



HAL
open science

Effets de différentes modalités d'entraînement et/ou d'une complémentation à base d'extraits végétaux sur la composition corporelle et l'équilibre glycémique

Marine Dupuit

► To cite this version:

Marine Dupuit. Effets de différentes modalités d'entraînement et/ou d'une complémentation à base d'extraits végétaux sur la composition corporelle et l'équilibre glycémique. *Physiologie [q-bio.TO]*. Ecole doctorale SVSAE Université Clermont Auvergne, 2021. Français. NNT : . tel-03924999v1

HAL Id: tel-03924999

<https://hal.science/tel-03924999v1>

Submitted on 6 Jan 2023 (v1), last revised 20 Aug 2024 (v2)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse

Pour obtenir le grade de Docteur des Universités

Dans le domaine des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives



valbiotis®

**Effets de différentes modalités d'entraînement
et/ou d'une complémentation à base d'extraits végétaux
sur la composition corporelle et l'équilibre glycémique.**

Présentée et soutenue par

Marine DUPUIT

le 15-09-2021

Jury :

Pr Nathalie BOISSEAU	AME2P, Université Clermont Auvergne	(Directrice de thèse)
Pr Nicolas BARNICH	M2iSH, Université Clermont Auvergne	(Président du jury)
Pascal SIRVENT (PhD)	Valbiotis, Riom	(Examineur)
Béatrice MORIO (PhD)	CarMeN, Université Claude Bernard Lyon 1	(Examinatrice)
Pr Angèle CHOPARD	Université de Montpellier	(Rapporteur)
Cédric MORO (PhD)	I2MC, Université Toulouse 3 Paul Sabatier	(Rapporteur)

Membre(s) invité(s) :

Yolanda F. OTERO (PhD)	Valbiotis, Riom	(Co-encadrante)
------------------------	-----------------	-----------------

Aux membres du jury,

Pr Angèle CHOPARD et Dr Cédric MORO, un grand merci d'avoir accepté d'être rapporteurs de mon travail de thèse, en espérant qu'il vous apportera satisfaction.

Dr Béatrice MORIO et Dr Pascal SIRVENT, merci à vous de prendre part à mon jury en tant qu'examineurs. *Pascal*, je tiens également à vous remercier pour m'avoir permis de réaliser cette thèse avec la société Valbiotis®.

Pr Nicolas BARNICH, merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Et enfin *Nathalie*, merci de m'avoir fait confiance dès ma première année de Master et de m'avoir permis de poursuivre en thèse. Grâce à l'autonomie que vous m'avez laissée, je sors véritablement grandie de ces cinq années. Merci également pour votre bienveillance et votre disponibilité.

A ma co-encadrante,

Yolanda, je suis bien consciente que, pour plusieurs raisons dont mon incompétence initiale en techniques de laboratoire, je n'étais pas l'étudiante idéale. Merci d'avoir alors accepté de m'encadrer tout au long de ce travail. Merci pour votre soutien et votre aide scientifique notamment sur la partie expérimentation animale.

J'en profite ici aussi pour remercier grandement *Vivien*. Merci pour ton encadrement, ton aide, ton expertise scientifique et surtout ta bonne humeur communicative !

Aux Pr Christelle KOEHLIN-RAMONATXO, Dr Christelle GUILLET et Dr Kevin CAILLAUD,

Merci pour ces échanges constructifs, votre accompagnement et votre bienveillance lors de mes comités de thèse.

Aux Dr Emilie VAZEILLE, Pr Nicolas BARNICH et Dr Benoit CHASSAING,

Merci pour votre expertise sur le microbiote intestinal.

A toute la Team AME2P,

Merci **aux enseignants-chercheurs** pour votre présence et pour tous les moments d'échanges professionnels et amicaux.

Petite mention spéciale pour **Monique**. Merci pour ta patience, ton écoute, ton aide sur les manip' et ton soutien dans les moments de doute et d'énervement. Merci de m'avoir tant appris techniquement (western blot, broyages, dosages etc.) et humainement. Nos tours de campus post-prandiaux vont me manquer !

Enfin, merci **aux collègues doctorants ou ex-doctorants** d'avoir contribué, chacun à votre manière, à rendre ces 3 années inoubliables. S'il m'est difficile d'établir une liste exhaustive de vous tous, je souhaite ajouter quelques lignes spécifiques pour certain(e)s d'entre vous. **Maud**, merci pour ta bonne humeur, ton soutien et ces séances de muscu mémorables ! **Claire**, ma plus fidèle collègue de galères ! L'entraide aura été le maître mot de ces 3 années, merci ! **Florie**, merci pour ton soutien dès mon arrivée et pour ces footing « vidage de sac » ! **Kevin**, merci pour ces excursions au CREPS avec arrêt obligatoire à Randan pour dévaliser la boulangerie ! pour l'aide sur les manip' ! **Lucy**, alias la meilleure coach adjointe de rats, je ne savais pas trop où te mettre AME2P ? Valbiotis® ? peu importe, merci pour ton aide et d'avoir rendu ces manip' joyeuses !

Aux stagiaires,

Alban, Audrey, merci pour votre investissement et votre aide.

A toute la Team Valbiotis®,

Merci à tous pour votre accueil et votre sympathie. **Allison, Alice, Céline** et **Geoffrey** merci plus particulièrement à vous pour m'avoir énormément appris et aidé sur les manip'. **Maxime** et **Cédric**, merci de m'avoir formée à la culture cellulaire et contribué au bon déroulement des expérimentations.

A toute la Team CREPS,

Mélanie, Claire (et Matthieu), Éric, Noëlle et **Audrey (et Anne)** merci pour votre accueil, votre confiance et votre aide. Sans vous, nous n'aurions pas pu mener ces études cliniques. **Anne-So', Cyril, Etienne, Renaud** merci d'avoir toujours répondu présents lorsque j'avais besoin d'aide sur les séances d'entraînement.

A la Team SUAPS Running,

Michel, merci de m'avoir fait aimer courir sans ballon (ce n'était pas gagné !) et m'avoir fait autant progresser grâce à tous tes entraînements et tes conseils. **Margaux, Romane, Stéphane, Loïc, Nicolas, Fabrice...** (liste non exhaustive, vous vous reconnaitrez !) merci car la motivation et plaisir n'auraient pas été là sans vous.

Au FOOTBALL,

Mon sport, ma passion. Si certains choix m'ont contraint à le faire passer après les études et abandonner mon rêve le plus cher, je n'oublierai pas tous les bons moments que j'ai vécu grâce à lui. Merci aux coachs qui ont cru en moi, qui m'ont soutenue et permis d'évoluer au niveau national et de « titiller » le haut niveau : **Karine, Coco, Alex, Ben**, merci pour tous ce que vous m'avez transmis.

A ma famille,

Pépé, Mémé, papi, mamie, les tontons, les tatas, les cousins, les cousines, merci d'être là tout simplement. **NICO**, merci de me « supporter » depuis toutes ces années. Même si tu es bien plus grand que moi maintenant tu resteras toujours mon petit frère chéri. **PAPA, MAMAN**, la liste serait trop longue donc un IMMENSE MERCI POUR TOUT.

SOMMAIRE

Remerciements	1
SOMMAIRE	4
Liste des publications et communications	6
Liste des figures, tableaux et schémas	8
Liste des abréviations	9
INTRODUCTION GENERALE	10
REVUE DE LITTERATURE	12
I. Obésité et profils métaboliques	12
I.1. Généralités	12
I.1.1. Obésité : définition	12
I.1.2. Prévalence de l'obésité : données épidémiologiques	13
I.1.3. Causes et origines de l'obésité	13
I.1.3.1. Surconsommation et choix alimentaires	14
I.1.3.2. Inactivité physique et comportements sédentaires	14
I.1.3.3. Autres causes de l'obésité : le microbiote intestinal	15
I.1.4. Conséquences de l'obésité	18
I.1.4.1. Surcharge pondérale et limitations fonctionnelles	18
I.1.4.2. Risques cardio-vasculaires, morbidité et mortalité	18
I.1.4.3. Conséquences socio-économiques	19
I.2. Influence du tissu adipeux sur le profil métabolique du sujet en situation de surpoids ou d'obésité	20
I.2.1. Les différents tissus adipeux	21
I.2.1.1. Le tissu adipeux brun	21
I.2.1.2. Le tissu adipeux blanc	21
I.2.2. Le tissu adipeux blanc : localisation et implications métaboliques	22
I.2.2.1. Le tissu adipeux blanc sous-cutané	22
I.2.2.2. Le tissu adipeux blanc (intra-)abdominal	23
I.2.2.3. Dimorphisme sexuel et influence de l'âge	24
I.3. Maladies métaboliques associées à l'obésité : le cas du diabète de type 2	29
I.3.1. Altérations du métabolisme du glucose et insulino-résistance ...	29
I.3.2.1. Métabolisme du glucose et régulation de la glycémie	29
I.3.2.2. Tissu adipeux blanc et insulino-résistance	33

1.3.1.3. <i>Muscle strié squelettique et insulino-résistance</i>	34
1.3.1.4. <i>Flexibilité métabolique et insulino-résistance</i>	36
1.3.1.5. <i>Implication du microbiote intestinal dans l'insulino-résistance</i>	37
1.3.2. Pré-diabète et diabète de type 2	38
II. La prise en charge de l'obésité et des maladies métaboliques associées dont le diabète de type 2	42
II.1. Modulation des apports alimentaires	43
II.1.1. Restrictions énergétiques et/ou rééquilibrage alimentaire	43
II.1.2. Compléments alimentaires : cas de TOTUM-63 par la société Valbiotis®	45
1.1.2.1 <i>Les compléments alimentaires</i>	45
1.1.2.2. <i>Composition de TOTUM-63 : principes actifs et effets</i>	46
II.1.3. Modulation du microbiote par l'alimentation	52
1.1.3.1. <i>Aspects quantitatifs</i>	52
1.1.3.2. <i>Aspects qualitatifs : composés bioactifs, prébiotiques et probiotiques</i>	52
II.2. Prise en charge par l'activité physique	55
II.2.1. Effets de différentes modalités d'entraînement sur la perte de masse grasse totale et (intra-)abdominale et sur l'équilibre glycémique	57
1.2.1.1 <i>Exercices continus d'intensité modérée</i>	57
1.2.1.2. <i>Exercices intermittents de haute intensité</i>	58
1.2.1.3 <i>Renforcement musculaire ou entraînement en résistance</i>	62
1.2.1.4 <i>Entraînement combiné</i>	63
II.2.2. Mécanismes impliqués dans la perte de masse grasse et l'amélioration de l'équilibre glycémique induits par l'activité physique	66
1.2.2.1. <i>Oxydation des lipides</i>	66
1.2.2.2. <i>Consommation d'oxygène post-exercice et dépense énergétique</i>	71
1.2.2.3. <i>Appétit et apports alimentaires</i>	74
1.2.2.4. <i>Autre mécanisme : modulation du microbiote intestinal</i>	75
PROBLEMATIQUE - OBJECTIFS - HYPOTHESES	85
ETUDES & CONTRIBUTIONS PERSONNELLES	89
DISCUSSION GENERALE & PERSPECTIVES	189
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	201
ANNEXES	243

Publications relatives à la thèse

Dupuit M, Rance M, Morel C, Bouillon P, Pereira B, Bonnet A, Maillard F, Duclos M, Boisseau N. *Moderate-Intensity Continuous Training or High-Intensity Interval Training with or without Resistance Training for Altering Body Composition in Postmenopausal Women*. MSSE. 2020 Mar; 52(3):736-745.

Dupuit M, Maillard F, Pereira B, Marquezi ML, Lancha AH Jr, Boisseau N. *Effect of high intensity interval training on body composition in women before and after menopause: a meta-analysis*. Exp Physiol. 2020 Sep; 105(9):1470-1490.

Dupuit M, Boscaro A, Bonnet A, Bouillon P, Bruno P, Morel C, Rance M, Boisseau N. *Acute metabolic responses after continuous or interval exercise in post-menopausal women with overweight or obesity*. Scand J Med Sci Sports. 2020 Dec; 30(12):2352-2363.

Dupuit, M.; Chavanelle, V.; Chassaing, B.; Perriere, F.; Etienne, M.; Plissonneau, C.; Boscaro, A.; Barnich, N.; PIALOUX, V.; MAUGARD, T.; Le Joubioux, F.; Peltier, S.; Sirvent, P.; Otero, Y.F.; Boisseau, N. *The TOTUM-63 Supplement and High-Intensity Interval Training Combination Limits Weight Gain, Improves Glycemic Control, and Influences the Composition of Gut Mucosa-Associated Bacteria in Rats on a High Fat Diet*. Nutrients 2021, 13, 1569.

Dupuit, M., Rance, M., Morel, C., Bouillon, P., Martin, V., Vazeille, E., Barnich, N., Chassaing, B., Boisseau, N. *Impact of a 3-month HIIT + RT program on body composition and gut microbiota in postmenopausal women with overweight/obesity*. (soumis à MSSE)

Autre(s) publication(s)

Plissonneau, C.; Capel, F.; Chassaing, B.; Dupuit, M.; Maillard, F.; Wawrzyniak, I.; Combaret, L.; Dutheil, F.; Etienne, M.; Mairesse, G.; Chesneau, G.; Barnich, N.; Boisseau, N. *High-Intensity Interval Training and α -Linolenic Acid Supplementation Improve DHA Conversion and Increase the Abundance of Gut Mucosa-Associated Oscillospira Bacteria*. Nutrients 2021, 13, 788.

Communications orales

Dupuit M, Rance M, Morel C, Bouillon P, Pereira B, Bonnet A, Maillard F, Duclos M, Boisseau N. *Effets de différentes modalités d'entraînement sur la composition corporelle et l'oxydation des substrats chez des femmes ménopausées en surpoids ou obèses*. 13ème Congrès de Médecine et Traumatologie du Sport (FMES SFTS), 2020, Vichy, France.

Dupuit M, Rance M, Morel C, Bouillon P, Pereira B, Bonnet A, Maillard F, Duclos M, Boisseau N. *Effets de différentes modalités d'entraînement sur la composition corporelle et l'oxydation lipidique chez des femmes ménopausées en surpoids ou obèses*. 18ème Congrès de l'Association de Chercheurs en Activités Physiques et Sportives (ACAPS), 2019, Paris, France.

Dupuit M, Rance M, Morel C, Bouillon P, Pereira B, Bonnet A, Maillard F, Duclos M, Boisseau N. *Effect of a 12-week MICT, HIIT or HIIT + RT program on body composition in postmenopausal overweight/obese women and implications for fat oxidation rate during moderate-intensity exercise*. 24th European College of Sport Science (ECSS), 2019, Prague, République Tchèque.

Communications affichées

Dupuit M, Otero F. Yolanda, Boisseau N. *High intensity interval training (HIIT) and/or food plant based supplements on body composition, gut microbiota and glycemic profile in an obesity context*. Journées de l'Ecole Doctorale (JED), 2020, Clermont-Ferrand, France.

Dupuit M, Rance M, Morel C, Bouillon P, Pereira B, Bonnet A, Maillard F, Duclos M, Boisseau N. *Effects of different training modalities on body composition in overweight/obese postmenopausal women*. Cells Symposia, Exercise & Metabolism, 2019, Sitges, Espagne.

Liste des figures, tableaux et schémas

Figure 1 : Pattern de la répartition adipeuse.....	25
Figure 2 : Rôles des estrogènes dans les différents tissus de l'organisme	26
Figure 3 : Ménopause et risques cardio-vasculaires	28
Figure 4 : Voie de la signalisation insulinique simplifiée	31
Figure 5 : Métabolisme du glucose et régulation de la glycémie	32
Figure 6 : Tissu adipeux : caractéristiques et implications métaboliques.....	34
Figure 7 : Mitochondrie et insulino-résistance	36
Figure 8 : Critères de diagnostic du pré-diabète et du diabète	39
Figure 9 : Effets de Totum-63 obtenus sur des souris nourries avec un régime HFD et chez des individus en surpoids	49
Figure 10 : Effets des différentes modalités d'entraînement sur l'oxydation des lipides ..	70
Figure 11 : Représentation des étapes de la consommation d'oxygène à l'effort avec les composantes rapides et lentes de l'excès de consommation d'oxygène post-exercice	71
Figure 12 : Modèle conceptuel de l'impact du renforcement musculaire sur la consommation d'oxygène, la dépense énergétique et la composition corporelle.....	73
Tableau 1 : Caractérisation chimique de TOTUM-63	47
Tableau 2 : Recommandations en matière d'activité physique pour la population adulte .	56
Tableau 3 : Les protocoles HIIT et ses alternatives.....	61
Tableau 4 : Effets de l'activité physique sur le microbiote intestinal chez l'Homme	78
Tableau 5 : Effets de l'activité physique sur le microbiote intestinal chez le rat	82
Schéma 1 : Schéma récapitulatif des généralités sur l'obésité	20
Schéma 2 : Schéma récapitulatif de l'influence du tissu adipeux sur le profil métabolique du sujet obèse	24
Schéma 3 : Schéma récapitulatif du développement du diabète de type 2	40
Schéma 4 : Schéma récapitulatif de la composition et des effets de TOTUM-63	51
Schéma 5 : Schéma récapitulatif des objectifs de la thèse	88

ADA : <i>American Diabetes Association</i>	IFG : Altération de la glycémie à jeun « Impaired Fasting Glycemia »
AGCC : Acides Gras à Chaînes Courtes	IGT : Altération de la tolérance au glucose « Impaired Glucose Tolerance »
AGL : Acides Gras Libres	IL-6 : Interleukine 6
Akt : Protéine kinase	IMC : Indice de Masse Corporelle
ANSES : <i>Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail</i>	INSERM : <i>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale</i>
ATGL : Triglycéride Lipase Adipeuse « Adipose TriGlyceride Lipase »	LDL : Lipoprotéines à Faible Densité « Low Density Lipoprotein »
AP : Activité Physique	LPL : Lipoprotéine Lipase
B-HAD : Beta-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase	MET : Equivalent métabolique « Metabolic Equivalent of Task »
CO₂ : Dioxyde de carbone	MICE : Exercice Continu d'Intensité Modérée « Moderate Intensity Continuous Exercise »
CRP : Protéine C-Réactive	MICT : Entrainement Continu d'Intensité Modérée « Moderate Intensity Continuous Training »
CS : Citrate Synthase	O₂ : Oxygène
CT : Entrainement combiné «Concurrent Training »	OMS : <i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
DE : Dépense Energétique	OXPHOS : Phosphorylation Oxydative
DT2 : Diabète de Type 2	PGC-1α : Coactivateur 1-alpha du récepteur gamma activé du proliférateur du peroxysome
DXA : Dual energy X-ray Absorptiometry	RM : Répétition Maximale
EPOC : Excès de Consommation d'Oxygène Post-exercice « Excess Post-exercise Oxygen Consumption »	RT : Entrainement en force / en résistance « Resistance Training »
ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène	SIT : Entrainement intermittent en sprint « Sprint Interval Training »
FC : Fréquence Cardiaque	TA : Tissu Adipeux
GLP-1 : Glucagon Like Peptide-1	TG : Triglycérides
HbA1c : Hémoglobine glyquée	TNF-α : Facteur de Nécrose Tumoral-Alpha « Tumoral Necrose Factor Alpha »
HDL : Lipoprotéines à Haute Densité « High Density Lipoprotein »	T63 : Totum-63
HIIE : Exercice Intermittent de Haute Intensité « High Intensity Interval Exercise »	VO₂(max) : Consommation (maximale) d'Oxygène
HIIT : Entrainement Intermittent de Haute Intensité. « High Intensity Interval Training »	
HOMA-IR : Modèle d'évaluation homéostatique de la résistance à l'insuline	
HSL : Lipase Hormone-Sensible « Hormone Sensitive Lipase »	
IDF : <i>International Diabetes Federation</i>	

INTRODUCTION GENERALE

En France, la moitié de la population adulte est en surpoids et près d'un adulte sur six souffre d'obésité. Parallèlement, un français sur dix est atteint de diabète de type 2 (DT2). Cette pathologie est précédée par un état de pré-diabète, c'est-à-dire une intolérance au glucose et/ou une hyperglycémie à jeun, pouvant durer plusieurs années. Si 70% des individus pré-diabétiques évoluent vers un DT2, le risque de DT2, de complications et de mortalité est d'autant plus important chez les personnes en situation d'obésité avec un taux de masse grasse intra-abdominale important (Wagner et al., 2021). La prise de masse grasse et les pathologies métaboliques sont influencées par de nombreux facteurs tels que les prédispositions génétiques, le statut hormonal de l'individu, l'alimentation, le manque d'activité physique et la sédentarité, mais aussi, directement ou indirectement, par la composition du microbiote intestinal (Lynch & Pedersen, 2016).

La prise en charge de l'obésité et des altérations glycémiques, avant l'apparition du DT2, s'avère alors indispensable. Celle-ci passe inévitablement par des modifications du mode de vie intégrant une hausse du niveau d'activité physique et une intervention nutritionnelle pour réduire et/ou rééquilibrer les apports énergétiques. Les bénéfices de l'activité physique sur la composition corporelle et l'équilibre glycémique sont indéniables. Parmi les différentes modalités d'activité physique pouvant être proposées, les entraînements intermittents de haute intensité (HIIT) sont aujourd'hui reconnus comme particulièrement efficaces et efficaces pour diminuer la masse grasse totale et (intra-)abdominale. De par son impact sur la masse musculaire, les recommandations préconisent également la pratique du renforcement musculaire (RT). Ainsi, bien qu'encore très peu utilisée dans les populations pathologiques, l'association du HIIT et du RT dans une même séance semble être une modalité intéressante pour majorer les effets de l'entraînement. Plusieurs mécanismes dont une élévation de la dépense énergétique totale *via* des augmentations du métabolisme de base et de la consommation d'oxygène post-exercice incluant chacune une oxydation des lipides majorée (Donnelly et al., 2009 ; Boutcher, 2011), ou encore une modification de la prise alimentaire (King et al., 1994) pourraient expliquer les avantages de ce type d'entraînement. De plus, récemment, différentes études ont montré que l'activité physique régulière était susceptible de modifier la composition du microbiote intestinal, en augmentant la

diversité bactérienne et en favorisant le développement de certaines communautés de bactéries (Mailing et al., 2019).

Pour perdre du poids, les programmes d'activité physique restent toutefois plus efficaces lorsqu'ils sont associés à une intervention nutritionnelle (Atakan et al., 2021). Cependant, en raison de la difficulté à suivre un régime alimentaire et maintenir de nouvelles habitudes de vie, des approches novatrices sont nécessaires pour améliorer la prise en charge des patients souffrant d'obésité et/ou d'altérations métaboliques. Ces patients ont une véritable demande et un réel besoin de produits qui aident à la perte de poids. Les compléments alimentaires se présentent donc comme une stratégie intéressante, notamment ceux à base d'extraits végétaux. En effet, il a été montré qu'ils pouvaient permettre de lutter contre différentes altérations métaboliques en modulant le métabolisme glucido-lipidique, la satiété et le microbiote intestinal (Graf et al., 2010 ; Zheng et al., 2020). Le composé breveté TOTUM-63 développé par la société VALBIOTIS® a déjà montré des effets bénéfiques sur la composition corporelle, l'équilibre glycémique et la diversité microbienne avec un impact sur les familles bactériennes en lien avec l'obésité et le DT2 (Chavanelle et al., 2021). Si ses mécanismes d'actions ne sont pas complètement élucidés et si ses interactions éventuelles avec une prise en charge par l'activité physique sont à ce jour méconnus, TOTUM-63 se présente néanmoins comme une stratégie prometteuse. Associé à un programme d'activité physique, il pourrait potentialiser les effets bénéfiques d'un entraînement seul.

I. Obésité et profils métaboliques

L'obésité est définie par l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) comme une accumulation anormale ou excessive de tissu adipeux représentant un risque pour la santé de l'individu. Véritablement reconnue comme une pathologie depuis 1998, l'obésité est aujourd'hui un problème de santé publique majeur (Chondronikola & Sidossis, 2018). L'obésité est souvent liée à des altérations du profil métabolique des individus. Les pathologies métaboliques associées telles que le diabète de type 2 (DT2) représentent donc parallèlement un véritable défi pour les organismes de santé publique.

I.1. Généralités

I.1.1. Obésité : définition

Actuellement la notion d'obésité se réfère à l'Indice de Masse Corporelle (IMC), correspondant à la masse de l'individu en kilogrammes divisée par le carré de sa taille en mètres. Une personne ayant un IMC supérieur ou égal à $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ est dite en surpoids, à partir de $30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ elle sera considérée en situation d'obésité. L'augmentation de l'IMC se traduit par différents degrés d'obésité : obésité dite modérée, sévère puis morbide au-delà de $40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$. Ce moyen de calcul simple, très utilisé pour la population générale, présente toutefois certaines limites comme l'utilisation de valeurs similaires chez l'adulte quel que soit son sexe, son âge et son ethnie. Cet indicateur morphologique ne rend pas compte de la composition corporelle de l'individu. Or, nous le verrons par la suite, le pourcentage de masse grasse et la répartition des graisses (haut ou bas du corps, viscérale ou sous-cutanée) diffèrent selon l'âge, le sexe et en terme de conséquences sur la santé (Després et al., 2008 ; Lafontan, 2013). Ainsi, en plus de l'IMC, un récent consensus recommande aux praticiens de mesurer le tour de taille, une méthode simple pour estimer l'obésité abdominale et donc les risques associés (Ross et al., 2020). Un diagnostic plus précis nécessiterait l'utilisation de l'absorptiométrie à rayons X (« dual-energy x-ray absorptiometry » ; DXA), considérée comme la méthode de référence pour déterminer la composition corporelle corps entier (Heymsfield et al., 1997). Si cet

outil permet aujourd'hui de mesurer la masse grasse abdominale dans différentes parties du tronc et d'estimer la masse grasse viscérale (Bertin et al., 2000), la tomodensitométrie (« computerized tomography scan » ; CT-scan) ou l'imagerie à résonance magnétique (IRM) restent des méthodes plus précises (Crabtree et al., 2019). En effet, contrairement au DXA qui cible une zone prédéfinie et non modulable, le CT-Scan et l'IRM permettent une mesure quantitative sur une zone choisie.

I.1.2. Prévalence de l'obésité : données épidémiologiques

Au cours des 50 dernières années, la prévalence de l'obésité n'a cessé d'augmenter partout dans le monde (Bulher, 2018). Autrefois considérée comme un problème propre aux pays développés, l'obésité concerne désormais la quasi-totalité de la planète, dont de nombreux pays émergents mais aussi les pays à faible ou moyen revenu, surtout en milieu urbain. Le nombre de personnes obèses a presque triplé depuis 1975 (Inserm, 2019). Les derniers chiffres de l'OMS annoncent qu'en 2016, parmi les 1,9 milliard d'adultes en surpoids, 650 millions étaient en situation d'obésité (OMS, 2018). En France, les derniers chiffres de l'Inserm annoncent que 17% des adultes, hommes et femmes confondus, sont en situation d'obésité (Inserm, 2019). Toutefois, les résultats du rapport de l'Etat de Santé de la Population 2017 montrent une prévalence du surpoids de 53,1% et 42% respectivement, pour les hommes et les femmes. Ainsi, actuellement, surpoids et obésité confondus touchent près d'un français sur 2 (Matta et al., 2016).

I.1.3. Causes et origines de l'obésité

L'obésité est une pathologie chronique d'origine multifactorielle. Elle résulte, dans la majorité des cas, d'un déséquilibre de la balance énergétique, c'est-à-dire entre les apports et les dépenses énergétiques. Des facteurs environnementaux, dont notamment l'adoption d'un mode de vie dit « obésogène » caractérisé par des apports alimentaires excessifs et/ou déséquilibrés, des temps de sédentarité importants et une inactivité physique, contribuent fortement à la prise de poids et de masse grasse (Giskes et al., 2011). Mais ces dernières années l'implication du microbiote intestinal a également été mise en avant (Cani et al., 2007).

1.1.3.1. Surconsommation et choix alimentaires

Des apports alimentaires excessifs et/ou déséquilibrés s'écartant des recommandations (Giskes et al., 2011), établies en France par *l'Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail* (ANSES), peuvent être en partie à l'origine du déséquilibre de la balance énergétique. De plus, ces apports sont parfois associés à une consommation d'aliments ultra-transformés. Ces aliments, riches en sucres raffinés et en graisses saturées, pauvres en fibres et en micronutriments, ont donc une haute densité énergétique mais une faible qualité nutritionnelle. Ils sont caractéristiques d'une alimentation regroupée sous le terme de « poor nutrition » (De Lorenzo et al., 2019) ou de « Western Diet » (Cordain et al., 2005). Cette alimentation et l'augmentation de la disponibilité énergétique alimentaire, notamment à travers un environnement qui facilite l'accès aux magasins, aux fast-food, et qui pousse à la surconsommation, sont considérées comme les facteurs majeurs responsables de l'obésité (San Cristobal et al., 2020 ; Vandevijvere et al., 2015 ; Giskes et al., 2011). Cependant, des aspects sociétaux interviennent également. En effet, les rythmes de vie sociale et/ou professionnelle imposent parfois de manger trop rapidement, à des heures fixes, sans être à l'écoute des sensations de faim et de satiété (Wardle, 2007).

1.1.3.2. Inactivité physique et comportements sédentaires

Le manque d'activité physique et la sédentarité contribuent fortement au déséquilibre de la balance énergétique et par conséquent au développement du surpoids et de l'obésité (Martinez-Gonzalez et al., 1999). Il est toutefois important de distinguer ces 2 notions. La sédentarité est définie comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à la dépense énergétique de repos, établie à partir d'un équivalent métabolique, le MET. Ce dernier est défini comme le rapport de la dépense énergétique liée à l'activité physique sur le métabolisme de base. Ainsi la sédentarité (ou « comportements sédentaires ») regroupe l'ensemble des activités réalisées en position allongée ou assise au cours de la journée dont la dépense énergétique est inférieure à 1,5 METs (Thivel et al., 2018). Il est aujourd'hui largement démontré que le temps passé en position allongée ou assise sans activité, pour les transports, les loisirs (lecture, peinture etc.), devant un écran (télévision, smartphones, ordinateurs) ou au bureau, est associé au développement de l'obésité mais aussi à d'autres pathologies métaboliques (Hu et al., 2003 ; Chau et al., 2014). Cependant, les effets délétères

de la sédentarité sur la santé sont observés indépendamment du niveau d'activité physique (Biswas et al., 2015). Le manque d'activités physiques spontanées et/ou de loisirs et surtout l'inactivité physique, définie comme un niveau d'activité physique inférieur au seuil recommandé par l'OMS, à savoir 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée ou 75 minutes d'activité physique d'intensité vigoureuse par semaine, sont également associés à l'obésité (Garber et al., 2011). En France, d'après l'*Observatoire National de l'Activité Physique et de la Sédentarité (ONAPS)*, près de la moitié de l'activité physique totale est réalisée au travail (46%), 28% lors des déplacements et 25% lors des loisirs. Or les conditions de travail, les moyens de transports et les loisirs ont beaucoup évolué avec les progrès technologiques de ces dernières années, diminuant ainsi le temps d'activité physique par jour des individus. Ainsi, plus d'un adulte sur 3 n'atteint pas les recommandations (Etat des lieux de l'Activité Physique et de la Sédentarité en France, ONAPS, 2017). Ce chiffre cache tout de même de grandes disparités entre les tranches d'âges et les territoires, car comme l'alimentation, le niveau d'activité physique est également influencé par de nombreux facteurs socio-économiques (Bhuler, 2018).

1.1.3.3 Autres causes de l'obésité : le microbiote intestinal

Comme nous l'avons dit ci-dessus, les causes de l'obésité sont multifactorielles. Ainsi, au-delà du régime alimentaire et des dépenses énergétiques liées aux activités physiques spontanées ou de loisirs, d'autres facteurs prédisposent à l'obésité. Parmi ces derniers nous pouvons citer la génétique, l'épigénétique, la privation de sommeil, certaines perturbations endocriniennes ou encore le microbiote intestinal (San-Cristobal et al., 2020).

Le microbiote intestinal constitue l'ensemble des micro-organismes vivants (bactéries, virus, archées et champignons) hébergés par l'intestin. Il intervient dans la maturation du système immunitaire, dans la protection de la barrière épithéliale, et est également impliqué dans le métabolisme énergétique et l'utilisation des nutriments (Lynch & Pedersen, 2016 ; Bo et al., 2020). En effet, il intervient notamment dans la dégradation et la fermentation des fibres produisant alors des acides gras à chaînes courtes (AGCC) (Marteau, 2013). Il va ainsi permettre d'extraire l'énergie de l'alimentation, « energy harvest theory », et donc favoriser ou non le stockage des graisses (Cani et al., 2019). Des études utilisant la transplantation fécale ont montré que des souris recevant le microbiote intestinal de donneurs normo-pondérés ou obèses développent le même phénotype que le donneur

(Turnbaugh et al., 2006 ; Zoll et al., 2020). Ces études ont alors confirmé le rôle du microbiote intestinal, et notamment de sa composition, dans le développement du tissu adipeux et d'altérations du contrôle glycémique.

Chez l'Homme, le microbiote intestinal regroupe près de 10^{14} millions de bactéries classées en phyla, classes, ordres, familles, genres et espèces. Entre 80 et 90% des bactéries appartiennent aux phyla *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*. Les phyla *Proteobacteria* et *Verrucomicrobia* sont également fréquents mais minoritaires (Flint et al., 2012). A l'âge adulte, la composition du microbiote intestinal est relativement stable avec toutefois de grandes variabilités interindividuelles (Lynch & Pedersen, 2016). Ces variations pourraient jouer un rôle dans la pathogénèse de l'obésité et des maladies métaboliques associées. En effet, la composition du microbiote intestinal diffère entre sujets normo-pondérés et obèses (Sun et al., 2019). Ces derniers sont caractérisés par une diminution de l' α -diversité, c'est-à-dire la richesse bactérienne, ainsi que par une dysbiose intestinale (Ballini et al., 2020). Pour exemple, une diminution des *Bacteroidetes* associée à une augmentation des *Firmicutes* a été observée chez des personnes obèses comparativement à des personnes normo-pondérées (Ley et al., 2006 ; Palmas et al., 2021). Ainsi, un ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* élevé serait associé à la prise de poids mais également à une augmentation de l'inflammation du tissu adipeux et à de nombreuses altérations métaboliques (Cani & Jordan, 2018). De plus, l'IMC et les tissus adipeux sous-cutané et viscéral ont été positivement corrélés à ce ratio (Goffredo et al., 2016). Toutefois, ce ratio est seulement un indicateur car au sein d'un même phylum, toutes les bactéries ne vont pas avoir le même impact. L'important est l'abondance et le détail des bactéries au regard de leur fonction. Par exemple, *Clostridium* est positivement corrélé au tissu adipeux viscéral alors qu'*Oscillospira* est, à l'inverse, associé à la minceur (Taniguchi et al., 2018). *Oscillospira*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Ruminococcus* ou encore *Blautia* sont diminuées chez les sujets en situation d'obésité (Crovesy et al., 2020). Or, ces bactéries sont connues pour être des productrices d'AGCC tels que le butyrate, le propionate et l'acétate (Flint et al., 2015). Ces derniers, connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires (Frampton et al., 2020), seraient impliqués dans l'étiologie de l'obésité en augmentant l'absorption et l'oxydation des acides gras dans le tissu adipeux (Jocken et al., 2018), et en régulant l'appétit (Chambers et al., 2015). Les AGCC sont aussi associés à une perte de poids, de masse grasse totale et viscérale aussi bien chez le rongeur (Matheus et al., 2017) que chez

l'Homme (Chambers et al., 2015). A noter que selon les études, les variations bactériennes diffèrent. Certaines observent aussi des concentrations d'AGCC similaires entre des individus normo-pondérés et obèses (Allen et al., 2018) voire supérieures chez les obèses (Wei et al., 2020), pouvant traduire une augmentation de la capacité de l'hôte à extraire l'énergie des aliments à l'origine d'une prise de poids et de masse grasse (Turnbaugh et al., 2006). Ainsi, le rôle des AGCC dans la régulation du métabolisme énergétique et de la composition du microbiote intestinal dans le développement de l'obésité reste complexe, excluant une signature microbienne spécifique à l'obésité (Ballini et al., 2020). Outre les bactéries productrices d'AGCC, d'autres bactéries voient leurs concentrations diminuées chez les patients atteints d'obésité. C'est le cas par exemple de *Christensenellaceae*, récemment mise en avant pour son association avec une moindre prise de poids (Alemán et al., 2018). A l'inverse, des bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae*, dont *Echerichia coli*, sont augmentées (Scheepers et al., 2015). Cette bactérie Gram-négative est à l'origine d'une hausse de la concentration plasmatique de lipopolysaccharides, des endotoxines pro-inflammatoires pouvant conduire à des dysfonctions du tissu adipeux (Clemente-Postigo et al., 2018) et aggraver l'inflammation chronique déjà présente chez les patients souffrant d'obésité (Cani et al., 2007).

Des apports alimentaires de mauvaise qualité nutritionnelle et/ou excessifs, et une moindre dépense énergétique (incluant une augmentation des comportements sédentaires et de l'inactivité physique) aboutissent irrémédiablement à un surplus énergétique se mettant en réserve dans le tissu adipeux et entraînant des effets néfastes pour la santé (Petridou et al., 2019). De récentes données montrent que la structure du microbiote intestinal est également associée au développement de l'obésité et, plus précisément, à la distribution du tissu adipeux (Asnicar et al., 2021 ; Min et al., 2021). D'importantes abondance et diversité microbiennes seraient associées à une diminution du taux de masse grasse abdominale (Min et al., 2021). Le lien microbiote-obésité est toutefois bidirectionnel. Le microbiote intestinal est en partie modulé par l'alimentation, mais la modification de la composition et des fonctions microbiennes peut également être la conséquence d'une consommation importante de graisses, de sucres raffinés et de protéines d'origine animale typique d'un régime de type « Western diet » (Rinninella et al., 2020).

I.1.4. Conséquences de l'obésité

L'obésité est associée à de nombreuses altérations, à la fois fonctionnelles, physiologiques et psychologiques, menant à de nombreuses complications potentielles (Bluher, 2018).

