Chipkin SR, Braun B** (2007) Effect of timing of energy and carbohydrate replacement on post-exercise insulin action. *Appl Physiol Nutr Metab* 32:1139-47 [18059588]
- Stiegler P, Sparks SA, Cunliffe A** (2008) Moderate exercise, postprandial energy expenditure, and substrate use in varying meals in lean and obese men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 18:66-78 [18272934]
- Stolarczyk E, Guissard C, Michau A, Even PC, Grosfeld A, Serradas P, Lorsignol A, Penicaud L, Brot-Laroche E, Leturque A, Le Gall M** (2010) Detection of extracellular glucose by GLUT2 contributes to hypothalamic control of food intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298:E1078-87 [20179244]
- Straub SG, Sharp GW** (2012) Evolving insights regarding mechanisms for the inhibition of insulin release by norepinephrine and heterotrimeric G proteins. *Am J Physiol Cell Physiol* 302:C1687-98 [22492651]
- Straznicky NE, Lambert GW, Lambert EA** (2010) Neuroadrenergic dysfunction in obesity: an overview of the effects of weight loss. *Curr Opin Lipidol* 21:21-30 [19809312]
- Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, Rowley E, Reid C, Elia M, Stratton R, Delargy H, King N, Blundell JE** (2000) The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *Br J Nutr* 84:405-15 [11103211]
- Stuckey MI, Tordi N, Mourot L, Gurr LJ, Rakobowchuk M, Millar PJ, Toth R, Macdonald MJ, Kamath MV** (2011) Autonomic recovery following sprint interval exercise. *Scand J Med Sci Sports* [21535187]
- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J** (2000) Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:295-301 [10868854]

