

The effects of exercise and nutrition on muscle fuel selection

Citation for published version (APA):

van Loon, L. J. C. (2001). *The effects of exercise and nutrition on muscle fuel selection*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2001

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

This thesis describes a variety of studies that investigated the effects of exercise intensity, training status and nutrition on endogenous substrate storage and muscle fuel selection. Over the last few years stable isotope tracer methodology, used to determine substrate oxidation rates, has been further developed by the application of direct measurements of ^{13}C -labelled substrate oxidation rates combined with the acetate correction factor. In **chapter 2**, we first describe a methodological study in which we determined the acetate recovery factor under several different circumstances. We showed that, in contrast to resting conditions, acetate recovery reaches a plateau value during exercise within 30 min. However, this acquired value is not generally applicable to every exercise situation, as we showed that the acetate recovery factor not only depends on exercise intensity but also on the applied infusion protocol.

Chapter 3 describes a study in which we applied such contemporary tracer methodology to quantitate the contribution of the different endogenous fuel sources to total energy expenditure as a function of exercise intensity. Plasma FFA oxidation rates were shown not to increase from low- to moderate-to-high intensity exercise, indicating that the increase in total fat oxidation with increasing exercise intensity is mainly accounted for by an increase in the use of intramuscular and/or lipoprotein derived TG. These fat sources clearly play a major role as a substrate during exercise, as they supplied 40-50% of all energy derived from fat oxidation. As exercise intensity was further increased, up to 75% W_{max} , fat oxidation markedly declined, due to a reduction in the oxidation rates of both plasma FFA as well as the other fat sources. In contrast, plasma glucose and muscle glycogen oxidation rates increased exponentially, with muscle glycogen use contributing ~58% of total energy expenditure. The marked increase in glycolytic (and PDC) flux during the high-intensity workload resulted in the acetylation of the muscle carnitine pool, leading to a strong decline in muscle free carnitine content. The latter was shown to be highly correlated with the decline in fat oxidation and could be indicative of a functional relationship between free carnitine availability and fat oxidative capacity *in vivo* in man.

We also investigated the effect of training status on endogenous and exogenous carbohydrate oxidation rates during moderate intensity exercise, when glucose is ingested, as described in **chapter 4**. Exogenous carbohydrate oxidation rates did not differ between endurance trained athletes and their untrained controls, compared both at the same absolute and relative workload, and were shown to contribute ~25% of total energy expenditure. Endogenous carbohydrate utilisation rates were similar between groups when compared at the same relative workload. The higher energy demands in the trained subjects, due to the higher absolute workload, were fully accounted for by an increase in total fat oxidation. Compared at the same absolute workload, trained subjects oxidised more fat and subsequently relied less on plasma glucose and muscle glycogen use than their untrained controls.

In **chapter 3**, we showed that muscle glycogen, from a quantitative point of view, is the most important fuel source during moderate to high intensity exercise. As sustained exercise will lead to the depletion of muscle glycogen stores, post-exercise muscle glycogen synthesis is considered the main factor in determining the time needed to recover. Insulin is an important factor in determining the rate of muscle glycogen synthesis. Because of the proposed stimulatory effect of high plasma insulin concentrations on post-exercise muscle glycogen synthesis, there is an enormous interest in nutritional strategies that can maximise the insulin response in practice. In **chapter 5**, we described a study that investigated the insulinotropic properties of the combined ingestion of carbohydrate with different amino acids and/or protein (hydrolysates). We showed that ingestion of a mixture of leucine, phenylalanine and arginine in combination with carbohydrate results in a more than twofold increase in plasma insulin concentration, compared to the ingestion of only carbohydrate. Ingestion of a wheat protein hydrolysate with leucine and phenylalanine induced a similar response without the occurrence of any gastrointestinal discomfort. In **chapter 6**, we presented data from a study in which we applied this mixture to optimise the post-exercise insulin response in endurance trained athletes. The combined ingestion of carbohydrate with 0.2 or 0.4 g·kg⁻¹·h⁻¹ of the mixture containing wheat hydrolysate, leucine and phenylalanine increased the insulin response by 52 and 107%, respectively, compared to the ingestion of only carbohydrate.