I.1.4.1. Surcharge pondérale et limitations fonctionnelles

L'obésité, en imposant une charge mécanique supplémentaire au système locomoteur, augmente le risque de blessures musculo-squelettiques (lombalgies, tendinopathies, etc.) et de pathologies ostéo-articulaires (Wearing et al., 2006), souvent sources d'invalidités professionnelles (Woolfs & Pflieger, 2003). En effet l'obésité constitue un facteur de risque important dans le développement de l'arthrose notamment au niveau du genou (Manek et al., 2003) et, dans une moindre mesure, de la hanche (Lievense et al., 2002). La surcharge pondérale subie par l'ensemble des structures des articulations (tissus conjonctifs, os, cartilage etc.) à laquelle s'ajoute une possible altération de la biomécanique lors de la marche prédisposent fortement les individus en situation d'obésité aux blessures (Wearing et al., 2006).

I.1.4.2. Risques cardio-vasculaires, morbidité et mortalité

L'obésité est associée à de nombreux troubles métaboliques telles que l'augmentation de la glycémie et des triglycérides, la réduction des lipoprotéines à haute densité (HDL), mais aussi à une augmentation de la tension artérielle (Manrique-Acevedo et al., 2020). Le tour de taille est également un élément déterminant fortement associé à la morbi-mortalité toutes causes confondues (Ross et al., 2020). Ces altérations métaboliques et un tour de taille élevé sont regroupés sous le terme de « syndrome métabolique » (Timar et al., 2000) et sont les principaux facteurs de risques des pathologies cardio-vasculaires (Lavie et al., 2018). L'obésité est également associée à la stéatose hépatique et certains cancers (Manrique-Acevedo et al., 2020).

Il est important de noter que certains individus en situation de surpoids ou d'obésité ne développent pas ces pathologies métaboliques. On parle alors d'obésité métaboliquement saine (MHO, « Metabolically Healthy Obesity »). La prévalence de la MHO varie considérablement entre les études notamment en raison de l'absence d'une définition universelle (Phillips, 2017). Toutefois les études longitudinales

montrent que la MHO est temporaire, avec un risque accru d'évènements cardio-vasculaires à long terme (Bell et al., 2015).

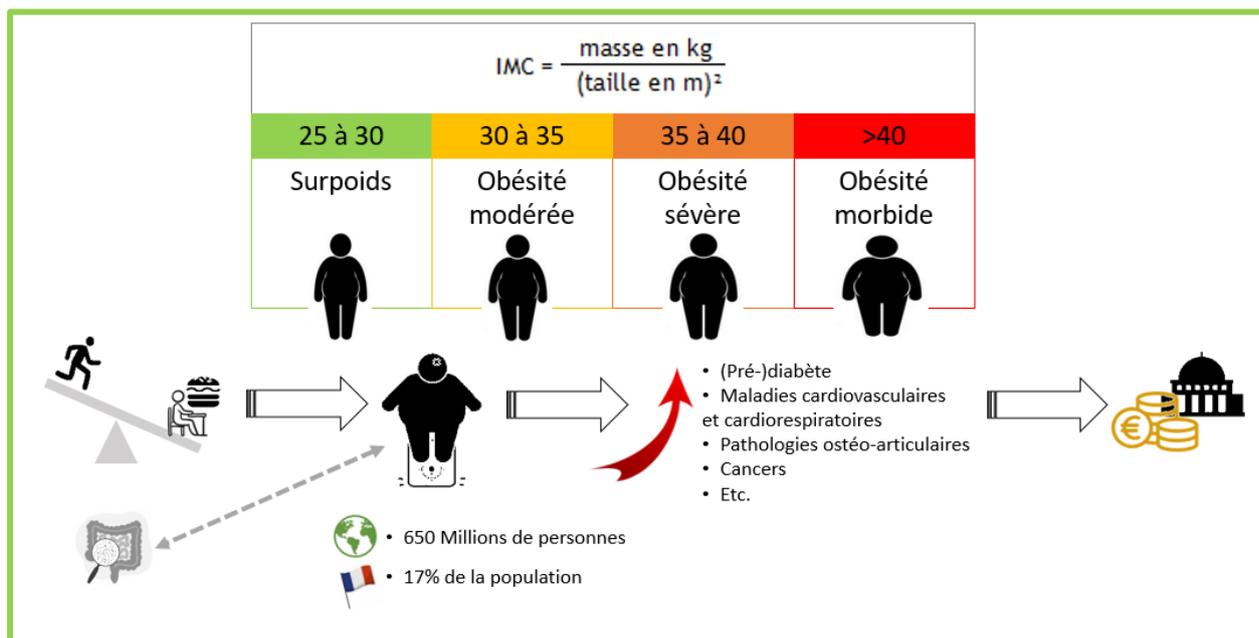
Les pathologies cardio-vasculaires, au même titre que le DT2 ou les cancers, font parties des maladies non transmissibles et comptent pour plus de 70% des décès dans le monde (OMS, 2018). Ainsi, l'obésité avec l'ensemble de ses comorbidités contribue à une baisse de la qualité de vie et de l'espérance de vie. En effet, en fonction du degré d'obésité et de la gravité des complications associées, l'espérance de vie peut diminuer de 5 à 20 ans (Bhuler, 2018). D'après l'OMS, le surpoids et l'obésité seraient alors la cinquième cause de mortalité dans le monde (OMS, 2018).

1.1.4.3. Conséquences socio-économiques

L'obésité, lorsqu'elle est notamment associée à une mobilité réduite, à un diabète ou à des maladies cardio-vasculaires, est susceptible de diminuer la productivité et engendrer des coûts pour l'employeur (adaptation du poste de travail, arrêts maladies etc.). De ce fait, les personnes en situation d'obésité sont parfois confrontées à des désavantages sociaux tels qu'une discrimination à l'embauche ou un salaire plus faible (Coudin & Souletie, 2016). Ces personnes souffrent parfois également de troubles dépressifs, d'une anxiété accrue et d'une faible estime de soi, pouvant être à l'origine d'une diminution des activités physiques et des liens sociaux (De Wit et al., 2010). Ainsi, de par l'accroissement de sa prévalence et ses nombreuses conséquences, l'obésité engendre d'importantes répercussions socio-économiques (Basdevant, 2008), notamment sur les organismes de santé publique. Aujourd'hui en France, sur la base des derniers chiffres connus de l'assurance maladie, le Sénat estime le coût actuel de l'obésité à plus de 5,6 milliards d'euros par an.

L'ensemble des informations ci-dessus sont résumées sous forme d'un schéma (Schéma 1).

SCHEMA 1 : Schéma récapitulatif des généralités sur l'obésité



Ce schéma précise la définition de l'obésité en lien avec l'indice de masse corporelle (IMC), les causes de l'obésité à savoir un déséquilibre de la balance énergétique puis les conséquences directes (pathologies multiples) et indirectes (coût économique) de cette pathologie

L'obésité, autrement dit l'excès de masse grasse, a des effets néfastes sur la santé. Toutefois, il est important d'apporter des nuances. Il est aujourd'hui reconnu que ce n'est pas tant la quantité de masse grasse mais sa distribution qui est déterminante dans le développement des pathologies associées à l'obésité (Cornier et al., 2011). Cela s'explique notamment par des différences au niveau du tissu adipeux en terme de structures, de fonctions et de régulations (Wronska & Kmiec, 2012).

1.2. Influence du tissu adipeux sur le profil métabolique du sujet en situation de surpoids ou d'obésité

Le tissu adipeux est composé de cellules graisseuses, appelées adipocytes. Deux types d'adipocytes se distinguent : les adipocytes blancs et bruns correspondant respectivement au tissu adipeux blanc et brun (Rosen & Spiegelman, 2014). Ces tissus adipeux se caractérisent par leurs structures mais surtout par leurs localisations, leurs fonctions et leurs régulations. De par leurs caractéristiques, leurs influences sur le profil métabolique diffèrent (Schéma 2).

I.2.1. Les différents tissus adipeux

I.2.1.1. Le tissu adipeux brun

Le tissu adipeux brun est spécialisé dans la dissipation de l'énergie sous forme de chaleur (Richard et al., 2010). Il est caractérisé par une forte présence de thermogénine (UCP-1), protéine permettant de métaboliser les acides gras libres (AGL) issus de la lipolyse, et ainsi produire de la chaleur en augmentant le métabolisme sans frissonner, notamment lors d'une exposition au froid (Blondin et al., 2020). Ces données obtenues dans différents modèles murins ont mis en évidence un rôle anti-obésité du tissu adipeux brun (Carpentier et al., 2018). Ce tissu intervient également dans la régulation du métabolisme du glucose et de l'appétit (Chondronikola & Sidossis, 2018). Cependant chez l'Homme, ce tissu est surtout présent chez le nouveau-né et diminue rapidement ensuite (Carpentier et al., 2018). A noter que des adipocytes présentant des caractéristiques similaires aux adipocytes bruns ont été observés dans le tissu adipeux blanc. En raison de modifications génétiques lors de la différenciation, certains pré-adipocytes blancs vont développer un phénotype intermédiaire se rapprochant de celui des adipocytes bruns. On parle alors d'adipocytes beiges (Wu et al., 2012).

I.2.1.2. Le tissu adipeux blanc

Outre ses fonctions physiologiques d'amortissement pour les régions anatomiques soumises à des contraintes mécaniques telles que la paume de main ou les fesses (Ghaben & Scherer, 2019), le tissu adipeux blanc est principalement impliqué dans l'utilisation et le stockage de l'énergie sous forme de triglycérides (TG). On le retrouve au niveau sous-cutané sur tout l'organisme (y compris au niveau de l'abdomen), et au niveau (intra-)abdominal. Ces 2 localisations possèdent leurs propres caractéristiques générant ainsi des effets différents sur le métabolisme et la santé (Després et Lemieux, 2006). Les découvertes de la leptine (Zhang et al., 1994) et de l'adiponectine (Scherer et al., 1995) ont toutefois élargi le rôle du tissu adipeux blanc. Il est en effet aujourd'hui considéré comme un organe endocrine sécrétant des adipokines (leptine, adiponectine, résistine), des cytokines (TNF- α , IL-6 etc.) et des AGL, jouant un rôle majeur dans le métabolisme énergétique et son homéostasie (Hotamisligil et al., 1993). En effet, un dysfonctionnement endocrinien du tissu adipeux, appelé « adiposopathie », peut être à l'origine d'une diminution de la sensibilité à l'insuline, et par conséquent augmenter le risque de DT2 (Bays, 2012).

Plus récemment, l'étude de la composition lipidique du tissu adipeux a révélé des différences en fonction de la localisation de celui-ci. En effet, à partir de prélèvements de tissus adipeux au niveau de l'abdomen et des cuisses, Al-Sari et al. (2020) ont montré un taux plus important de triacylglycérols poly-insaturés dans le tissu adipeux des cuisses alors que le tissu adipeux abdominal contenait davantage de triacylglycérols saturés et mono-saturés. Ces observations vont dans le sens d'implications métaboliques différentes entre les tissus adipeux sous-cutané et (intra-)abdominal.

1.2.2. Le tissu adipeux blanc : localisation et implications métaboliques

Différents facteurs tels que les prédispositions génétiques, l'âge, le sexe, le statut hormonal, ou encore la nutrition (en termes de quantité, de qualité et de rythmicité) influencent la répartition des graisses et donc les risques métaboliques associés (Palmer & Clegg, 2015 ; Wronska & Kmiec, 2012 ; De Amicis et al., 2020 ; Almoosawi et al., 2019). En 1956, Jean Vague est le premier à montrer l'importance de la distribution du tissu adipeux sur le développement de diverses pathologies métaboliques.

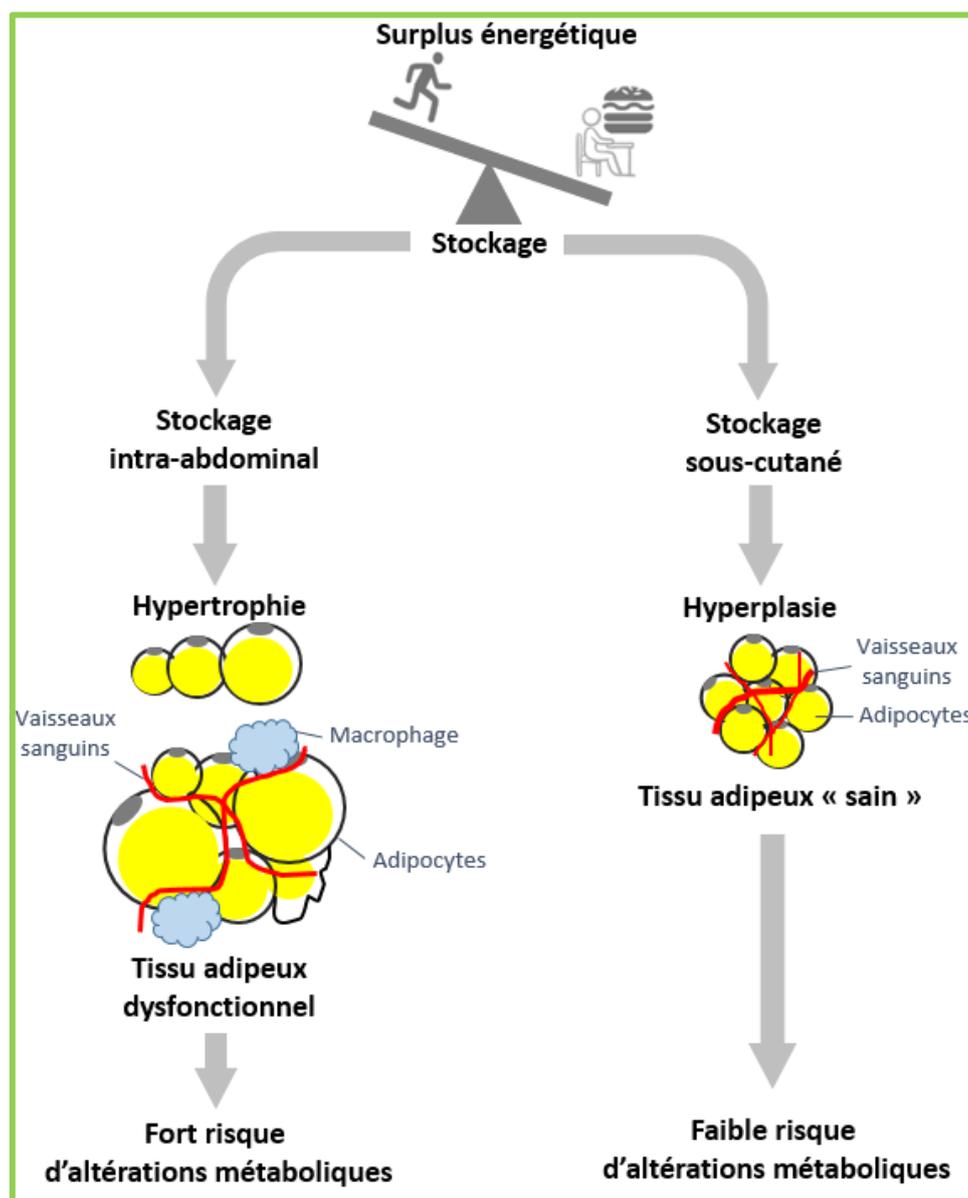
1.2.2.1. Le tissu adipeux blanc sous-cutané

Le tissu adipeux sous-cutané est situé juste sous la peau. En raison d'une majorité de récepteurs α -adrénergiques (insensibles aux stimuli lipolytiques), une activité importante de la lipoprotéine lipase, des adipocytes de petite taille, et une forte capacité de prolifération et de différenciation, il possède un rôle important de stockage (Guglielmi & Sbraccia, 2017). L'expansion de ce tissu se fait principalement par hyperplasie, c'est-à-dire par la formation de nouveaux adipocytes (Drolet et al., 2008). Or récemment, Ghaben & Scherer (2019) ont montré que cette adipogénèse évitait les effets métaboliques délétères liés à un excès de graisses, mettant en exergue la notion d'obésité métaboliquement saine. Dès 1956, Jean Vague suggère qu'une importante capacité de stockage du surplus énergétique dans les adipocytes sous-cutanés des membres inférieurs protégerait contre un dépôt de graisses abdominales, mais aussi ectopiques, c'est-à-dire à l'intérieur et autour des organes tels que les viscères (graisses viscérales), les muscles, le foie ou le cœur (Vague, 1956).

1.2.2.2. Le tissu adipeux blanc (intra-)abdominal

La capacité de stockage sous-cutané, correspondant à un amas de tissu adipeux « sain », est limitée et individu-dépendante. En parallèle, le surplus énergétique va alors être stocké au niveau intra-abdominal et de manière ectopique dans les organes évoqués ci-dessus. Le terme « (intra-)abdominal » utilisé dans ce paragraphe et dans l'ensemble du manuscrit permet de regrouper les dépôts adipeux viscéraux et sous-cutanés abdominaux, car, contrairement au tissu adipeux sous-cutané glutéal, ces derniers ont une activité lipolytique importante rendant difficile la distinction de leurs contributions métaboliques respectives (Fox et al., 2007). Ces dépôts adipeux sont reconnus comme les plus métaboliquement actifs et délétères. En effet, les adipocytes (intra-)abdominaux sont plus sensibles à l'effet des catécholamines *via* les récepteurs β -adrénergiques et moins répondeurs à l'effet anti-lipolytique de l'insuline (Rebuffé-Scrive et al., 1989). Très vascularisée, innervée par le système sympathique, et ayant une forte activité lipolytique, la graisse (intra-)abdominale est une importante source d'AGL et de médiateurs pro-inflammatoires (TNF- α , CRP, résistine, etc.) (Nielsen et al., 2004 ; Lafontan, 2013) à l'origine d'un état inflammatoire chronique, aussi appelé « inflammation systémique de bas-grade », de la production de métabolites lipidiques toxiques, et d'altérations du métabolisme du glucose et des actions de l'insuline (Gastaldelli et al., 2017). Une accumulation de masse grasse (intra-)abdominale est donc le principal facteur de risque de développer des complications métaboliques telles que l'insulino-résistance (Heymsfield & Wadden, 2017). De plus, l'expansion du tissu adipeux (intra-)abdominal se fait par un mécanisme d'hypertrophie, c'est-à-dire l'augmentation de la taille des adipocytes existants (Ghaben & Scherer, 2019). Or, celle-ci est également corrélée au développement d'une insulino-résistance systémique (Yang et al., 2012). Le rôle du tissu adipeux (intra-)abdominal dans le développement de l'insulino-résistance a été décrit dès 1991 (Bjorntorp, 1991). Il est également évident que l'inflammation systémique de bas grade est impliquée dans le développement des altérations métaboliques à l'origine des pathologies liées à l'obésité telles que l'insulino-résistance et le DT2 (Reilly & Siatel, 2017). Nous développerons les aspects mécanistiques de l'insulino-résistance dans une prochaine partie consacrée aux maladies métaboliques et plus particulièrement au DT2.

SCHEMA 2 : Schéma récapitulatif de l'influence du tissu adipeux sur le profil métabolique du sujet obèse



Ce schéma reprend la localisation (intra-abdominale vs. sous-cutanée) et les mécanismes de stockage du tissu adipeux (hypertrophie vs. hyperplasie des adipocytes) ainsi que les risques métaboliques associés.

1.2.2.3. Dimorphisme sexuel et influence de l'âge

Les dimorphismes de composition corporelle entre hommes et femmes débutent dès la puberté. En effet, chez les filles, les hormones sexuelles féminines (les œstrogènes et la progestérone) sont à l'origine d'une augmentation de la masse grasse, alors que chez les garçons la testostérone favorise le développement de la masse musculaire. A l'âge adulte, la répartition des graisses diffère (Goossens et al., 2020). Les hommes ont tendance à accumuler du tissu adipeux au niveau du tronc. On parle d'obésité « androïde ». A l'inverse, les femmes sous activité ovarienne ont

tendance à accumuler du tissu adipeux sous-cutané, principalement au niveau des membres inférieurs (cuisses, fesses et hanches), conduisant à une forme corporelle de type « gynoïde » (Figure 1). Comme nous l'avons montré dans le paragraphe précédent, cette répartition favorise un profil métabolique sain, protégeant ainsi les femmes du développement de maladies cardio-vasculaires (Palmer & Clegg, 2015). Cependant, avec l'avancée en âge, la répartition du tissu adipeux évolue chez la femme (Isacco et al., 2021).

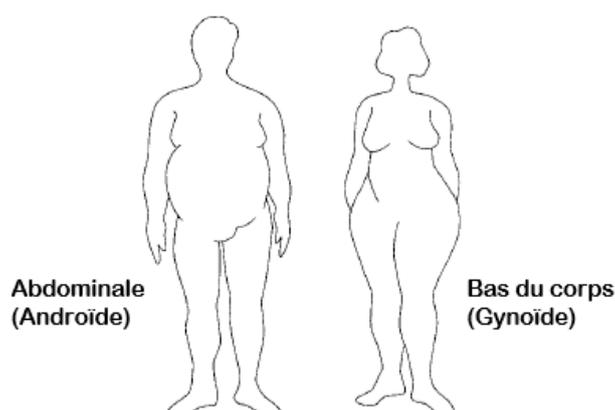


Figure 1 : Pattern de la répartition adipeuse (d'après Carr, 2003)

Chez la femme, la ménopause est une période particulière. Se définissant par « la cessation permanente des menstruations » et de la fonction ovarienne (OMS, 1982), elle est considérée acquise et naturelle après 12 mois d'aménorrhée pour laquelle il n'y a aucune explication pathologique (Agrinier et al., 2009). La ménopause est un processus progressif commençant vers l'âge de 40 ans (Lurati, 2017). A partir de cet âge, on observe une diminution de la production d'hormones sexuelles dont les estrogènes. Aujourd'hui, les femmes sont ménopausées à l'âge moyen de 51 ans (Agrinier et al., 2009). Par leurs actions multiples (Figure 2), cette carence en estrogènes, et notamment en 17 β -estradiol, est à l'origine de modifications de la composition corporelle et de bouleversements métaboliques majeurs (Goossens et al., 2020).

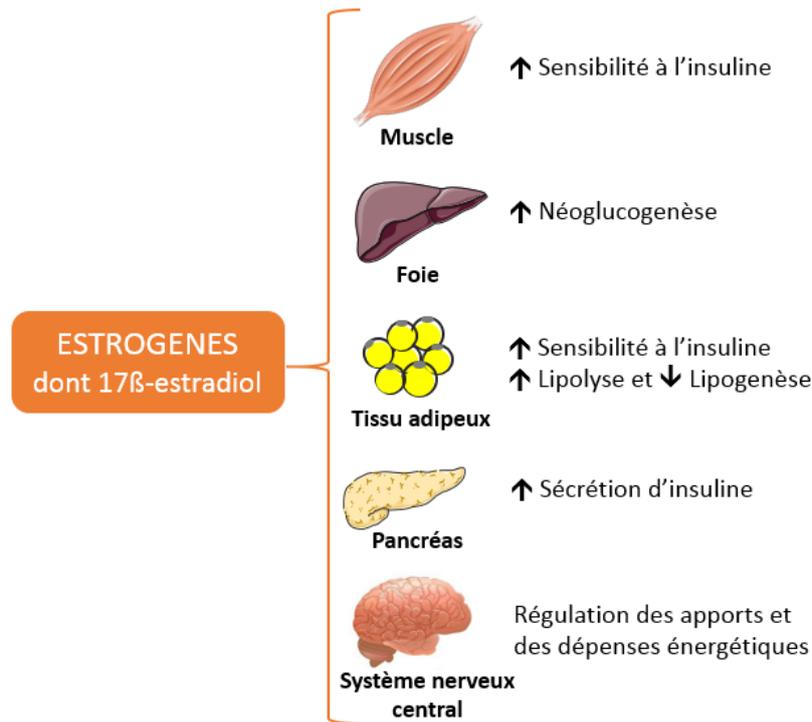


Figure 2 : Rôles des estrogènes dans les différents tissus de l'organisme (d'après Lizcano & Guzman 2014, Goossens et al., 2020)

La ménopause tend à modifier le morphotype féminin en favorisant la prise de poids et particulièrement la prise de masse grasse au niveau (intra-)abdominal (Palmer & Clegg, 2015). Sowers et al. (2007) ont montré une augmentation du poids de 10% et du tour de taille de 6% dans les six années suivant l'arrêt des menstruations. La répartition des graisses évolue se rapprochant de celle des hommes. Le tissu adipeux (intra-)abdominal, estimé à 5-8% avant la ménopause, représente plus de 15-20% à la ménopause (Karvonen-Guitierrez & Kim, 2016). Or, comme nous l'avons vu ci-dessus, le tissu adipeux (intra-)abdominal est fortement corrélé à l'apparition de dysfonctions métaboliques (insulino-résistance et hypercholestérolémie). Avec l'hypertension artérielle, l'obésité centrale et les altérations métaboliques observables à la ménopause sont regroupées sous le terme de « syndrome métabolique de la ménopause » (Carr, 2003), et augmentent le risque de développer des maladies cardio-vasculaires (Goossens et al., 2020). En effet, celui-ci est multiplié par 4 dans les 10 ans après la ménopause (Lamisse, 2009), faisant des maladies cardio-vasculaires la première cause de mortalité chez les femmes ménopausées. Des thérapies hormonales (THM) peuvent être prescrites pour réduire la prévalence du syndrome métabolique de la ménopause mais leurs effets sont aujourd'hui controversés et débattus (Boardman et al., 2015 ; Pu et al., 2017). En

effet, si ces traitements hormonaux semblent efficaces sur les différentes composantes du syndrome métabolique de la ménopause (diminution de l'obésité abdominal, de l'insulino-résistance, du taux de triglycérides et de la tension artérielle) (Salpeter et al., 2006), ils ne protégeraient pas vraiment des maladies cardio-vasculaires en augmentant même le risque d'accidents vasculaires cérébraux (Boardman et al., 2015 ; Anagnostis et al., 2019). Par ailleurs, ces traitements accroissent le risque de cancer du sein (Beral et al., 2019). Les effets de ces traitements semblent toutefois fluctuer en fonction du type d'oestrogènes utilisés (estrogènes naturels vs. conjugués) et des voies d'administration proposées (orale vs. transdermique) (Mirkin et al., 2015). De ce fait, le comité médical du Vidal® a récemment publié un arbre décisionnel quant à la prescription des THM au regard du rapport bénéfice / risque pour la patiente (Vidal®, 2021).

En plus d'une prise de masse grasse, une diminution de la masse musculaire est observée chez la femme ménopausée (Douchi et al., 2002). Cette diminution est associée à une réduction de la dépense énergétique totale, du métabolisme de repos et du niveau d'activité physique (Poehlman, 2002 ; Hodson et al., 2014 ; Gavin et al., 2018), mais aussi à une plus faible oxydation des lipides à l'exercice (Abildgaard et al., 2013). En raison de ces changements, Lurati (2017) a montré que les femmes ménopausées peuvent développer une certaine forme d'intolérance à l'exercice. Tous ces éléments, auxquels s'ajoute une dysrégulation de l'appétit (Lurati, 2018), aboutissent à une balance énergétique positive à l'origine d'une accumulation de tissu adipeux particulièrement au niveau (intra-)abdominal.

La figure 3 reprend les conséquences de la ménopause et leurs liens dans l'émergence du syndrome métabolique de la ménopause contribuant à augmenter le risque de maladies cardiovasculaires.

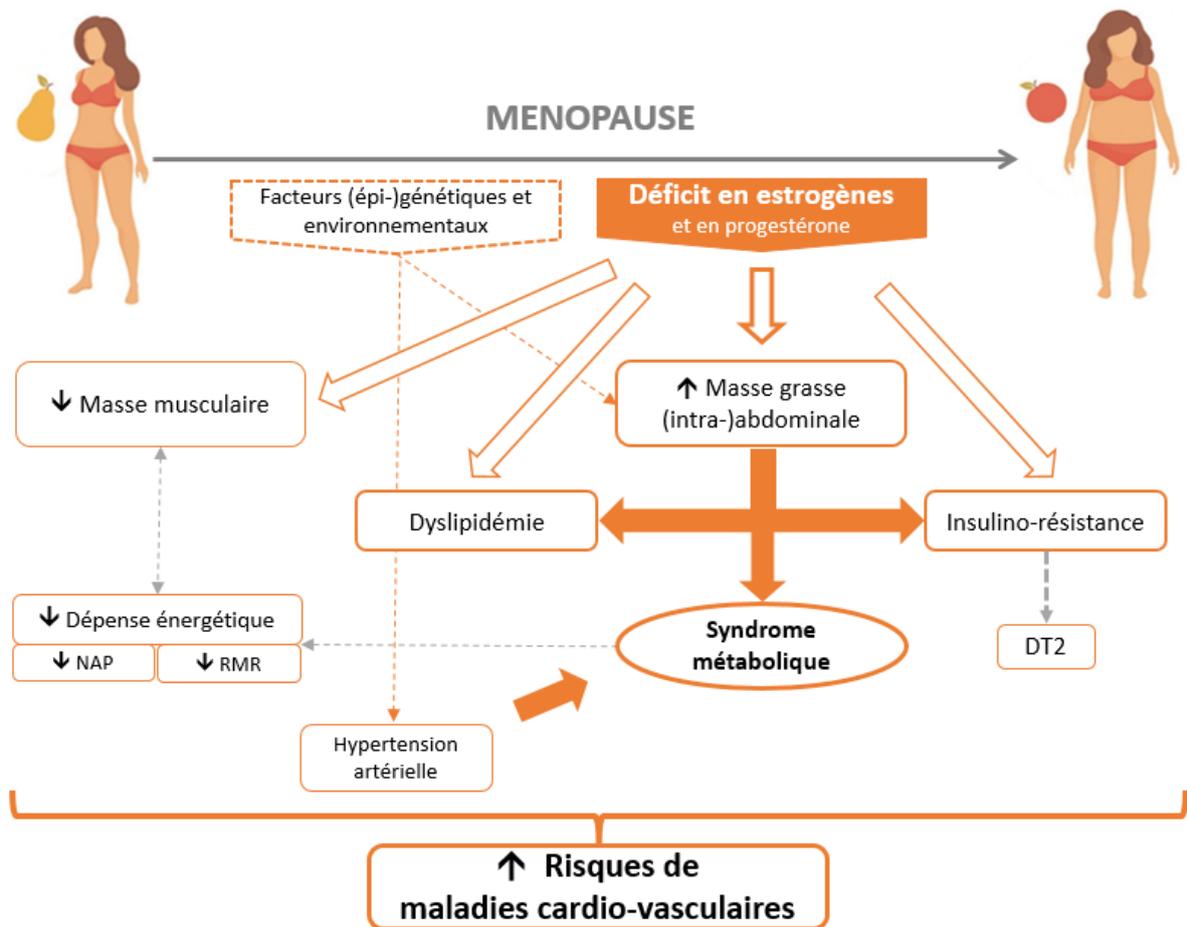


Figure 3 : Ménopause et risques cardio-vasculaires
 (d'après Mumusoglu & Yildiz, 2019)

NAP: Niveau d'activité physique, RMR : Métabolisme de repos, DT2 : Diabète de type 2

1.3. Maladies métaboliques associées à l'obésité : le cas du diabète de type 2

L'obésité est associée à de nombreuses maladies métaboliques (Manrique-Acevedo et al., 2020). Parmi elles, le diabète de type 2 (DT2) est l'une des plus courantes. Dans le monde en 2019, 463 millions d'adultes ont été diagnostiqués diabétiques. L'*International Diabetes Federation* (IDF) prévoit une augmentation jusqu'à 578 millions d'ici 2030. De plus, 374 millions d'individus présentent une intolérance au glucose et/ou une anomalie de la glycémie à jeun. Ces dérèglements glycémiques, également appelés « pré-diabète », sont caractérisés par une régulation anormale de la glycémie et sont d'importants facteurs de risque de développer un DT2 (IDF, 2019). Si cette maladie peut survenir chez des individus normo-pondérés, 44% des cas sont imputables au surpoids et à l'obésité (Inserm, 2019) et la prévalence du DT2 augmente proportionnellement au degré d'obésité (Magkos et al., 2020).

1.3.1. Altérations du métabolisme du glucose et insulino-résistance

Le pré-diabète puis le diabète résulte d'une altération du métabolisme des glucides et plus précisément d'une résistance des tissus à l'insuline, aboutissant à une mauvaise régulation du taux de glucose dans le sang. La résistance à l'insuline implique des interrelations complexes entre plusieurs organes et mécanismes.

1.3.2.1. Métabolisme du glucose et régulation de la glycémie

La figure 5 représente le métabolisme du glucose, de son absorption à sa captation dans les différents organes. Lorsque l'on mange, les glucides complexes contenus dans les aliments, également appelés polysaccharides, vont être fractionnés en unités par des enzymes (lactase, sucrase, isomaltase, etc.) présentes dans la salive et tout au long du système digestif afin de devenir des oses ①. Ces molécules simples telles que le fructose, le galactose et le glucose pourront ainsi être absorbées par les entérocytes (cellules de la paroi interne de l'intestin grêle) pour entrer dans la circulation sanguine ②. Cela engendre alors une augmentation de la concentration de glucose dans le sang : la glycémie ③. Une fois dans la circulation, le glucose va fournir de l'énergie à différents organes tels que le cerveau et les muscles. Les muscles striés squelettiques vont aussi capter le glucose circulant afin de le stocker sous forme de glycogène. Le « surplus » sera ensuite stocké dans

le foie sous forme de glycogène également ou bien transformé en lipides pour un stockage dans le tissu adipeux sous forme de TG. La glycémie, et donc les processus ci-dessus, sont finement régulés par une hormone : l'insuline. L'insuline est produite par les îlots de Langerhans des cellules bêta du pancréas (4). En réponse à une élévation de la glycémie (hyperglycémie), le pancréas sécrète de l'insuline dans la circulation sanguine. Cette hormone va se fixer sur des récepteurs transmembranaires spécifiques présents à la surface de plusieurs organes insulino-sensibles tels que les muscles striés squelettiques, le tissu adipeux, le foie (etc.) (5). La liaison de l'insuline à son récepteur déclenche une cascade de phosphorylations. En aval, cela va générer l'activation d'autres protéines telles que la protéine kinase B aussi connue sous le nom d'Akt. Celle-ci, par phosphorylation, va à son tour activer d'autres relais intracellulaires impliqués dans les effets métaboliques de l'hormone (Capeau, 2003). Les relais et les voies activés sont en partie représentés dans la figure 4. Dans les organes insulino-sensibles, l'insuline va stimuler ces voies de façon spécifique, ce qui engendre des effets différents selon les organes. Dans le foie, l'insuline va inhiber la production hépatique de glucose, lui conférant son effet hypoglycémiant (Foufelle & Ferré, 2001). Dans le muscle strié squelettique, elle active majoritairement la voie de translocation des GLUT4, une protéine transportant le glucose du sang vers le muscle, mais aussi la voie de synthèse du glycogène (Cline et al., 1999), faisant du muscle l'un des organes clés de la captation du glucose. Dans le tissu adipeux, l'insuline stimule également la captation du glucose, mais son effet principal est d'inhiber la lipolyse et donc de diminuer la libération d'AGL et de glycérol dans la circulation sanguine (Gastaldelli et al., 2017).

L'insulino-résistance se caractérise par l'apparition d'un blocage de la cascade de phosphorylations en aval du récepteur à l'insuline, entraînant une perte totale ou partielle des effets de l'insuline. De nombreux dérèglements intracellulaires peuvent en être la cause. Parmi les plus étudiés, on peut citer l'inflammation, le stress oxydant, la présence de dérivés lipidiques toxiques, mais également la diminution du nombre de récepteurs (Le Marchand-Brustel, 1987). Une plus grande quantité d'insuline est alors nécessaire, donc produite puis sécrétée par le pancréas, pour obtenir la même amplitude d'effet. Une hypersécrétion d'insuline prolongée peut entraîner la fatigue des cellules B du pancréas qui vont alors diminuer leur production d'insuline (Butler et al., 2003).

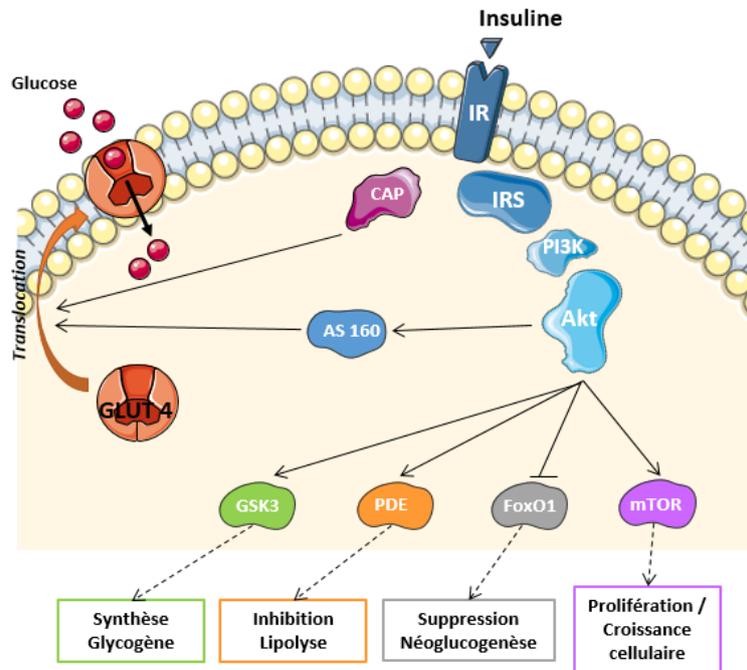


Figure 4 : Voie de la signalisation insulinique simplifiée
(d'après Capeau, 2003)

IR: Insulin Receptor (pour récepteur à l'insuline), IRS: insulin Receptor Substrate, PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase, Akt: Protéine kinase B, AS160: Akt Substrate ok 160 kDa, GLUT4: transporteur du glucose, GSK3: Glycogène Synthase Kinase 3, PDE: Phosphodiesterase, FoxO1: Forkhead box protein O1, mTOR: Mechanistic Target Of Rapamycin.