- Sturm K, Parker B, Wishart J, Feinle-Bisset C, Jones KL, Chapman I, Horowitz M** (2004) Energy intake and appetite are related to antral area in healthy young and older subjects. *Am J Clin Nutr* 80:656-67 [15321806]
- Surks MI, Chinn KS, Matoush LR** (1966) Alterations in body composition in man after acute exposure to high altitude. *J Appl Physiol* 21:1741-6 [5929298]
- Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR** (2011) The gut hormones in appetite regulation. *J Obes* 2011:528401 [21949903]
- Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR** (2010) The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 57:359-72 [20424341]
- Swenson ER, MacDonald A, Vatheuer M, Maks C, Treadwell A, Allen R, Schoene RB** (1997) Acute mountain sickness is not altered by a high carbohydrate diet nor associated with elevated circulating cytokines. *Aviat Space Environ Med* 68:499-503 [9184737]
- Talior I, Yarkoni M, Bashan N, Eldar-Finkelman H** (2003) Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC-delta activation in adipocytes of obese, insulin-resistant mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E295-302 [12857675]
- Talsania T, Anini Y, Siu S, Drucker DJ, Brubaker PL** (2005) Peripheral exendin-4 and peptide YY(3-36) synergistically reduce food intake through different mechanisms in mice. *Endocrinology* 146:3748-56 [15932924]
- Tarkiainen TH, Timonen KL, Tiittanen P, Hartikainen JE, Pekkanen J, Hoek G, Ibald-Mulli A, Vanninen EJ** (2005) Stability over time of short-term heart rate variability. *Clin Auton Res* 15:394-9 [16362542]
- Tarnopolsky MA, Rennie CD, Robertshaw HA, Fedak-Tarnopolsky SN, Devries MC, Hamadeh MJ** (2007) Influence of endurance exercise training and sex on intramyocellular lipid and mitochondrial ultrastructure, substrate use, and mitochondrial enzyme activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R1271-8 [17095651]
- Task Force** (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93:1043-65 [8598068]
- Tataranni PA** (1998) From physiology to neuroendocrinology: a reappraisal of risk factors of body weight gain in humans. *Diabetes Metab* 24:108-15 [9592634]
- Tataranni PA, Young JB, Bogardus C, Ravussin E** (1997) A low sympathoadrenal activity is associated with body weight gain and development of central adiposity in Pima Indian men. *Obes Res* 5:341-7 [9285842]
- Taylor JA, Eckberg DL** (1996) Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circulation* 93:1527-32 [8608621]
- Teff KL** (2010) Cephalic phase pancreatic polypeptide responses to liquid and solid stimuli in humans. *Physiol Behav* 99:317-23 [19944113]
- Teff KL** (2011) How neural mediation of anticipatory and compensatory insulin release helps us tolerate food. *Physiol Behav* 103:44-50 [21256146]
- Teff KL, Devine J, Engelman K** (1995) Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. *Physiol Behav* 57:1089-95 [7652029]
- Teff KL, Engelman K** (1996a) Oral sensory stimulation improves glucose tolerance in humans: effects on insulin, C-peptide, and glucagon. *Am J Physiol* 270:R1371-9 [8764306]
- Teff KL, Engelman K** (1996b) Palatability and dietary restraint: effect on cephalic phase insulin release in women. *Physiol Behav* 60:567-73 [8840920]
- Teff KL, Mattes RD, Engelman K** (1991) Cephalic phase insulin release in normal weight males: verification and reliability. *Am J Physiol* 261:E430-6 [1928335]
- Teff KL, Mattes RD, Engelman K, Mattern J** (1993) Cephalic-phase insulin in obese and normal-weight men: relation to postprandial insulin. *Metabolism* 42:1600-8 [8246776]
- Teff KL, Townsend RR** (1999) Early phase insulin infusion and muscarinic blockade in obese and lean subjects. *Am J Physiol* 277:R198-208 [10409274]
- Tentolouris N, Pavlatos S, Kokkinos A, Perrea D, Pagoni S, Katsilambros N** (2008) Diet-induced thermogenesis and substrate oxidation are not different between lean and obese women after two different isocaloric meals, one rich in protein and one rich in fat. *Metabolism* 57:313-20 [18249201]
- Tentolouris N, Tsigos C, Perea D, Koukou E, Kyriaki D, Kitsou E, Daskas S, Daifotis Z, Makrilakis K, Raptis SA, Katsilambros N** (2003) Differential effects of high-fat and high-carbohydrate isoenergetic meals on cardiac autonomic nervous system activity in lean and obese women. *Metabolism* 52:1426-32 [14624401]
- Tesch PA, Colliander EB, Kaiser P** (1986) Muscle metabolism during intense, heavy-resistance exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 55:362-6 [3758035]
- Thibault L, Nagai K, Hashida A, Yanaihara N, Nakagawa H** (1990) Satiety due to CCK-8 derivative infusion into VMH is related to a specific macronutrient selection. *Physiol Behav* 47:911-5 [2388948]
- Thivel D, Isacco L, Montaurier C, Boirie Y, Duche P, Morio B** (2012) The 24-h energy intake of obese adolescents is spontaneously reduced after intensive exercise: a randomized controlled trial in calorimetric chambers. *PLoS One* 7:e29840 [22272251]
- Thivel D, Isacco L, Rousset S, Boirie Y, Morio B, Duche P** (2011a) Intensive exercise: a remedy for childhood obesity? *Physiol Behav* 102:132-6 [20971128]