Insulin stimulates muscle glycogen synthesis, through activation of glucose transport and glycogen synthase, and is considered to be the major factor determining glycogen synthesis rates when substrate supply is adequate. In **chapter 7**, we observed a substantial increase (+113%) in post-exercise muscle glycogen synthesis rates following the combined ingestion of carbohydrate (0.8 g·kg⁻¹·h⁻¹) with this insulinotropic mixture (0.4 g·kg⁻¹·h⁻¹) compared to the ingestion of only carbohydrates. This increase in muscle glycogen synthesis rate was associated with an (+88%) additional increase in the insulin response. It has been suggested that a carbohydrate intake of 0.8 g·kg⁻¹·h⁻¹ results in maximal post-exercise muscle glycogen synthesis rates. However, a marked (+170%) increase in post-exercise muscle glycogen synthesis rate was also realised by increasing carbohydrate intake from 0.8 to 1.2 g·kg⁻¹·h⁻¹, with carbohydrate supplements provided at 30 min intervals.

Insulin is also an important regulatory factor in protein metabolism, as acute physiologic elevations of plasma insulin concentrations, especially during conditions of hyperaminoacidemia, have been shown to increase net muscle protein anabolism *in vivo* in man. In addition, leucine ingestion has been reported to induce a direct stimulating effect on post-exercise muscle protein synthesis, independent of plasma insulin concentrations. As the carbohydrate and amino acid/protein hydrolysate mixture defined in **chapters 5, 6 and 7**, is highly insulinotropic, provides both carbohydrate and a large amount of leucine and was shown to strongly increase plasma amino acid concentrations, we proposed that this mixture could be a potent supplement to stimulate post-exercise net muscle protein synthesis. Though, we did not determine post-exercise net muscle protein synthesis, data from the study outlined in **chapter 6** imposed strong suggestions for such an effect.

The use of nutritional supplements, often proposed to increase performance by their effect on substrate metabolism, has become very popular. We evaluated the potential of HCA supplementation as a means to increase fat oxidation and, as such, as an ergogenic aid sparing muscle glycogen stores. In the study described in **chapter 8**, we determined whether the ingestion of a *Garcinia cambogia* extract, the generally applied source of HCA in most supplements, increases whole-body fat oxidation rates. Though, we showed that the applied *Garcinia cambogia* extract was absorbed in the gastrointestinal tract and led to a substantial increase in plasma HCA concentration, substrate utilisation rates remained unaffected at rest and during moderate intensity exercise.

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft een reeks van studies waarbij we de effecten onderzocht hebben van inspanningsintensiteit, training status en voeding op de opslag en de oxidatie van de verschillende substraatbronnen in het menselijk lichaam. De afgelopen jaren zijn de stabiele isotoop technieken, gebruikt om substraat oxidatie te quantificeren, verder verbeterd door de toepassing van directe metingen van ^{13}C gelabeld substraat gebruik in combinatie met de acetaat correctie factor.

Hoofdstuk 2 beschrijft de resultaten van een methodologische studie waarbij we de acetaat correctie factor hebben bepaald onder een aantal verschillende omstandigheden. In tegenstelling tot metingen in rust, bleek tijdens inspanning de acetaat correctie factor binnen 30 min een stabiele waarde te bereiken. Echter, deze waarde is niet algemeen toepasbaar op elke inspanningsstudie, want de acetaat correctie factor bleek niet alleen afhankelijk te zijn van de inspanningsintensiteit maar ook van het gehanteerde tracer infusie protocol.