Les parties suivantes s'attacheront à décrire les mécanismes du développement de l'insulino-résistance dans plusieurs organes clés : le tissu adipeux, le muscle strié squelettique, mais également dans l'intestin où il semblerait que le microbiote intestinal soit également impliqué dans la pathogénèse de l'insulino-résistance (Pedersen et al., 2016). Le schéma 3 reprendra de façon synthétique l'ensemble de ces mécanismes.

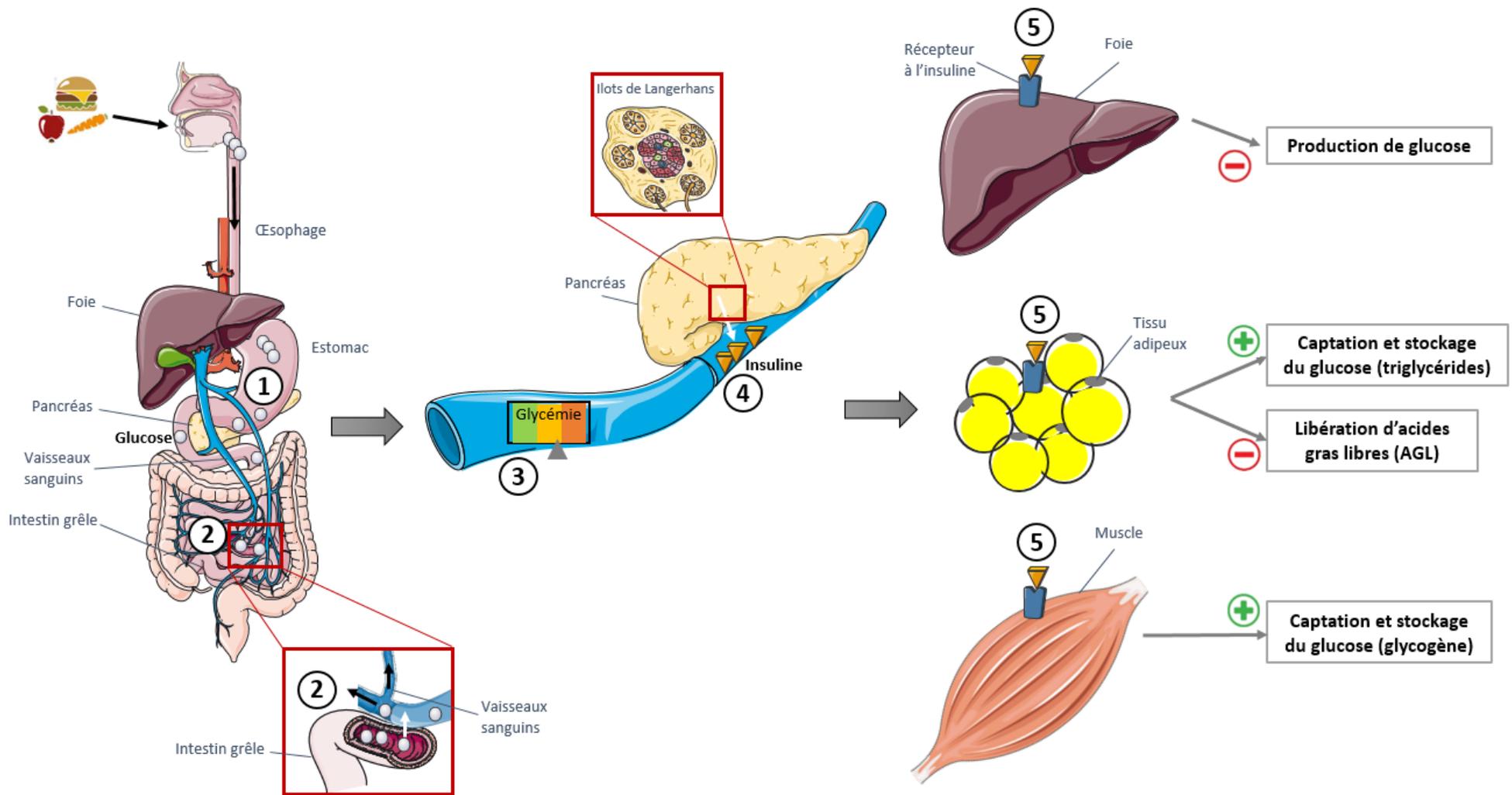


Figure 5 : Métabolisme du glucose et régulation de la glycémie

1.3.1.2. Tissu adipeux blanc et insulino-résistance

Le tissu adipeux (TA) est un organe sensible à l'insuline dont le rôle principal est d'inhiber la lipolyse et donc de diminuer la libération d'AGL et de glycérol dans la circulation sanguine (Gastaldelli et al., 2017). Les mécanismes de la lipolyse seront détaillés ultérieurement (*cf. § II.2.2.1*) mais il est à noter ici que l'insuline va inhiber la phosphorylation de l'hormone sensitive lipase (HSL), une hormone capable d'hydrolyser les tria-, dia- et monoacylglycérols ainsi que d'autres substrats lipidiques et hydrosolubles (Kraemer & Shen, 2002). Une insulino-résistance du TA se traduit alors par l'incapacité de ce tissu à capter le glucose et à supprimer la lipolyse en présence d'insuline, entraînant une hyperglycémie systémique et une augmentation du taux d'AGL (Gastaldelli et al., 2017).

Les mécanismes à l'origine de l'insulino-résistance du TA seraient liés au développement d'une inflammation des adipocytes altérant la signalisation de l'insuline dans ce tissu (Savage et al., 2007). Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'exposition prolongée à un surplus énergétique est à l'origine d'une hypertrophie des adipocytes, notamment (intra-)abdominaux. Ces derniers, ainsi que les macrophages et les autres types de cellules immunitaires en circulation, vont alors être sources de médiateurs pro-inflammatoires (TNF- α , CRP, IL-6, etc.). Cette inflammation serait à l'origine d'une résistance du TA à l'inhibition de la lipolyse stimulée par l'insuline (inhibition de HSL) mais également à une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), une hormone impliquée dans le stockage des TG dans l'adipocyte (Glass & Olefsky, 2012), entraînant alors une hausse des AGL et la libération d'adipokines. Les AGL vont alors être captés puis s'accumuler dans d'autres organes tels que le muscle ou le foie. Ces dépôts de graisses ectopiques semblent être à l'origine du développement de la résistance à l'insuline de ces tissus (Cusi, 2010), se regroupant sous le terme de lipotoxicité (Figure 6). En effet, nous verrons dans un prochain paragraphe qu'un fort taux d'AGL altère la signalisation de l'insuline au niveau musculaire (Gastaldelli et al., 2017). De plus, dans les adipocytes insulino-résistants, la translocation des GLUT4 stimulée par l'insuline est également altérée (Chadt & Al-Hasani, 2020). Cela a pour conséquence une diminution de la captation et du stockage du glucose sanguin, un facteur qui participe à l'hyperglycémie systémique. Or, cette hyperglycémie peut induire une élévation des marqueurs du stress oxydant aussi bien au niveau tissulaire que systémique, soit par la production directe d'espèces réactives de l'oxygène (EROs), soit par un

déséquilibre de la balance entre pro- et antioxydants (Rains & Jain, 2011 ; Luc et al., 2019). Le lien entre l'hyperglycémie et le stress oxydant sera développé au sein du prochain paragraphe (cf. § 1.3.1.3).

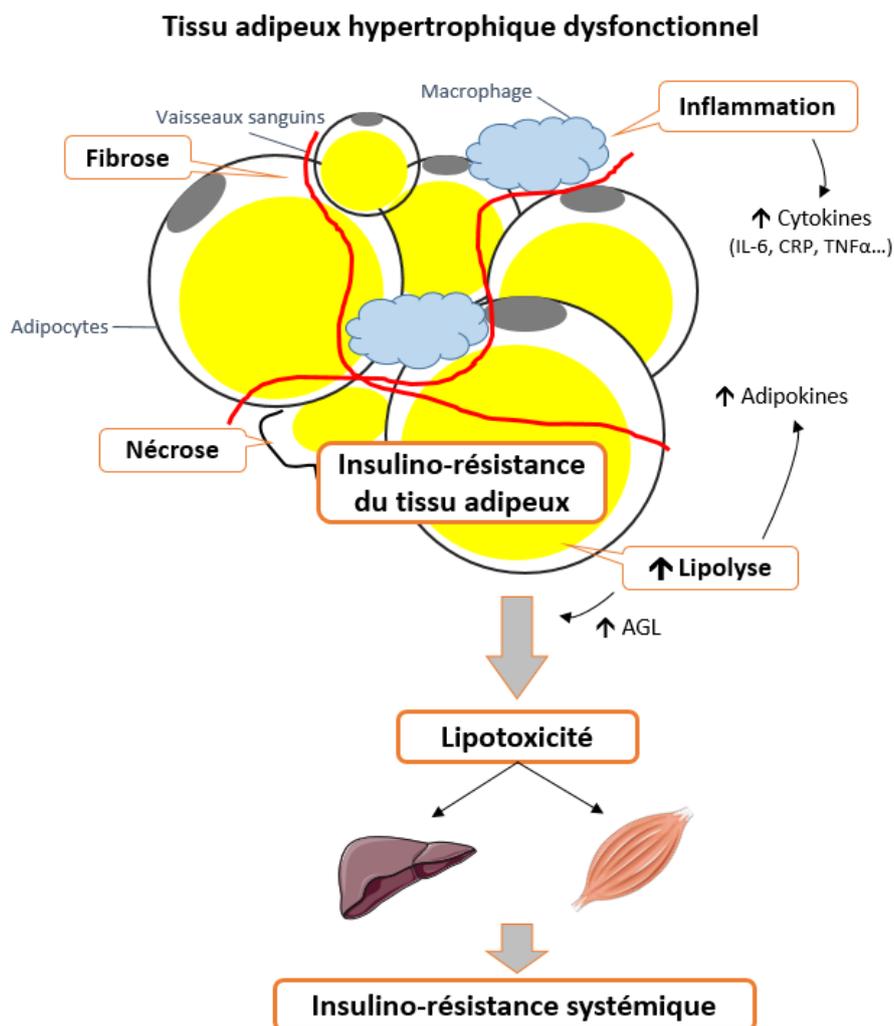


Figure 6 : Tissu adipeux : caractéristiques et implications métaboliques (d'après Ghaben & Scherer, 2019 ; Cusi, 2010)

Si l'impact de l'insulino-résistance du TA sur la transition vers le DT2 n'est pas totalement élucidé, le rôle de l'insulino-résistance musculaire est aujourd'hui mieux établi (Gastaldelli et al., 2017).

1.3.1.3. Muscle strié squelettique et insulino-résistance

Le muscle, en étant responsable d'environ 60 à 80% de la captation du glucose stimulée par l'insuline (Goodpasteur & Sparks, 2017), représente un acteur majeur dans la physiopathologie du diabète. Plusieurs mécanismes interdépendants peuvent contribuer au développement de l'insulino-résistance de ce tissu tels que la présence

de lipides intramusculaires, l'inflammation, le stress oxydant ou encore un dysfonctionnement mitochondrial (Figure 7).

La relation entre l'accumulation de lipides intramusculaires et la résistance à l'insuline fut établie à partir des années 1990 (Simoneau & Kelley, 1997). La hausse des AGL, liée à leurs sécrétions par le TA et/ou à un surplus énergétique alimentaire, et la diminution de la capacité d'oxydation des AGL par le muscle sont à l'origine d'une augmentation des TG intramusculaires. Par ailleurs, ces derniers sont à l'origine de dérivés lipidiques complexes tels que les céramides ou les diacylglycérols qui semblent également impliqués et favoriser l'insulino-résistance en inhibant la voie de l'insuline (Yu et al., 2002 ; Samuel et al., 2010 ; Glass & Olefsky, 2012). De plus, le TA est à l'origine d'une libération de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation sanguine. Cette inflammation systémique, dite de « bas-grade » (cf. § 1.2.2.2) va affecter plusieurs tissus, dont le muscle. De nouvelles données suggèrent également qu'en plus du type de lipides, la localisation (type de fibres) de ces derniers jouerait un rôle important dans la réduction de la sensibilité à l'insuline (Bergam & GoodPasteur, 2020).

Un autre mécanisme peut contribuer à l'insulino-résistance du muscle : l'altération de la fonction mitochondriale et le stress oxydant associé. Le dysfonctionnement mitochondrial peut se définir par une diminution du nombre de mitochondries liée à une baisse de l'expression génique de PGC-1 α (connu pour être un régulateur majeur de la biogénèse mitochondriale), et/ou une réduction des capacités oxydatives liée à une diminution du contenu et de l'activité des protéines oxydatives. Le stress oxydant caractérise également le dysfonctionnement mitochondrial (Montgomery & Turner, 2015). Comme souligné précédemment, l'hyperglycémie induit une augmentation de marqueurs de stress oxydant aux niveaux plasmatique et tissulaire. Dans le muscle, l'activation de la glycolyse mitochondriale en condition d'hyperglycémie est à l'origine d'une surproduction d'EROs tels que l'ion superoxyde, le radical hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène. Par différents mécanismes, ces agents oxydants vont alors inhiber l'action de l'insuline notamment, et de la même façon que l'accumulation de lipides intramusculaires, *via* la stimulation d'une réponse inflammatoire dans la cellule. De plus, la glycation des enzymes anti-oxydantes pendant l'hyperglycémie peut altérer les mécanismes de défenses cellulaires et tissulaires censés neutraliser les EROs. Ainsi ce déséquilibre de la balance redox contribue au développement de l'insulino-résistance musculaire. D'autre part le stress oxydant va venir perturber le

fonctionnement mitochondrial (Rain & Jain, 2011). En effet, si la mitochondrie est l'une des principales sources de EROs, elle en est aussi la principale cible. Le stress oxydant peut notamment altérer l'ADN mitochondrial (Ritcher et al., 1988). En réponse à ces dommages mitochondriaux, les mitochondries réagissent en activant la voie de la mitophagie, c'est-à-dire en s'auto-détruisant. Cela diminue alors le contenu mitochondrial et par conséquent réduit encore davantage l'oxydation des substrats énergétiques, dont les lipides qui, rappelons-le sont la source de composés lipidiques toxiques (céramides, diacylglycérol etc.). De plus, le fonctionnement accru des mitochondries restantes contribue à augmenter la production d'EROs. Ainsi, une diminution du nombre de mitochondries et de leur capacité à oxyder les substrats énergétiques accentuerait l'accumulation de lipides intramusculaires et le stress oxydant (Montgomery & Turner, 2015).

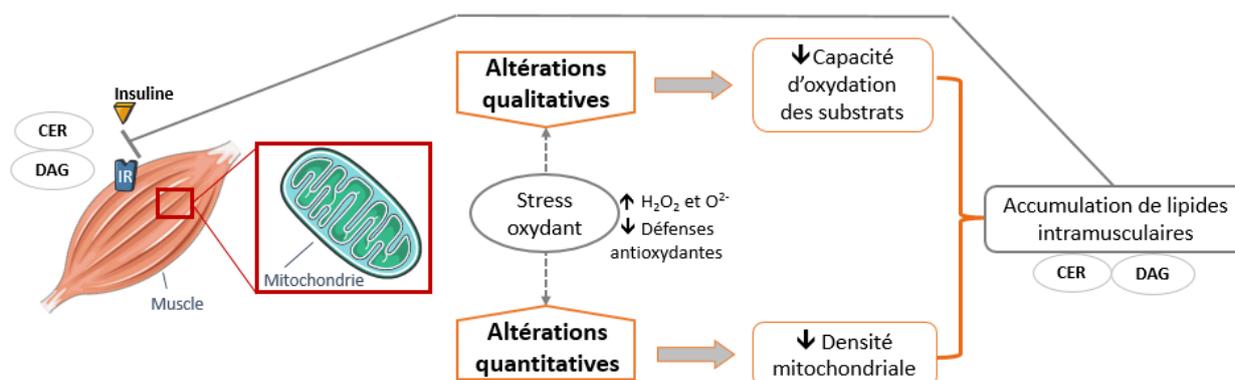


Figure 7 : Mitochondrie et insulino-résistance
(d'après Montgomery & Turner, 2015 ; Rain & Jain, 2011)

IR : Insulin Receptor (pour récepteur à l'insuline), H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène, O_2^- : ion superoxyde, CER : céramides, DAG : diacylglycérol

1.3.1.4. Flexibilité métabolique et insulino-résistance

Le concept de flexibilité métabolique faisait initialement référence à l'utilisation des substrats énergétiques en réponse à un repas ou à une stimulation à l'insuline (Kelley & Mandarino, 2000). Aujourd'hui cette notion englobe plus largement les adaptations métaboliques induites par des changements physiologiques dont les plus courants sont le passage de l'état de jeûne à l'état nourri et la transition entre le repos et l'exercice physique (Gar et al., 2020). La capacité à switcher entre l'oxydation des lipides et des glucides selon les demandes de l'organisme a été fortement étudiée pour expliquer la résistance à l'insuline (Goodpaster & Sparks, 2017).

Les adipocytes et les muscles striés squelettiques jouent un rôle essentiel dans le métabolisme énergétique et donc dans la flexibilité métabolique. La diminution des capacités oxydatives mitochondriales est associée à une flexibilité métabolique réduite dans le muscle strié squelettique (GoodPaster & Sparks, 2017) se traduisant par une moindre oxydation du glucose et une inhibition de la lipolyse diminuée en présence d'insuline (Kelley, 2005). Cela va donc augmenter la circulation d'AGL, l'accumulation de lipides intramusculaires et contribuer à l'hyperglycémie à l'origine du développement de l'insulino-résistance. Si dans le muscle squelettique le lien entre flexibilité métabolique et insulino-résistance est bien documenté, peu de recherches portent sur la flexibilité métabolique du tissu adipeux (GoodPaster & Sparks, 2017). Dans ce tissu, une moindre capacité à inhiber la lipolyse en présence d'insuline et à influencer le métabolisme dans d'autres tissus tels que les muscles, révèlent une flexibilité métabolique réduite entrant dans l'étiologie de l'insulino-résistance (GoodPaster & Sparks, 2017).

1.3.1.5. Implication du microbiote intestinal dans l'insulino-résistance

Le microbiote intestinal a un rôle critique dans le développement l'insulino-résistance. Comme les patients en situation d'obésité, les patients (pré-)diabétiques sont caractérisés par une dysbiose intestinale (Blandino et al., 2016). Ainsi, un ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* élevé est associé à une augmentation de la glycémie à jeun (Blandino et al., 2016), et à de nombreuses altérations métaboliques telles que l'insulino-résistance (Cani & Jordan, 2018). Mais, comme pour l'obésité, ce ratio est seulement un indicateur et ne reflète pas les spécificités bactériennes (Ramey et al., 2006). Par exemple, le rôle des bactéries lactiques de l'ordre *Lactobacillales* dans les pathologies métaboliques est controversé. Certaines sont reconnues pour avoir des effets bénéfiques et être diminuées chez les sujets DT2 (*Lactobacillus plantarum*, *L. casei*, etc.) alors que d'autres sont augmentées (*L. bulgaricum*, *L. rhamnosus*) et semblent avoir un rôle pro-inflammatoire (Lê et al., 2013). Dans l'ordre des *Clostridiales*, *Clostridium* est positivement corrélé à la résistance à l'insuline (Taniguchi et al. 2018), contrairement à *Blautia*, négativement associée (Ozato et al., 2019) et diminuée chez les sujets (pré-)diabétiques. Cette bactérie est impliquée dans la production d'AGCC et notamment de propionate (Flint et al., 2015). Le propionate augmente la sécrétion de GLP-1 et PYY, 2 peptides intestinaux fortement impliqués dans la sécrétion d'insuline, la régulation de l'appétit ainsi que l'absorption et le stockage des nutriments (Lupien-Meilleur et al., 2019). De plus,

parallèlement à leur rôle sur le tissu adipeux, les AGCC empêchent l'accumulation des lipides intramusculaires et améliorent la sensibilité à l'insuline musculaire et la captation du glucose en augmentant notamment l'expression des GLUT4 (Frampton et al., 2020). D'autres bactéries connues telles que *Akkermencia miciniphila*, associée à une amélioration de la tolérance au glucose, ou *Bifidobacterium*, inversement corrélée à l'insulino-résistance, sont diminuées chez les sujets (pré-)diabétiques (Cani & DeVos, 2017 ; Cani, 2019). Ces données montrent que l'altération de la composition et des fonctions microbiennes peut contribuer au développement de l'insulino-résistance selon des mécanismes relativement proches de ceux impliqués dans l'obésité.

L'inflammation, le stress oxydant, une flexibilité métabolique réduite, la circulation et l'accumulation des acides gras en lien avec l'hyperglycémie sont tous associés à la résistance à l'insuline. Cependant ces mécanismes sont relativement complexes (Schéma 3). Leur chronologie d'apparition et donc leurs liens de causalité sont aujourd'hui toujours sujets à débats et certainement individu-dépendants. De par sa structure, le microbiote intestinal peut également influencer le développement d'une insulino-résistance (Lupien-Meilleur et al., 2019). Si l'organe à l'origine de l'insulino-résistance reste controversé (Goodpasteur & Sparks, 2017), le tissu adipeux et particulièrement celui d'origine (intra-)abdominale, par son activité endocrine, apparaît comme un acteur majeur dans l'apparition de l'insulino-résistance associée au développement du DT2 (Le Marchand-Brustel, 1987).

1.3.2. Pré-diabète et diabète de type 2

Le DT2 est une pathologie complexe et polygénique (Ling, 2020), présentant plusieurs stades d'évolution (Knowlers et al., 1995).

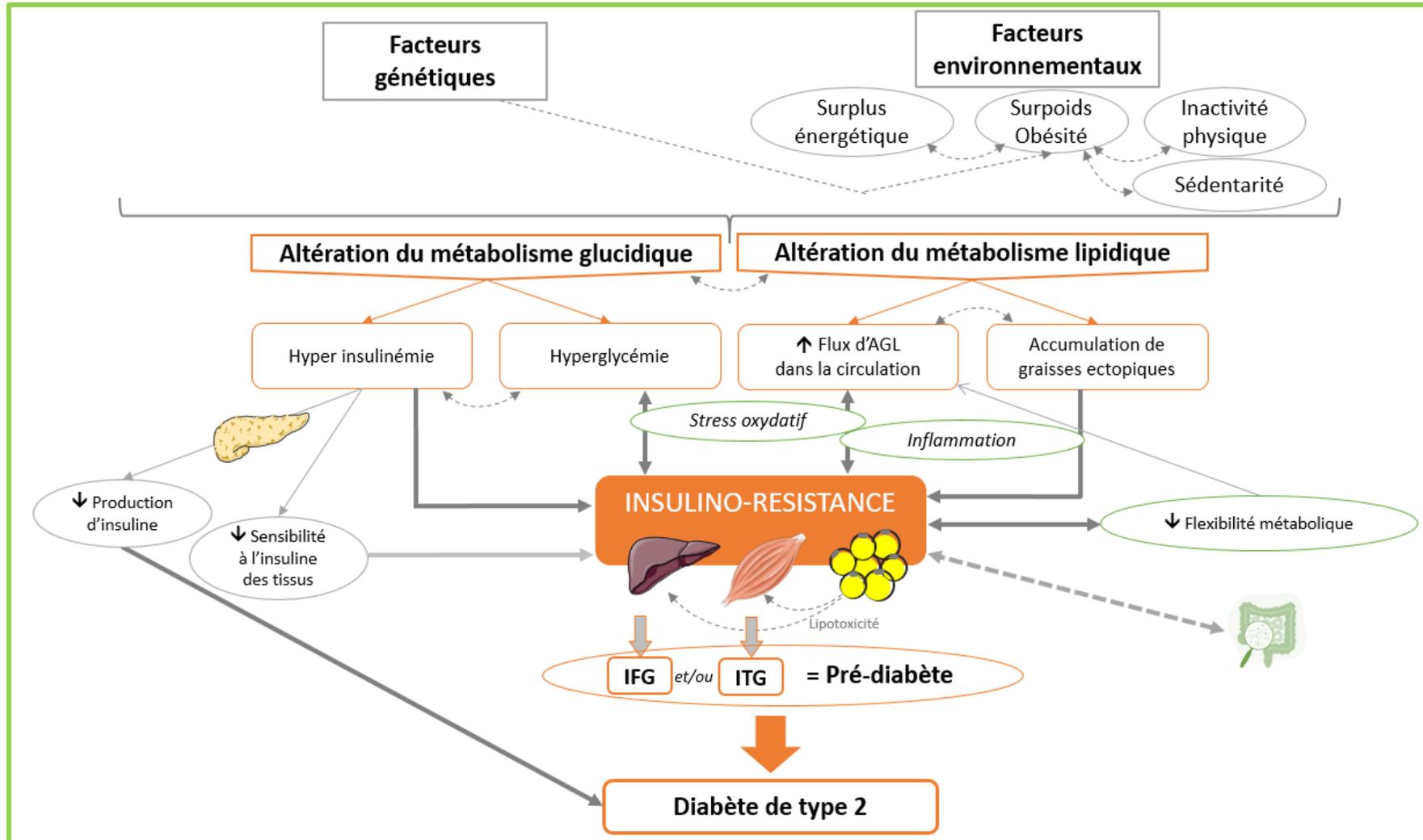
Le premier stade, correspondant à une phase asymptomatique des sujets ayant des prédispositions génétiques, est difficile à diagnostiquer (IDF, 2019). Par la suite, l'insulino-résistance tissulaire (développée ci-dessus) est à l'origine d'anomalies métaboliques : une intolérance au glucose (« impaired glucose tolerance », IGT) et/ou une hyperglycémie à jeun (« impaired fasting glycaemia », IFG) (ADA, 2017). Ces dernières correspondent à une glycémie supérieure à la norme mais en deçà du seuil de diagnostic du diabète, respectivement 2 heures après une charge orale en glucose ou à jeun (IDF, 2019) (Figure 8). Ces altérations glycémiques, correspondant au second stade, sont aujourd'hui bien reconnues par les sociétés savantes et

regroupées sous le terme de « pré-diabète » (ou parfois « hyperglycémie non diabétique » ou « hyperglycémie intermédiaire »). L'American Diabetes Association (ADA) définit le pré-diabète comme un état non-pathologique mais à risque de développer un DT2 (ADA, 2017). En effet, 70% des personnes avec un pré-diabète évoluent vers un DT2 (Tabak et al., 2012) dont 37% dans les 4 ans (Tuso, 2014). Le pré-diabète est donc un état de transition vers le DT2. Toutefois, la particularité du pré-diabète est d'être réversible grâce à des interventions hygiéno-diététiques (cf. § II.1). Selon une étude récente, la régression du pré-diabète vers une tolérance au glucose normale diminuerait l'incidence du DT2 de 56% sur 10 ans chez des patients en surpoids ou obèses participant à un programme d'intervention (Perrault et al., 2019). Le troisième stade correspond au DT2. La transition est particulièrement favorisée par le surpoids et l'obésité (Magkos et al., 2020) et plus particulièrement par l'accumulation de tissus adipeux intra-abdominal et hépatique (Wagner et al., 2021). Elle se produit généralement lorsque la production d'insuline, en réponse à une hyperglycémie, est diminuée d'environ 70-80%. Le DT2 est donc caractérisé par un déficit en insuline associée à une insulino-résistance systémique (ADA, 2017). Le diagnostic est établi selon les mêmes critères que pour le pré-diabète, mais avec des seuils plus élevés (Figure 8). A long terme, l'hyperglycémie chronique est également associée à l'apparition de complications graves (Nathan et al., 2007), correspondant au quatrième stade de la pathologie (Knowlers et al., 1995). Ces complications touchent principalement le système cardio-vasculaire, les reins, les yeux et la microcirculation des membres périphériques (ADA, 2017).

	LE PRE-DIABETE devrait être diagnostiqué si UN ou PLUSIEURS des critères suivants est rempli	LE DIABETE devrait être diagnostiqué si UN ou PLUSIEURS des critères suivants est rempli
GLYCEMIE A JEUN	Entre 1.0 et 1.25 g.L ⁻¹	≥ 1.26 g.L ⁻¹
GLYCEMIE 2 HEURES Après une charge orale en glucose de 75g	Entre 1.4 et 2.0 g.L ⁻¹	≥ 2.0 g.L ⁻¹
HbA1c	Entre 5.7 et 6.4%	≥ 6.5 %

Figure 8 : Critères de diagnostic du pré-diabète et du diabète
(d'après IDF, 2019)
HbA1c : hémoglobine glyquée

SCHEMA 3 : Schéma récapitulatif du développement du diabète de type 2



Ce schéma reprend les facteurs impliqués dans le développement l'insulino-résistance (IR) aboutissant au diabète de type 2 (DT2) ainsi que leurs interactions. Des altérations glucidiques et lipidiques, principalement dues à des facteurs environnementaux, vont être à l'origine d'une IR tissulaire via plusieurs mécanismes (stress oxydatif, inflammation etc.) complexes et fortement liés. Cette IR tissulaire va être à l'origine d'une altération de la glycémie à jeun (IFG) et/ou d'une intolérance au glucose (ITG), regroupées sous le nom de pré-diabète et aboutissant au DT2 lorsque la production d'insuline du pancréas ne permet plus de réguler la glycémie.

EN RESUME



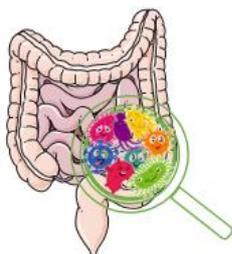
- ▶ La surconsommation alimentaire, l'inactivité physique et les comportements sédentaires sont les principales causes de l'obésité.
- ▶ L'obésité est associée à de nombreuses complications notamment métaboliques, dont le DT2.



- ▶ Le tissu adipeux (intra-)abdominal est reconnu comme le plus métaboliquement nocif.
- ▶ L'accumulation de masse grasse (intra-)abdominale est à l'origine d'une inflammation systémique et tissulaire, un facteur clé du développement de l'insulino-résistance.



- ▶ Le DT2 est une pathologie présentant plusieurs stades d'évolution dont le pré-diabète qui a la particularité d'être réversible.
- ▶ Différents mécanismes très liés les uns aux autres ont pour conséquence le développement d'une insulino-résistance tissulaire et systémique à l'origine du DT2.



- ▶ De par sa structure (composition et fonction), le microbiote intestinal joue un rôle critique dans le développement de l'obésité et de l'insulino-résistance.

La prévalence du DT2 ne cesse d'augmenter car les 2 facteurs de risque les plus importants, à savoir l'obésité et le pré-diabète, sont de plus en plus répandus dans les pays développés ou en voie de développement (Palacios et al., 2019). La hausse de l'inactivité physique et des comportements sédentaires constitue également un facteur de risque majeur dans le développement de ces pathologies (Venables & Jeukendrup, 2009). Par conséquent, l'OMS considère l'obésité et les maladies métaboliques associées telles que le DT2 comme «la première épidémie non infectieuse de l'histoire» constituant un problème majeur au niveau mondial. Stopper la prévalence de cette pandémie est actuellement l'une des priorités de l'OMS (Bluher, 2018). La prise en charge du surpoids, de l'obésité et des pathologies métaboliques associées s'avère donc nécessaire et indispensable. Celle-ci passe notamment par des mesures hygiéno-diététiques dont la mise en place de programmes d'activité physique.

II. La prise en charge de l'obésité et des maladies métaboliques associées dont le diabète de type 2

La relation entre le degré d'obésité et le DT2 a récemment conduit au terme de « diabésité », mettant en évidence la nécessité de stratégies de prises en charge globales (Magkos et al., 2020). Ainsi, la prise en charge du surpoids, de l'obésité et des désordres métaboliques associés repose sur des stratégies visant à promouvoir la perte de poids, notamment de masse grasse en ciblant plus particulièrement le tissu adipeux viscéral. En effet, une perte de poids, même modeste, est bénéfique sur le plan métabolique, cardio-vasculaire, respiratoire et musculo-squelettique (Bluher, 2018). Les stratégies de prises en charge passent alors par une modification du style de vie à travers des mesures hygiéno-diététiques, c'est-à-dire une alimentation équilibrée, une augmentation du niveau d'activité physique et une diminution du temps de sédentarité (Magkos et al., 2020). Or pour un grand nombre de patients, il est difficile de maintenir des habitudes alimentaires saines et la pratique d'une activité physique sur le long terme. En cas d'échec de ces mesures comportementales ou pour les patients souffrant de formes sévères, des traitements médicamenteux ou chirurgicaux sont également envisageables (Fujioka, 2015). Les médicaments proposés contre l'obésité rejoignent ceux prescrits en cas de maladies métaboliques, comme les statines contre les dyslipidémies (Athiros et al., 2011) ou la metformine contre le (pré-)diabète (Hostalek et al., 2015). En effet la metformine, en renforçant l'action de l'insuline dans le foie et les muscles squelettiques, va permettre de retarder ou prévenir l'apparition du diabète. Son efficacité est aujourd'hui largement démontrée et en fait le médicament le plus recommandé pour traiter l'intolérance au glucose (Hostalek et al., 2015). Cependant, ces traitements médicamenteux non sans effets secondaires négatifs, peuvent perdre de l'efficacité à long terme et l'adhérence des patients (Nova et al., 2020). La chirurgie bariatrique, regroupant plusieurs techniques chirurgicales, est de plus en plus utilisée. Bien que cette approche puisse être efficace pour traiter l'obésité *via* une importante réduction de la masse corporelle, une amélioration de la sensibilité des tissus à l'insuline, et la rémission du pré-diabète pour 80% des patients (Coen et al., 2018), elle peut également engendrer des complications et des risques à long terme tels que des problèmes digestifs ou des anémies dues à la déficience en micronutriments (Spittal & Frühbeck, 2018 ; Bailly et al., 2018). Ainsi, avant d'opter pour ces mesures radicales, les interventions basées sur le mode de

vie restent à privilégier. Concernant les aspects nutritionnels, une diminution et/ou un rééquilibrage des apports alimentaires sont souvent nécessaires. La prise de compléments alimentaires à base de plantes ayant des propriétés hypoglycémiantes peut aussi être une alternative intéressante, notamment pour les sujets pré-diabétiques (Graf et al., 2010 ; Nova et al., 2020). Parallèlement, il est nécessaire d'augmenter la dépense énergétique journalière en pratiquant de l'activité physique tout en limitant les temps de sédentarité (Magkos et al., 2020).

II.1. Modulation des apports alimentaires

Dans la lutte contre le surpoids, l'obésité et les désordres métaboliques associés, l'objectif des interventions nutritionnelles est la perte de poids. Celle-ci, même modérée (environ 5%) permet de diminuer la glycémie et l'insulinémie à jeun, d'augmenter la sensibilité à l'insuline dans le foie, le tissu adipeux et les muscles et d'améliorer la fonction des cellules B chez des sujets en situation d'obésité et souffrant de dysfonctionnements métaboliques (Magkos et al., 2020). Ces interventions reposent sur une diminution et/ou un rééquilibrage des apports alimentaires. De plus, le régime alimentaire est l'un des principaux modulateurs de la composition du microbiote intestinal, influençant directement le métabolisme énergétique (Rinninella et al., 2020). La difficulté des patients à adhérer et maintenir ces modifications suggèrent l'utilisation de nouvelles méthodes. Dans ce contexte, les compléments alimentaires à base d'extraits végétaux aux propriétés hypoglycémiantes se présentent comme une alternative supplémentaire.

II.1.1. Restrictions énergétiques et/ou rééquilibrage alimentaire

Les interventions nutritionnelles débutent par une diminution plus ou moins importante des apports énergétiques (Fock & Khoo, 2013). Pour cela, d'autres types de régimes sont parfois associés ou utilisés tels que les régimes faibles en glucides à index glycémiques élevés, faibles en graisses ou riches en protéines. Si, lorsqu'ils sont restrictifs, ces différents régimes montrent des effets positifs sur la perte de poids et de masse grasse (Fock & Khoo, 2013; Willoughby et al., 2018 ; Kim et al., 2017), ils engendrent également une perte importante de masse musculaire (Willoughby et al., 2018). De plus, lors d'une diminution trop importante des apports énergétiques, la mise en place de systèmes compensatoires pendant (diminution des dépenses énergétiques) et après la période de régime (augmentation des apports)

explique l'échec des régimes hypocaloriques, notamment ceux excluant certaines catégories de nutriments, avec un regain de poids dans les mois ou les années suivant le régime (Monnier & Piperno, 2013). Ainsi, au-delà de la quantité, la répartition des macronutriments et leurs qualités nutritionnelles sont primordiales. Il semble alors préférable de mettre en place une diminution légère et progressive des apports énergétiques tout en conservant une alimentation diversifiée et la répartition des différents nutriments recommandée : 50-55% de glucides, 30-35% de lipides et 12-15% de protéides. Comme le montrent les nouvelles recommandations du *Programme National Nutrition Santé* (PNNS, 2019), il est important de ne plus « stigmatiser » certains groupes d'aliments, mais plutôt inciter les individus à « augmenter » ou « réduire » leurs consommations. Ces recommandations générales restent toutefois à adapter à chaque patient. De nouvelles approches consistent par exemple à prescrire un régime alimentaire personnalisé dans lequel la répartition des macronutriments diffère selon le génotype et/ou l'entérotypage de l'individu (San Cristobal et al., 2020 ; Gkouskou et al., 2021). L'objectif étant une perte pondérale maintenue dans le temps, quelles que soient les modifications apportées, elles nécessitent d'être acceptées et poursuivies sur le long terme. En parallèle de ce rééquilibrage alimentaire, il est primordial de travailler sur le comportement alimentaire notamment à travers l'écoute des sensations de faim et de satiété pour mieux contrôler les prises alimentaires (Dayan et al., 2019).