- Thivel D, Isacco L, Taillardat M, Rousset S, Boirie Y, Morio B, Duche P** (2011b) Gender effect on exercise-induced energy intake modification among obese adolescents. *Appetite* 56:658-61 [21376093]
- Thomas EL, Collins AL, McCarthy J, Fitzpatrick J, Durighel G, Goldstone AP, Bell JD** (2010) Estimation of abdominal fat compartments by bioelectrical impedance: the validity of the ViScan measurement system in comparison with MRI. *Eur J Clin Nutr* 64:525-33 [20354558]
- Thompson DA, Wolfe LA, Eikelboom R** (1988) Acute effects of exercise intensity on appetite in young men. *Med Sci Sports Exerc* 20:222-7 [3386499]
- Thomson DM, Winder WW** (2009) AMP-activated protein kinase control of fat metabolism in skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)* 196:147-54 [19245653]
- Thong FS, Derave W, Urso B, Kiens B, Richter EA** (2003) Prior exercise increases basal and insulin-induced p38 mitogen-activated protein kinase phosphorylation in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 94:2337-41 [12611773]
- Thorens B** (2010) Central control of glucose homeostasis: the brain-endocrine pancreas axis. *Diabetes Metab* 36 Suppl 3:S45-9 [21211735]
- Thorens B** (2011) Brain glucose sensing and neural regulation of insulin and glucagon secretion. *Diabetes Obes Metab* 13 Suppl 1:82-8 [21824260]
- Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S** (1997) Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes* 46:1733-42 [9356019]
- Tolfrey K, Doggett A, Boyd C, Pinner S, Sharples A, Barrett L** (2008) Postprandial triacylglycerol in adolescent boys: a case for moderate exercise. *Med Sci Sports Exerc* 40:1049-56 [18461002]
- Tonosaki K, Hori Y, Shimizu Y** (2007) Relationships between insulin release and taste. *Biomed Res* 28:79-83 [17510492]
- Trabelsi K, el Abed K, Stannard SR, Jammoussi K, Zeghal KM, Hakim A** (2012) Effects of fed- versus fasted-state aerobic training during Ramadan on body composition and some metabolic parameters in physically active men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 22:11-8 [22248495]
- Treebak JT, Birk JB, Rose AJ, Kiens B, Richter EA, Wojtaszewski JF** (2007) AS160 phosphorylation is associated with activation of alpha2beta2gamma1- but not alpha2beta2gamma3-AMPK trimeric complex in skeletal muscle during exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:E715-22 [17077344]
- Treebak JT, Glund S, Deshmukh A, Klein DK, Long YC, Jensen TE, Jorgensen SB, Viollet B, Andersson L, Neumann D, Wallimann T, Richter EA, Chibalin AV, et al.** (2006) AMPK-mediated AS160 phosphorylation in skeletal muscle is dependent on AMPK catalytic and regulatory subunits. *Diabetes* 55:2051-8 [16804075]
- Tremblay A, Almeras N, Boer J, Kranenborg EK, Despres JP** (1994) Diet composition and postexercise energy balance. *Am J Clin Nutr* 59:975-9 [8172103]
- Tretter L, Adam-Vizi V** (2000) Inhibition of Krebs cycle enzymes by hydrogen peroxide: A key role of [alpha]-ketoglutarate dehydrogenase in limiting NADH production under oxidative stress. *J Neurosci* 20:8972-9 [11124972]
- Tschop M, Strasburger CJ, Hartmann G, Biollaz J, Bartsch P** (1998) Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite. *Lancet* 352:1119-20 [9798594]
- Tschop M, Strasburger CJ, Topfer M, Hautmann H, Riepl R, Fischer R, Hartmann G, Morrison K, Appenzeller M, Hildebrandt W, Biollaz J, Bartsch P** (2000) Influence of hypobaric hypoxia on leptin levels in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 Suppl 2:S151 [10997640]
- Tsetsonis NV, Hardman AE** (1996a) Effects of low and moderate intensity treadmill walking on postprandial lipaemia in healthy young adults. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 73:419-26 [8803501]
- Tsetsonis NV, Hardman AE** (1996b) Reduction in postprandial lipemia after walking: influence of exercise intensity. *Med Sci Sports Exerc* 28:1235-42 [8897379]
- Tsetsonis NV, Hardman AE, Mastana SS** (1997) Acute effects of exercise on postprandial lipemia: a comparative study in trained and untrained middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 65:525-33 [9022540]
- Tsofliou F, Pitsiladis YP, Malkova D, Wallace AM, Lean ME** (2003) Moderate physical activity permits acute coupling between serum leptin and appetite-satiety measures in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:1332-9 [14574343]
- Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA** (1997a) Leptin and thermogenesis in humans. *Acta Physiol Scand* 160:83-7 [9179315]
- Tuominen JA, Ebeling P, Koivisto VA** (1997b) Exercise increases insulin clearance in healthy man and insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Clin Physiol* 17:19-30 [9015655]
- Tuominen JA, Peltonen JE, Koivisto VA** (1997c) Blood flow, lipid oxidation, and muscle glycogen synthesis after glycogen depletion by strenuous exercise. *Med Sci Sports Exerc* 29:874-81 [9243486]
- Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Fujimoto S** (2009a) Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high intensity exercise. *J Endocrinol* 203:357-64 [19737911]
- Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Nakao H, Fujimoto S** (2009b) Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males. *J Endocrinol* 201:151-9 [19158129]