Hoofdstuk 3 beschrijft een studie waarbij we deze stabiele isotoop technieken hebben toegepast om de bijdrage van de verschillende endogene substraatbronnen aan het totale energiegebruik te quantificeren als functie van de inspanningsintensiteit. Plasma vrije vetzuur oxidatiesnelheden bleken niet toe te nemen wanneer de inspanningsintensiteit werd verhoogd van 40 tot 55% W_{max} . De beschreven toename in de totale vetoxidatie was dus voornamelijk toe te schrijven aan een stijging in de oxidatiesnelheid van andere vetbronnen (intramusculair en/of uit lipoproteïnen afkomstig triacylglycerol). Tijdens inspanning bleken deze andere vetbronnen een belangrijke bijdrage te leveren aan de totale vetoxidatie (40-50%). Wanneer de inspanningsintensiteit verder werd verhoogd (75% W_{max}) nam de totale vet oxidatie sterk af. Dit werd verklaard door een afgenomen oxidatiesnelheid van zowel plasma vrije vetzuren als ook de (somma van) andere vetbronnen. Dit werd gecompenseerd door een zeer sterke toename in de oxidatie van plasma glucose en spierglycogeen, waarbij spierglycogeen oxidatie 58% van het totale energiegebruik leverde. De sterke stijging in de glycolytische (en PDC) flux tijdens de deze intensieve inspanning resulteerde in een verregaande acetylering van de carnitine pool in de spier, waarbij de intramusculaire vrije carnitine beschikbaarheid sterk daalde. Deze daling correleerde sterk met de daling in de vet oxidatie capaciteit en zou kunnen wijzen op het bestaan van een functionele relatie tussen de vrije carnitine beschikbaarheid en vet oxidatie capaciteit *in vivo*.

Ook hebben we onderzocht wat de effecten zijn van duurtraining op het gebruik van exogene en endogene koolhydraatbronnen tijdens inspanning van middelmatige intensiteit, wanneer glucose wordt ingenomen. De data beschreven in **hoofdstuk 4**, tonen aan dat de oxidatie snelheid van oraal ingenomen koolhydraten niet verschilt tussen getrainde duuratleten en ongetrainde proefpersonen, en laten tevens zien dat oraal ingenomen glucose oxidatie zo'n 25% kan bijdragen aan het totale energiegebruik. De endogene koolhydraat oxidatie was vergelijkbaar tussen de groepen wanneer het substraatgebruik werd vergeleken tijdens inspanning op dezelfde relatieve belasting. Het hogere energiegebruik in de getrainde groep, vanwege de hogere absolute inspanningsbelasting, werd geheel gecompenseerd door een verhoogde vet oxidatie. Vergeleken we beide groepen tijdens de-

zelfde absolute inspanningsbelasting, oxideerden de getrainden meer vet en maakten ze minder gebruik van plasma glucose en spierglycogeen dan de ongetrainde personen.

In **hoofdstuk 3**, toonden we aan dat spierglycogeen, quantitatief gezien, de belangrijkste brandstofbron vormt tijdens inspanning van middelmatige tot hoge intensiteit. Omdat langdurige inspanning leidt tot depletie van de spierglycogeen voorraden, wordt de glycogeen resynthese snelheid beschouwd als een van de belangrijkste factoren die de duur van het herstel na uitputtende (duur)inspanning bepalen. Insuline speelt een belangrijke rol in de regulatie van de glycogeen resynthese. Gesuggereerd is dat een verhoging van de plasma insuline concentratie na inspanning de glycogeen resynthese zou kunnen versnellen. Mede daarom is er momenteel veel interesse in (practische) voedingsinterventies die de insuline respons na inspanning kunnen verhogen. In **hoofdstuk 5**, beschrijven we een studie waarbij we de insulintrope eigenschappen van verschillende aminozuren en/of eiwit (hydrolysat), ingenomen in combinatie met koolhydraten, onderzochten. De orale toediening van een mengsel van leucine, phenylalanine en arginine met koolhydraten leidde tot een verdubbeling van de insuline respons vergeleken met de inname van alleen koolhydraten. Inname van koolhydraten met een mengsel van tarwe eiwit hydrolysaat, leucine en phenylalanine resulteerde in een vergelijkbare respons, echter zonder het voorkomen van maag- en darmklachten. In **hoofdstuk 6**, presenteren we een vervolgstudie waarin we dit laatste mengsel hebben toegepast om de insuline respons na inspanning te maximaliseren in getrainde duuratleten. De inname van koolhydraten met daarbij 0.2 of 0.4 g·kg⁻¹·uur⁻¹ van het tarwe hydrolysaat, leucine en phenylalanine mengsel verhoogde de insuline respons met respectievelijk 52 en 107% in vergelijking met de inname van alleen koolhydraten.