S'il n'existe pas de régime alimentaire unique pour lutter contre l'obésité et le (pré-)diabète (Gkouskou et al., 2021), un régime privilégiant des aliments à indice glycémique faible (<55), c'est-à-dire des aliments induisant une faible variation de la glycémie, peut être un aspect important pour les personnes (pré-)diabétiques (Ludwing, 2002). En effet, réduire la charge glycémique des repas en évitant les sucres ajoutés, tout en augmentant les apports en fibres, en acides gras insaturés, et en polyphénols à travers l'adoption d'un régime de type méditerranéen est une manière de diminuer le risque de pré-diabète et donc de DT2 (Palacios et al., 2019, Gkouskou et al., 2021, Milenkovic et al., 2021). Plus récemment, Röhling et al. (2020) ont également montré qu'une restriction énergétique associée à régime « low carb » pendant un an, soit un apport en glucides représentant 30% de l'apport énergétique total, est plus efficace qu'une restriction énergétique seule pour réduire la prévalence du pré-diabète. Cependant, en raison des difficultés rencontrées par certains patients pour maintenir ces habitudes alimentaires (Röhling et al., 2020), de nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires pour le traitement et/ou la

prévention de ces pathologies. Utilisés parfois depuis plusieurs décennies sans montrer d'effets secondaires, certains composés végétaux possédant des propriétés intéressantes ont attiré l'attention dans le traitement du (pré-)diabète (Graf et al., 2010).

II.1.2. Compléments alimentaires : cas de TOTUM-63 par la société Valbiotis®

II.1.2.1 Les compléments alimentaires

De par la difficulté à suivre un régime sur le long terme et/ou l'absence de résultats, il y a un besoin et une véritable demande de la part des patients de produits alimentaires qui aident à la perte de poids. (Saper et al., 2004). Les compléments alimentaires représentent alors une solution attractive (Ríos-Hoyo & Gutiérrez-Salmeán, 2016) suscitant l'intérêt du monde industriel. Ils sont juridiquement définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés » (ANSES, 2021). Généralement pris par voie orale, ils peuvent être trouvés sous forme de gélules, de comprimés, de liquides ou de poudres (Ríos-Hoyo & Gutiérrez-Salmeán, 2016).

De très nombreux compléments alimentaires ont été étudiés (Willoughby et al., 2018). Nous allons cibler ici les compléments alimentaires à base d'extraits végétaux. De manière générale, les effets sur la perte de masse grasse sont limités et/ou controversés (Saper et al., 2004 ; Ríos-Hoyo & Gutiérrez-Salmeán, 2016). Cependant, de par leurs mécanismes d'action tels que la modulation du métabolisme glucido-lipidique, de la satiété, ou encore du microbiote intestinal (Ríos-Hoyo & Gutiérrez-Salmeán, 2016 ; Zheng et al., 2020), ils peuvent contribuer à améliorer le profil métabolique des sujets. De par leurs effets prouvés, leur utilisation est déjà préconisée pour prévenir ou traiter différents symptômes liés aux pathologies métaboliques (Graf et al., 2010). Toutefois, aucun complément nutritionnel ciblant spécifiquement le (pré-)diabète n'a reçu d'avis favorable de la part de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (*European Food Safety Authority*, EFSA) pour la délivrance d'une allégation de santé propriétaire, article 14.1, selon le règlement CE n°1924/20061. Plus largement, très peu de compléments alimentaires apposent

une allégation de santé propriétaire sur leur emballage, et aucun d'entre eux ne concerne les facteurs de risque associés au DT2.

À ce jour, le complexe d'extraits végétaux TOTUM-63 développé par Valbiotis®, une société impliquée dans la recherche-développement et l'innovation scientifique pour la prévention et la lutte des maladies métaboliques, est le premier produit à démontrer une tolérance et une efficacité pour réduire le risque de DT2 chez des sujets pré-diabétiques. Ainsi, la société Valbiotis® a pour objectif de faire attester cette efficacité en Europe (par l'EFSA), en Amérique du Nord (par la FDA) et dans d'autres territoires clés, avec l'obtention de la première allégation de santé propriétaire relative à la réduction du risque de DT2. Les parties suivantes s'attacheront donc à détailler les principaux composants de TOTUM-63 et les résultats des travaux scientifiques menés jusqu'à présent afin de mettre en avant ses mécanismes d'action.

II.1.2.2. Composition de TOTUM-63 : principes actifs et effets

TOTUM-63 (T63) est une composition brevetée copropriété de la société Valbiotis®, de l'Université Clermont-Auvergne, de l'Université de La Rochelle et du CNRS, riche en polyphénols issus de cinq extraits végétaux : i) un extrait d'artichaut, ii) un extrait de camomille d'or, iii) un extrait de myrtille, iv) un extrait de feuille d'olivier et v) un extrait de poivre noir. La caractérisation chimique de T63, présentée dans le tableau 1, révèle une teneur importante en polyphénols (>14%). Ces derniers englobent un grand nombre de composés phytochimiques divisés en plusieurs classes. Connus pour leurs effets antioxydants et anti-inflammatoires, ils sont considérés comme prometteurs pour lutter contre l'obésité et le (pré-)diabète (Guasch-Ferre et al., 2017 ; Wang et al., 2021). Plusieurs composés phénoliques présents dans T63, tels que les anthocyanes ou l'oleuropéine et ses dérivés (acide chlorogénique, lutéoline, acide caféique etc.) ont déjà été étudiés pour leurs effets sur les maladies métaboliques (Wainstein et al., 2012 ; Norberto et al., 2013 ; Tajik et al., 2017). T63 contient une quantité non négligeable de fibres. Ces dernières sont déjà connues pour réduire le risque d'obésité et de DT2 (Galanakis, 2019).

Tableau 1 : Caractérisation chimique de TOTUM-63

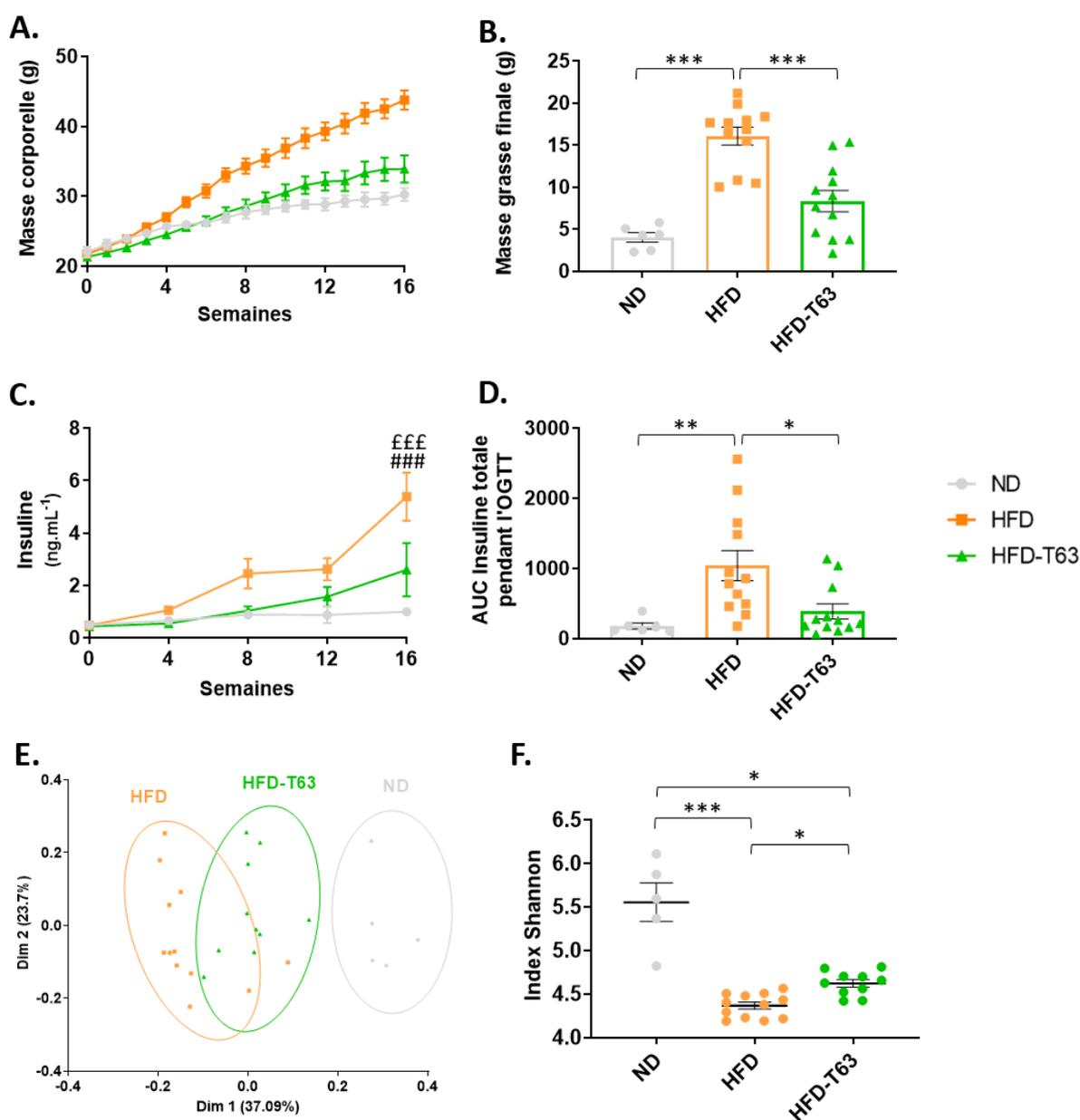
(d'après Chavanelle et al., 2021)

Composés	Teneur dans l'extrait (g/100 g de poids sec)
Polyphénols totaux	14.36
Anthocyanosides totaux	0.81
Acides mono-caféoylquiniques	1.18
Acides chlorogéniques	0.85
Acides mono-caféoylquiniques autres	0.33
Acides di-caféoylquiniques	0.98
Cynarine	0.24
Acides di-caféoylquiniques autres	0.74
Acide caféique	0.01
Oleuropéine	3.72
Isomères d'oleuropéine	0.20
Hydroxytyrosol	0.04
Lutéoline	0.01
Lutéoline-7-O-glucoside	0.38
Lutéoline-7-O-glucuronide	0.38
Apigénine	0.01
Apigénine-7-O-glucoside	0.01
Apigénine-7-O-glucuronide	0.25
Apigénine-6-C-glucoside-8-C-arabinoside (Shaftoside)	0.06
Apigénine-6,8-C-di-glucoside (Vicénine 2)	0.06
Eriodictyol	<0.01
Eriodictyol-7-O-glucoside	0.11
Okanine-4-O-glucoside (Maréine)	0.05
Isookanin-7-O-glucoside (Flavanomaréine)	0.05
Maritimétine-6-O-glucoside (Maritiméine)	0.08
Saponines	
Chrysanthelline A	0.01
Chrysanthelline B	0.27
Alcaloïdes	
Pipérine	0.004
Fibres	
Fibres solubles	13.7
Fibres insolubles	3.3

Les paragraphes suivants s'attacheront à décrire les premiers résultats sur les effets de T63 obtenus chez des souris soumises à un régime riche en graisses (HFD) et chez des individus en surpoids ainsi que les pistes mécanistiques étudiées.

T63 a montré des effets bénéfiques sur la composition corporelle et l'homéostasie du glucose chez des souris nourries avec un régime HFD (Chavanelle et al., 2021). En effet, une supplémentation de 16 semaines en T63 incorporé au régime (2,7%) a permis de prévenir l'excès de poids (Figure 9.A) et la prise de masse grasse (Figure 9.B) induits par le régime HFD, et d'améliorer les effets délétères du régime

HFD sur l'homéostasie du glucose en réduisant l'insulinémie à jeun et en améliorant la réponse insulinique lors d'un test de tolérance au glucose (Figure 9.C-D). De plus, dans cette expérimentation préclinique, T63 a en partie restauré la dysbiose intestinale induite par le régime HFD (Figure 9.E-F). Pour finir, T63 a également amélioré la stéatose hépatique en réduisant le taux de TG hépatiques. (Chavanelle et al., 2021). A la suite de ces résultats prometteurs, T63 a été breveté et un essai clinique mené chez 14 sujets masculins en surpoids a permis de confirmer l'innocuité de la supplémentation et d'évaluer son effet chez l'Homme. Après une supplémentation de 5g par jour pendant 4 semaines, T63 a amélioré la glycémie et la réponse insulinique à la suite d'un test de tolérance au glucose (Figure 9.G-H) (Chavanelle et al., 2021).



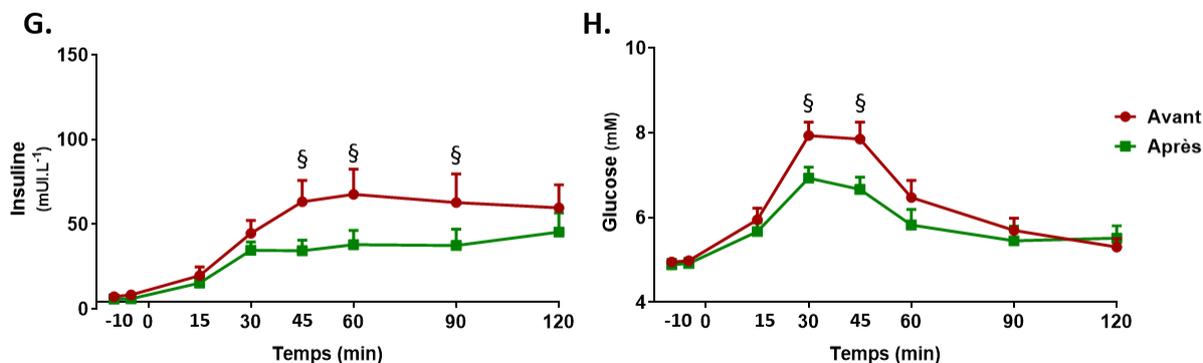


Figure 9 : Effets de Totum-63 obtenus sur des souris nourries avec un régime HFD (A-F) et chez des individus en surpoids (G et H) (d'après Chavanelle et al., 2021)

ND : Régime normal ; HFD : Régime riche en graisses ; T63 : Totum-63
 AUC : Aire sous la courbe ; OGTT : Test oral de tolérance au glucose
 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.005$, *** : $p < 0.0005$: différence entre les groupes
 £££ et ### : $p < 0.005$: HFD vs. ND et HFD-T63
 § : $p < 0.05$: avant vs. après

Afin d'expliquer les effets préventifs de T63 sur la prise de poids et de masse grasse chez les souris, différentes composantes du bilan énergétique ont été analysées. Si les apports énergétiques totaux et la dépense énergétique sur 24 heures mesurée dans des cages calorimétriques n'étaient pas différents, l'assimilation énergétique est apparue plus faible chez les souris supplémentées. L'augmentation de la production et de la densité énergétique fécales suggère une efficacité digestive réduite et donc une moindre absorption d'énergie par l'intestin (Chavanelle et al., 2021). L'inhibition de l'absorption des nutriments, diminuant le nombre de kilocalories absorbées, est le mécanisme de base de plusieurs médicaments commercialisés et utilisés pour traiter l'obésité et le DT2 (Fujioka, 2015). De façon intéressante, au moins 4 ingrédients contenus dans T63 ont montré des effets inhibiteurs sur des enzymes digestives notamment *via* les polyphénols qu'ils contiennent. C'est le cas des anthocyanes présents dans la myrtille (McDougall & Stewart, 2008), de l'acide chlorogénique (BenSalem et al., 2017), de l'oleuropéine (Polzonetti et al., 2010) et de la lutéoline (Komaki et al., 2003).

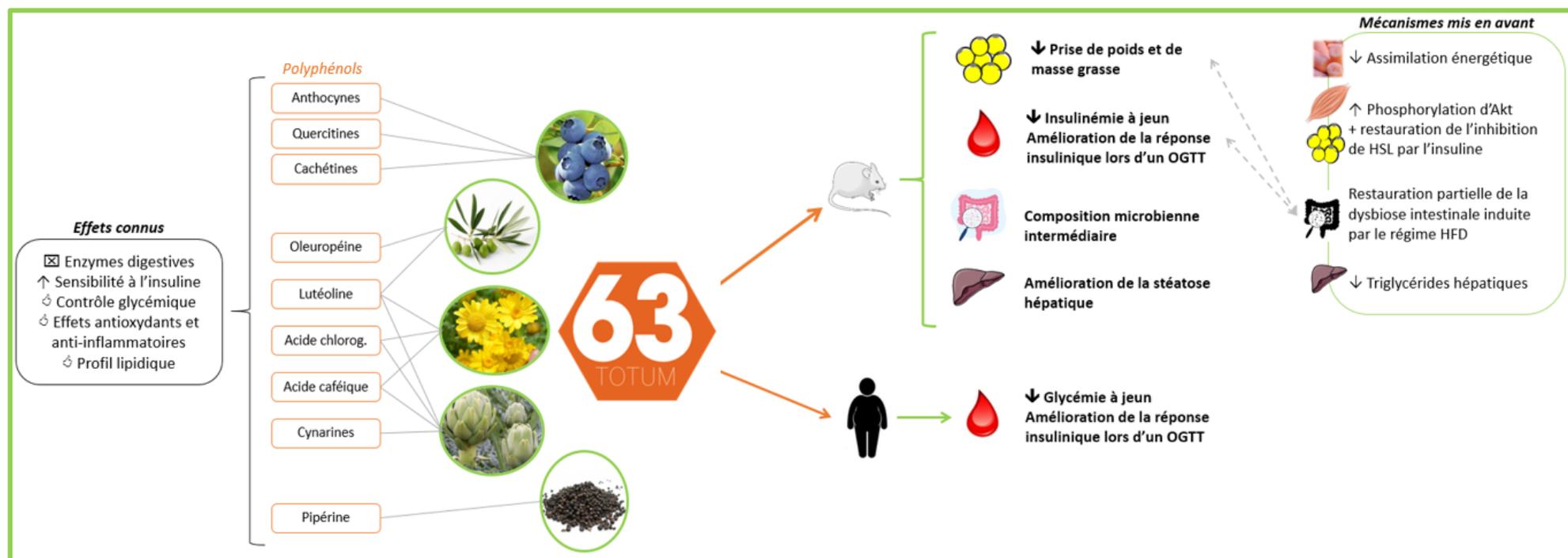
L'analyse de la voie de signalisation de l'insuline dans différents tissus impliqués dans l'absorption du glucose a montré que les effets de T63 sur le contrôle glycémique pourraient être en partie dus à la restauration de l'activation d'Akt stimulée par l'insuline dans le tissu adipeux inguinal et le muscle squelettique, traduisant une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez les souris supplémentées (Chavanelle et al., 2021). L'insuline régule la sécrétion AGL *via* l'inhibition de HSL (Kraemer & Shen, 2002). T63 a également permis de restaurer l'inhibition de la phosphorylation d'HSL dans le tissu inguinal (Chavanelle et al., 2021), contribuant potentiellement à l'amélioration systémique du contrôle

glycémique. Plusieurs ingrédients de T63 ont déjà montré des effets systémiques bénéfiques sur le contrôle glycémique tels que le poivre (Choi et al., 2013), les myrtilles (Stull, 2016) ou les feuilles d'olivier (Wainstein et al., 2012). Cependant, un effet tissulaire direct est également plausible aux vues des effets de certains composés phénoliques sur la captation du glucose dans des cellules musculaires (Ong et al., 2013 ; Fujawara et al., 2017 ; Nachar et al., 2017) ou des pré-adipocytes (Torabi & DiMarco, 2016).

Comme évoqué précédemment (*cf.* § 1.1.3.3 et § 1.3.2.5), l'altération de la composition et des fonctions du microbiote intestinal est associée au développement de l'obésité et de l'insulino résistance. Les analyses de la diversité bactérienne (index Shannon) et des coordonnées principales d'analyses d'abondance relative (PCoA) ont révélé un profil taxonomique intermédiaire chez les souris supplémentées avec T63. De façon cohérente avec la littérature (Brandt et al., 2018), le régime HFD a induit une dysbiose intestinale avec un déséquilibre du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*, notamment dû à une diminution des *Porphyromonaceae* (*Bacteroidetes*) au profit des *Lachnospiraceae* (*Firmicutes*) dont la forte abondance est spécifiquement associée à l'obésité et au DT2 (Vacca et al., 2020). T63 a partiellement restauré cette dysbiose en augmentant *Ruminococcus* (*Ruminococceae*), *Butyricoccus* (*Clostridiaceae*), *Parasutterella* (*Sutturaceae*) et *Barnesiella* (*Porphyromonaceae*) (Chavanelle et al., 2021). De façon intéressante, Anhê et al. (2017), ont montré une augmentation de *Barnesiella* associée à une amélioration de l'insulino-résistance à la suite d'une supplémentation en extraits de baies de canneberges, riches en polyphénols (anthocyanines), chez des souris soumises à un régime riche en sucres et en graisses. Parallèlement, *Pseudoflavonifractor*, *Anaerotruncus*, *Dorea* et *Clostridium XIVb*, des bactéries régulièrement associées aux altérations métaboliques (Crovesy et al., 2020 ; Wang et al., 2020), ont été diminuées dans le groupe supplémenté avec T63 (*vs.* HFD) (Chavanelle et al., 2021). Ces résultats laissent supposer que l'amélioration du déséquilibre microbien a probablement participé aux effets bénéfiques de T63 (Chavanelle et al., 2021). Cependant, comme souligné en amont, la relation entre le microbiote et le métabolisme de l'hôte est bidirectionnelle. Ces changements peuvent donc aussi être une conséquence des bénéfices obtenus par T63 sur la composition corporelle et le métabolisme glucidique.

Le schéma 4 reprend de manière synthétique les principaux composés de T63, ses effets connus et les potentiels mécanismes d'actions explicatifs.

SCHEMA 4 : Schéma récapitulatif de la composition et des effets de TOTUM-63



Ce schéma reprend la composition et les effets de TOTUM-63 (T63) obtenus chez des souris nourries avec un régime riche en graisses (HFD) et chez des individus pré-diabétiques, ainsi que les potentiels mécanismes impliqués. T63 est composé de 5 extraits végétaux : la myrtille, la feuille d'olivier, la camomille d'or, l'artichaut et le poivre noir (ordre des images de haut en bas), sources de polyphénols connus pour avoir des effets métaboliques intéressants.

OGTT : Test de tolérance au glucose ; Akt : Protéine kinase B ; HSL : Hormone sensitive lipase

II.1.3. Modulation du microbiote par l'alimentation

Les aspects quantitatifs et qualitatifs de l'alimentation jouent un rôle fondamental sur le microbiote intestinal en modifiant notamment sa composition et donc ses fonctions. En effet, on estime que le régime alimentaire affecte jusqu'à 60% la composition de la flore bactérienne (Ballini et al., 2020).

II.1.3.1. Aspects quantitatifs

Une consommation excessive de graisses, de protéines animales et de sucres raffinés, caractéristique d'un régime de type occidental, « Western Diet », peut être à l'origine d'une dysbiose intestinale en favorisant le développement de bactéries telles que *Bacteroides* et en diminuant certaines bactéries du phylum *Firmicutes* capables de métaboliser les polysaccharides contenus dans les végétaux. Des études suggèrent également que la dysbiose et la diminution de la richesse bactérienne observées avec ce régime pourraient être provoquées par la présence importante d'additifs alimentaires (Rinninella et al., 2020). A l'inverse, en plus d'être reconnue pour réduire le risque de mortalité et prévenir de nombreuses maladies telles que les maladies cardio-vasculaires ou le DT2 (Salas-Salvado et al., 2014), l'adoption d'un régime méditerranéen est associée à une augmentation de la diversité microbienne (Rinninella et al., 2020). Ce régime, centré sur la consommation de fruits, de légumes, de protéines végétales, d'oléagineux et d'huile d'olive, permet d'avoir des apports élevés en acides gras mono- et polyinsaturés, en fibres, en polyphénols et autres antioxydants, qualitativement intéressants.

II.1.3.2. Aspects qualitatifs : composés bioactifs, prébiotiques et probiotiques

Les composés bioactifs sont des constituants « extra-nutritionnels » régulièrement présents dans les plantes et les aliments riches en graisses (Kitts, 1994), comme les polyphénols ou les omégas 3, 6 et 9. Les composés phénoliques peuvent moduler la composition du microbiote intestinal en inhibant la croissance de bactéries nuisibles associées à l'obésité telles que *Erysipelotrichaceae*, *Escherichia coli* ou *Bacillus spp.* (Fraga et al., 2019). A l'inverse, d'autres polyphénols augmentent l'abondance des bactéries bénéfiques. Par exemple, les anthocyanes stimulent le développement de *Bifidobacterium spp.* et *Lactobacillus spp.* (Fraga et al., 2019). De plus, de nouvelles preuves suggèrent que les polyphénols pourraient stimuler certaines enzymes et hormones dont GLP-1, une hormone aux effets pléiotropiques fortement impliquée dans l'équilibre glycémique (Wang et al.,

2021). Ainsi, les polyphénols exercent une activité prébiotique intéressante permettant de lutter contre l'obésité et les maladies métaboliques associées (Anhê et al., 2015). Cependant, la relation entre polyphénols et microbiote intestinal est bidirectionnelle, car la capacité d'un individu à métaboliser certains polyphénols va dépendre en partie de la composition initiale de son microbiote (Fraga et al., 2019).

Les fibres, présentes dans les fruits, les légumes, mais également dans les graines et les céréales complètes, sont des prébiotiques, c'est-à-dire des composés glucidiques qui i) résistent à la digestion, ii) sont fermentés par le microbiote intestinal, iii) sont stables dans l'aliment qui les contient, iv) sélectionnent spécifiquement la croissance des probiotiques et v) ont des effets bénéfiques pour l'hôte (Gibson et al., 2017). En effet, les fibres favorisent le développement des bactéries intestinales capables de les fermenter, augmentant ainsi la production d'AGCC qui, comme évoqué précédemment, contribuent à la régulation du métabolisme glucido-lipidique (Flint et al., 2015). Ainsi, adopter un régime de type méditerranéen riche en polyphénols et en fibres permet donc, à travers l'apport de composés bioactifs et de prébiotiques, de moduler positivement le microbiote intestinal pouvant traiter ou prévenir la dysbiose observée chez les sujets obèses et/ou (pré-)diabétiques.

L'utilisation de probiotiques peut également s'avérer efficace pour lutter contre l'obésité et l'insulino-résistance (Lee et al., 2019 ; Wang et al., 2021). Les probiotiques sont définis comme des bactéries vivantes, qui lorsqu'elles sont ingérées en quantités adéquates, confèrent un avantage pour l'hôte (Lee et al., 2019). Ces bactéries exercent une modulation positive de la composition microbienne en inhibant la croissance des pathogènes et/ou en favorisant la prolifération des bactéries bénéfiques. Ces modifications peuvent alors augmenter la concentration d'AGCC, favorisant la production de peptides gastro-intestinaux tels que GLP-1 (Lupien-Meiller et al., 2019). Ainsi, des variétés de souches bénéfiques telles que *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Bifidobacterium* ont un effet positif sur l'hyperlipidémie, l'obésité et la résistance à l'insuline (Lee et al., 2019).

Pour finir, plus récemment des études suggèrent également l'utilisation de symbiotiques, c'est-à-dire une association de pro- et prébiotiques, pour lutter contre l'obésité et le pré-diabète (Suzumura et al., 2019 ; Sergeev et al., 2020, Wang et al., 2021).

EN RESUME



- ▶ Les interventions nutritionnelles reposent sur un rééquilibrage alimentaire et/ou une diminution des apports énergétiques.
- ▶ L'utilisation de compléments alimentaires à base d'extraits végétaux s'avère être une stratégie de prise en charge intéressante compte tenu de la difficulté à suivre et maintenir de nouvelles habitudes alimentaires.



- ▶ TOTUM-63 est un complément alimentaire prometteur riche en polyphénols issus de cinq extraits végétaux pour lutter contre la progression du DT2.
- ▶ TOTUM-63 améliore la composition corporelle et le métabolisme du glucose par ses effets sur différents tissus impliqués dans le développement de l'insulino-résistance, dont le microbiote intestinal.



- ▶ Les aspects quantitatifs et qualitatifs de l'alimentation influent sur la composition du microbiote intestinal.
- ▶ Un apport élevé en polyphénols et en fibres permet de moduler positivement le microbiote intestinal et ainsi lutter contre la dysbiose associée aux altérations métaboliques.

Lorsqu'elles sont adoptées et suivies par les patients, les mesures nutritionnelles sont efficaces pour améliorer la composition corporelle et les paramètres métaboliques. Cependant, elles diminuent aussi la masse musculaire, favorisant le développement de pathologies telles que la sarcopénie dans certaines catégories de la population (femmes ménopausées, personnes âgées, etc.) (Ardavani et al., 2021). De plus, les pertes de poids par restrictions caloriques induisent de nombreuses adaptations physiologiques et comportementales compensatoires, contribuant à l'échec de ces prises en charge (Foright, 2018). En effet, en plus d'une diminution de la dépense énergétique (DE) liée aux activités physiques spontanées, ces types de régimes, en diminuant la masse musculaire, réduisent la DE de repos, et favorisent donc la reprise de poids (Foright, 2018). La pratique d'une activité physique concomitante s'avère donc indispensable (Magkos et al., 2020). D'autant que, même seule, l'activité physique est efficace pour diminuer la masse grasse, notamment (intra-)abdominale (Verheggen et al., 2016 ; Ross et al., 2020), et améliorer le contrôle glycémique (Magkos et al., 2020). De plus, elle permet de conserver et/ou augmenter la masse et les fonctionnalités musculaires (Callahan et al. 2021). Pour cela, différentes modalités d'exercice peuvent alors être envisagées.

II.2. Prise en charge par l'activité physique

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que l'inactivité physique, c'est-à-dire le fait de ne pas atteindre les recommandations en activité physique (AP) est l'une des premières causes de surpoids, d'obésité et de DT2 dans le monde (OMS, 2018). Ainsi, outre les interventions nutritionnelles, la prise en charge de ces pathologies métaboliques nécessite une diminution du temps de sédentarité et une augmentation du niveau d'AP (Magkos et al., 2020).

La pratique d'une AP régulière réduit la mortalité toutes causes confondues, les facteurs de risques de maladies cardio-vasculaires, de syndrome métabolique, de DT2 (etc.) (Fiuza-Luces et al., 2013). Elle est ainsi considérée comme la pierre angulaire de la prévention et de la prise en charge de l'obésité et du (pré-)diabète (Petridou et al., 2019 ; Colberg et al., 2016 ; Magkos et al., 2020). En plus d'améliorer les capacités cardio-respiratoires, l'AP permet d'améliorer la composition corporelle en diminuant la masse grasse (Zouhal et al., 2020), et particulièrement la masse grasse (intra-)abdominale. En effet, 2 récentes méta-analyses ont montré des effets supérieurs de l'exercice physique sur la diminution du tissu adipeux viscéral comparativement à un régime hypocalorique seul (Verheggen et al., 2016) ou à une intervention pharmacologique (Rao et al., 2019). Parallèlement, l'AP permet de maintenir et/ou augmenter la masse musculaire (Zouhal et al., 2020). Elle contribue ainsi à réguler la dépense énergétique journalière. Indépendamment de ses effets bénéfiques sur la composition corporelle, l'AP a un impact positif sur le métabolisme glucido-lipidique (Gaesser et al., 2011 ; Petridou et al., 2019). Elle permet d'augmenter la lipolyse adipocytaire puis l'oxydation des lipides au repos et à l'exercice (DiMenna et al., 2018), et d'améliorer le contrôle glycémique en augmentant la sensibilité à l'insuline tissulaire et systémique (Magkos et al., 2020). A noter également, l'AP va jouer un rôle clé dans la régulation des apports alimentaires (Blundell et al., 2015 ; Miguet et al., 2018 ; Fillon et al., 2020) et la modulation du microbiote intestinal (Mailing et al., 2019).

De façon intéressante, cumuler plusieurs courtes périodes (10 à 15 minutes) d'AP ou entrecouper les périodes prolongées en position assise par des pauses brèves et fréquentes (1 à 5 minutes) tout au long de la journée s'avèrent être des stratégies efficaces pour réguler la glycémie et aider les individus à respecter les lignes directrices en matière d'AP (Chang et al., 2020) établies par the *American College of Sports Medicine* et reconnues par les instances françaises (ANSES, 2016). Celles-

ci sont répertoriées dans le tableau 2. Elles distinguent, avec très peu de différence, les adultes en bonne santé (18 à 65 ans) et les personnes âgées (> 65 ans) ou de plus de 50 ans atteintes de pathologies. L’OMS rapporte que si les recommandations peuvent varier d’un pays à l’autre, elles s’accordent sur la nécessité d’une AP composée d’exercices d’endurance et de renforcement musculaire (OMS, 2010). Ainsi, pour répondre à ces recommandations, plusieurs modalités d’entraînement variant en termes d’intensité et de durée peuvent alors être proposées. A noter que depuis 2016 en France, la *Haute Autorité de Santé* donne la possibilité aux médecins traitants de prescrire une AP adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient (l’article 144 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016, entré en vigueur le 1^{er} mars 2017). Cependant, l’efficacité d’une modalité et ses effets bénéfiques sur la santé sont directement liés à l’adhésion des sujets. Ainsi, il est important de considérer les principales barrières à la pratique d’une AP, à savoir le manque de temps, de motivation et de plaisir (Stutts, 2002).

Tableau 2 : Recommandations en matière d’activité physique pour la population adulte

18 – 65 ans et + de 65 ans			
Type	Fréquence	Intensité	Durée
Endurance (aérobie)	5 x / semaine	Modérée (3 – 6 METs)	30 min (ou par session ≥ 10 min)
	OU	↳ 150 min / semaine d’activité d’intensité modérée	
	3 x / semaine	Elevée (> 6 METs)	25 min (ou par session ≥ 10 min)
		↳ 75 min / semaine d’activité d’intensité intense	
Renforcement musculaire	2 x / semaine (non consécutifs)	8 à 10 exercices 8 à 15 répétitions / exercice Charge à adapter	
Souplesse / Mobilité articulaire	2 à 3 x / semaine	<i>Exemples : Yoga, Tai-Chi, Stretching, (etc.)</i>	
En supplément pour les + de 65 ans			
Equilibre	3 jours / semaine	<i>Exercices sur une jambe, sur la pointe de pied, (etc.)</i>	

Les parties suivantes s’attacheront à faire un état des connaissances sur différentes modalités aérobies : l’entraînement continu d’intensité modérée et l’entraînement intermittent de haute intensité, sur le renforcement musculaire ainsi que sur leur association au sein d’une même séance, afin d’en dégager leurs intérêts et avantages respectifs. Plusieurs mécanismes associés aux effets observés seront ensuite présentés.

II.2.1. Effets de différentes modalités d'entraînement sur la perte de masse grasse totale et (intra-)abdominale et sur l'équilibre glycémique

II.2.1.1 Exercices continus d'intensité modérée

Traditionnellement, la modalité d'exercice utilisée pour les patients souffrant d'obésité et/ou de (pré-)diabète repose sur des exercices de longue durée (30 à 60 minutes) d'intensité faible à modérée (50 à 70% de VO_2max), appelés MICT pour « Moderate Intensity Continuous Training » (Park et al., 2019). Ce type d'exercice, pratiqué de façon régulière, permet de développer l'endurance et les capacités respiratoires, d'améliorer la composition corporelle et le métabolisme glucido-lipidique (Colberg et al., 2016 ; Wewege et al., 2017 ; De Nardi et al., 2018 ; Wood et al., 2019 ; Russomundo et al., 2020 ; Chang et al., 2021 ; Gildea et al., 2021).

Plusieurs études ont montré une diminution de la masse grasse totale et (intra-)abdominale suite à un MICT. Par exemple, Frank et al. (2005) ont observé une perte de poids et de masse grasse totale (en %) chez des femmes ménopausées en surpoids ou obèses après un an d'entraînement progressif sur vélo (45' à 40-70% de VO_2max) à raison de 5×/semaine. Des résultats similaires ont été obtenus plus récemment chez des patients souffrant d'une obésité sévère après 24 semaines de vélo (3×/semaine, 35' à 70% de VO_2max) (Berge et al., 2021). Chez des sujets diabétiques, Baasch-Skytte et al. (2020) ont observé une perte de poids et de masse grasse (% et kg) sans diminution du tissu adipeux viscéral après 10 semaines de vélo (3×/semaine, 50' à 60-75% de $FC_{réserve}$). Cependant, les pertes de poids et de masse grasse, notamment (intra-)abdominale, sont parfois limitées (Way et al. 2020 ; Baasch-Skytte et al., 2020). En effet, d'après une récente méta-analyse les bienfaits sur la composition corporelle semblent réduits avec des prises en charge (3 séances/semaine) inférieures ou égales à 10 semaines (Wewege et al., 2017). Dernièrement, une méta-analyse a aussi souligné la nécessité de 12 à 16 semaines d'intervention (à raison de 30 à 60' de MICT, 3×/semaine) pour réduire significativement le tissu adipeux (intra-)abdominal (Chang et al., 2021).

Les bénéfices d'un MICT sur la santé métabolique, dont l'équilibre glycémique, sont aujourd'hui appuyés par plusieurs études contrôlées et randomisées (Motiani et al., 2019 ; Abdelbasset et al., 2020 ; Way et al., 2020), rejoignant les conclusions établies il y a une vingtaine d'années par Boulé et al. (2001). A travers leur méta-analyse, ces auteurs ont montré qu'un MICT permettait d'améliorer le contrôle glycémique, défini ici par une diminution de l'Hb1Ac. Les effets sur la glycémie et

l'insulinémie à jeun sont plus controversés. Des études montrent une diminution de ces paramètres (Frank et al., 2005 ; Trapp et al., 2008 ; Petrick et al. 2020) tandis que d'autres n'observent pas de changements (Støa et al., 2017 ; Boukabous et al., 2019 ; Ryan et al., 2020). A souligner, des effets positifs sont observables indépendamment des modifications de composition corporelle (Way et al., 2020 ; Winding et al., 2018).

Ainsi, sans contester son intérêt sur un plan cardio-vasculaire et métabolique, le MICT nécessite un volume de pratique important pour avoir des effets notables notamment sur la composition corporelle (Keating et al., 2017). Cette modalité est donc chronophage et est parfois perçue comme monotone par les patients (Bartlett et al., 2011). Or rappelons-le, le manque de temps et l'absence de plaisir sont les principaux freins à la pratique d'une activité physique (Stutts, 2002). Il est donc nécessaire de proposer des modalités plus rapides, plaisantes et tout aussi, voire plus, efficaces aux patients (Park et al., 2019).