- Unick JL, Otto AD, Goodpaster BH, Helsel DL, Pellegrini CA, Jakicic JM** (2010) Acute effect of walking on energy intake in overweight/obese women. *Appetite* 55:413-9 [20674640]
- Valgimigli F, Lucarelli F, Scuffi C, Morandi S, Sposato I** (2010) Evaluating the clinical accuracy of GlucoMen(R)Day: a novel microdialysis-based continuous glucose monitor. *J Diabetes Sci Technol* 4:1182-92 [20920438]
- van Baak MA** (2001) The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. *Obes Rev* 2:3-14 [12119635]
- van Dijk G, Scheurink A, Ritter S, Steffens A** (1995) Glucose homeostasis and sympathoadrenal activity in mercaptoacetate-treated rats. *Physiol Behav* 57:759-64 [7777614]
- Van Itallie TB, Beaudoin R, Mayer J** (1953) Arteriovenous glucose differences, metabolic hypoglycemia and food intake in man. *J Clin Nutr* 1:208-17 [13052722]
- Van Proeyen K, De Bock K, Hespel P** (2011a) Training in the fasted state facilitates re-activation of eEF2 activity during recovery from endurance exercise. *Eur J Appl Physiol* 111:1297-305 [21132439]
- Van Proeyen K, Szlufcik K, Nielens H, Pelgrim K, Deldicque L, Hesselink M, Van Veldhoven PP, Hespel P** (2010) Training in the fasted state improves glucose tolerance during fat-rich diet. *J Physiol* 588:4289-302 [20837645]
- Van Proeyen K, Szlufcik K, Nielens H, Ramaekers M, Hespel P** (2011b) Beneficial metabolic adaptations due to endurance exercise training in the fasted state. *J Appl Physiol* 110:236-45 [21051570]
- Van Wymelbeke V, Louis-Sylvestre J, Fantino M** (2001) Substrate oxidation and control of food intake in men after a fat-substitute meal compared with meals supplemented with an isoenergetic load of carbohydrate, long-chain triacylglycerols, or medium-chain triacylglycerols. *Am J Clin Nutr* 74:620-30 [11684530]
- Vatansever-Ozen S, Tiryaki-Sonmez G, Bugdayci G, Ozen G** (2011) The effects of exercise on food intake and hunger: Relationship with acylated ghrelin and leptin. *J Sports Science and Med* 10:283-91
- Vats P** (2008) Commentaries on viewpoint: effect of altitude on leptin, does it go up or down? *J Appl Physiol* 105:1689 [19031622]
- Vats P, Singh SN, Shyam R, Singh VK, Singh SB, Banerjee PK, Selvamurthy W** (2004) Leptin may not be responsible for high altitude anorexia. *High Alt Med Biol* 5:90-2 [15072723]
- Vats P, Singh VK, Singh SN, Singh SB** (2007) High altitude induced anorexia: effect of changes in leptin and oxidative stress levels. *Nutr Neurosci* 10:243-9 [18284032]
- Venables MC, Jeukendrup AE** (2008) Endurance training and obesity: effect on substrate metabolism and insulin sensitivity. *Med Sci Sports Exerc* 40:495-502 [18379212]
- Venables MC, Shaw CS, Jeukendrup AE, Wagenmakers AJ** (2007) Effect of acute exercise on glucose tolerance following post-exercise feeding. *Eur J Appl Physiol* 100:711-7 [17624545]
- Verger P, Lanteaume MT, Louis-Sylvestre J** (1992) Human intake and choice of foods at intervals after exercise. *Appetite* 18:93-9 [1610165]
- Verger P, Lanteaume MT, Louis-Sylvestre J** (1994) Free food choice after acute exercise in men. *Appetite* 22:159-64 [8037440]
- Vianna J, Lima JP, Saavedra FJ, Reis VM** (2011) Aerobic and anaerobic energy during resistance exercise at 80% 1RM. *J Hum Kinetics Special Issue*:69-74
- Vicini P, Avogaro A, Spilker ME, Gallo A, Cobelli C** (2002) Epinephrine effects on insulin-glucose dynamics: the labeled IVGTT two-compartment minimal model approach. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E78-84 [12067846]
- Virtue S, Vidal-Puig A** (2011) Nothing Iffy about HIF in the Hypothalamus. *PLoS Biol* 9:e1001116 [21814494]
- Vissing K, McGee SL, Farup J, Kjolhede T, Vendelbo MH, Jessen N** (2011) Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. *Scand J Med Sci Sports* [22011059]
- Vollaard NB, Constantin-Teodosiu D, Fredriksson K, Rooyackers O, Jansson E, Greenhaff PL, Timmons JA, Sundberg CJ** (2009) Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance. *J Appl Physiol* 106:1479-86 [19196912]
- Vrolix R, Mensink RP** (2010) Variability of the glycemic response to single food products in healthy subjects. *Contemp Clin Trials* 31:5-11 [19737630]
- Wadley GD, Lee-Young RS, Canny BJ, Wasuntarawat C, Chen ZP, Hargreaves M, Kemp BE, McConell GK** (2006) Effect of exercise intensity and hypoxia on skeletal muscle AMPK signaling and substrate metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290:E694-702 [16263768]
- Walters JM, Ward GM, Barton J, Arackal R, Boston RC, Best JD, Alford FP** (1997) The effect of norepinephrine on insulin secretion and glucose effectiveness in non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 46:1448-53 [9439541]
- Wang L, Stengel A, Goebel M, Martinez V, Gourcerol G, Rivier J, Tache Y** (2011a) Peripheral activation of corticotropin-releasing factor receptor 2 inhibits food intake and alters meal structures in mice. *Peptides* 32:51-9 [20969907]