Insuline stimuleert zowel glucose transport als ook glycogeen synthase activiteit, hetgeen wordt beschouwd als de snelheidsbeperkende factor in de glycogeen resynthese wanneer voldoende substraat voorradig is. In de studie beschreven in **hoofdstuk 7**, bleek na inspanning de glycogeen resynthese snelheid in de spier significant verhoogd (+113%) wanneer naast koolhydraten (0.8 g·kg⁻¹·uur⁻¹) ook het insulintrope hydrolysaat, leucine en phenylalanine mengsel (0.4 g·kg⁻¹·uur⁻¹) werd ingenomen. Deze toename werd toegeschreven aan de sterk verhoogde insuline respons (+88%) die werd geregistreerd na inname van de koolhydraatrijke dranken waaraan dit mengsel was toegevoegd. In het verleden werd aangenomen dat een koolhydraat inname van 0.8 g·kg⁻¹·uur⁻¹ voldoende was om niet beperkend te zijn voor de glycogeen resynthese snelheid. Echter, in deze studie werd tevens een sterke toename in spier glycogeen synthese snelheid gevonden (+170%) wanneer de koolhydraat inname werd verhoogd van 0.8 tot 1.2 g·kg⁻¹·uur⁻¹, waarbij koolhydraat supplementen elke 30 min werden ingenomen.

Insuline speelt ook een belangrijke regulerende rol in eiwit metabolisme. Onderzoek heeft aangetoond dat een acute (fysiologische) toename in plasma insuline concentratie, met name gedurende hyperaminoacidemia, leidt tot een toename in netto spiereiwit anabolie *in vivo* in de mens. Daarnaast is aangetoond dat leucine inname na inspanning de spiereiwit synthese stimuleert, onafhankelijk van de plasma insuline concentratie. Omdat het koolhydraat en aminozuur/eiwit hydrolysaat

mengsel beschreven in de **hoofdstukken 5, 6 en 7** sterk insulinoetrop is, een ruime hoeveelheid leucine bevat en tevens leidt tot een sterke toename in plasma aminozuur concentraties, suggereerden we dat dit mengsel ook de netto spiereiwit synthese na inspanning zou kunnen verhogen. Alhoewel we in de hier beschreven studies geen spiereiwit synthese hebben gemeten, leveren de data gepresenteerd in **hoofdstuk 6** sterke aanwijzingen voor een dergelijk stimulerend effect.

Het gebruik van (sport)voedingssupplementen, waarvan vaak wordt beweerd dat ze het prestatievermogen kunnen verbeteren door hun effect op het substraatmetabolisme, is de laatste jaren erg populair geworden. We onderzochten de vermeende stimulerende effect van HCA suppletie op de vetoxidatie, hetgeen zou kunnen leiden tot het verminderd gebruik van de beperkte glycogeen voorraden. In de studie, beschreven in **hoofdstuk 8**, hebben we onderzocht of de inname van een *Garcinia cambogia* extract, hetgeen meestal wordt gebruikt als bron van HCA in voedingssupplementen, de totale vetoxidatie kan verhogen. Het geteste extract bleek wel te worden opgenomen in het maag-darmstelsel en leidde tot een sterke stijging in de plasma HCA concentratie, maar dit bleek geen effect te hebben op heel-lichaams substraatmetabolisme in rust noch tijdens inspanning.