II.2.1.2. Exercices intermittents de haute intensité

Une autre modalité d'entraînement est actuellement de plus en plus utilisée : les entraînements intermittents de haute intensité, appelée HIIT pour « High-Intensity Intermittent Training » en anglais. Ces exercices se caractérisent par des périodes de travail à une intensité comprise entre 80% et 100% de VO_2max entrecoupées de périodes de récupération (active ou passive) (Weston et al., 2014). De multiples variables composent alors un HIIT : le nombre de répétitions, le nombre de séries, l'intensité et la durée du temps de travail, la durée des périodes de récupération entre les répétitions et entre les séries, le type de récupération (active ou passive) ou encore le type d'exercice (vélo, course à pied, vélo elliptique etc.). Ainsi, plusieurs combinaisons sont possibles, les plus utilisées sont répertoriées dans le tableau 3.

D'abord utilisée dans le milieu de la performance (Laursen & Jenkins, 2002), cette modalité a gagné en popularité et fût testée dans diverses populations dont celles souffrant de pathologies métaboliques telles que l'obésité et le DT2. Ainsi ces dernières années, les revues de littératures et méta-analyses confirmant la non-dangérousité du HIIT et son efficacité pour améliorer les capacités cardio-respiratoires, la composition corporelle et le métabolisme glucido-lipidique de ces patients se sont multipliées (Kessler et al., 2012 ; Weston et al., 2014 ; François & Little, 2015 ; Batacan et al., 2017 ; Cassidy et al., 2017, Keating et al., 2017 ; Türk

et al., 2017 ; Wewege et al., 2017 ; Andreato et al., 2018 ; Maillard et al., 2018 ; Wormgoor et al., 2018 ; Buckinx & Aubertin-Leheudre, 2019 ; Campbell et al., 2019 ; Martland et al., 2020). Si certaines études interventionnelles et méta-analyses montrent des pertes de poids et de masse grasse totale et (intra-)abdominale similaires à celles obtenues avec un MICT (Keating et al., 2017 ; Rugbeer et al., 2021 ; Mattioni Maturana et al., 2021), le HIIT nécessite beaucoup moins de temps et est donc reconnu comme une stratégie « time-efficace » pour améliorer la composition corporelle (Keating et al., 2017). D'autres revues ont montré l'efficacité du HIIT pour réduire la masse grasse totale dont (intra-)abdominale (Batacan et al., 2017 ; Maillard et al., 2018) et ce, sans comparaison avec une autre modalité d'entraînement. Il semblerait que le type d'exercice puisse impacter différemment la composition corporelle : la course à pied s'avèrerait plus efficace que le vélo (Maillard et al., 2018). Le HIIT présente aussi un intérêt dans l'amélioration des paramètres liés au contrôle glycémique et la sensibilité à l'insuline tels que la glycémie et l'insulinémie à jeun, le score HOMA, le taux d'HbA1c, la réponse glycémique à un test de tolérance au glucose ou encore la glycémie postprandiale (François & Little, 2015 ; Jolleyman et al., 2015 ; Cassidy et al., 2017 ; Wormgoor et al., 2018 ; Liu et al., 2019). Parallèlement, le HIIT améliore le profil lipidique en diminuant le cholestérol total, les TG et le LDL dans les mêmes proportions qu'un MICT, avec toutefois un impact sur le HDL supérieur (Wood et al., 2019). Il permet également de lutter contre l'inflammation systémique caractéristique des patients atteints de pathologies métaboliques notamment en diminuant les taux de TNF- α (Khalafi & Symonds, 2020). Pour finir, le HIIT améliore les capacités cardio-respiratoires (Martland et al., 2020). Certaines méta-analyses spécifiques rapportent d'ailleurs des augmentations de la VO₂max supérieures avec cette modalité comparativement au MICT (Weston et al., 2014 ; De Nardi et al., 2018 ; Poon et al., 2021).

Pour être efficace, une modalité d'entraînement doit être appréciée des participants afin qu'ils adhèrent et maintiennent la pratique sur le long terme (Oliveira et al., 2018). De façon intéressante, ils perçoivent autant, voire plus, de plaisir après un HIIT comparativement au MICT (Bartlett et al., 2011 ; Jung et al., 2014 ; Kong et al., 2016 ; Stork et al., 2017 ; Vella et al. 2017 ; Olney et al., 2018 ; Ram et al., 2021), notamment en raison d'une moindre durée d'effort et des changements de stimulation (Thum et al., 2017). Il est donc important de prendre en considération l'effort et le plaisir perçus pendant et après l'exercice pour

améliorer l'adhérence et la compliance aux programmes d'entraînement prescrits, particulièrement pour les personnes en situation de surpoids/obésité ou atteintes de pathologies métaboliques (Oliveira et al., 2018). En 2015, Martinez et al. ont montré que le plaisir pour le HIIT diminue lorsque que l'intervalle d'effort augmente. De plus, un temps de récupération à minima égal à celui d'effort semble être nécessaire et optimal pour une perception positive de l'exercice pendant et après sa réalisation. Dans ce sens, Reljic et al. (2019) ont montré qu'une durée de séance trop longue, ainsi qu'un temps d'effort total à haute intensité trop important sur la séance et sur la semaine sont des facteurs pouvant prédire l'abandon d'un programme de HIIT. Cet abandon est également plus important en marche ou course à pied qu'en vélo. A l'inverse, l'intensité ne faisait pas partie de ces facteurs. L'identification des facteurs de décrochage fournissent des informations essentielles pour élaborer des programmes optimaux, adaptés et efficaces.

En fonction des études, le terme « HIIT » est utilisé pour définir diverses modalités telles que l'entraînement en sprint par intervalle (SIT pour « Sprint Interval Training »), l'entraînement par intervalle à effort réduit (RE-HIT pour « Reduce-Exhaustion-HIT ») ou encore l'entraînement par intervalle à faible volume (LV-HIT pour « low-volume HIT »). Ces modalités, caractérisées par des temps d'effort à haute intensité inférieurs à 30 secondes, et une durée totale à haute intensité sur la séance inférieure ou égale à 10 minutes (Reljic et al., 2021), utilisent bien l'alternance entre des efforts à haute intensité et des périodes de récupération. Cependant, certaines ne s'effectuent pas à l'intensité spécifique du HIIT (*i.e.* 80-100% de VO_2max) (Tableau 3). Bien qu'un consensus existe sur leur efficacité pour améliorer les principaux marqueurs de santé tels que les capacités aérobies, la sensibilité à l'insuline ou encore la composition corporelle (Gibala et al., 2012 ; Metcalfe et al., 2012 ; Gillen et al., 2016 ; Ramos et al. 2017 ; Vollaard & Metcalfe, 2017 ; Gillen & Gibala, 2018 ; Gibala & Little, 2020 ; Reljic et al., 2020 ; Thomas et al., 2020 ; Sabag et al., 2021 ; Zhang et al., 2021), les pertes de poids et de masse grasse seraient toutefois limitées avec ces types d'entraînement (Sultana et al., 2019).

*Tableau 3 : Les protocoles HIIT et ses alternatives
(d'après Callahan et al., 2021 ; Islam et al., 2017)*

	Modèles	Répétitions	Temps d'effort Intensité	Récupération
HIIT	Gibala	10	60s >90%FC _{max}	60s
	Norvégien	4	240s 85-95%FC _{max}	180
	Trapp	60	8s 80-90%FC _{max}	12s
Alternatives	LV-HIT	2	240s 85-95%FC _{max}	120s
	SIT Wingate	4 à 10	30s « all out »	240s
	SIT réduit	4 à 8	15s « all out »	120s
	RE-HIT	2	20 à 30s « all out »	240s
	Tabata	7 à 8	20s 120-170%VO ₂ max	10s

Si les conclusions quant à l'efficacité du HIIT sont unanimes, il est important de soulever certaines limites qui obligent à prendre les conclusions établies par les travaux de recherches (études interventionnelles, revues, méta-analyses) avec précaution. Ces limites concernent principalement :

- la diversité des protocoles de HIIT utilisés et la terminologie employée (HIIT vs. SIT) peuvent mener à des conclusions divergentes notamment en raison d'adaptations physiologiques et métaboliques différentes en fonction de l'intensité (MacInnis & Gibala, 2017) mais aussi de la modalité (vélo, course à pied, etc.) (Millet et al., 2009) ;
- l'hétérogénéité des volumes d'entraînement : durées des sessions, nombre de séances par semaine, durées des interventions (etc.) ;
- l'hétérogénéité des populations étudiées : âges, sexe, statut endocrinien, sportifs, sains actifs / inactifs / sédentaires, pathologiques (etc.) ;
- l'hétérogénéité au sein d'une même population, notamment pour les sujets pathologiques : âges, niveaux de la pathologie, traitements concomitants (etc.) ;
- les outils de pratique et de mesure utilisés ainsi que le délai entre les tests et la dernière session d'entraînement.

II.2.1.3 Renforcement musculaire ou entraînement en résistance

Parallèlement aux activités aérobies, les recommandations préconisent la pratique du renforcement musculaire aussi appelé entraînement en force ou « en résistance » (RT pour « Resistance Training »). Ce type d'entraînement consiste à réaliser une ou plusieurs fois un certain nombre de répétitions à une charge déterminée (Figueiredo et al., 2018) sur des exercices à charges libres (haltères, bandes élastiques etc.) ou à poids de corps, ou sur des exercices guidés sur des machines de musculation (Rhodes et al., 2017). Sa pratique est notamment recommandée pour développer la force et l'hypertrophie musculaires (Figueiredo et al., 2018). Le RT permet alors d'augmenter (ou de maintenir) la masse musculaire (Ahtiainen et al., 2016), facilitant ainsi les activités de la vie quotidienne et luttant contre le déconditionnement et la perte d'autonomie liés à l'âge ou à des pathologies. De plus, même en l'absence de perte de poids, le RT peut modifier la composition corporelle en diminuant la masse grasse totale et (intra-)abdominale. En effet, Hunter et al. (2000) notent en moyenne un gain de masse maigre de 2,0 kg et une perte de masse grasse de 3,1 kg sans perte de poids suite à un programme de 26 semaines de RT (2 séries de 10 répétitions sur chaque exercice) chez des sujets âgés, associés à une augmentation de la DE totale journalière résultant d'une élévation de la DE de repos et de la DE liée à l'activité physique. Ces résultats soutiennent le concept développé par Donnelly et al. en 2009 (Figure 12). Cependant, le volume d'entraînement (c'est-à-dire le nombre de séries, de répétitions et de séances hebdomadaires) est le principal paramètre expliquant la présence ou non de modifications corporelles, musculaires et métaboliques (Figueiredo et al., 2018). Il est intéressant de noter que l'étude de Marx et al. (2000) a montré une diminution significative de la masse grasse (en %) après un programme de 4 séances par semaines sur 6 mois avec un faible volume d'entraînement (une série de 8 à 12 répétitions de chaque exercice du circuit) contrairement à un volume élevé (plusieurs fois le circuit) chez des femmes pré-ménopausées. Parallèlement et même dans le cas d'un effet modeste sur la composition corporelle, le RT est associé à une amélioration de l'équilibre glycémique (Colberg et al., 2016), des fonctions cardio-vasculaires (Dos Santos Araujo et al., 2019 ; Oliveira-Dantas et al., 2019), du profil lipidique et de la réponse inflammatoire (Costa et al., 2019). En effet, dans sa méta-analyse Clark (2015), a montré qu'un entraînement de 2 à 3 séries de 6 à 10 répétitions avec une intensité supérieure à 75% d'une « répétition maximum » (appelée 1RM et correspondant à la charge maximale que l'on peut porter une seule

fois) engendre une diminution du poids, de la masse grasse (en kg) et une augmentation ou un maintien de la masse musculaire, mais induit aussi une amélioration des profils glucidique et lipidique en diminuant la résistance à l'insuline, le cholestérol total et les TG chez des sujets en situation de surpoids/obésité. De même, chez des patients (pré-)diabétiques, le RT permet d'améliorer le contrôle glycémique et la sensibilité à l'insuline (Gordon et al., 2009 ; Hrubeniuk et al., 2020). Bien qu'utilisant des protocoles variés, des études interventionnelles plus récentes, menées dans des populations pathologiques ou à risques telles que les femmes ménopausées, renforcent l'ensemble de ces conclusions (Neves et al., 2016 ; Shaw et al., 2016 ; Tomeleri et al., 2016 ; Gylling et al., 2020 ; Grzyb et al., 2020 ; Ward et al., 2020 ; Campa et al., 2020). Le RT est donc une stratégie intéressante et indispensable dans le traitement et la prévention des pathologies métaboliques (Figueiredo et al., 2018 ; Quadir et al., 2021) et dans la réduction des risques cardio-vasculaires, notamment pour les femmes ménopausées (Lee & Schroeder, 2016).

Les bénéfices sont fortement liés à la manipulation des variables telles que l'intensité (la charge), le nombre de séries et de répétitions (le volume), le repos entre les séries et les exercices, l'ordre et le type d'exercices, le mode de contraction des muscles (concentrique, excentrique, isométrique), la fréquence hebdomadaire (Figueiredo et al., 2018). Mais ils dépendent aussi de l'adhésion des patients. La participation à ce type d'entraînement reste faible, notamment chez les sujets pathologiques (Rhodes et al., 2017). Cependant, une fois engagés dans la pratique, le RT est une modalité appréciée dont le plaisir perçu serait dépendant de la charge (Hutchison et al., 2020).

De façon intéressante, les effets positifs du RT seraient majorés lorsqu'il est associé à une intervention nutritionnelle et/ou un entraînement aérobie (Clark, 2015 ; Keating et al., 2017).

II.2.1.4 Entraînement combiné

Dans les années 80-90, les premières études ont surtout exploré l'incompatibilité entre un entraînement aérobie classique de type MICT et du RT. Ce principe « d'interférence » négative, développé par Hickson (1980) s'appuie sur des études expérimentales montrant que chaque type d'entraînement stimule des voies moléculaires différentes à l'origine d'adaptations spécifiques. Ainsi selon le principe de la spécificité de l'entraînement, les exercices d'endurance sous-tendent des

processus cellulaires (*via* par exemple PGC-1 α , AMPK etc.) qui favorisent la biogénèse mitochondriale et donc des adaptations métaboliques conduisant à une augmentation des capacités aérobies. A l'inverse, l'entraînement en force/en résistance stimule la synthèse des protéines myofibrillaires (*via* par exemple Akt-mTOR) favorisant l'hypertrophie musculaire ainsi que l'augmentation de la force et de la puissance musculaires (Hawley et al., 2014). De nombreuses études ont alors étudié l'effet des entraînements combinés (CT pour « Concurrent Training ») sur les adaptations spécifiques de l'entraînement en résistance/en force et de celui en endurance, en s'intéressant à la combinaison de ces 2 modalités dans la même journée (même session ou matin/après-midi) ou dans la même semaine (alternance des jours) (Methenitis et al., 2018 ; Lee et al., 2020). Si certaines études relèvent une suppression ou une atténuation de la prise de masse, de force et de puissance musculaires après un CT comparativement à un RT seul (Bell et al., 2000 ; Fyfe et al., 2016), d'autres ont montré des effets similaires voire supérieurs (Wang et al., 2011 ; Tsikanou et al., 2016). Les mêmes divergences sont observées sur l'amélioration ou non des capacités aérobies suite à un CT. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats controversés. Tout d'abord, les adaptations à un CT lors d'une même séance peuvent être dépendantes de l'ordre des exercices (Methenitis et al., 2018 ; Lee et al., 2020). En effet, l'intensité à laquelle le(la) participant(e) réalise la seconde modalité peut être diminuée, pouvant compromettre en partie les adaptations spécifiques (Grgic et al., 2018). Ainsi, des études ont montré que le fait de débiter par le RT induit un gain de force des membres inférieurs et des adaptations neuromusculaires (Cadore et al., 2011). A l'inverse, débiter par un exercice d'endurance favorise l'amélioration des capacités aérobies (Chtara et al., 2005). Ensuite, les spécificités de l'entraînement en endurance peuvent également influencer les adaptations. En effet, il semble qu'un HIIT avant du RT, en particulier sur vélo, engendre moins d'interférences entre les adaptations attendues comparativement à un MICT (Methenitis et al., 2018). Cela s'expliquerait en partie par des adaptations mitochondriales supérieures avec le HIIT (vs. MICT) (MacInnis et al., 2017). De plus, réaliser un HIIT avant du RT n'impacte pas le gain de force musculaire (Gentil et al., 2017). Cette combinaison serait même bénéfique pour améliorer les capacités oxydatives du muscle (Wang et al., 2011), favorisant également l'utilisation des lipides intramusculaires. Il semble donc primordial de choisir l'ordre des exercices et les variables de chaque modalité en fonction des effets principaux désirés (Methenitis et al., 2018).

Les études menées chez les personnes atteintes de pathologies et/ou âgées combinent généralement le RT à des séances de type MICT. Indépendamment de l'âge et du sexe, ces programmes permettent d'améliorer la composition corporelle, le contrôle glycémique et le profil lipidique, tout en augmentant la force et la puissance musculaires (Davidson et al., 2009 ; Martin et al., 2018 ; Cronin et al., 2019 ; Nunes et al., 2019). Jusqu'à présent, les études examinant la combinaison du RT avec une activité aérobie de haute intensité (HIIT+RT) ciblaient généralement des sujets masculins et/ou des femmes pré-ménopausées (Fyfe et al., 2016 ; Gentil et al., 2017 ; Lee et al., 2020), et ne s'intéressaient pas ou peu à l'évolution de la composition corporelle (en termes de masse grasse) et du profil métabolique. Récemment, Robinson et al. (2017) ont montré l'intérêt d'un entraînement combinant HIIT+RT pour améliorer les capacités aérobies et entretenir la synthèse protéique chez des hommes âgés, ralentissant ainsi les déclinés liés à l'âge du nombre de mitochondries dans le muscle et de leurs capacités. Ces dernières années, quelques études ont proposé ce type d'entraînement à des patients souffrant de surpoids/obésité, de DT2 ou à des femmes ménopausées, en s'intéressant aux potentiels bénéfiques anthropométriques, métaboliques et cardiovasculaires. Chez des femmes ménopausées, Rashiti et al. (2019) ont montré une perte de poids et de masse grasse abdominale dont viscérale après 10 semaines (3×/semaine) de HIIT+RT et de MICT+RT. De façon intéressante, seule la combinaison HIIT+RT a permis d'impacter la masse grasse viscérale. De même, Russumando et al. (2020) ont noté une diminution du poids, de la masse grasse totale et du tour de taille en seulement 6 semaines (3×/semaine) chez des individus en surpoids ou obèses. Cependant, ces effets sur la composition corporelle ne sont pas systématiques (Yoon et al., 2020).

Indépendamment de ces effets, le CT permet d'améliorer l'équilibre glycémique en diminuant le taux d'HbA1c, l'insulinémie à jeun et le score HOMA-IR (Banitelabi et al., 2020 ; DaSilva et al., 2020), d'améliorer le profil lipidique en diminuant le LDL et les TG et en augmentant le HDL (Da Silva et al. 2020), de diminuer l'inflammation (Gonzales-Jurado et al., 2020) et d'augmenter les capacités cardio-respiratoires (Muller et al., 2020). Toutefois, de façon contradictoire, Magalhães et al. (2018, 2020) n'observent pas de modification du taux d'HbA1C, des TG et du HDL, ni même des cytokines inflammatoires (CRP et TNF- α) après un an d'entraînement (3×/semaine) chez des sujets diabétiques de type 2. L'entraînement combinant HIIT+RT reste encore peu proposé aux populations

pathologiques ou à risques. Le nombre limité d'études et l'importante diversité des protocoles utilisés expliquent en partie les bénéfices variés et variables obtenus.

Par leurs bénéfices sur la composition corporelle ainsi que leurs impacts sur l'équilibre glycémique, ces modalités d'entraînement sont des moyens de lutter contre de nombreuses pathologies. C'est pourquoi elles sont à recommander dans une démarche de sport-santé, notamment pour les personnes en situation de surpoids/obésité et/ou les personnes atteintes de (pré-)diabète. Si certains restent des hypothèses à approfondir, plusieurs mécanismes physiologiques peuvent ou pourraient expliquer les bienfaits de ces différentes modalités d'activité physique.

II.2.2. Mécanismes impliqués dans la perte de masse grasse et l'amélioration de l'équilibre glycémique induits par l'activité physique

Les mécanismes physiologiques favorisant la perte de masse grasse totale et (intra-)abdominale par l'activité physique restent à élucider (Abe et al., 2021). Cependant, plusieurs hypothèses sont avancées dont une oxydation des lipides majorée à l'effort et en récupération ou encore un impact sur la balance énergétique incluant la dépense énergétique totale et la prise alimentaire (Boutcher et al., 2011). Ces dernières années, le rôle du microbiote intestinal a également été mis en avant (Blandino et al., 2016 ; Ballini et al., 2020). De manière plus ou moins directe, ces mécanismes peuvent également contribuer à améliorer l'équilibre glycémique.

II.2.2.1. Oxydation des lipides

Avant d'être oxydés par le muscle et utilisés dans la fourniture d'énergie à l'exercice, les lipides doivent être mobilisés. La première étape est donc l'hydrolyse des TG, également appelée la lipolyse (Figure 10). La majorité de ces TG proviennent des gouttelettes lipidiques intracellulaires du tissu adipeux blanc (Braun et al., 2018) mais des réserves de lipides sont également présentes au niveau musculaire.

La triglycéride lipase adipeuse (ATGL) et l'hormone sensitive lipase (HSL), 2 enzymes clés de la lipolyse, vont permettre l'hydrolyse des TG en diacylglycérol et monoacylglycérol afin d'aboutir à 3 acides gras non estérifiés ou acides gras libres (AGL) et un glycérol (Kraemer & Shen, 2002). La lipolyse adipocytaire est sous le contrôle du système nerveux sympathique et du système endocrinien. Les catécholamines sont les agents lipolytiques principaux. Les voies pro-lipolytiques sont médiées par les récepteurs β -adrénergiques et les récepteurs des peptides

natriurétiques, hormones cardiaques délivrées en réponse à un étirement ventriculaire. Quant aux voies anti-lipolytiques, elles sont contrôlées par les récepteurs α -adrénergiques et l'insuline *via* son récepteur (Lafontan et al., 2008). De façon intéressante, l'activité de l'ATGL dans le tissu adipeux est augmentée à l'exercice, aussi bien en musculation qu'en endurance (Petridou et al., 2017). La réponse lipolytique du tissu adipeux dépend toutefois de l'intensité et de la durée de l'exercice. Celle-ci augmente lors d'exercices d'intensité faible à modérée, et diminue à haute intensité. Parallèlement, la lipolyse augmente avec la durée de l'exercice (Romijn et al., 1993). Ainsi la lipolyse est plus élevée lors d'un exercice long d'intensité modérée tel qu'un MICE comparativement à un exercice court effectué à une intensité élevée tel qu'un HIIE. Cependant, lors d'un HIIE, l'importante sécrétion de catécholamines va tout de même favoriser la lipolyse *via* la stimulation des récepteurs β -adrénergiques (Boutcher, 2011). Toujours en relation avec l'intensité de l'exercice, l'augmentation des peptides natriurétiques plasmatiques et la diminution de l'insuline contribuent également à augmenter la lipolyse adipocytaire pendant ce type d'exercice (Moro et al., 2006). A noter que l'exercice active principalement la lipolyse du tissu adipeux (intra-)abdominal (Horowitz, 2003). Cependant, elle serait réduite chez les personnes atteintes de surpoids/obésité et/ou (pré-)diabète (Large & Arner, 1998) en raison d'une moindre sensibilité des récepteurs pro-lipolytiques β -adrénergiques (Laurens et al., 2020).

Ces différentes réponses lipolytiques sont directement liées à l'oxydation et la contribution des lipides dans la fourniture d'énergie. Compte-tenu des délais inhérents à l'oxydation des lipides, les AG libérés lors d'un HIIE ne seront pas utilisés comme source d'énergie. Pour répondre rapidement à la demande énergétique, le glucose et le glycogène issus des réserves musculaires et hépatique sont les substrats privilégiés. A l'inverse, lorsque l'intensité diminue, les lipides deviennent le substrat énergétique majeur (Purdom et al., 2018). En effet, il a été montré que des exercices d'intensité faible à modérée (< 50% de VO_2 max) sur une durée suffisante (30 minutes minimum) majorent l'oxydation des AG, comme le prouve la diminution du quotient respiratoire (Pillard et al., 2007). De ce fait, les exercices de type MICE sont généralement conseillés pour les personnes en situation de surpoids ou d'obésité. L'utilisation de ces exercices s'appuie sur les concepts de « cross over » (développé par Brooks & Mercier (1994)), et de FAT_{max} . Le « cross over » (*i.e.* point de croisement) est défini comme l'intensité d'exercice à partir de laquelle l'un des substrats devient prépondérant dans la fourniture d'énergie. Quant au FAT_{max} , il s'agit

de l'intensité d'exercice pour laquelle l'oxydation des lipides, exprimée en $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$, est maximale (Perez-Martin et al., 2001). Cette intensité varie selon les sujets et dépend notamment du sexe, de la composition corporelle, du niveau d'entraînement et du statut nutritionnel. Elle se situe généralement entre 47 et 65% de VO_2max (Purdom et al., 2018), mais peut être bien plus faible (dès 30% de VO_2max) chez des sujets sédentaires ou obèses (Brun et al., 2011). Pour une même intensité relative d'exercice, les individus en surpoids ou obèses semblent avoir un taux d'oxydation des lipides (FAT_{ox}) plus faible comparativement à des sujets normo-pondérés (Perez-Martin et al., 2001), et ce malgré leur excès de masse grasse. Des résultats similaires ont été observés chez des sujets (pré-)diabétiques (Gaitan et al., 2019). Or FAT_{ox} a été identifié comme un prédicteur du gain de poids, de masse grasse et d'altérations du contrôle glycémique (Astorino & Schubert, 2018).

Après la lipolyse adipocytaire, FAT_{ox} dépend de plusieurs paramètres dont le passage des AGL à travers la membrane musculaire, l'activation des AGL en acyl-CoA, le transport de ce dernier dans la mitochondrie, le contenu mitochondrial, et pour finir la quantité et l'activité des enzymes oxydatives (β -oxydation) telles que la citrate synthase (CS) ou encore la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (β -HAD). Si FAT_{ox} est réduit lors d'un HIIE en raison de la limitation du transport des AGL à travers les membranes musculaires et mitochondriales (Purdom et al., 2018), elle pourrait être majorée en récupération comme abordé dans le § II.2.2.2.

De façon intéressante, quelle que soit la modalité, l'exercice pratiqué de manière régulière améliore la capacité à oxyder les lipides. En effet, différentes études ont montré que plusieurs semaines d'entraînement de type MICT ou HIIT augmentent FAT_{ox} et/ou le pourcentage d'énergie fournie par les lipides (De Glisezinsky et al., 2003 ; Pruchnic et al., 2004 ; Talanian et al., 2007 ; Astorino et al., 2013 et 2018 ; Tan et al., 2018 ; Gaitan et al., 2019). Cela s'explique par une adaptation des différents paramètres impliqués dans l'oxydation des lipides.

Pour commencer, l'entraînement en endurance améliore la réponse lipolytique du tissu adipeux en augmentant sa sensibilité aux catécholamines, aux peptides natriurétiques et à l'insuline, mais également en diminuant partiellement l'effet anti-lipolytique des récepteurs α -adrénergiques (Laurens et al., 2020). Des adaptations similaires ont été obtenues après un entraînement de type RT (Polak et al., 2005). L'entraînement améliore également la lipolyse adipocytaire en augmentant la phosphorylation de HSL (Bertholdt et al., 2018). Une étude récente

menée chez la souris a montré que ces effets ont été majorés après un HIIT comparativement à un MICT (Liu et al., 2020).

Ensuite, l'entraînement, et plus particulièrement le HIIT (Khalafi et al., 2020), augmente le contenu de FAB_{pm} et FAT/CD36, 2 protéines impliquées dans le passage des AGL à travers la membrane musculaire (Talanian et al., 2010). Après avoir traversés le sarcolemme, les AG sont transportés dans la mitochondrie, lieu de leur oxydation, grâce à la carnitine palmitoyl transférase (CPT). L'activité de cette enzyme est significativement augmentée après un HIIT (Talanian et al., 2010). Le HIIT favorise aussi la biogénèse mitochondriale (Little et al., 2011). Parallèlement, le HIIT améliore la fonction mitochondriale en augmentant l'activité des enzymes oxydatives telles que la β -HAD, la CS ou encore la cytochrome c oxydase (COX), et la capacité du système de phosphorylation oxydative (OXPHOS) (Astorino & Schubert, 2018). Des résultats similaires sont obtenus après un RT (Groennebaek & Vissing, 2017). Placé après un entraînement en endurance, le RT améliorerait même les effets de celui-ci sur la biogénèse mitochondriale (Wang et al., 2011). De plus, PGC-1 α , un régulateur clé du métabolisme énergétique impliqué dans la biogénèse mitochondriale, dans le remodelage de la typologie musculaire en faveur d'un phénotype plus oxydatif, et par conséquent dans l'oxydation glucido-lipidique (Liang and Ward, 2006), semble augmenté après un HIIT chez le rat (Shirvani & Arabzadeh, 2018).

L'oxydation des lipides est aussi directement liée à la sensibilité à l'insuline. En effet, les AGL interférant avec la voie de signalisation de l'insuline, une meilleure oxydation des lipides peut participer à l'amélioration de l'équilibre glycémique en réduisant l'insulino-résistance et en augmentant la tolérance au glucose (Gaitan et al., 2019). Effectivement, l'entraînement augmente l'expression de GLUT4 favorisant donc la captation du glucose (Ivy, 2004). Cela a notamment été montré après un HIIT (Chavanelle et al., 2017) et un RT (Holten et al., 2004). De plus, indépendamment de l'insuline, la contraction musculaire nécessaire à la réalisation d'un exercice, quelle que soit la modalité, va également favoriser l'absorption du glucose par le muscle en augmentant la quantité et le « turn-over » des GLUT4 (Park et al., 2020).

Ainsi, l'augmentation de la lipolyse adipocytaire, de la biogénèse et des capacités mitochondriales ainsi que de la sensibilité à l'insuline sont les facteurs clés responsables de l'amélioration de l'oxydation des lipides et du métabolisme glucidique, et par conséquent, potentiellement, de la perte de masse grasse induite

par un HIIT. Cependant, les mécanismes expliquant les effets supérieurs du HIIT sur la perte de masse grasse (intra-)abdominale restent à élucider. Le tissu adipeux (intra-)abdominal possédant davantage de récepteurs β -adrénergiques (Rébuffé-Scrive et al., 2009), l'importante production et circulation de catécholamines lors d'un HIIT peuvent induire une plus grande libération d'AGL par ce tissu qui seront alors oxydés après l'exercice, en récupération.

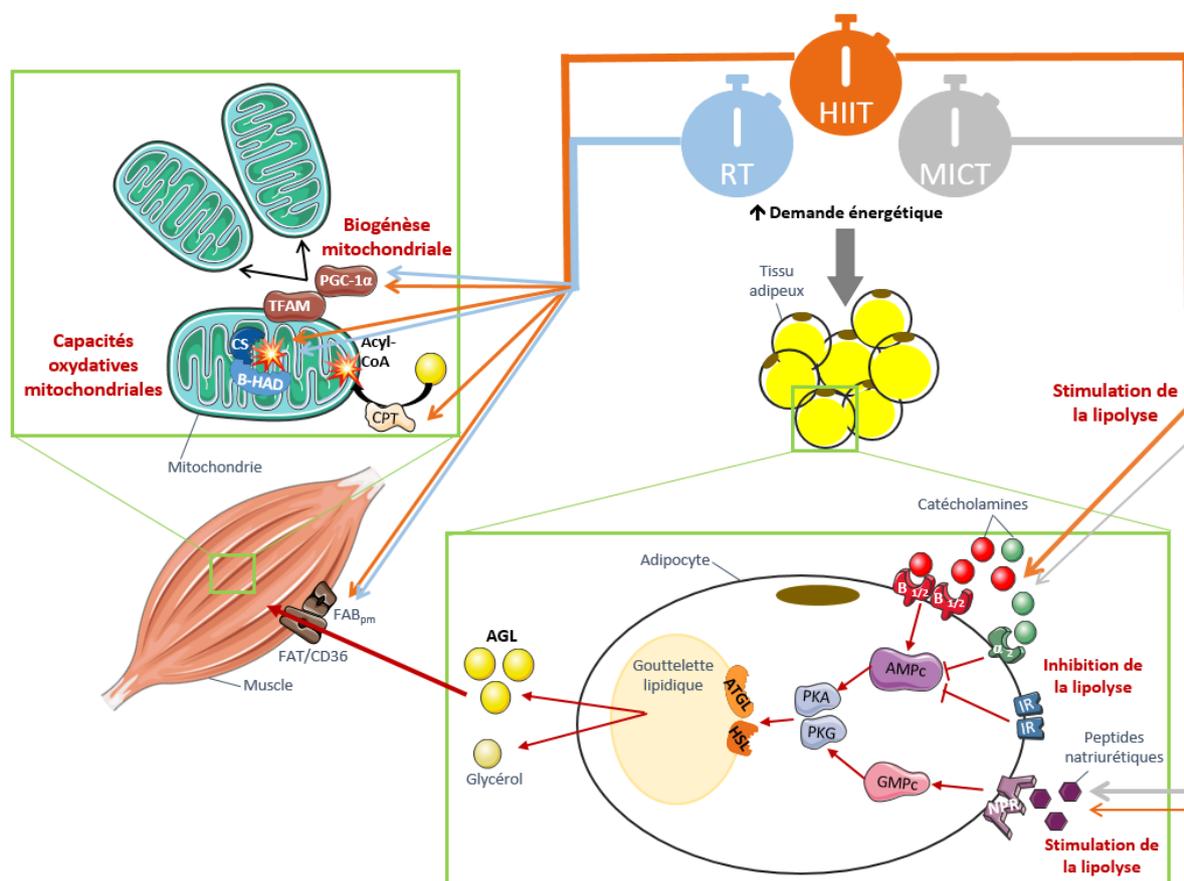


Figure 10 : Effets des différentes modalités d'entraînement sur l'oxydation des lipides

HIIT : High intensity interval training ; MICT : Moderate intensity continuous training ; RT : Resistance training ; $\beta_{1/2}$: Récepteurs adrénalgiques β 1 et 2 ; α_2 : Récepteurs adrénalgiques α 1 ; IR : Récepteur à l'insuline ; NPR : Récepteurs aux peptides natriurétiques ; AMPc : Adénosine monophosphate cyclique ; GMPc : Guanosine monophosphate cyclique ; PKA : Protéine Kinase A ; PKG : Protéine Kinase G ; ATGL : Triglycéride lipase adipeuse ; HSL : Hormone sensitive lipase ; AGL : Acide gras libre ; B-HAD : 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase ; CS : Citrate synthase ; TFAM : Facteur de transcription mitochondrial A ; PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

II.2.2.2. Consommation d'oxygène post-exercice et dépense énergétique

Lors d'un exercice physique, la consommation d'oxygène (VO_2) augmente afin de répondre à la demande énergétique ① mais pas assez rapidement pour la satisfaire dès le départ. L'organisme est alors en déficit d'oxygène (O_2) ②. A la fin de l'exercice, la VO_2 reste supérieure à la VO_2 de repos jusqu'à compensation de ce déficit. Cette phase a été définie comme « l'excès de consommation d'oxygène post-exercice » (EPOC pour « Excess Post-Exercise Oxygen Consumption ») (Gaesser & Brooks, 1984) ③. L'EPOC est généralement bi-phasique. La première phase se caractérise par une diminution exponentielle rapide ④ principalement attribuée à la resynthèse de l'adénosine triphosphate et de la phosphocréatine. La seconde phase est plus linéaire ⑤ et serait sous-tendue par plusieurs mécanismes physiologiques tels que la ré-estérification et l'oxydation des acides gras (libérés par le tissu adipeux lors de l'exercice), la resynthèse du glycogène, le métabolisme du lactate, la stimulation β -adrénergique et la réparation des dommages musculaires (Børsheim & Bahr, 2003 ; Arney et al., 2019 ; Panissa et al., 2020) (Figure 11).

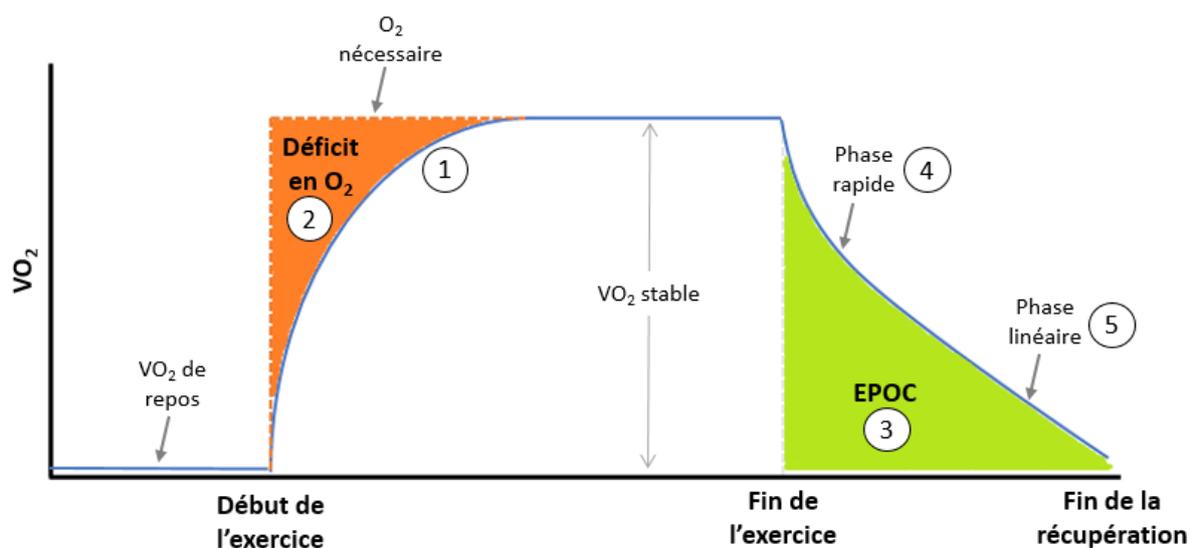


Figure 11 : Représentation des étapes de la consommation d'oxygène à l'effort avec les composantes rapides et lentes de l'excès de consommation d'oxygène post-exercice (d'après Arney et al., 2019)

O_2 : oxygène ; VO_2 : consommation d'oxygène ; EPOC : Excès de consommation d'oxygène post-exercice.