- Wang NC, Chicos A, Banthia S, Bergner DW, Lahiri MK, Ng J, Subacius H, Kadish AH, Goldberger JJ (2011b) Persistent sympathoexcitation long after submaximal exercise in subjects with and without coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:H912-20 [21666114]
- Ward MP, Milledge JS, West JB (2000) High Altitude Medicine and Physiology, 3rd Edition. London : Arnold
- Warren A, Howden EJ, Williams AD, Fell JW, Johnson NA (2009) Postexercise fat oxidation: effect of exercise duration, intensity, and modality. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 19:607-23 [20175430]
- Wasse LK, Sunderland C, King JA, Batterham RL, Stensel DJ (2012) Influence of rest and exercise at a simulated altitude of 4,000 m on appetite, energy intake, and plasma concentrations of acylated ghrelin and peptide YY. *J Appl Physiol* 112:552-9 [22114179]
- Watanabe T, Nomura M, Nakayasu K, Kawano T, Ito S, Nakaya Y (2006) Relationships between thermic effect of food, insulin resistance and autonomic nervous activity. *J Med Invest* 53:153-8 [16538009]
- Weingarten HP, Elston D, Smith FJ, Campfield LA (1994) Blood glucose dynamics precede conditioned meals. *Proc Ind Meet Soc Study Ingest Behav 2nd Hamilton Ontario Canada*
- Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, Bugler JR, Peyser TA, McGarraugh GV (2007) Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care* 30:1125-30 [17337488]
- Wentholt IM, Hart AA, Hoekstra JB, Devries JH (2007) Relationship between interstitial and blood glucose in type 1 diabetes patients: delay and the push-pull phenomenon revisited. *Diabetes Technol Ther* 9:169-75 [17425443]
- Westerterp-Plantenga MS, Kovacs EM, Melanson KJ (2002) Habitual meal frequency and energy intake regulation in partially temporally isolated men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:102-10 [11791154]
- Westerterp-Plantenga MS, Verwegen CR, Ijedema MJ, Wijckmans NE, Saris WH (1997) Acute effects of exercise or sauna on appetite in obese and nonobese men. *Physiol Behav* 62:1345-54 [9383124]
- Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR, Rubbens M, Verwegen CR, Richalet JP, Gardette B (1999) Appetite at "high altitude" [Operation Everest III (Comex-'97)]: a simulated ascent of Mount Everest. *J Appl Physiol* 87:391-9 [10409600]
- Westerterp KR (2001) Energy and water balance at high altitude. *News Physiol Sci* 16:134-7 [11443234]
- Westerterp KR, Kayser B (2006) Body mass regulation at altitude. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18:1-3 [16357611]
- Westerterp KR, Kayser B, Wouters L, Le Trong JL, Richalet JP (1994) Energy balance at high altitude of 6,542 m. *J Appl Physiol* 77:862-6 [8002540]
- Westerterp KR, Meijer EP, Rubbens M, Robach P, Richalet JP (2000) Operation Everest III: energy and water balance. *Pflugers Arch* 439:483-8 [10678746]
- Westerterp KR, Robach P, Wouters L, Richalet JP (1996) Water balance and acute mountain sickness before and after arrival at high altitude of 4,350 m. *J Appl Physiol* 80:1968-72 [8806902]
- Whichelow MJ, Sturge RA, Keen H, Jarrett RJ, Stimmler L, Grainger S (1974) Diurnal variation in response to intravenous glucose. *Br Med J* 1:488-91 [4817160]
- White LJ, Dressendorfer RH, Holland E, McCoy SC, Ferguson MA (2005) Increased caloric intake soon after exercise in cold water. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 15:38-47 [15902988]
- Wiesner S, Haufe S, Engeli S, Mutschler H, Haas U, Luft FC, Jordan J (2010) Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 18:116-20 [19543214]
- Willcutts KF, Wilcox AR, Grunewald KK (1988) Energy metabolism during exercise at different time intervals following a meal. *Int J Sports Med* 9:240-3 [3410632]
- Witczak CA, Fujii N, Hirshman MF, Goodyear LJ (2007) Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase- $\alpha$  regulates skeletal muscle glucose uptake independent of AMP-activated protein kinase and Akt activation. *Diabetes* 56:1403-9 [17287469]
- Witte AB, Gryback P, Holst JJ, Hilsted L, Hellstrom PM, Jacobsson H, Schmidt PT (2009) Differential effect of PYY1-36 and PYY3-36 on gastric emptying in man. *Regul Pept* 158:57-62 [19651163]
- Wojtaszewski JF, Hansen BF, Gade, Kiens B, Markuns JF, Goodyear LJ, Richter EA (2000) Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. *Diabetes* 49:325-31 [10868952]
- Wojtaszewski JF, Hansen BF, Kiens B, Richter EA (1997) Insulin signaling in human skeletal muscle: time course and effect of exercise. *Diabetes* 46:1775-81 [9356025]
- Wojtaszewski JF, Nielsen JN, Richter EA (2002) Invited review: effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. *J Appl Physiol* 93:384-92 [12070228]
- Wolever TM, Chiasson JL, Csimas A, Hunt JA, Palmason C, Ross SA, Ryan EA (1998) Variation of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose. *Diabetes Care* 21:336-40 [9540012]
- Wolfe RR (1998) Metabolic interactions between glucose and fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 67:519S-26S [9497163]

- Wolfgang MJ, Lane MD** (2006) The role of hypothalamic malonyl-CoA in energy homeostasis. *J Biol Chem* 281:37265-9 [17018521]
- Woods SC** (1991) The eating paradox: how we tolerate food. *Psychol Rev* 98:488-505 [1961770]
- Woorons X, Mollard P, Pichon A, Lamberto C, Duvallet A, Richalet JP** (2007) Moderate exercise in hypoxia induces a greater arterial desaturation in trained than untrained men. *Scand J Med Sci Sports* 17:431-6 [16805783]
- Worme JD, Lickteig JA, Reynolds RD, Deuster PA** (1991) Consumption of a dehydrated ration for 31 days at moderate altitudes: energy intakes and physical performance. *J Am Diet Assoc* 91:1543-9 [1960347]
- Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S** (2005) Appetite control. *J Endocrinol* 184:291-318 [15684339]
- Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH, Reichardt LF** (2003) Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 6:736-42 [12796784]
- Xue B, Kahn BB** (2006) AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues. *J Physiol* 574:73-83 [16709629]
- Yacin S, Manivannan M, Chakravarthy V** (2009) Pulse rate variability and gastric electric power in fasting and postprandial conditions. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009:2639-42 [19965230]
- Yeo WK, Carey AL, Burke L, Spriet LL, Hawley JA** (2011) Fat adaptation in well-trained athletes: effects on cell metabolism. *Appl Physiol Nutr Metab* 36:12-22 [21326374]
- Yeo WK, Paton CD, Garnham AP, Burke LM, Carey AL, Hawley JA** (2008) Skeletal muscle adaptation and performance responses to once a day versus twice every second day endurance training regimens. *J Appl Physiol* 105:1462-70 [18772325]
- Yin J, Levanon D, Chen JD** (2004) Inhibitory effects of stress on postprandial gastric myoelectrical activity and vagal tone in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 16:737-44 [15601423]
- Yokoe T, Alonso LC, Romano LC, Rosa TC, O'Doherty RM, Garcia-Ocana A, Minoguchi K, O'Donnell CP** (2008) Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice. *J Physiol* 586:899-911 [18033815]
- Young FL, Leicht AS** (2011) Short-term stability of resting heart rate variability: influence of position and gender. *Appl Physiol Nutr Metab* 36:210-8 [21609282]
- Young RL** (2011) Sensing via intestinal sweet taste pathways. *Front Neurosci* 5:23 [21519398]
- Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ, Atcheson B, White MF, Kraegen EW, et al.** (2002) Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem* 277:50230-6 [12006582]
- Yu M, Stepto NK, Chibalin AV, Fryer LG, Carling D, Krook A, Hawley JA, Zierath JR** (2003) Metabolic and mitogenic signal transduction in human skeletal muscle after intense cycling exercise. *J Physiol* 546:327-35 [12527721]
- Zaccaria M, Ermolao A, Bonvicini P, Travain G, Varnier M** (2004) Decreased serum leptin levels during prolonged high altitude exposure. *Eur J Appl Physiol* 92:249-53 [15083363]
- Zafeiridis A, Goloi E, Petridou A, Dipla K, Mougios V, Kellis S** (2007) Effects of low- and high-volume resistance exercise on postprandial lipaemia. *Br J Nutr* 97:471-7 [17313708]
- Zehnder M, Muelli M, Buchli R, Kuehne G, Boutellier U** (2004) Further glycogen decrease during early recovery after eccentric exercise despite a high carbohydrate intake. *Eur J Nutr* 43:148-59 [15168037]
- Zerial M, McBride H** (2001) Rab proteins as membrane organizers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:107-17 [11252952]
- Zhang H, Zhang G, Gonzalez FJ, Park SM, Cai D** (2011) Hypoxia-inducible factor directs POMC gene to mediate hypothalamic glucose sensing and energy balance regulation. *PLoS Biol* 9:e1001112 [21814490]
- Zhang JQ, Ji LL, Fogt DL, Fretwell VS** (2007) Effect of exercise duration on postprandial hypertriglyceridemia in men with metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 103:1339-45 [17641215]
- Zhang JQ, Ji LL, Fretwell VS, Nunez G** (2006) Effect of exercise on postprandial lipemia in men with hypertriglyceridemia. *Eur J Appl Physiol* 98:575-82 [17006711]
- Zhang JQ, Ji LL, Nunez G, Feathers S, Hart CL, Yao WX** (2004) Effect of exercise timing on postprandial lipemia in hypertriglyceridemic men. *Can J Appl Physiol* 29:590-603 [15507695]
- Zhang JQ, Thomas TR, Ball SD** (1998) Effect of exercise timing on postprandial lipemia and HDL cholesterol subfractions. *J Appl Physiol* 85:1516-22 [9760349]
- Zhang JZ, Behrooz A, Ismail-Beigi F** (1999) Regulation of glucose transport by hypoxia. *Am J Kidney Dis* 34:189-202 [10401038]
- Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, Wang W, Lopaschuk GD** (2010) Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 1801:1-22 [19782765]
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM** (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-32 [7984236]