La dépense énergétique (DE) post exercice est alors directement liée à l'EPOC. Cette dernière est caractérisée par sa durée et son ampleur (ou magnitude). Il existe une relation linéaire entre l'EPOC et la durée de l'exercice. La relation entre l'EPOC et l'intensité de l'exercice est quant à elle exponentielle (Børsheim & Bahr, 2003) et semble davantage déterminante (Moniz et al., 2019). Ainsi, un EPOC supérieur

après un exercice intermittent de haute intensité (HIIE) est une hypothèse potentielle pour expliquer la perte de masse grasse totale et (intra-) abdominale après un HIIT (Boutcher et al., 2011). En effet, plusieurs études ont montré, *via* un EPOC majoré, une DE post-exercice plus importante favorisant la lipolyse adipocytaire (comme le prouve la diminution du quotient respiratoire) après un HIIE comparativement à un MICE dans diverses populations (Greer et al., 2015 ; Wingfield et al., 2015 ; Karstoft et al., 2016 ; Schaun et al., 2017 ; Skelly et al., 2014). Cependant, malgré une élévation de l'EPOC après une session HIIE, Skelly et al. (2014) trouvent une DE sur 24h similaire entre ces 2 modalités en raison d'une VO_2 plus faible au cours d'un HIIE. D'autres études n'observent aucune différence sur l'EPOC et la DE post-exercice entre ces modalités (Warren et al., 2009 ; Tucker et al., 2016) n'expliquant pas la perte de masse grasse majorée suite à un HIIT par un EPOC supérieur. Ces résultats contradictoires s'expliquent en partie par la diversité des populations étudiées, les protocoles très différents au niveau des intensités, des durées et les ergomètres utilisés pour les exercices, mais aussi sur la méthodologie des mesures (durée, soustraction ou non de la VO_2 de repos, matériel etc.) (Børsheim & Bahr, 2003 ; Moniz et al., 2019). Une récente méta-analyse a alors comparé la durée et la magnitude de l'EPOC entre des HIIE et MICE en tenant compte de la durée des mesures (\leq ou $>$ 3 heures). Les résultats montrent un EPOC supérieur suite à un HIIE (vs. MICE) dans les 2 cas. Les auteurs insistent cependant sur le fait que des valeurs d'EPOC plus élevées ne signifient pas nécessairement une DE totale supérieure (Panissa et al., 2020).

La plupart des publications sur l'EPOC sont centrées sur les réponses à l'entraînement en endurance. Cependant une augmentation de la VO_2 , de la DE post-exercice mais également de la DE de repos suite à un exercice de renforcement musculaire (RT) pourrait également contribuer à l'amélioration de la composition corporelle et donc indirectement peut-être, de l'équilibre glycémique. La diversité des paramètres utilisés tels que la charge, la durée des périodes de récupération entre les séries ou encore le mode de contraction rend difficile l'analyse (Arney et al., 2019). Des études utilisant des protocoles similaires et traditionnels (2 à 4 séries de 4 à 8 exercices du haut et du bas du corps avec 8 à 12 répétitions à 60-70% du 1RM) rapportent des résultats assez cohérents avec un EPOC d'environ une heure correspondant à 35 kcal. Cet impact minime sur l'EPOC ne contribuerait donc pas de manière significative à la perte de masse grasse (Binzen et al., 2001 ; Hunter et al., 2003). Plus récemment, Greer et al. (2015) ont montré une augmentation de la VO_2 ,

12 et 21 heures après un exercice de RT par rapport aux valeurs de repos et comparativement aux valeurs obtenues après un MICE, ainsi qu'une DE supérieure dans les 30 minutes suivant l'exercice. De façon intéressante, ils ont également montré un quotient respiratoire diminué 21 heures post-exercice, synonyme d'une oxydation des lipides majorée. L'étude d'Hunter et al. (2000) va dans ce sens, montrant une diminution du quotient respiratoire, une augmentation de FAT_{ox} et une augmentation de la DE totale, chez des personnes âgées. En contribuant au développement (ou au maintien) de la masse musculaire, responsable d'environ 20% du métabolisme de repos (Heymsfield et al., 2021), les exercices de RT vont augmenter la DE repos, post-exercice et totale journalière en favorisant l'oxydation des substrats dont les AG. C'est le concept développé par Donnelly et al. (2009) et représenté dans la figure 12.

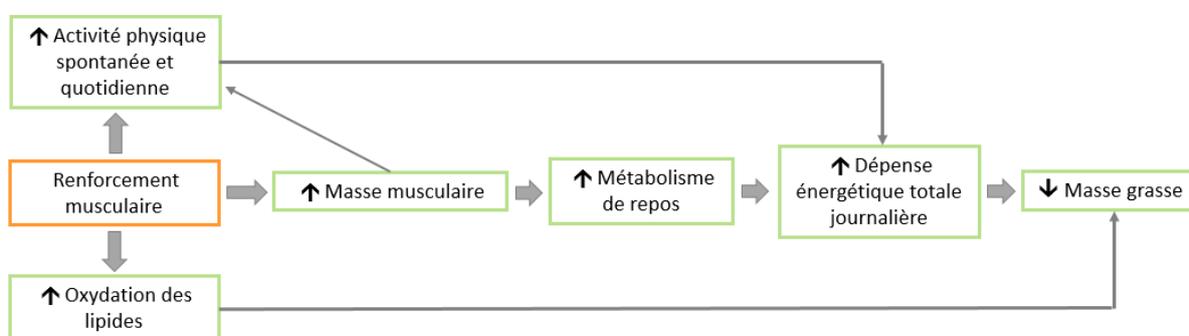


Figure 12 : Modèle conceptuel de l'impact du renforcement musculaire sur la consommation d'oxygène, la dépense énergétique et la composition corporelle (d'après Donnelly et al., 2009)

Si les tendances actuelles en matière de prises en charge se basent sur l'augmentation de l'EPOC pour créer des programmes d'exercices qui maximisent la DE et l'oxydation des lipides post-exercice, cet avantage « brûle graisse » en récupération des modalités HIIT reste un mécanisme très débattu. Les exercices de RT pourraient quant à eux contribuer à la perte de masse grasse *via* une augmentation DE de repos et donc la DE totale journalière.

La DE totale journalière englobe plusieurs postes de dépenses : la DE de repos, la DE liée à la thermogénèse et la DE liée à l'activité physique. Dans cette dernière il faut distinguer la DE induite par l'exercice physique et celle des activités spontanées (non exercice). En réponse au déficit énergétique induit par l'exercice physique, des réponses compensatoires peuvent limiter les effets bénéfiques des programmes d'activité physique. Il est important de distinguer les réponses métaboliques et comportementales. Les premières incluent une diminution du

métabolisme de repos et du coût énergétique pour une même activité (exercice ou non). Parallèlement, des comportements compensatoires se mettent en place (King et al., 2007). En effet, plusieurs études ont montré que certaines personnes réduisent leurs activités physiques spontanées et/ou augmentent le temps de sédentarité (Goran & Poehlman, 1992 ; Meijer et al., 1999 ; King et al., 2008 ; Wasenius et al., 2014a ; Wasenius et al., 2014b). Cependant d'autres études ne retrouvent pas ces effets compensatoires (De Moura et al., 2015 ; Hunter et al., 2000 ; Bruseghini et al., 2020).

Outre son impact sur les différentes DE, l'exercice physique, suivant ses modalités, peut également modifier les apports énergétiques spontanés à court et long termes, et ainsi moduler la composition corporelle (King et al., 1994 ; Stubbs et al., 2004).

II.2.2.3. Appétit et apports alimentaires

La prise alimentaire est un mécanisme complexe sous-tendu par nos sensations de faim, de rassasiement et de satiété, c'est-à-dire notre appétit. La prise alimentaire est alors contrôlée par des signaux physiologiques / métaboliques *via* notamment certaines hormones et gastro-peptides, mais également par des facteurs neuronaux, psychologiques et comportementaux (Hopkins et al., 2000). Chez les personnes en situation de surpoids/obésité les signaux de faim (orexigènes) et de satiété (anorexigènes) mais aussi psychologiques sont altérés, entraînant une dysrégulation des apports énergétiques (Hernandez-Morante et al., 2020). L'exercice physique pourrait influencer ces derniers en diminuant les signaux orexigènes (*i.e.* la ghréline) et en augmentant les signaux anorexigènes (*i.e.* la leptine, GLP-1 etc.) (Sim et al., 2014 ; Douglass et al., 2016), mais aussi en modifiant les signaux neurocognitifs, psychologiques et comportementaux (Evero et al., 2012 ; McNeil et al., 2015). Par ailleurs, il semblerait que l'intensité de l'exercice soit un facteur prépondérant (Blundell et al., 2015). Ainsi une diminution de la sensation de faim et de la prise alimentaire après un exercice intense pourrait contribuer à la plus grande perte de masse grasse observée suite aux programmes d'entraînement utilisant des modalités HIIT.

Chez des sujets en situation de surpoids/obésité, les effets de l'intensité d'un exercice aigu sur l'appétit et la prise alimentaire sont assez divergents. En 2014, Sim et al. ont comparé un MICE et 2 modalités de HIIE d'intensités différentes : « High Interval » (HI, 60s à 100% de VO_{2pic} / 240s à 50% de VO_{2pic}) et « Vigourous High

Interval » (VHI, 15s à 170% de VO_{2pic} / 60s à 32% de VO_{2pic}) chez des hommes en surpoids. Chaque modalité durait 30 minutes. Ces auteurs ont montré une diminution de la ghréline et du glucose sanguin dans les groupes HI et VHI (vs. MICE et CON). Cependant, le score d'appétit et les apports énergétiques étaient inférieurs uniquement après le VHI, et ce durant 24 heures. Ces résultats sont en accord avec ceux d'études plus récentes (Islam et al., 2017 ; Larsen et al., 2019), suggérant la nécessité d'une intensité suffisamment élevée pour influencer l'appétit et la prise alimentaire. Dernièrement, Matos et al. (2018) ont noté une augmentation de GLP-1 et une diminution de la sensation de faim une heure post-HIIE ($10 \times [1\text{min } 90\% \text{ de } FC_{\text{max}} / 1\text{min de récupération active}]$) (vs. CONT) sans diminution de la prise alimentaire. A l'inverse, certaines études ont montré des apports énergétiques diminués après un MICE comparativement à un SIE (« Sprint Interval Exercise ») (Deighton et al., 2016), ou similaires entre MICE et HIIE (Charlot & Chapelot, 2018). L'absence de consensus s'explique en partie par la variabilité interindividuelle et d'importantes différences de méthodologie telles que le type de HIIE utilisé, la durée des observations (une ou plusieurs heures post-exercice) ou le timing entre l'exercice et le repas. De plus, l'utilisation de repas surveillés ad libitum ou de relevés alimentaires n'implique pas le même degré de subjectivité et la même cohérence vis-à-vis de la réalité. A noter que les études menées par des chercheurs du laboratoire AME2P chez des adolescents en situation d'obésité supportent l'effet « anorexigène » d'un HIIE (Miguet et al., 2018). De façon intéressante, ils ont montré une diminution de la prise alimentaire sur les repas suivant un HIIE même en l'absence de différence sur le score d'appétit (Thivel et al., 2012), ainsi qu'un impact positif sur les facteurs psychologiques et comportementaux avec par exemple une diminution de l'attrance pour les aliments gras et sucrés (Miguet et al., 2018). Il est important de souligner que les effets obtenus suite à un exercice aigu ne reflètent pas toujours les adaptations chroniques. Malgré des résultats parfois divergents sur certains paramètres, il semblerait qu'un programme d'activité physique améliore le contrôle de l'appétit (King et al., 2008 ; Martins et al., 2010, 2013 et 2017 ; Guelfi et al., 2013 ; Afrasyabi et al., 2019).

II.2.2.4. Autre mécanisme : modulation du microbiote intestinal

Ces dernières années, de nombreuses études ont montré une association entre la composition du microbiote intestinal et la pratique d'activité physique (Campbell & Wisniewsky, 2017 ; Mailing et al., 2019 ; Mitchell et al., 2019 ; Ortiz-Alvarez et

al., 2020 ; Aya et al., 2021). De plus aujourd'hui des liens sont établis entre la structure du microbiote intestinal et la composition corporelle mais aussi l'insulino-résistance (Blandino et al., 2016 ; Ballini et al., 2020). Nous avons vu précédemment que l'activité physique et notamment le HIIT permettait de réduire la masse grasse totale et (intra-)abdominale, et de rétablir l'équilibre glycémique chez des patients obèses et/ou (pré-)diabétiques. Ainsi, les modifications du microbiote intestinal induites par l'activité physique pourraient en partie expliquer ces résultats.

Tout d'abord, chez l'Homme, des études ont comparé le microbiote intestinal d'individus actifs ou de sportifs avec celui de sédentaires. Celles-ci ont révélé une augmentation de la diversité et la richesse microbiennes chez les sujets pratiquant une activité physique (Clarke et al., 2014 ; Barton et al., 2018 ; Aya et al., 2021). Si l'augmentation de la richesse bactérienne n'est pas toujours retrouvée (Bressa et al., 2017 ; Jang et al. 2019), les études s'accordent sur une augmentation de la proportion de bactéries bénéfiques, notamment celles productrices de butyrate, telles que *Roseburia hominis*, *Akkermancia muciniphila* ou *Faecalibacterium prausnitzii* (Clarke et al., 2014 ; Bressa et al., 2017 ; Aya et al., 2021). Ces données rejoignent les résultats de Barton et al. (2018), montrant une augmentation de la concentration fécale d'AGCC chez des rugbymen internationaux. Ces auteurs ont également montré des améliorations fonctionnelles *via* l'augmentation des voies liées au métabolisme des glucides et des acides aminés. Ces différences de composition peuvent être en partie expliquées par le pic de VO₂ étant donné son implication dans environ 20% de la variation de la richesse taxonomique et son association avec une diversité microbienne et une production de butyrate fécale accrues (Estaki et al., 2016 ; Durk et al., 2018).

Des études ont également analysé l'effet d'un programme d'entraînement sur le microbiote intestinal. Celles menées chez l'adulte sont répertoriées dans le tableau 4. Malgré des méthodes d'analyses sensiblement identiques, les résultats divergent en partie par la diversité des protocoles d'entraînement (modalité, intensité, durée), des populations étudiées (pathologiques / saines, jeunes / âgées, etc.) mais aussi par le type de comparaison. Les variations interindividuelles du microbiote sont importantes (Lynch & Pedersen, 2016). Or, certaines études comparent un sujet à lui-même en utilisant une période contrôle en amont ou une période de wash-out après alors que d'autres comparent 2 groupes distincts. Mais ces 2 comparaisons peuvent aboutir à des observations différentes. De plus, le nombre d'études étant limité il est difficile d'établir une conclusion.

Sur le modèle animal, les études sont plus nombreuses. Le tableau 5 rapporte les études menées chez le rat. Contrairement à l'Homme, les méthodes d'analyses (extraction d'ADN, séquençage) et le tissu analysé (colon, fèces) sont plus variables. Parmi les modalités d'exercice, les exercices volontaires (roue) sont souvent proposés. Les souches de rats et les régimes alimentaires utilisés pour mimer des conditions pathologiques diffèrent également. L'ensemble de ces paramètres peuvent en partie expliquer les différences de résultats obtenus. Cependant, en regardant également les résultats obtenus chez la souris (Choi et al., 2013 ; Kang et al., 2014 ; Evans et al., 2014 ; Allen et al., 2015 ; Lambert et al., 2015 ; Campbell et al., 2016 ; Denou et al., 2016 ; Allen et al., 2017 ; Lamoureux et al., 2017 ; Brandt et al., 2018 ; Lai et al., 2018 ; Huang et al., 2019 ; McCabe et al., 2019 ; Ribeiro et al., 2019 ; Rios et al., 2019 ; Yu et al., 2019 ; Liu et al., 2020 ; Wang et al., 2020 ; Yang et al., 2020), les études s'accordent sur la capacité de l'activité physique à contrecarrer la dysbiose induite par un régime riche en graisses, notamment en augmentant la richesse et la diversité bactériennes en faveur des bactéries bénéfiques impliquées dans la production d'AGCC.

Si l'exercice physique influence la structure du microbiote intestinal, la relation est encore une fois bidirectionnelle. En effet, de récentes études ont mis en évidence un axe microbiote-muscle, considérant le microbiote comme un régulateur de la fonction musculaire probablement en modifiant la disponibilité des substrats. Les mécanismes précis restent toutefois à élucider (Hawley, 2019 ; Houghton et al., 2019 ; Nay et al., 2019).

Pour conclure, malgré des différences méthodologiques (recueils, analyses etc.) pouvant conduire à des résultats divergents (Song et al., 2018), l'activité physique semble augmenter la β -diversité et la proportion de bactéries bénéfiques notamment celles productrices d'AGCC, et par conséquent la concentration d'AGCC (Matsumoto et al., 2008 ; Allen et al., 2018). Cependant, ces modifications diffèrent en fonction du degré d'obésité (Allen et al., 2018) mais aussi de l'intensité et de la modalité d'exercice (Mailing et al., 2019, Bycura et al., 2021). De plus, si les modifications induites par l'activité physique sont susceptibles d'avoir des effets bénéfiques sur la santé (Mailing et al., 2019), elles sont transitoires (Allen et al., 2018). Cela nécessite donc d'avoir une pratique régulière.

Tableau 4 : Effets de l'activité physique sur le microbiote intestinal chez l'Homme

Etudes	Population	Protocole	Méthodes d'analyses du microbiote fécal (séquençage)	Composition corporelle	Paramètres glycémiques	Microbiote intestinal	Corrélations
Allen et al., 2018	Adultes obèses vs. normo-pondérés (20-45 ans)	MICT : Vélo/course (tapis) 60' 60-75% FC _{réserve} 3×/semaine 6 semaines + wash-out 6 semaines	Illumina MiSeq Région V4 - 16S ARNr	↓ MG (%) ↑MM (kg)	X	Exercice : ↑[AGCC] et bactéries productrices d'AGCC Wash-out: ↓	Résultats avec le degré d'obésité (IMC)
Cronin et al., 2018	Adultes sédentaires (28-38 ans)	MICT+RT : 18 à 32' 5 à 7/10 RPE Bjorg (choix ergomètre)+ 7 exercices (3×8-12rèps×70%1RM) 3×/semaine 8 semaines * : autres groupes supplémentés en protéines	Illumina MiSeq ?	↓ MG (% ,kg) ↓MG (tronc) ↑MM (% ,kg)	X	Pas de modification de l'α-diversité et de la composition. ↑B-diversité (groupe avec Exercice + Protéines)	X
Munukka et al., 2018	♀ sédentaires en surpoids (36.8 ± 3.9 ans)	MICT : Vélo 40 à 60' à <SV1 avec 3×10' entre SV1 et SV2 3×/semaine 6 semaines + 6 semaines avant (période contrôle)	Illumina MiSeq Région V4 - 16S ARNr	↓MG androïde NS : Poids, MG totale, gynoïde et viscérale	X	↑B-diversité ↓ Proteobacteria ↑ Verrucomicrobiaceae + Bifidobacteriaceae ↑Dorea, Anaerofilum, Akk. muciniphila ↓Porphyromonadaceae, Odoribacter, Desulfovibrionaceae, Enterobacteriaceae.	Composition corporelle / Microbiote

Pasini et al., 2018	♂ âgés DT2 (70 ± 2 ans)	MICT + RT 35' à ?? intensité 3× 2-15 rèps (charges libres) Total : 1h30 3×/semaine 6 mois	BBL Crystal™ Identification System	↓ poids, MG, et TT	↓ glycémie ↓ HOMA-IR	↓ Candida albican	X
Taniguchi et al., 2018	♂ âgés (+60ans)	MICT : Vélo 45' 55 à 75%VO ₂ max Cross-over 3×/semaine 5 semaines	Illumina MiSeq Région V3-V4 16S ARNr	Pas de changement	↓ HbA1c	Pas de changement α et β-diversité, taxonomie (phylum, ordre, classe) ↑ Oscillospira ↓ Clostridium difficile	Oscillospira et Clostridium / VO ₂ pic, %MG, MG viscérale, HDL, HbA1c
Cronin et al., 2019	Adultes avec maladies inflammatoires de l'intestin (18 à 40 ans)	MICT+RT : 18 à 32' 5 à 7/10 RPE Bjorg (choix ergomètre) + 7 exercices (3×8-12rèps×70%1RM) vs. CONT 3×/semaine 8 semaines	Illumina NextSeq	↓ MG (% , kg) ↑MM	X	Pas de changement α et β-diversité, taxonomie	X
Morita et al., 2019	♀ sédentaires et âgées (saines) (+65ans)	Abdominaux (? détails) vs. Marche nordique 60' à >3METs ?×/semaine 12 semaines	? Région ? - 16S ARNr	↓ %MG (tendance)	Pas de changement Glycémie HOMA Insulinémie	↑ Bacteroides ↓ Clostridium cluster XIV (marche) ↑ Clostridium cluster IX (abdominaux)	X
Motiani et al., 2019	Adultes préDT2 et DT2 en surpoids ou obèses (49 ± 4 ans)	MICT : Vélo 60' à 60%VO ₂ pic SIT : Vélo 6×30s R=4min (protocole Wingate) 3×/semaine 6 semaines	Illumina MiSeq Région V3-V4 16S ARNr	↓ MG (%) ↓ MG viscérale	↓ insulino- résistance	Pas de changement α et β-diversité ↑ Bacteroidetes ↓ Clostridium, Blautia, ratio F/B ↑ Lachnospira (SIT), Veillonella (MICT)	Blautia / sensibilité à l'insuline

Kern et al., 2020	Adultes inactifs en surpoids ou obèses (20 - 45 ans)	BIKE : déplacements actifs à vélo vs. MOD : activité loisir à 50% VO ₂ pic vs. VIG : activité loisir à 70% VO ₂ pic vs. CONT : garde ces habitudes de vie 6 mois	Illumina MiSeq Région V4 - 16S ARNr	↓MG (kg)	X	↑ β-diversité (VIG++) Taxonomie pas regardée en détails	X
Liu et al., 2020	♂ en surpoids ou obèses DT2 (35 - 50 ans) Répondeurs (R) vs. Non-répondeurs (NR)	HI aerobic + resistance interval training 3 × 10' = Run : 4 × [2' à 85-95% VO ₂ max / r=30s à 50% VO ₂ max] Bike : 5 × [60s à 90-95% VO ₂ max / r=75s à 30% VO ₂ max] RT : 3 séries d'exercices / r=30s vs. CONT 3x/semaine 12 semaines	16S ARNr « Whole-genome shotgun » (WGS) sequencing	↓ MG (%) et poids (R)	↓ HOMA-IR, Insulinémie (R)	Impact β-diversité ↑ Bacteroides xyl., Bacteroides (genus), Streptococcus, Lachnospiraceae bact. ↓ Alistipes put. & shahii Prevotella copri (R)	Taxonomie / Paramètres cliniques
Rettedal et al., 2020	♂ en surpoids vs. normo-pondérés (20 - 45 ans)	HIIT : Vélo 12 × [60s à 100% VO ₂ pic r=75s] 3x/semaine 3 semaines	Illumina MiSeq Région V3-V4 16S ARNr	↓ MG	↓ HOMA-IR, Insulinémie	Pas de changement α et β-diversité et de l'abondance bactérienne	Coproccocus, Blautia, Dorea, Lachnospiraceae / sensibilité à l'insuline

Zhong et al., 2020	♀ âgées inactives saines (60 - 75 ans)	AE : 20' steps (4 × 4' r = 20s) + RT 2-3 × 8-10 à 12-15 r(eps) CONT (no exercice) 4×/semaine 8 semaines	HiSeq 2500 Région V4 16S ARNr	X	X	Pas de changement α-diversité ↑ Fusobacteria (phyla), Betaproteobacteria (classe), Bifidobacteriales (ordre), Bifidobacterium (genus) (CONT vs. AE+RT) ↑ Bacteroidetes (phylum) (CONT et AE+RT) ↓ Phascolarcobacterium (AE+RT pré vs. post) + tendance Prevotella et Ruminococcus , ↑ Mitsuokella et Parabacteroides (CONT pré vs.post)	X
Bycura et al., 2021	Etudiants ♂ ♀ (18 - 33 ans)	CRE : Vélo 2×/sem + autres activités aérobies (steps, course, boxe etc.) 1×/semaine 60' à 60-90%FC _{max} + RTE = 3-6 × 6-12 × 70-85%1RM 3×/semaine 8 semaines	Illumina MiSeq Région V4 16S ARNr	↑ MM (RTE)	X	Modification de l'Unifrac Unweighted (pré vs. wk1 - CRE) Retour à la normal Pas de changement pour le groupe RTE	

♂ : Hommes ; ♀ : Femmes ; DT2 : Diabétique de type 2 ; FC : Fréquence cardiaque ; SV : Seuil ventilatoire ; MET : Equivalent métabolique ; CONT : Contrôle ; MICT : Moderate intensity continuous training ; HIIT : High intensity interval training ; SIT : Sprint interval training ; RT : Resistance training ; AE : Aerobic exercise ; CRE : Cardio-respiratory exercise ; RTE : Resistance training exercise ; RM : Répétition maximal ; MG : Masse grasse ; MM : Masse maigre ; TT : Tour de taille

Tableau 5 : Effets de l'activité physique sur le microbiote intestinal chez le rat

Etudes	Modèle animal	Protocole	Méthodes d'analyses du microbiote	Composition corporelle	Paramètres glycémiques	Microbiote intestinal	Corrélations
Matsumoto et al., 2008	Rat Wistar 5wk Standard diet Ad-libitum	Roue 5 semaines	Séquençage : ARNr 16S PCR/TGGE/CEQ8000 Echantillon : Contenu cécal	↓poids (Ex)	X	↑ SM7/11 et T287 (Firmicutes)	X
Queipo Ortuño et al., 2013	Rat SD 5wk Standard diet Ad-libitum vs. restriction	Roue 6 jours	Séquençage : PhiloChip Arrays Echantillon : Feces	↓poids (Ex)	X	↑Lactobacillales, Bacillales ↓Clostridiales, Bacteroidales, Erysipelotrichales	X
Petritz et al., 2014	Rats obèses (Zucker) non-obèses (Wistar) hyper-tendus (Wistar) Standard diet Ad-libitum	Tapis 12.5 à 20m.min ⁻¹ 30' / jour 5j / semaine 4 semaines	Séquençage : 454 GSFLX Titanium Sequencer Echantillon : Feces	X	X	↑ Lactobacillus, Pseudomonas (obèses), ↑ Allobaculum (hypertensifs) ↓ Streptococcus (non-obèses), ↓ Sutterella, Aggregatibacter (hypertensif)	Clostridiaceae, Bacteroidaceae et Oscillospira, Ruminococcus / lacatate sanguin
Mika et al., 2015	Rats Fischer F344 Jeunes 24j vs. Adultes 70j Standard diet Ad-libitum	Roue 6 semaines	Séquençage : V4 -ARNr 16S Illumina Echantillon : Contenu cécal et fèces	↓poids (Adultes Ex) ↑ poids (Jeunes) ↓MG	X	β-diversité différente et ↑ α-diversité (Adultes vs. Jeunes) ↑ Turicibacter spp. & Rikenellaceae g (Adultes Ex)	X

Welly et al., 2016	Rats obèses jeunes HFD Ad-libitum	Roue 14 semaines	<i>Séquençage</i> : V4 -ARNr 16S Illumina <i>Echantillon</i> : Contenu cécum	↓poids (Ex) ↓MG epi, sc (Ex)	↑ SI (Ex)	β-diversité différente (Ex vs. Sed) ↑ Streptococcaceae ↓ Rikenellaceae (Ex) ↓ Bacteroidetes (Ex, tendance)	Gènes non définis des familles Peptostreptococcaceae et Rikenellaceae / MG totale
Batacan et al., 2017	Rats Wistar 12 semaines Standard diet vs. HFD Ad-libitum	Tapis LIT : 4 × 30' R=2h 8m.min ⁻¹ HIIT : 4 × 2'30 R=3' passive 50m.min ⁻¹ 5j / semaine 12 semaines	<i>Séquençage</i> : V3-V4 -ARNr 16S Illumina MiSeq <i>Echantillon</i> : Fèces + Colon	NS	X	<u>Standard diet</u> ↑ Bifidobacteriaceae, Erysipelotrichaceae, Lactobacillus j., Parasutterella excrem. (LIT) ↑ Clostridium sacchar. (HIIT) ↑ Clostridium geop. (LIT et HIIT) ↑ β-diversité (LIT et HIIT)	X
Lee et al., 2017	Rats Wistar 7 semaines HF/HS vs. HCS Ad-libitum	Roue 4 semaines	<i>Séquençage</i> : V4 -ARNr 16S Illumina <i>Echantillon</i> : Fèces	NS	X	↑ Akk muciniphila, Blautia sp, Bacteroides sp ↓ Oscillospira, S24-7	X
Carbajo-Pescador et al., 2019	Rats Wistar 21 jours Standard diet vs. HFD Ad-libitum	Tapis 8 × 2' R=1' à 25cm.s ⁻¹ pente 10 à 25° + 30'continues ?j / semaine 5 semaines	<i>Séquençage</i> : V4 -ARNr 16S Illumina <i>Echantillon</i> : Fèces	↓poids (Ex) ↓MG epi (Ex)	↑ SI ↓ Insulinémie à jeun (Ex)	<u>HFD</u> ↓ Firmicutes ↑ Bacteroidetes, Proteobacteria Deltaproteobacteria, Betaproteobacteria Parabacteroides, Clostridium, Alkaliphilus Flavobacterium (Ex)	Taxonomie bactérienne / métabolites

Rios et al., 2019	Rats Wistar 12 semaines HFD +/- Fibres Ad-libitum	Tapis 25m.min ⁻¹ 30' / jour 5j / semaine 12 semaines	Séquençage : ARNr 16S PCR Echantillon : Contenu cécal	↓%MG (HFD+Ex+F)	↑ SI (HFD+Ex+F)	↑ Enterobacteriaceae (HFD) limitée (HFD+Ex+F) ↓ Clostridium leptum, Clostridium (cluster I), Methanobrevibacter, A.Muciniphila ↑ Bifidobacterium, Roseburia (HFD+Ex+F)	Taxonomie bactérienne / lésions de l'articulation du genou
Leight et al., 2020	Rats SD 7 semaines Eau sucré vs. HFD Ad-libitum	Tapis 10-12m.min ⁻¹ 0% pente 45' 5j / semaine 4 semaines	Séquençage : V4 -ARNr 16S Illumina Echantillon : Fèces	↓ poids et %MG (HFD+Ex)	NS : ↓ Insulinémie à jeun (HFD+Ex)	NS (OTUs) (HFD+Ex)	Microbiome / variables d'intérêt (IL6, expression génique dans le tissu adipeux blanc)
De Oliveira Neves et al., 2020	Rats Wistar 28 jours Standard diet vs. HSD Ad-libitum	Nage 60' / jour 5j / semaine 15 semaines	Séquençage : V4 -ARNr 16S Illumina Echantillon : Fèces	↑ poids et %MG (HSD) limitées (HSD+Ex)	NS	Standard diet ↑ Bacteroidetes, ↓ Synergistetes, Fibrobacteres, Actinobacteria (Ex) HSD ↓ Fibrobacteria, Enterobacterales ↑ Gammaproteobacteria Aeromonadales (Ex)	X
Plissonneau et al., 2021	Rats Wistar 16 semaines LFD vs. HFD +/- ω3 Ad-libitum	Tapis HIIT : 6 × [4' à 18m.min ⁻¹ R=3' à 10m.min ⁻¹] 4j / semaine 12 semaines	Séquençage : V4 -ARNr 16S Illumina MiSeq Echantillon : Colon	↑ poids et %MG (HFD) limitées (HIIT)	↓ Glycémie à jeun (HIIT)	↓ Clostridiales ↑ Anaeroplasmata, Cyanobacteria YS2, Prevotella, Oscillospira + impact β-diversité (HIIT)	Bactéries ci-contre / composition corporelle, MPO et LPS

HFD : High fat diet ; HF/HS : High fat -High sucrose diet ; HCS : High corn-starch diet ; LFD : Low fat diet ; CONT : Contrôle ; MICT : Moderate intensity continuous training ; HIIT : High intensity interval training ; MG : Masse grasse ; Ex : Exercice; epi : epididymale ; sc : sous-cutanée; SI : Sensibilité à l'insuline ; NS : Non significatif ; MPO : Myeloperoxidase ; LPS : Lipopolysaccharides

PROBLEMATIQUE - OBJECTIFS - HYPOTHESES

La revue de littérature exposée précédemment met en avant plusieurs points. S'il est en effet possible de souffrir de DT2 sans être en situation de surpoids ou d'obésité, l'obésité ainsi que le pré-diabète en sont les 2 principaux facteurs de risque. De par leurs rôles dans le métabolisme énergétique, le muscle et le tissu adipeux (intra-)abdominal sont particulièrement associés au développement de l'insulino-résistance et de l'obésité. Aujourd'hui reconnue comme indispensable, la prise en charge de ces pathologies passe par des modifications du style de vie. L'impact positif de l'activité physique sur la composition corporelle et l'équilibre glycémique est largement documenté. Plusieurs modalités d'entraînement physique peuvent être utilisées. Parmi elles, le HIIT s'avère être une stratégie particulièrement efficace et rapide pour diminuer la masse grasse totale et (intra-)abdominale. Cependant, les mécanismes sous-jacents restent encore à élucider. Outre les activités aérobies, il est également recommandé de pratiquer du renforcement musculaire afin d'augmenter (ou maintenir) la masse et la force musculaires. Cependant, peu d'études combinent ces 2 modalités au sein d'une même séance chez des patients souffrant de surpoids/obésité ou DT2. Les programmes d'activité physique restent toutefois plus efficaces lorsqu'ils sont associés à une intervention nutritionnelle. C'est pourquoi de nouvelles approches sont nécessaires pour améliorer/potentialiser la prise en charge des patients souffrant d'obésité et/ou de pathologies métaboliques. De par ses effets déjà montrés, la prise de TOTUM-63 se présente comme une stratégie intéressante.

Ainsi les objectifs principaux de ce travail de thèse étaient :

- d'étudier les effets de différentes modalités d'entraînement, dont plus particulièrement le HIIT, sur la perte de masse grasse totale et (intra-)abdominale ainsi que le profil métabolique chez des sujets en situation de surpoids ou d'obésité. L'impact potentiel du HIIT étant peu voire non documenté chez la femme, et encore moins chez les femmes ménopausées, il s'agissait d'étudier ces effets dans cette population spécifique à fort risque de développer des maladies cardio-vasculaires ;
- d'investiguer certains mécanismes pouvant expliquer les effets du HIIT (vs. MICT) sur la perte de masse grasse totale et (intra-)abdominale tels que

l'oxydation lipidique lors d'un effort modéré post-entraînement et en récupération après différentes modalités (HIIE vs. MICE), et la balance énergétique sur 24 heures post-exercice. Parallèlement, le plaisir à pratiquer étant un déterminant essentiel pour s'engager et maintenir une activité physique régulière, il s'agissait d'évaluer l'effort et le plaisir perçus des participantes en réponse à ces différentes modalités ;

- d'étudier les effets du HIIT et/ou d'une supplémentation à base d'extraits végétaux sur la composition corporelle et le métabolisme glucidique dans un modèle murin afin d'approfondir les mécanismes adaptatifs sous-jacents, et en particulier de tester l'influence potentielle d'une modulation du microbiote intestinal dans ces adaptations ;
- d'établir si les effets d'un programme d'activité physique combiné (HIIT+RT) chez des femmes ménopausées en surpoids ou obèses sont susceptibles d'être corrélés à des modifications du microbiote intestinal.

Ce travail de thèse se constitue donc de 4 études et d'une méta-analyse.

La première étude (**ETUDE 1 : MATISSE**), menée sur mes 2 années de Master, visait à **comparer les effets de différentes modalités d'entraînement (MICT, HIIT et HIIT+RT) sur la composition corporelle et le profil métabolique chez des femmes ménopausées en situation de surpoids ou d'obésité**, une population à haut risque cardio-vasculaire. Par ailleurs, nous avons également étudié l'effet de ces modalités d'entraînement sur **l'oxydation des substrats au repos et lors d'un exercice prolongé d'intensité modérée** représentatif des activités quotidiennes dans cette population. Nos hypothèses étaient que les modalités HIIT engendreraient une perte de tissus adipeux (intra-)abdominal plus importante s'expliquant par une oxydation des lipides majorée au repos et à l'exercice sous-maximal, tout en améliorant l'équilibre glycémique et le profil lipidique des sujets de façon similaire au MICT. Nous pensions également que le groupe HIIT+RT pourrait présenter des effets supérieurs sur la composition corporelle *via* une augmentation de la masse musculaire.

Afin de confronter les résultats de cette première étude avec la littérature, nous avons réalisé une méta-analyse (**META-ANALYSE**). Celle-ci visait à établir l'efficacité des modalités HIIT pour diminuer le poids, la masse grasse totale et la masse grasse (intra-)abdominale chez la femme, avant et après la ménopause. Dans le but de formuler des recommandations pratiques, nous avons porté une attention

particulière au type de HIIT (vélo ou course à pied), à la durée des programmes (< ou ≥8 semaines) et aux méthodes utilisées pour mesurer la composition corporelle.