**Zheng H, Lenard NR, Shin AC, Berthoud HR** (2009) Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes (Lond)* 33 Suppl 2:S8-13 [19528982]

**Zhou Q, Dohm GL** (1997) Treadmill running increases phosphatidylinositol 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 236:647-50 [9245706]

**Zimmet PZ, Wall JR, Rome R, Stimmler L, Jarrett RJ** (1974) Diurnal variation in glucose tolerance: associated changes in plasma insulin, growth hormone, and non-esterified fatty acids. *Br Med J* 1:485-8 [4817159]

**Zizza C, Siega-Riz AM, Popkin BM** (2001) Significant increase in young adults' snacking between 1977-

1978 and 1994-1996 represents a cause for concern! *Prev Med* 32:303-10 [11304090]

**Zoladz JA, Konturek SJ, Duda K, Majerczak J, Sliwowski Z, Grandys M, Bielanski W** (2005) Effect of moderate incremental exercise, performed in fed and fasted state on cardio-respiratory variables and leptin and ghrelin concentrations in young healthy men. *J Physiol Pharmacol* 56:63-85 [15795476]

**Zorrilla EP, Inoue K, Valdez GR, Tabarin A, Koob GF** (2005) Leptin and post-prandial satiety: acute central leptin more potently reduces meal frequency than meal size in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 177:324-35 [15609069]