La seconde étude (**ETUDE 2 : ESCAPE**) questionnait les potentiels mécanismes pouvant expliquer les effets majorés du HIIT sur la perte de masse grasse (intra-)abdominale. Elle visait donc à **étudier, dans la même population, l'oxydation des lipides 2 heures post-exercice et la balance énergétique sur 24 heures après 2 exercices intermittents de haute intensité (HIE1 et 2) et un exercice continu d'intensité modérée (MICE)**. Par ailleurs, le plaisir étant un facteur clé de l'adhésion aux programmes d'activité physique et de leur succès, nous avons également étudié **l'effet de ces 3 exercices sur la perception de l'effort et du plaisir**. Nos hypothèses étaient que i) les HIEs occasionneraient une consommation d'oxygène et une utilisation des lipides post-exercice majorées comparativement au MICE ; ii) les 3 sessions d'exercices conduiraient à un bilan énergétique (prise alimentaire et dépense énergétique journalière) similaire 24 heures post-exercice malgré des sensations de faim plus faibles après les sessions HIEs ; iii) les HIEs seraient perçus comme plus plaisants/agréables malgré une intensité et une perception de l'effort supérieures.

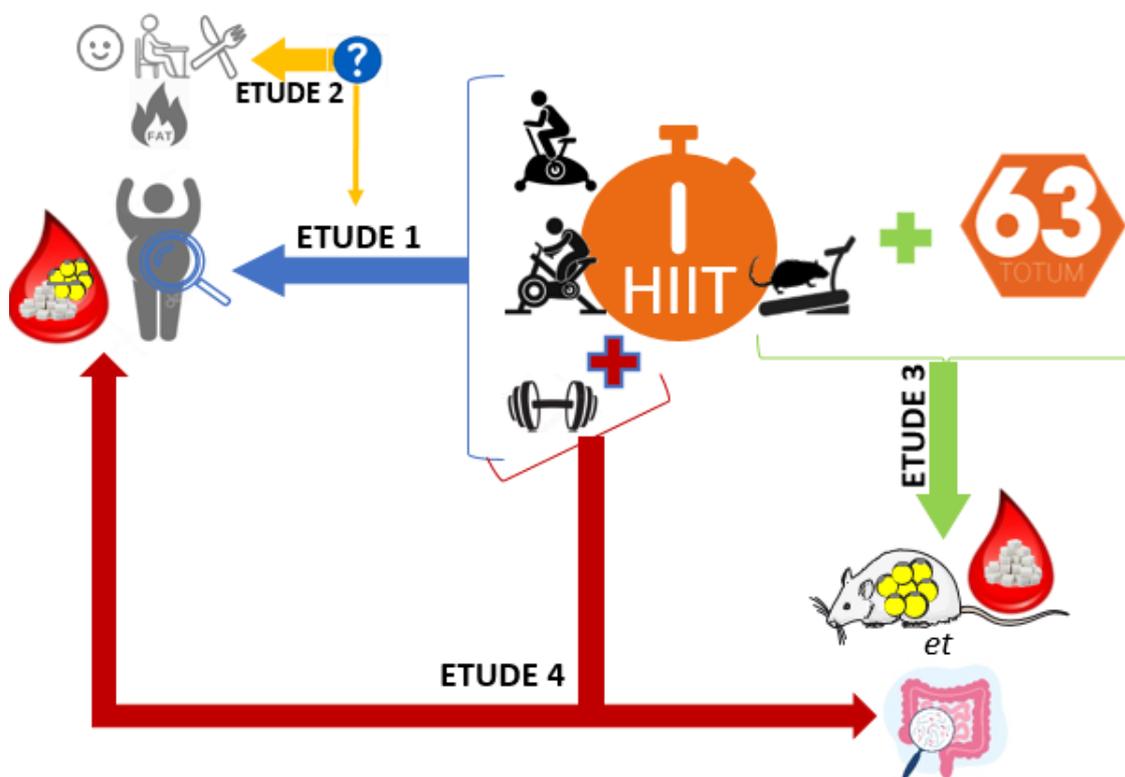
La troisième étude (**ETUDE 3 : AP-T63**), réalisée dans le cadre de la collaboration avec la société Valbiotis®, visait à **juger de l'effet d'un entraînement de type HIIT ou d'un apport en TOTUM-63 (T63) et de leur potentielle synergie sur l'équilibre glycémique, la composition corporelle et le microbiote intestinal chez des rats Wistar rendus obèses par un régime riche en graisses**. Nos hypothèses étaient que i) les 2 interventions (HIIT et T63) amélioreraient l'équilibre glycémique et réduiraient la masse grasse totale et (intra-)abdominale, ii) leur combinaison (HIIT+T63) pourrait induire des effets positifs plus importants, iii) chaque intervention modulerait spécifiquement la composition du microbiote intestinal associé à la muqueuse, avec des adaptations favorables qui pourraient être amplifiées dans le groupe HIIT+T63.

La quatrième et dernière étude (**ETUDE 4 : PACWOMan**) visait, avant de transposer le design de l'ETUDE 3 chez l'Homme, à **observer les effets d'un entraînement de type HIIT+RT sur la composition corporelle, le profil métabolique et le microbiote fécal chez des sujets en situation de surpoids ou d'obésité**. Dans la poursuite de nos travaux (ETUDES 1 et 2), la population testée était des femmes ménopausées en surpoids ou obèses. Nos hypothèses étaient i) une

amélioration du profil métabolique et de la composition corporelle (perte de masse grasse totale et (intra-)abdominale, prise (ou maintien) de masse musculaire) dans le groupe HIIT+RT, ii) des modifications du microbiote fécal dans le groupe HIIT+RT, potentiellement corrélées aux variations des paramètres évoqués ci-dessus.

Les objectifs généraux et de chaque étude sont représentés dans le schéma 5. Certains aspects méthodologiques de chaque étude, en plus d'être présentés dans la publication correspondante, sont repris dans des annexes méthodologiques en fin de manuscrit pour apporter des informations complémentaires sur certains protocoles et méthodes spécifiques. Un exemple de bilan donné aux patientes pour l'ETUDE 4 sera également présenté en annexe.

SCHEMA 5 : Schéma récapitulatif des objectifs de la thèse



	Entraînement continu d'intensité modérée (MICT)		Métabolisme glucido-lipidique (équilibre glycémique – profil lipidique)
	Entraînement intermittent de haute intensité (HIIT)		Composition corporelle / tissu adipeux pour le modèle murin
	Renforcement musculaire (RT)		Microbiote intestinal
	HIIT pour le modèle murin		Composition corporelle
	TOTUM-63 (T63)		Oxydation des substrats énergétiques
			Dépenses et apports énergétiques
			Plaisir et perception de l'effort

ETUDE 1 : MATISSE

« Menopausal Adipose TISSue and Exercise »

Impact de différentes modalités d'entraînement sur la composition corporelle, le profil métabolique et l'utilisation des substrats chez des femmes ménopausées en situation de surpoids ou d'obésité

Moderate-Intensity Continuous Training or High-Intensity Interval Training with or without Resistance Training for Altering Body Composition in Postmenopausal Women

MARINE DUPUIT¹, MÉLANIE RANCE², CLAIRE MOREL², PATRICE BOUILLON³, BRUNO PEREIRA⁴, ALBAN BONNET¹, FLORIE MAILLARD¹, MARTINE DUCLOS^{5,6,7,8}, and NATHALIE BOISSEAU^{1,6}

¹Laboratory of the Metabolic Adaptations to Exercise under Physiological and Pathological Conditions (AME2P), Université Clermont Auvergne, EA 3533, Clermont-Ferrand, FRANCE; ²Center of Resources, Expertise and Performance in Sports (CREPS), Bellerive-sur-Allier, FRANCE; ³Department of Cardiology, Vichy Hospital, Vichy, FRANCE; ⁴Clermont-Ferrand University Hospital, Biostatistics Unit (DRCI), Clermont-Ferrand, FRANCE; ⁵Department of Sport Medicine and Functional Explorations, Clermont-Ferrand University Hospital, G. Montpied Hospital, Clermont-Ferrand, FRANCE; ⁶CRNH-Auvergne-Rhône-Alpes (CNRH-AURA), Clermont-Ferrand, FRANCE; ⁷UFR Médecine, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, FRANCE; and ⁸INRA, Human Nutrition Unit UMR1019, Clermont-Ferrand, FRANCE

ABSTRACT

DUPUIT, M., M. RANCE, C. MOREL, P. BOUILLON, B. PEREIRA, A. BONNET, F. MAILLARD, M. DUCLOS, and N. BOISSEAU. Moderate-Intensity Continuous Training or High-Intensity Interval Training with or without Resistance Training for Altering Body Composition in Postmenopausal Women. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 52, No. 3, pp. 736–745, 2020. **Purpose:** This study aimed to compare body composition changes induced by moderate-intensity continuous training (MICT), high-intensity interval training (HIIT), or HIIT + resistance training (RT) programs (3 d·wk⁻¹, 12 wk) in overweight/obese postmenopausal women, and to determine whether fat mass reduction is related to greater fat oxidation (FatOx). **Methods:** Participants ($n = 27$) were randomized in three groups: MICT (40 min at 55%–60% of peak power output), HIIT (60 × 8 s at 80%–90% of peak HR, 12 s active recovery), and HIIT + RT (HIIT + 8 whole-body exercises: 1 set of 8–12 repetitions). Dual-energy x-ray absorptiometry was used to measure whole-body and abdominal/visceral fat mass (FM) and fat-free mass. FatOx was determined at rest, during a moderate-intensity exercise (40 min at 50% of peak power output), and for 20 min postexercise, before and after training. **Results:** Overall, energy intake and physical activity levels did not vary from the beginning to the end of the intervention. Body weight and total FM decreased in all groups over time, but significant abdominal/visceral FM losses were observed only in HIIT and HIIT + RT groups. When expressed in percentage, total FM, fat-free mass, and muscle mass were significantly modified only by HIIT + RT training. FatOx did not change at rest but increased similarly in the three groups during and after exercise. Therefore, the HIIT-induced greater FM loss was not related to higher FatOx during or after exercise. **Conclusions:** MICT or HIIT ± RT could be proposed to nondieting postmenopausal women who are overweight/obese to decrease weight and whole-body FM. The HIIT programs were more effective than MICT in reducing abdominal/visceral FM. RT addition did not potentiate this effect but increased the percentage of muscle mass. **Key Words:** MENOPAUSE, (INTRA)-ABDOMINAL FAT MASS, HIGH-INTENSITY INTERVAL TRAINING, RESISTANCE TRAINING, FAT OXIDATION RATE

In women, the incidence of obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases (CVD) significantly increases after menopause and is related to an increase of fat mass

(FM) (1–3), loss of fat-free mass (FFM) (especially muscle mass) (3), and body fat distribution alterations (1,4). The increase of subcutaneous and particularly intra-abdominal FM (i.e., visceral FM) after menopause partly explains the higher CVD risk in postmenopausal women (5).

Menopause is associated with a decrease of the resting metabolic rate (RMR) (6) and fat oxidation (FatOx) during physical activity (7,8) and a lower total energy expenditure (EE) (8,9). Although literature data show that the diet and physical activity combination promotes longer-term weight and/or FM loss, exercise alone also might have positive effects, particularly on subcutaneous and intra-abdominal FM (10), if the training program is well supervised and if the EE leads to a negative energy balance (11).

The American College of Sports Medicine has recommended moderate-intensity continuous training (MICT) in obese patients for losing weight and/or FM (11). This strategy is efficient in

Address for correspondence: Nathalie Boisseau, Ph.D., Laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P), 3 rue de la Chebarde, 63171, Aubière Cedex, France; E-mail: nathalie.boisseau@uca.fr.

Submitted for publication June 2019.

Accepted for publication September 2019.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.acsm-mssse.org).

0195-9131/20/5203-0736/0

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®

Copyright © 2019 by the American College of Sports Medicine

DOI: 10.1249/MSS.0000000000002162

pre- and postmenopausal women who are overweight or obese (12,13). Currently, high-intensity interval training (HIIT), which includes repeated bouts of high-intensity effort followed by varied recovery times (14), is considered a time-efficient and safe strategy to reduce total FM and particularly subcutaneous and intra-abdominal FM in people who are overweight or obese (15). Our group demonstrated that in postmenopausal nondieting women with type 2 diabetes, HIIT is more effective for reducing central obesity than MICT and can be proposed as an alternative exercise program in this population (16). Resistance training (RT) does not enhance weight loss but may increase FFM and decrease FM, and it is associated with health risk reduction (11). Although several previous publications have focused on RT or MICT + RT effects on body composition (17,18), only few randomized trials compared the effect of a combined HIIT + RT program in overweight/obese adults (19,20), and no study has been performed on postmenopausal women. The effects of HIIT ± RT programs on FM losses may be partly due to the increase of RMR, total EE, and FatOx (21). No study has thoroughly evaluated the effect of HIIT or HIIT + RT on these parameters in postmenopausal women, but limited posttraining muscle mass gain in the female population could alter these adaptations (22).

Therefore, the aim of this study was to compare the effects of 12-wk MICT, HIIT, and HIIT + RT programs on body composition and FatOx in postmenopausal women who were overweight or obese (see Figure, Supplemental Digital Content, 12-wk MICT, HIIT, and HIIT + RT programs on body composition and FatOx in postmenopausal women with overweight/obesity, <http://links.lww.com/MSS/B764>). We hypothesized that compared with the traditional MICT, HIIT programs could be more efficient in reducing whole-body and abdominal/visceral FM and to favor FatOx, and that HIIT + RT, by also improving FFM and RMR, could offer the best benefits.

METHODS

The study was approved by the relevant ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud Est VI, CPPAU1303)

and was registered on ClinicalTrials.gov via the Protocol Registration System (ClinicalTrials.gov: NCT 03357016). After receiving detailed information on the study objectives and protocol, all participants signed a written informed consent.

Participants

Thirty-five women (mean age, 62.4 ± 6.7 yr) were recruited according to the following inclusion criteria: postmenopausal women, body mass index (BMI) >25 and ≤40 kg·m⁻², and stable eating habits and physical activity for at least 3 months. Noninclusion criteria were as follows: medical contraindications to intense physical activity, painful joints, and taking hormone replacement therapy. Finally, 30 overweight or obese postmenopausal women were selected for the three 12-wk interventional programs (Fig. 1). None of the participants had history of chronic arterial or respiratory disease, CVD, or endocrine disorders. All participants reported low levels of physical activity, based on the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) results (23). Upon recruitment, participants were randomly assigned to an exercise modality (HIIT [*n* = 10], MICT [*n* = 10], HIIT + RT [*n* = 10]). A familiarization period of at least 10 d allowed participants to get accustomed to the exercise equipment before training.

Experimental design

Anthropometric and body composition measurements. Body weight was measured to the nearest 0.1 kg on a Seca 709 scale (Balance Seca 709, France) in fasting conditions, with the subjects wearing only underwear. Height was measured to the nearest 0.5 cm with a wall-mounted stadiometer. BMI was calculated as body weight (kg) divided by the square of height (m²). Waist circumference (cm) was measured midway between the last rib and the upper iliac crest, and hip circumference was measured at the level of the femoral trochanters. Both measures were taken in standing position with a measuring tape. Sagittal abdominal diameter (supine abdominal height) was measured with a Holtain–Kahn abdominal caliper (Holtain Limited, Crymych, Pembs, UK) to the nearest millimeters in

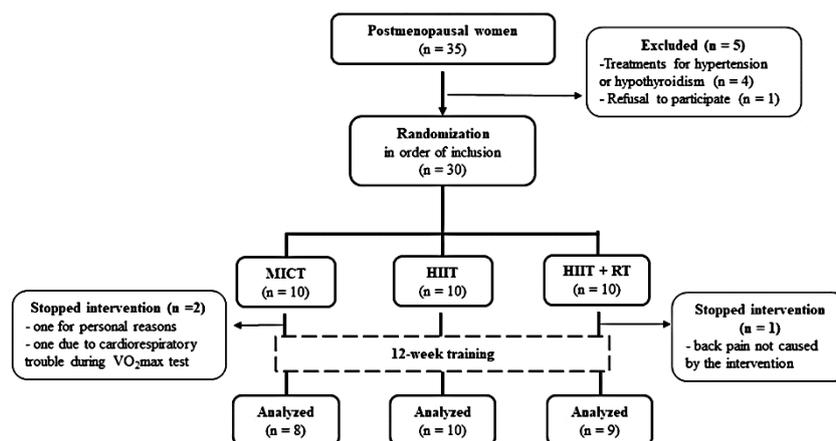


FIGURE 1—Flowchart of participants' recruitment.

the sagittal plane at the level of the iliac crests (L4–L5) during normal expiration, with the subject lying supine on a firm bench with knees bent. Abdominal skinfold thickness was measured at four different sites (at 15 and 7 cm to the right and left of the navel) with a Harpenden Skinfold Caliper (Mediflex Corp., Long Island, NY), and the mean subcutaneous abdominal skinfold thickness was then calculated (16). The same experienced investigator took all anthropometric measurements at baseline and after 12 wk of training.

Adipose and FFM tissue localization. Total body and regional FM as well as FFM (expressed as kg and percent of body mass) were measured with a dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) scanner (QDR-4500A; Hologic, Inc., Marlborough, MA). Two regions of interest were manually isolated and analyzed by an experienced technician: the area from L1 to L2 to the pubic rami to determine the total abdominal FM (kg) and the area from the iliac crest to the feet to calculate the lower-body FM (kg). The same operator performed all analyses. Total visceral FM (kg) was estimated from the total abdominal FM on DXA, mean subcutaneous abdominal skinfold thickness, and abdominal height, as previously described (16).

Preliminary visit—maximal exercise testing. $\dot{V}O_{2max}$ was measured during a graded exhaustive exercise test on a cycle ergometer (Ergoline, Bitz, Germany). After a 3-min warm-up at 30 W, power output was increased by 10 W·min⁻¹ until the participant's exhaustion (the test lasted between 10 and 15 min after warm-up). Participants were strongly encouraged by the experimenters throughout the test to perform a maximal effort. Respiratory gases ($\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$) were measured breath by breath through a mask connected to O₂ and CO₂ analyzers (Oxycon pro-Delta; Jaeger, Hoechberg, Germany). $\dot{V}O_{2max}$ was determined as the highest oxygen uptake during a 15-s period. Ventilatory parameters were averaged every 30 s. Heart activity was monitored by ECG throughout the test, and HR was recorded continuously. The achievements of $\dot{V}O_{2max}$ criteria were as follows: 1) oxygen uptake reaching a plateau with increasing work rate, 2) RER values higher than 1.1, and 3) peak HR (PHR) within 10% of the age-predicted maximal values (24). The peak power output (PPO, expressed in watts or watts per kilogram) was considered the highest power measured at $\dot{V}O_{2max}$.

Training Programs

We made the choice to have similar EE between MICT and HIIT sessions and to have the same session duration between MICT and HIIT + RT because lack of time is a barrier to exercise for people who are overweight or obese. Thus, before the beginning of the training programs, the EE induced by an HIIT session (20 min duration) was measured in four subjects using a Metamax 3B apparatus (Matsport, France), and the time needed to spend the same energy was calculated during the MICT session. The mean EE spent for each HIIT or MICT session was 180 ± 22 kcal, and the time required for an MICT session was established to 40 min. Therefore, each HIIT + RT session lasted 40 min (20 min of HIIT and 20 min of RT).

Participants performed three exercise sessions per week for 12 wk (total = 36 sessions). Sessions were generally in the morning on Monday, Wednesday, and Friday, to allow a sufficient recovery period, and were supervised by an experienced physical activity instructor. Each session included also 5-min warm-up and 2-min cooldown periods, in addition to the formal training.

MICT. The MICT session consisted of 40 min at 55%–60% of the participant's PPO performed continuously on a C-Max Club Fitness bike. During the first 6 wk, the intensity was set at 55% of the PPO and was increased to 60% for the last 6 wk to take into account the participants' aerobic fitness improvement. Each participant's resistance, pedal cadence (50–70 rpm), and power (W) were controlled to reach the expected intensity.

HIIT. The HIIT training program was based on the protocol by Maillard et al. (16), an attractive and feasible cycling program for postmenopausal women who are overweight or obese. The HIIT protocol consisted of repeated cycles of sprinting/speeding for 8 s followed by slow pedaling (20–30 rpm) for 12 s on a WattBike pro Concept2 (with a freewheel and a double air and magnetic braking system). Resistance was very low to facilitate acceleration and limit bicycle–wheel inertia. Resistance was controlled to reach ~80% of each participant's PHR during the 20-min session. All participants could complete the full 20-min exercise program at this intensity after two or three sessions. HR was continuously monitored (A300, Polar, Finland) to control the intensity. Overall, the mean intensity during an HIIT session corresponded to 85% ± 4% of PHR.

HIIT + RT. HIIT was always performed before RT to normalize the concurrent training effects (25). The HIIT session was the same as for the HIIT alone group. The upper- and lower-body muscular strength was measured using the one-repetition maximum (1RM) method with bench press and leg press exercises on Universal™ weight machines, as previously described (26). Briefly, a warm-up of 5–10 repetitions at 40%–60% of the perceived maximum was performed, followed by 3–5 repetitions at 60%–80% of the perceived maximum. Three to four subsequent attempts were then made to determine the 1RM for each exercise. Rest periods (3–5 min) were introduced between lifts to ensure optimal recovery.

The RT program included two different training circuits with 10 exercises/each and was based on the program by Marx et al. (27). Circuit 1 included leg press, bench press, knee extension, cable row, dumbbell calfraise, elbow flexion, abdominal muscle, triceps exercises with upper pulley, plank, and bum exercises. Circuit 2 included knees extension, pullover, leg press, side raise with dumbbells, dumbbell calf raise, triceps exercises with upper pulley, hip thrust, chin rowing, and plank to upright row. Participants performed a single-set circuit, with a load of 8–12 repetitions at around 80% of 1RM, with 1- to 1.5-min rest period between exercises. The workouts were individually supervised by the same certified personal trainer. When participants achieved more than 12RM,

the load was adjusted to remain in the planned intensity zone. Participant alternated between circuits every 3 wk to minimize boredom and to create some variation in the exercise choice.

RMR and substrate oxidation. Subjects arrived at the laboratory at 7:30 AM after overnight fast (12 h). Participants were asked to eat a similar dinner for the pre- and posttraining session the evening before and to avoid any kind of strenuous exercise the day before. The experiment was conducted in a ventilated room at a temperature of 19°C–20°C. RMR and substrate oxidation were determined from respiratory gases using a Metamax 3B apparatus (Matsport, France). Carbohydrate oxidation and FatOx were measured at rest, during moderate-intensity prolonged exercise, and during the recovery period. Exercise consisted in 40 min of cycling at 55% of their PPO determined before and after training on a cycle ergometer (Ergoline, Bitz, Germany). Cadence was maintained between 60 and 70 rpm. HR was continuously monitored (A300, Polar, Finland). Resting gas exchange data were recorded for 10 min, with the subject sitting on the bicycle. The last 2 min of gas exchange data from each stage were averaged to calculate $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$ that were then used to determine the RER ($RER = \dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$). Recording was continued during the recovery period for 20 min.

RMR assessment was considered valid in the presence of a minimum of 10 min of steady state with less than 10% of fluctuations in oxygen consumption ($\dot{V}O_2$). RMR ($\text{kcal}\cdot\text{d}^{-1}$) was calculated using the Weir equation (28), and substrate oxidation ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) was calculated using the Frayn's equations (29), as follows:

$$\text{RMR} = [(3.941 \dot{V}O_2) + (1.1106 \dot{V}CO_2)] \times 1440.$$

$$\text{carbohydrate (CHO) oxidation} = [(4.55 \dot{V}CO_2) - (3.21 \dot{V}O_2)].$$

$$\text{FatOx} = [(1.67 \dot{V}O_2) - (1.67 \dot{V}O_2)].$$

Physical activity and dietary assessments. Participants were asked to maintain their normal levels of physical activity during the 12-wk study period. Their usual weekly level of physical activity was determined at baseline and after 12 wk using the French version of the GPAQ (23). They were also asked to maintain their normal eating habits for the study period. At baseline and at week 12 of training, each participant filled in a 7-d food intake diary that was evaluated by a dietician using a nutrition analysis software program (Nutrilog®, Marans, France).

Biochemical assays. Blood samples were taken the week before starting the training (preintervention) and then 2–4 d after the last exercise session (postintervention), depending on the participants' availability and to avoid any potential effect of the last exercise session on the results. After overnight fasting, a cannula was inserted in the antecubital vein, and whole blood was collected in EDTA- and fluoride-containing vacutainers tubes. The plasma concentration of total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG) was immediately measured, using a Synchron Clinical System UniCel DxC analyzer (Beckman Coulter, Brea, CA) and a

cholesterol oxidase method for TC (CHOL reagent), a direct homogeneous method for HDL-C (HDL-D reagent), and a lipase/glycerol kinase method for TG (GPO reagent). The LDL cholesterol (LDL-C) fraction was indirectly quantified using the equation described by Friedewald et al. (30). Plasma glucose concentration was immediately determined using the hexokinase method (UniCel DxC analyzer, Synchron). Plasma insulin concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay from Sigma-Aldrich Insulin Elisa kit (Paris, France). HbA1c values were evaluated with a high-performance liquid chromatography (HPLC) Variant II analyzer equipped with the new 270–2101 NU Kit (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA).

The HOMA-IR index was calculated using the following formula: $\text{HOMA-IR} = [\text{fasting glucose (mmol}\cdot\text{L}^{-1}) \times \text{fasting insulin (}\mu\text{U}\cdot\text{mL}^{-1})]/22.5$.

Statistical analyses. Before the study start, the sample size required for a statistical power of 80% was calculated based on previous results on FM loss after HIIT training in women (31). On the basis of a two-sided type I error of 5%, a minimum difference of 1.5 ± 0.88 kg, as described by Tremblay et al. (32), for FM loss could be detected with seven women per group. Our sample was increased to 10 women per group at the beginning of the intervention to take into account participants lost to follow-up.

All statistical analyses were carried out with the STATISTICA version 12.00 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK). Data are presented as the mean \pm SD. The data normal distribution was tested using the Kolmogorov–Smirnov test, and the homogeneity of variance was tested with the *F*-test. Data were log-transformed, when appropriate, before statistical analyses. Two-way repeated-measures ANOVA was used to determine group and time effects and group–time interactions. When a significant effect was found, *post hoc* multiple comparisons were performed using the Newman–Keuls test. The effect size was reported when significant main or interaction effects were detected. The effect size was assessed using the partial eta-squared (η^2) and ranked as follows: ~ 0.01 = small effect, ~ 0.06 = moderate effect, ≥ 0.14 = large effect (33). Baseline values and changes between the baseline and the study end (delta change: $[(12 \text{ wk} - \text{baseline})/\text{baseline}] \times 100$) were also compared among groups, using one-way ANOVA. Differences with a *P* value ≤ 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Participants' characteristics. Of the 30 postmenopausal women randomized in the three training groups ($n = 10$ per group), 27 were retained for the analysis ($n = 3$ left the study for different reasons listed in Fig. 1). At baseline, the mean age was not significantly different among groups (MICT, 67.1 ± 7.2 yr; HIIT, 59.9 ± 5.9 yr; HIIT + RT, 61.1 ± 5.4 yr) as well as total body weight (MICT, 80.4 ± 7.1 kg; HIIT, 81.6 ± 12.7 kg; HIIT + RT, 75.6 ± 8.9 kg) and total FM (MICT, 30.6 ± 5.3 kg; HIIT, 27.6 ± 10.7 kg; HIIT + RT, 28.1 ± 5.8 kg) (Table 1). The participants' compliance with the training program was $97\% \pm 1\%$. No adverse event was reported during testing or training in any group.

TABLE 1. Anthropometric measurements, body composition, and aerobic fitness in the MICT, HIIT, and HIIT + RT groups at baseline (pre) and at the end (post) of the training programs.

	MICT		HIIT		HIIT + RT		ANOVA (<i>P</i>), η^2		
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	G	T	G × T
BMI (kg·m ⁻²)	31.2 ± 3.0	30.9 ± 2.8	31.5 ± 4.3	31.1 ± 4.4	31.4 ± 4.0	31.1 ± 3.7	0.99	0.02	0.98
Waist circumference (cm)	100.8 ± 5.4	99.2 ± 6.0	100.9 ± 9.3	97.1 ± 8.8	101.4 ± 10.0	98.8 ± 10.8	0.00	0.21	0.00
Hip circumference (cm)	109.7 ± 6.6	107.2 ± 7.3	110.1 ± 9.1	107.8 ± 7.6	106.3 ± 9.6	104.3 ± 8.1	0.91	0.01	0.44
Body weight (kg)	80.5 ± 7.1	79.7 ± 7.3	81.6 ± 12.7	80.8 ± 12.9	75.6 ± 8.9	74.9 ± 8.0	0.00	0.44	0.09
Total FM (kg)	30.7 ± 5.3	30.7 ± 5.4	27.7 ± 10.7	27.1 ± 10.6	28.1 ± 1.9	26.8 ± 1.8	0.04	0.44	0.09
Total FM (%)	37.9 ± 4.0	38.3 ± 4.4	33.7 ± 11.6	33.4 ± 11.5	36.9 ± 3.8	35.5 ± 3.8*	0.41	0.02	0.95
Total FFM (kg)	49.8 ± 3.7	49.1 ± 4.0	45.1 ± 15.6	44.9 ± 15.5	47.6 ± 4.2	48.1 ± 3.6	0.07	0.21	0.00
Total FFM (%)	62.1 ± 4.0	61.7 ± 4.4	56.3 ± 19.3	56.7 ± 19.3	64.1 ± 3.8	64.5 ± 3.9*	0.50	0.002	0.06
Muscle mass (kg)	47.7 ± 3.6	47.1 ± 3.9	43.3 ± 14.9	43.1 ± 14.9	45.7 ± 4.0	46.1 ± 3.3	0.06	0.34	0.21
Muscle mass (%)	59.5 ± 3.9	59.2 ± 4.2	54.0 ± 18.5	54.3 ± 18.6	60.7 ± 3.8	62.0 ± 3.9*	0.66	0.02	0.03
Total abdominal FM (kg)	7.6 ± 1.7	7.6 ± 1.7	7.4 ± 1.9	6.9 ± 1.9*	7.2 ± 1.7	6.5 ± 1.7*	0.03	0.20	0.25
Visceral FM (kg)	4.2 ± 1.7	4.4 ± 1.8	4.5 ± 1.1	4.3 ± 1.0	3.1 ± 1.4	2.9 ± 1.4****	0.41	0.88	0.19
$\dot{V}O_{2max}$ (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	25.3 ± 2.8	28.5 ± 2.9	30.5 ± 6.9	35.6 ± 6.4	31.5 ± 4.1	35.0 ± 4.1	0.07	0.00	0.13
PPO (W)	85 ± 9	102 ± 12	96 ± 23	122 ± 21	104 ± 13	120 ± 14	0.67	0.02	0.03
PPO (W·kg ⁻¹)	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.2	1.6 ± 0.2	0.03	0.20	0.25
							0.44	0.79	0.29
							0.07	0.00	0.10
							0.61	0.02	0.03
							0.04	0.19	0.25
							0.19	0.02	0.27
							0.04	$\leq 10^{-7}$	0.25
							0.24	0.71	0.11
							0.04	$\leq 10^{-7}$	0.34
							0.24	0.71	0.09
							0.1	$\leq 10^{-7}$	0.30
							0.18	0.76	0.10

Values are presented as mean ± SD. Significant values are bolded. Muscle mass = FFM – bone mineral content from DXA.

**P* ≤ 0.005 (pre vs post in the same group).

***P* ≤ 0.05 (HIIT + RT vs MICT).

****P* ≤ 0.05 (HIIT + RT vs HIIT).

G, group effect; T, time effect; G × T, group-time interaction; FFM, free-fat mass.

Habitual energy intake and EE. Physical activity levels (GPAQ scores) were comparable between pre- and posttraining in all groups. For all participants, the daily energy intake and the percentage of energy contribution from macronutrients did not significantly change during the intervention period. No significant dietary intake difference was observed in the three groups at baseline and after 3 months (mean values, 1563 kcal ±276 preintervention vs 1557 kcal ±255 postintervention).

Aerobic fitness. $\dot{V}O_{2max}$ (mL·kg⁻¹·min⁻¹) and PPO (W or W·kg⁻¹) were not different in the three groups at baseline (Table 1). Overall, aerobic fitness ($\dot{V}O_{2max}$ and PPO) significantly increased after the 12-wk intervention (time effect, *P* < 0.0001, $\eta^2 = 0.71$). A group effect was noted concerning $\dot{V}O_{2max}$ (mL·kg⁻¹·min⁻¹) and PPO (when expressed in watts, but not in watts per kilogram) with lower values in the MICT group than in the HIIT and HIIT + RT groups (*P* = 0.042, $\eta^2 = 0.24$).

Anthropometric measurements and whole-body composition. Overall, body weight (kg), total FM (kg), and waist and hip circumferences (cm) were significantly decreased after the 12-wk intervention (time effect, *P* = 0.02, $\eta^2 = 0.21$; *P* = 0.002, $\eta^2 = 0.34$; *P* = 0.01, $\eta^2 = 0.44$; *P* = 0.001, $\eta^2 = 0.37$, respectively) (Table 1). When the absolute values were expressed in percentage (%), total FM decreased and FFM and muscle mass increased only in the HIIT + RT group (*P* = 0.02, $\eta^2 = 0.20$). The percentage of total FM loss (kg) was higher (but not significant, *P* = 0.07) in the

HIIT and HIIT + RT groups than that in the MICT group (−3.06% ± 4.2%, −4.43% ± 3.1%, and −0.05% ± 3.9%, respectively), but with a large size effect ($\eta^2 = 0.19$) (Fig. 2).

Abdominal and visceral FM. Baseline total abdominal (kg) and visceral FM (kg) were similar in the three groups. At the end of the training period, total abdominal FM (kg)

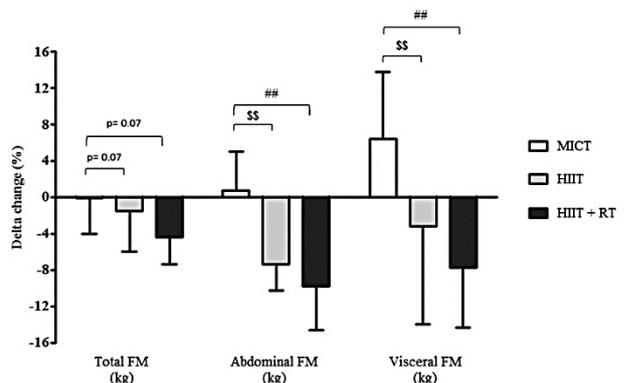


FIGURE 2—Body composition changes (based on dual-energy x-ray absorptiometry imaging) between the baseline and the end of the 12-wk training program in the MICT (*n* = 8), HIIT (*n* = 10), and HIIT + RT (*n* = 9) groups. Data are presented as mean ± SD. delta change (%) = [(12 wk – baseline/baseline) × 100]. ##*P* ≤ 0.01: HIIT + RT vs MICT group. \$\$\$*P* ≤ 0.01: HIIT vs MICT group.

TABLE 2. Substrate utilization and EE at rest, during moderate-intensity continuous exercise (50% of PPO), and during the 20-min recovery time in the MICT, HIIT, and HIIT + RT groups at baseline (pre) and after (post) the training programs.

	MICT		HIIT		HIIT + RT		ANOVA (P), η^2		
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	G	T	G × T
Rest									
RMR (kcal·d ⁻¹)	1403 ± 259	1430 ± 259	1615 ± 206	1514 ± 230	1426 ± 317	1392 ± 317	0.23	0.56	0.68
FatOx (g·min ⁻¹)	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.01	0.23	0.47	0.98
FatOx (%)	48.5 ± 17.5	50.3 ± 15.0	48.0 ± 14.5	53.7 ± 12.8	44.2 ± 15.5	48.8 ± 8.5	0.12	0.02	0.00
CHOOx (g·min ⁻¹)	0.14 ± 0.04	0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.05	0.13 ± 0.04	0.16 ± 0.06	0.14 ± 0.05	0.03	0.05	0.00
CHOOx (%)	51.5 ± 17.5	49.7 ± 15.0	52.0 ± 14.5	46.3 ± 12.8	55.9 ± 15.5	51.3 ± 8.5	0.67	0.26	0.90
EE (kcal·min ⁻¹)	0.97 ± 0.18	0.99 ± 0.17	1.12 ± 0.14	1.05 ± 0.16	0.99 ± 0.22	0.97 ± 0.22	0.73	0.16	0.95
							0.02	0.08	0.05
							0.03	0.05	0.00
							0.23	0.56	0.69
							0.11	0.01	0.03
Exercise									
FatOx (g·min ⁻¹)	0.17 ± 0.03	0.21 ± 0.05	0.16 ± 0.03	0.22 ± 0.06	0.18 ± 0.03	0.22 ± 0.05	0.68	≤10⁻⁵	0.81
FatOx (%)	41.9 ± 5.7	51.8 ± 10.8	39.8 ± 5.5	50.7 ± 11.1	40.6 ± 5.2	53.6 ± 10.9	0.03	0.48	0.02
CHOOx (g·min ⁻¹)	0.60 ± 0.7	0.52 ± 0.12	0.67 ± 0.18	0.57 ± 0.15	0.72 ± 0.18	0.52 ± 0.17	0.72	≤10⁻⁴	0.89
CHOOx (%)	58.1 ± 5.7	48.2 ± 10.8	60.2 ± 5.5	49.3 ± 11.1	59.4 ± 5.2	46.3 ± 10.9	0.03	0.44	0.01
EE (kcal·min ⁻¹)	3.7 ± 0.3	3.9 ± 0.4	4.0 ± 0.8	4.0 ± 0.7	4.3 ± 0.9	4.0 ± 0.6	0.46	0.006	0.46
							0.06	0.27	0.06
							0.72	≤10⁻⁴	0.89
							0.03	0.44	0.01
							0.45	0.63	0.29
							0.06	0.00	0.10
Recovery									
FatOx (g·min ⁻¹)	0.08 ± 0.03	0.09 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.04	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.69	≤10⁻⁵	0.81
FatOx (%)	52.5 ± 10.8	57.2 ± 12.1	52.6 ± 10.8	55.9 ± 11.0	47.6 ± 12.3	53.9 ± 10.0	0.03	0.48	0.02
CHOOx (g·min ⁻¹)	0.20 ± 0.05	0.21 ± 0.10	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.09	0.21 ± 0.06	0.17 ± 0.06	0.72	≤10⁻⁴	0.89
CHOOx (%)	47.5 ± 10.8	42.8 ± 12.1	47.4 ± 10.8	44.1 ± 11.0	52.4 ± 12.3	46.0 ± 10.0	0.03	0.44	0.01
EE (kcal·min ⁻¹)	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.06	0.27	0.06
							0.72	≤10⁻⁴	0.89
							0.03	0.44	0.01
							0.45	0.63	0.29
							0.06	0.01	0.10

Values are presented as mean ± SD. Significant values are bolded.