**Zouhal H, Jabbour G, Youssef H, Flaa A, Moussa E, Groussard C, Jacob C** (2010) Obesity and catecholamine responses to maximal exercise in adolescent girls. *Eur J Appl Physiol* 110:247-54 [20454801]







---

## RÉSUMÉ

---

Exercice et hypoxie sollicitent l'homéostasie énergétique dans lequel le système neuro-gluco-métabolique est fortement impliqué. Ces réponses ont rarement été étudiées lors d'une séquence prandiale ou en relation avec le comportement alimentaire. Par ailleurs, le suivi en parallèle des cinétiques de ces réponses n'a jamais été exploré. Cette thèse est composée de travaux consacrés à ces relations, conduits chez de jeunes sujets masculins en bonne santé, avec des techniques peu invasives permettant à la fois l'expression d'un comportement alimentaire spontané et une détermination cinétique fine. Dans une première série de deux études, nous avons montré que ni l'exercice physique ni l'hypoxie précédant un repas demandé spontanément, ne modifiaient la séquence préprandiale (niveau de satiété, heure de la demande du repas et hypoglycémie préprandiale) mais que le repas était demandé avec un niveau d'oxydation lipidique plus élevé. L'exercice induisait une diminution de la tolérance relative au glucose, ainsi qu'un retrait vagal plus important et une plus forte oxydation lipidique 3 h après le repas. Un entraînement de 6 semaines, réalisé soit à l'état nourri, soit à jeun, ne pas modifiait pas ces réponses neuro-gluco-métaboliques. Dans une troisième étude, nous avons montré que la dépense énergétique d'une séance d'exercice n'était que partiellement compensée au cours des 24 h, mais que chez des sujets ayant à la fois une faible condition physique et une adiposité relative élevée, cette compensation se faisait plus spécifiquement sur les lipides. Enfin, dans une quatrième étude, nous avons montré que la consommation d'un repas hyperglucidique était en effet suivie d'une plus faible désaturation artérielle en oxygène lors d'un exercice pratiqué en hypoxie qu'après celle d'un repas hyperprotéique. Cette différence était accompagnée d'une production de CO<sub>2</sub> plus élevée et d'une plus forte ventilation.

**TITLE :** Substrates oxidation, sympathovagal balance and pre- and postprandial glucose in relation to exercise, hypoxia and eating behavior

---

## ABSTRACT

---

Exercise and hypoxia exposure require energy homeostasis to operate, strongly involving the neuro-gluco-metabolic system. This response has rarely been studied during a prandial sequence and its relations with spontaneous eating behaviour has never been assessed. Moreover, the parallel recording of this response's kinetics has never been explored. This thesis consists in works about these relations that were conducted in healthy young male subjects, with non-invasive technics allowing subjects to display a spontaneous eating behaviour and an accurate assessment of variables kinetics. In a first serie of two studies, we showed that neither exercise nor hypoxia exposure prior to a spontaneously requested meal altered the prandial sequence (satiety level, delay of meal request, preprandial glucose decline) but that fat oxidation was greater when the meal was requested. Exercise induced a relative impaired glucose tolerance associated with a greater posprandial vagal withdrawal and a higher fat oxidation 3 h after the meal. Six weeks of training, conducted either in a fed or in a fasted state, did not change these neuro-gluco-metabolic postprandial profiles. In a third study, we showed that exercise-induced energy expenditure was weakly compensated for over the following 24 h, but that subjects with a low fitness condition and a relatively high body fatness, compensated more on dietary fats than high-fit, low-fat subjects. Lastly, in a fourth study, we showed that consuming a high-carbohydrate meal was followed by a lower arterial oxygen desaturation during an exercise session practiced in hypoxia, that consuming a high-protein meal. This difference was associated with a greater CO<sub>2</sub> production and ventilation rate.

**Discipline :** Physiologie

**Mots clefs :** exercice physique, hypoxie, comportement alimentaire, hypoglycémie préprandiale, balance énergétique, réponse du glucose à un repas, oxydation des substrats, VFC.

**Adresse du laboratoire :** Université Paris 13 - UFR SMBH - Laboratoire des réponses cellulaires et fonctionnelles à l'hypoxie EA2363. 74, rue Marcel Cachin -93017 BOBIGNY Cedex