G, group effect; T, time effect; G × T, group-time interaction; CHOOx, carbohydrate oxidation.

was significantly reduced only in the HIIT and HIIT+RT groups (group-time interaction; $P < 0.008$, $\eta^2 = 0.48$) (Table 1). When expressed as delta change values, abdominal and visceral FM changes were reduced only in the HIIT and HIIT + RT groups and were significantly different from MICT (Fig. 2). No significant difference was noted after training between the HIIT and the HIIT + RT groups.

RMR, substrate oxidation, and EE. None of the training modes altered RMR (kcal·d⁻¹) and substrate oxidation at rest (Table 2). Overall, all training programs increased FatOx during moderate-intensity exercise (expressed as percentage of EE or grams per minute) and during the recovery period (time effect, $P < 10^{-4}$, $\eta^2 = 0.47$) (Fig. 3). Concomitantly, carbohydrate oxidation decreased. No group effect was noted. EE (kcal) during exercise and during recovery did not change between pre- and postintervention in any group.

Metabolic profile. The lipid profile and glycemic parameters at baseline and after the 12-wk intervention are listed in Table 3. Overall, plasma TG levels decreased after the intervention (time effect, $P = 0.02$, $\eta^2 = 0.22$), without any group effect or group-time interaction. Whatever the training mode, TC, HDL-C, and LDL-C levels did not change. Glycemia, insulinemia, HbA1c, and HOMA-IR were not modified by the intervention.

DISCUSSION

The aim of this study was to compare the body composition and FatOx changes induced by a 12-wk MICT, HIIT, or HIIT + RT intervention in postmenopausal women who were

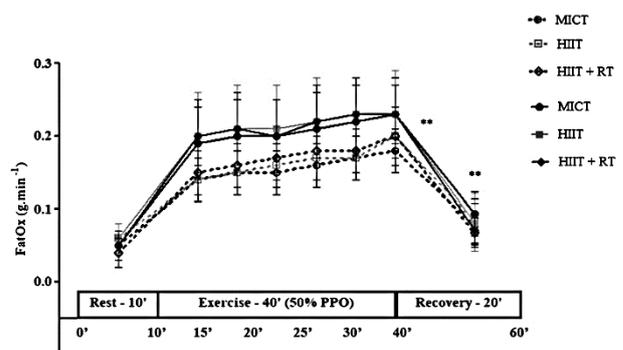


FIGURE 3—FatOx (g·min⁻¹) at rest, during exercise (50% of PPO), and during the 20-min recovery in the MICT ($n = 8$), HIIT ($n = 10$), and HIIT + RT ($n = 9$) groups at baseline and after the 12-wk intervention. Data are presented as mean ± SD. The values at rest correspond to the mean of the last 5 min. The values during the recovery period correspond to the mean of the 20-min postexercise period. Six values are presented for the cycling exercise period (at 15, 20, 25, 30, 35 and 40 min of exercise). ***Time effect (pre- vs postintervention), $P \leq 0.005$.

TABLE 3. Glycemic control and lipid profile in the MICT, HIIT, and HIIT + RT groups at baseline (pre) and after (post) the training programs.

	MICT		HIIT		HIIT + RT		ANOVA (P, η^2)		
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	G	T	G × T
Glycemia (mmol·L ⁻¹)	1.2 ± 0.7	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.7	0.19	0.47	0.74
Insulinemia (μU·L ⁻¹)	11.2 ± 3.0	9.1 ± 3.3	12.9 ± 14.8	12.5 ± 13.0	11.5 ± 3.3	11.7 ± 4.4	0.13	0.02	0.03
HbA1c (%)	5.6 ± 0.5	5.5 ± 0.4	6.1 ± 0.9	6.0 ± 0.7	5.8 ± 0.2	5.7 ± 0.2	0.82	0.27	0.79
HOMA-IR	3.0 ± 1.2	2.2 ± 0.8	3.9 ± 4.7	3.8 ± 4.4	2.8 ± 0.8	3.0 ± 1.4	0.02	0.05	0.03
TC (mmol·L ⁻¹)	6.3 ± 1.3	6.3 ± 1.3	5.6 ± 1.1	5.4 ± 1.2	6.2 ± 1.0	6.2 ± 1.0	0.13	0.02	0.06
HDL-C (mmol·L ⁻¹)	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.1	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.4	0.64	0.39	0.42
LDL-C (mmol·L ⁻¹)	3.5 ± 1.6	3.6 ± 1.4	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.9 ± 1.0	3.9 ± 0.8	0.04	0.03	0.07
TG (mmol·L ⁻¹)	1.4 ± 1.1	1.1 ± 0.5	1.2 ± 0.7	0.9 ± 0.4	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.6	0.27	0.43	0.86
							0.10	0.03	0.01
							0.82	0.77	0.69
							0.01	0.00	0.03
							0.40	0.83	0.79
							0.08	0.00	0.02
							0.43	0.02	0.41
							0.07	0.22	0.07

Values are presented as mean ± SD. Significant values are bolded.

G, group effect; T, time effect; G × T, group-time interaction; C, cholesterol; TG, triglycerides.

overweight or obese. All three modalities improved body composition (body weight, FM loss), but HIIT (alone and with RT) led to a greater percentage of FM loss. Moreover, abdominal and visceral FM (%) were only reduced in the HIIT and HIIT + RT groups and were significantly different from MICT. Our results also indicate that HIIT-induced total or (intra)-abdominal FM losses were not related to higher FatOx during moderate-intensity exercise or during the 20-min post-exercise period.

Physical activity is recommended in the framework of weight management programs to prevent weight gain, to induce weight loss, and to avoid weight regain after weight loss. Indeed, exercise on its own may generate significant weight and FM loss (10) with beneficial effects on health (11). Furthermore, (intra)-abdominal FM reduction is of interest due to FM association with CVD risks (34). The current international guidelines generally suggest endurance training as the best strategy for weight loss and FM reduction in both sexes. In the last position stand by the American College of Sports Medicine (11), moderate-intensity physical activity (between 150 and 250 min·wk⁻¹) is recommended for preventing weight gain, and more exercise for providing significant weight loss. Recent evidence suggests that HIIT can be a time-efficient strategy to decrease whole-body and (intra)-abdominal FM in sedentary overweight/obese individuals (15,35). In their meta-analysis, Wewege et al. (35) evaluated the effect of HIIT and MICT on weight and FM changes in overweight and obese individuals. They found that both HIIT and MICT programs improved FM and waist circumference, even in the absence of body weight changes. They also showed that HIIT and MICT were similarly efficient, but that HIIT training required ~40% less time commitment. The meta-analysis by Maillard et al. (15) focused on HIIT effects on whole-body and (intra)-abdominal FM loss in normal weight and overweight/obese individuals. The authors confirmed that HIIT is a time-efficient strategy to decrease not only whole-body FM but also abdominal and visceral FM. On the other hand, results were less convincing in postmenopausal women. Indeed, only three studies have evaluated the effects of HIIT on body

composition in this population (16,36,37), and only one showed a positive effect of HIIT on total and (intra)-abdominal FM loss (16). To our knowledge, no study is available on the effects of HIIT + RT on body composition in postmenopausal women.

Our results indicate that MICT, HIIT, and HIIT + RT programs (3 sessions per week, 12 wk) decrease body weight, waist and hip circumferences, and whole-body FM in postmenopausal women who are overweight/obese. This confirms the conclusions of the two previously mentioned meta-analyses. However, when expressed as delta change values (post-pre/pre × 100), our study showed that in postmenopausal women, FM losses were significantly higher in the HIIT and HIIT + RT (-3.1 kg and -4.4 kg, respectively) than in the MICT group (-0.1 kg). Compared with the three studies on postmenopausal women and HIIT-induced body composition changes, our results are similar to those of the study performed by Maillard et al. (16), but in contradiction with those reported by Mandrup et al. (36) and Steckling et al. (37) who did not detect any HIIT effect on total FM. These discrepancies could be explained by the different exercise modalities (14). Indeed, we used the same HIIT protocol as Maillard et al. (16) (i.e., 60 × 8 s at 80%–90% of PHR, 12 s active recovery), whereas Mandrup et al. (36) and Steckling et al. (37) used three blocks of varying intervals with multiple periods of maximum performance for 1 h and 4 × 4 min 90% HR_{max} + 3 min active recovery 70 HR_{max}, respectively. Furthermore, in the study by Mandrup et al. (36), women were not obese, and it is well known that HIIT-induced FM loss is more effective in obese individuals (15). Finally, Mandrup et al. and Steckling et al. did not evaluate dietary intakes and/or physical activity levels during their interventions. A spontaneous increase of energy intake or a decrease in total EE could explain the absence of effect on FM in these works. In our study, the levels of physical activity and total energy intake remained unchanged, strengthening our conclusion that HIIT is an efficient strategy to lose body weight and FM in postmenopausal women who are overweight/obese.

At baseline, the plasma values were within the normal ranges, and this may explain why training did not modify the lipid profile

and glucose homeostasis. Although our participants did not have hypertriglyceridemia (defined as a TG concentration higher than $150 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ or $1.7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) and higher risk of CVD (38), we observed a decrease of TG levels over time, but without difference between groups.

Our results also demonstrate that only HIIT and HIIT + RT significantly decreased (intra)-abdominal FM (i.e., subcutaneous FM from the abdomen and visceral FM). It is worth noting that despite exercising almost half the time compared with the MICT group (20 vs 40 min), women in the HIIT group lost 7.4% of total abdominal FM and 3.2% of visceral FM. Conversely, no change was observed in the MICT group, and the total abdominal FM loss in the HIIT + RT group was not higher than in the HIIT group, despite the longer exercise time (40 min). These results confirm the meta-analysis by Maillard et al. (15) showing that HIIT significantly reduces abdominal ($P = 0.007$) and visceral ($P = 0.018$) FM, with no difference between men and women.

The mechanisms underlying HIIT-induced total and (intra)-abdominal FM loss are still not completely elucidated but might partly be explained by significant higher lipolysis during exercise and greater postexercise total and abdominal FatOx (15). These adaptations are probably facilitated by the higher excess postexercise oxygen consumption observed after exercises performed above $75\% \dot{V}O_{2\text{max}}$ (39). Indeed, lipid oxidation decreases above 40% – $50\% \dot{V}O_{2\text{max}}$, but higher intensities still induce significant lipolysis from β -adrenergic receptors stimulation. Thus, HIIT can increase plasma FFA levels during exercise and then promote greater FatOx during the recovery period. This adaptation could explain why people who are engaged in regular vigorous physical activities are less fat than those who never take part in such activities (32). After an acute session of HIIT, MICT, or high-intensity resistance training (HIRT) performed by recreationally active women, Wingfield et al. (40) demonstrated lower RER in the HIIT than the MICT and HIRT groups (30 and 60 min of recovery), confirming the higher postexercise FatOx in HIIT.

It is now recognized that higher amount of visceral/abdominal fat is lost in HIIT compared with MICT programs (15). As the content of β -adrenergic receptors is higher in intra-abdominal than in subcutaneous adipose tissue (41), the higher HIIT-induced sympathetic nervous system stimulation could explain the larger reliance on visceral FM. Moreover, visceral adipose tissue is characterized by smaller adipocytes, greater lipolytic activity, and lower responses to the antilipolytic effects of insulin compared with subcutaneous depots (42). Lastly, subcutaneous or (intra)-abdominal FM losses may also be facilitated by HIIT-induced PGC1- α transcription stimulation. Shirvany and Arabzadeh (43) recently proposed that the increase of PGC1- α expression in muscle tissue may induce endocrine effects on adipose tissue and adipokines, leading to higher FatOx. Altogether, this may explain why HIIT promotes greater abdominal and visceral FM losses compared with the traditional MICT.

We also made the hypothesis that HIIT, compared with MICT, might increase FatOx at rest and during free-living

physical activities (walking, cycling, gardening, etc.) by altering metabolic flexibility. To test this hypothesis, we determined FatOx before and after the training period at rest and during a moderate-intensity exercise (40 min at 50% of PPO) and during the 20-min recovery time. None of the training modes altered RMR ($\text{kcal}\cdot\text{d}^{-1}$) and substrate oxidation at rest. As expected, FatOx levels were significantly increased, but without any difference among the three groups. The mean FatOx change measured after training ($\sim +32\%$) was similar to what was reported by other studies using the same amount of activity (12 wk/3 times per week). For example, Talanian et al. (44) showed an increase of 36% in whole-body FatOx during a 1-h cycling performed at $60\% \dot{V}O_{2\text{peak}}$ after an HIIT program (2 wk, 7 sessions including 10×4 min at $90\% \dot{V}O_{2\text{peak}}$ with 2 min recovery) in young sedentary women who are overweight or obese. Our study, which was the first to compare FatOx in postmenopausal women who were overweight/obese at rest, during moderate-intensity physical activity and during the recovery period after three different training programs, did not find a greater effect of HIIT on metabolic flexibility and no correlation appeared between FatOx and total or (intra)-abdominal FM loss. Thus, the hypothesis of a greater FatOx after HIIT programs was not verified in postmenopausal women and cannot explain the larger adipose tissue reduction.

Our study also examined the effects of HIIT combined with RT on body composition in postmenopausal women. An increase of muscle mass after HIIT + RT program might enhance RMR and, therefore, the 24-h EE. The 24-h EE increase could favor in turn body FM loss because a part of the EE is provided through lipid oxidation. The recent meta-analysis by Sabag et al. (45) shows that HIIT + RT leads to similar muscle mass gain (hypertrophy) as RT alone. Furthermore, concurrent HIIT and RT do not negatively affect muscle mass gain. However, these results should be considered with caution because this meta-analysis concerned 263 young participants (18–34 yr) among whom only 33 were inactive or untrained. Thus, these conclusions are probably more adapted to young athletes than to individuals who are overweight/obese.

In our study, loss of total and (intra)-abdominal FM was not significantly different in the HIIT and HIIT + RT groups. In fact, the lack of muscle mass gain (kg) in the HIIT + RT group could explain this finding. Indeed, the duration or volume and/or intensity of the RT protocols in our study could have been insufficient to induce a significant increase of muscle mass. It is not possible to compare our results with the literature because this is the first study dealing with HIIT + RT effects on body composition in postmenopausal women. However, three studies on endurance training + RT have been performed. For example, Martin et al. (46) did not find any effect of HIIT or combined training (aerobic + resistance exercises) on total body fat (%) and muscle mass index ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) in postmenopausal women after a 12-wk intervention. Davidson et al. (42) found greater total, abdominal, and visceral FM losses after a 6-month MICT + RT program (30 min walking at 65% – $70\% \dot{V}O_{2\text{max}}$ + 9 resistance exercises, $3 \text{ d}\cdot\text{wk}^{-1}$) compared with MICT or RT alone in older obese adults. These adaptations were

associated with significant skeletal muscle gain, which may confirm the potential link between muscle mass gain and FM loss after RT. Finally, Nunes et al. (47) demonstrated a decrease of whole-body FM (-0.3%) after a 12-wk MICT + RT program (60 min of walking at 70% of PHR and resistance exercises at 70% of 1RM; 3 d-wk⁻¹) in postmenopausal women. However, they did give any information on FFM and muscle mass changes. Additional studies using different RT modalities (duration, volume, and intensity) are probably needed to determine whether RT alone or together with HIIT might promote muscle mass gain in postmenopausal women, leading to significant FM loss.

One of the limitations of this study concerns the groups tested. Indeed, it is difficult to conclude about a potential effect of HIIT + RT without knowing whether the RT intervention alone could induce positive adaptations. Thus, to determine whether the RT intervention can favor muscle adaptations, it would have been interesting to add also an RT group. We decided to have the same session duration for the MICT and HIIT + RT programs because a lack of time has been cited as a barrier for overweight/obese people. This limited the amount of RT work, and this might not have been enough to induce muscle mass gain, especially in women. Furthermore, we can also hypothesize that the HIIT + RT combination may alter muscle adaptations by inducing molecular pathway interferences between training modalities. Indeed, it has been suggested that endurance training performed before RT negatively affects RT adaptations through inhibition of the AKT-mTOR pathway activation by AMPK (25). Finally, a last group, MICT + RT, might induce different adaptations but appeared to us less attractive due to the duration of the session (≥ 1 h).

In conclusion, a 12-wk cycling MICT or HIIT \pm RT program (3 sessions per week) can be proposed to nondieting postmenopausal women who are overweight/obese to decrease weight and whole-body FM. HIIT programs seems more successful in reducing (intra)-abdominal FM than the traditional moderate

continuous training. As the level of subcutaneous abdominal and visceral FM is correlated with the CVD risk, this study confirms that HIIT is an effective and time-efficient modality to reduce such risk in this population. HIIT + RT did not potentiate this effect but improved body composition by increasing the percentage of FFM, including muscle mass. HIIT-induced greater total and (intra)-abdominal FM loss is not related to changes in metabolic flexibility at rest, during moderate-intensity exercise, or during the recovery period. Additional studies are needed to better understand the underlying mechanisms of HIIT-induced FM loss and to determine whether the concomitant muscle mass gain induced by RT potentiates these adaptations.

The authors want to thank all the study participants for their kind collaboration, the nurse, Anne Misson, Cyril Chomarat, and Renaud Laurent for their kind assistance during the training sessions and their help in data collection.

The results of this study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation. The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine.

The authors declare that they have no competing interests.

M. D. was a PhD student on the MATISSE study and designed and supervised the different training modalities. She met all participants, collected and analyzed all HR monitoring data during training, supervised training sessions, collected and analyzed the data obtained for RMR and during the prolonged exercise (FatOx measurements), carried out the anthropometric measurements, and wrote the first and subsequent drafts of the article. M. R. was a coinvestigator and assisted with the study design. C. M., P. B., and M. D. were the physicians who assisted with the study design and oversaw the medical aspects of the study. A. B. and F. M. were the sport instructors who supervised training sessions with MD and helped collected data for RMR and during the prolonged exercise (FatOx measurements). N. B. conceived the study idea and was responsible for the overall study design and for monitoring data collection. B. P. was responsible for all statistical analyses. All authors read and approved the final manuscript.

The MATISSE Study was funded by the University of Clermont Auvergne (AME2P laboratory). The funders had no role in the study design, the collection, analysis, and interpretation of data, the writing of the manuscript, and the decision to submit the article for publication.

REFERENCES

1. Kanaley JA, Sames C, Swisher L, et al. Abdominal fat distribution in pre- and postmenopausal women: the impact of physical activity, age, and menopausal status. *Metab Clin Exp*. 2001;50(8):976–82.
2. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(5):950–4.
3. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy x-ray absorptiometry. *Metab Clin Exp*. 1995;44(3):369–73.
4. Trémollières FA, Pouilles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(6):1594–600.
5. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;402:113–9.
6. Hodson L, Hamden K, Banerjee R, et al. Lower resting and total energy expenditure in postmenopausal compared with premenopausal women matched for abdominal obesity. *J Nutr Sci*. 2014;3:e3.
7. Abildgaard J, Pedersen AT, Green CJ, et al. Menopause is associated with decreased whole body fat oxidation during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(11):E1227–36.
8. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(6):949–58.
9. Gavin KM, Kohrt WM, Klemm DJ, Melanson EL. Modulation of energy expenditure by estrogens and exercise in women. *Exerc Sport Sci Rev*. 2018;46(4):232–9.
10. Verheggen RJHM, Maessen MFH, Green DJ, Hermus ARMM, Hopman MTE, Thijssen DHT. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obes Rev*. 2016;17(8):664–90.
11. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al. American College of Sports Medicine Position Stand: appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(2):459–71.
12. Zhang H, Tong TK, Qiu W, et al. Comparable effects of high-intensity interval training and prolonged continuous exercise training on abdominal visceral fat reduction in obese young women. *J Diabetes Res*. 2017;2017:5071740.

13. Frank LL, Sorensen BE, Yasui Y, et al. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Obes Res.* 2005;13(3):615–25.
14. Weston KS, Wisløff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2014;48(16):1227–34.
15. Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of high-intensity interval training on total, abdominal and visceral fat mass: a meta-analysis. *Sports Med.* 2018;48(2):269–88.
16. Maillard F, Rousset S, Pereira B, et al. High-intensity interval training reduces abdominal fat mass in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2016;42(6):433–41.
17. Romero-Arenas S, Martínez-Pascual M, Alcaraz PE. Impact of resistance circuit training on neuromuscular, cardiorespiratory and body composition adaptations in the elderly. *Aging Dis.* 2013;4(5):256–63.
18. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, et al. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol.* 2012;113(12):1831–7.
19. Robinson MM, Dasari S, Konopka AR, et al. Enhanced protein translation underlies improved metabolic and physical adaptations to different exercise training modes in young and old humans. *Cell Metab.* 2017;25(3):581–92.
20. Picó-Sirvent I, Aracil-Marco A, Pastor D, Moya-Ramón M. Effects of a combined high-intensity interval training and resistance training program in patients awaiting bariatric surgery: a pilot study. *Sports (Basel).* 2019;7(3).
21. Astorino TA, Schubert MM, Palumbo E, Stirling D, McMillan DW. Effect of two doses of interval training on maximal fat oxidation in sedentary women. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(10):1878–86.
22. Lemmer L, Fm I, As R, et al. Effect of strength training on resting metabolic rate and physical activity: age and gender comparisons. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(4):532–41.
23. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *The Lancet.* 2012;380(9838):247–57.
24. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):153–6.
25. Methenitis S. A brief review on concurrent training: from laboratory to the field. *Sports (Basel).* 2018;6(4).
26. Knutzen K, Brilla L, Caine D. Validity of IRM prediction equations for older adults. *J Strength Cond Res.* 1999;13(3):242.
27. Marx JO, Ratamess NA, Nindl BC, et al. Low-volume circuit versus high-volume periodized resistance training in women. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(4):635–43.
28. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. 1949. *Nutrition.* 1990;6(3):213–21.
29. Frayn KN. Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;55(2):628–34.
30. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
31. Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(4):684–91.
32. Tremblay A, Simoneau J-A, Bouchard C. Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism. *Metabolism.* 1994;43(7):814–8.
33. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155–9.
34. Sam S. Differential effect of subcutaneous abdominal and visceral adipose tissue on cardiometabolic risk. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;33(1).
35. Wewege M, van den Berg R, Ward RE, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2017;18(6):635–46.
36. Mandrup CM, Egelund J, Nyberg M, et al. Effects of high-intensity training on cardiovascular risk factors in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):384.e1–384.e11.
37. Steckling FM, Farinha JB, Figueiredo FDC, et al. High-intensity interval training improves inflammatory and adipokine profiles in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem.* 2019;125(1):85–91.
38. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Jacobson TA, Snipes RG, Horwitz RI. Determining triglyceride reductions needed for clinical impact in severe hypertriglyceridemia. *Am J Med.* 2014;127(1):36–44.e1.
39. Bahr R, Sejersted OM. Effect of intensity of exercise on excess post-exercise O₂ consumption. *Metab Clin Exp.* 1991;40(8):836–41.
40. Wingfield HL, Smith-Ryan AE, Melvin MN, et al. The acute effect of exercise modality and nutrition manipulations on post-exercise resting energy expenditure and respiratory exchange ratio in women: a randomized trial. *Sports Med Open.* 2015;1(1):11.
41. Rebuffé-Scrive M, Anderson B, Olbe L, Björntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metab Clin Exp.* 1990;39(10):1021–5.
42. Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):122–31.
43. Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1 α . *Eat Weight Disord.* 2018; [Epub ahead of print]. doi:10.1007/s40519-018-0491-4.
44. Talanian JL, Galloway SDR, Heigenhauser GJF, Bonen A, Spriet LL. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *J Appl Physiol.* 2007;102(4):1439–47.
45. Sabag A, Najafi A, Michael S, Esgin T, Halaki M, Hackett D. The compatibility of concurrent high intensity interval training and resistance training for muscular strength and hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci.* 2018;36(21):2472–83.
46. Martins FM, de Paula Souza A, Nunes PRP, et al. High-intensity body weight training is comparable to combined training in changes in muscle mass, physical performance, inflammatory markers and metabolic health in postmenopausal women at high risk for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Exp Gerontol.* 2018;107:108–15.
47. Nunes PRP, Martins FM, Souza AP, et al. Effect of high-intensity interval training on body composition and inflammatory markers in obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2019;26(3):256–64.

META-ANALYSE

Effets des entraînements intermittents de haute intensité (HIIT) sur la composition corporelle chez les femmes avant et après la ménopause

Effect of high intensity interval training on body composition in women before and after menopause: a meta-analysis

Marine Dupuit¹ | Florie Maillard¹ | Bruno Pereira²  | Marcelo Luis Marquezi³ | Antonio Herbert Lancha Jr³ | Nathalie Boisseau^{1,4} 

¹ Laboratory of Metabolic Adaptations to Exercise under Physiological and Pathological Conditions (AME2P), Université Clermont Auvergne, EA 3533, Clermont-Ferrand 63171, France

² Clermont-Ferrand University Hospital, Biostatistics Unit (DRCI), Clermont-Ferrand 63000, France

³ Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, Brazil

⁴ CRNH - Auvergne-Rhône-Alpes (CNRH-AURA), Clermont-Ferrand 63000, France

Correspondence

Nathalie Boisseau, Laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P), BP80026, F-63171, Aubière Cedex, France.

Email: nathalie.boisseau@uca.fr

Edited by: Jeremy Ward

Funding information

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Abstract

High-intensity interval training (HIIT) is a stimulating modality for reducing body weight and adipose tissue. The purpose of this meta-analysis was to assess the efficacy of HIIT in reducing weight, total fat mass (FM) and (intra)-abdominal FM in normal-weight and overweight/obese women before and after menopause. A structured electronic search was performed to find all publications relevant to our review. Stratified analyses were made of hormonal status (pre- vs. postmenopausal state), weight, HIIT modalities (cycling vs. running), programme duration (< or ≥8 weeks) and the methods used to measure body composition (dual-energy X-ray absorptiometry vs. computed tomography, Magnetic Resonance Imaging and others). A total of 38 studies involving 959 subjects were included. Our meta-analysis showed that overall HIIT programmes significantly decrease weight, total and abdominal FM in women. Both normal weight and overweight/obese women lost total FM after HIIT protocols whereas HIIT was only effective in decreasing abdominal FM in women with excess adiposity. When pre- and postmenopausal women were considered separately, the effect of HIIT on weight, total and abdominal FM were only significant before menopause. Cycling HIIT seemed more effective than running, especially in postmenopausal women, and training interventions longer than 8 weeks comprising three sessions were more efficient. HIIT is a successful strategy to lose weight and FM in normal weight and overweight/obese women. However, further studies are still needed to draw meaningful conclusions about the real effectiveness of HIIT protocols in postmenopausal women.

KEYWORDS

abdominal fat mass, fat mass, high-intensity interval training, menopause, women

1 | INTRODUCTION

Numerous studies in women show an increased risk of obesity in midlife (Kapoor, Collazo-Clavell, & Faubion, 2017; Lizcano & Guzmán, 2014). At menopause, this risk increases and with it obesity-related disorders such as hypertension, hypercholesterolaemia and type 2 diabetes (Monteleone, Mascagni, Giannini, Genazzani, & Simoncini,

2018). The greater occurrence of metabolic diseases is related to body composition changes, such as an increased amount of total body fat, a loss of lean body mass and changes in body fat mass (FM) distribution (Abildgaard et al., 2013). In premenopausal women, the total amount of abdominal fat (including visceral deposits) is lower and reduces the risk of metabolic syndrome (Palmer & Clegg, 2015). However, after menopause, body fat distribution shifts to a male profile ('android type',

also called central obesity) thereby increasing the risk of developing metabolic syndrome and several chronic diseases such as cardiovascular diseases (CVD) (Kapoor et al., 2017; Karvonen-Gutierrez & Kim, 2016).

The management of weight and FM loss in premenopausal and postmenopausal women is a major public health concern (Dolin & Kominiarek, 2018). To promote body weight and FM reductions, an energy imbalance is required (i.e. energy input < energy output). Data from the literature show that short- and long-term programmes based on nutritional recommendations alone are less effective than those that also include regular physical activity (Hassan, Latif, & Yacoub, 2012; Verheggen et al., 2016). Current international guidelines mostly recommend moderate-intensity continuous training (MICT) as the best strategy in both men and women to reduce body weight and FM, mainly because of the duration and intensity of the sessions, which promote fat mobilization and oxidation (Donnelly et al., 2009). However, without contesting its positive cardiovascular and metabolic effects, this training mode generally leads to little or no fat loss (Boutcher, 2011). High intensity interval training (HIIT) – repeated bouts of high-intensity effort ranging between ~80% and 100% peak heart rate followed by less intense recovery times (MacInnis & Gibala, 2017; Weston, Wisløff, & Coombes, 2014) – has recently been proposed as a time-efficient modality to increase post-exercise lipid oxidation, which helps to reduce body weight and adipose tissue (Boutcher, 2011; Karstoft, Wallis, Pedersen, & Solomon, 2016; Wewege, van den Berg, Ward, & Keech, 2017) including (intra)-abdominal FM, the most dangerous one (Maillard et al., 2018).

Numerous publications and reviews are now available concerning HIIT-induced health benefits including body weight and FM losses (Maillard et al., 2018; Roy et al., 2018; Türk et al., 2017) but none of them focus specifically on women and none of them take into account the hormonal status of these women. Yet, it is well known that the oestrogen deficiency observed at menopause can alter metabolic adaptations to exercise (Isacco & Boisseau, 2017). For these reasons, the beneficial effects on body composition induced by HIIT could be altered in postmenopausal women and hence lead to inappropriate recommendations.

The aim of this review was to establish from these literature data the efficacy of HIIT in reducing weight, total and (intra)-abdominal FM in women before and after menopause. The analysis was applied to normal-weight and overweight/obese women. To arrive at practical recommendations, particular attention was paid to the type of the HIIT (cycling vs. running), the duration of the programmes (< or ≥8 weeks) and the methods used to measure body composition.

2 | METHODS

2.1 | Literature search strategy

PubMed/MEDLINE, EMBASE, Google Scholar, Cochrane and Web of Science up to December 2019 were used to identify related studies. The keywords chosen were 'high intensity interval training' (HIIT),

New Findings

- **What is the topic of this review?**

A meta-analysis of the efficacy of high intensity interval training (HIIT) in reducing weight, total fat mass (FM) and (intra)-abdominal FM in normal-weight and overweight/obese women before and after menopause.

- **What advances does it highlight?**

HIIT programmes in women significantly decrease body weight and total and abdominal FM. Their effects are more evident in pre- than in postmenopausal women. Cycling HIIT seems more effective than running, especially in postmenopausal women, and training interventions longer than 8 weeks comprising three sessions a week should be promoted.

'high-intensity intermittent exercise' (HIIE), 'aerobic interval exercise' (AIE) or 'aerobic interval training' (AIT), with and without 'women', 'girl', 'female' or 'body composition', 'body fat', 'fat mass'. A manual search of reference lists and citations was conducted to find potentially relevant studies. Publications in English and French were retained for analysis.

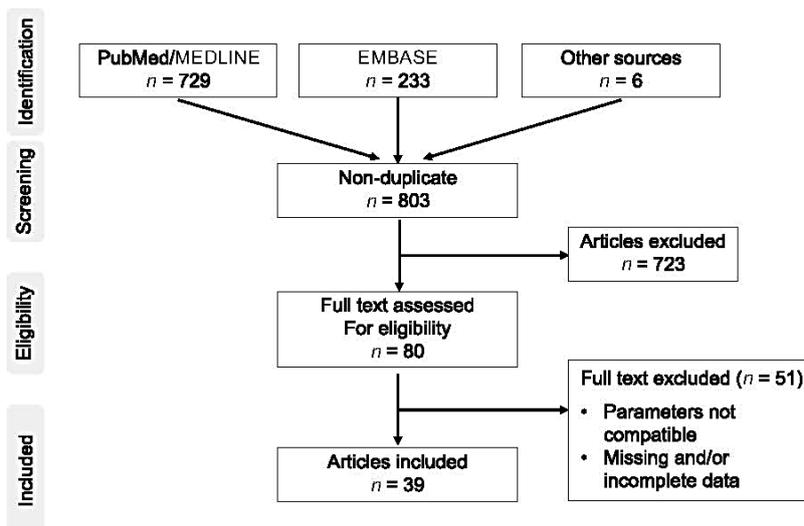
2.2 | Inclusion and non-inclusion criteria

Inclusion criteria were (a) studies using HIIT protocols with running, cycling and elliptical modalities without restrictions to the duration of the protocol and the HIIT modality, and (b) adult women (≥18 years old) with normal weight, overweight or obesity. Only adult women were analysed because training adaptations and substrate use differ with sex and age. Non-inclusion criteria were (a) studies including energy restrictions or specific diets, (b) studies using supramaximal interval training (SIT) protocols, and (c) studies including high-level athletes. However, when publications referred incorrectly to 'SIT' or 'Wingate' protocols' (i.e. when subjects performed with an intensity level below 100% of the peak heart rate), the data were included. Pre-/postmenopausal women were categorized as such when the distinction was clearly mentioned in the publications.

2.3 | Data extraction

For each study, the first author and second author (M.D. and F.M.) separately extracted the data from all the publications with advice from N.B. on selection criteria. We summarized the following information.

- Protocol characteristics: exercise type (running vs. cycling), HIIT protocol, duration and frequency.

FIGURE 1 Flow diagram of the systematic reviewing process

- Population characteristics: number of subjects, age, body mass index, body composition measurements, other information.
- Outcome measures: weight, total FM, abdominal FM and visceral FM.

Authors of the studies selected were contacted for missing values.

2.4 | Study quality

Study quality was assessed by M.D. and F.M. using a checklist adapted from Downs & Black (1998) and Keating, Johnson, Mielke, & Coombes (2017). All the studies were retained irrespective of the score obtained. Items included 19 questions about hypotheses, outcomes, patient characteristics (on the basis of clearly stated inclusion and exclusion criteria), randomization, interventions, lifestyle (habitual energy expenditure or diet), descriptions of patients lost to follow-up (studies with >10% dropout without characteristics reported scored 0), details of HIIT protocol (type and training duration), main findings, statistical method, assessment method accuracy and adverse events. If the answer to an item was 'yes', the item score was 1; if it was 'no' or 'unable to determine' the score was zero. If an item was unable to be determined, it was scored as zero. The highest possible score for quality was 19. The quality score of the studies was based on tertiles, for which 0–6 points is considered low quality, 6–12 points medium quality and 13–19 points high quality.

2.5 | Statistical analysis

After extraction, the data were compiled into software designed specifically for meta-analyses (Comprehensive Meta-Analysis, version 2; Biostat, Englewood, NJ, USA). Data included were sample size, and pre- and post-intervention values. The standardized mean differences

(paired SMD) were calculated to determine Cohen's *d* for each study, and Hedges' *g* was used to account for potential bias in small sample sizes. Effect sizes were calculated with a random-effects model (DerSimonian and Laird approach) that accounts for true variation in effects occurring from study to study and for random errors within a single study. The random-effects model was preferred to a fixed-effect model because certain experimental parameters had wide variation. The effect sizes were interpreted according to Cohen: <0.2, trivial; 0.2–0.3, small; 0.5, moderate; and >0.8, large (Cohen, 1992). A negative effect size value indicated that exercise decreased outcomes while a positive effect size value indicated that exercise increased outcomes. The *I*² index was used to measure heterogeneity with 25%, 50% and 75% indicating low, moderate and high heterogeneity, respectively. To test sensitivity and whether results were biased by a particular study the analyses were conducted by excluding one study at a time. Funnel plots were used to assess publication bias. In the absence of bias, studies would normally be distributed evenly around the mean effect size because of random sampling error.

3 | RESULTS

3.1 | Study selection

The search strategy identified 803 non-duplicate articles from electronic databases; 723 publications were excluded after title and/or abstract analysis. Of the remaining articles, 80 fulfilled our inclusion criteria. The total number of publications finally included in the meta-analysis was 38: 37 for total mass, 28 for total FM, 11 for abdominal FM and 8 for visceral FM (Figure 1). The mean quality score obtained after evaluation of each trial included in our meta-analysis was 14.5 ± 2.3 . Most of the studies were of high quality, having a score above 15 points.

Subject characteristics are summarized in Table 1. Overall, 959 subjects were included in the meta-analysis. In accordance with the

TABLE 1 Characteristics of studies and subjects included in the review

Study	Number of subjects in HIIT group	Age (years)	BMI (kg m ⁻²)	Body composition measurements	Other	Hormonal status
Almenning et al., 2015	10	25.5 ± 5.0	26.1 ± 6.5	Impedance	Polycystic ovary syndrome	Premenopausal
Alvarez et al., 2016	14	46.0 ± 3.0	30.8 ± 1.0	Circumferences and skinfolds	Sedentary overweight/obese women, T2D	Premenopausal
Álvarez et al., 2017	49	40.0 ± 6.0	29.5 ± 3.7	Circumferences and skinfolds	Overweight/obese women, high IR but no T2D	Premenopausal
Álvarez et al., 2017	29	35.0 ± 9.0	27.8 ± 2.8	Circumferences and skinfolds	Overweight/obese women, low IR but no T2D	Premenopausal
Alvarez et al., 2018	20	45.6 ± 11.0	30.6 ± 4.0	Circumferences and skinfolds	Overweight/obese women, T2D	UK
Alvarez et al., 2018	19	42.2 ± 9.0	28.5 ± 2.0	Circumferences and skinfolds	Overweight/obese women, dyslipidaemic	UK
Alvarez et al., 2018	25	42.3 ± 10.0	29.0 ± 3.0	Circumferences and skinfolds	Overweight/obese women, dyslipidemic and high glucose	UK
Alvarez et al., 2018	32	41.4 ± 9.0	28.2 ± 4.0	Circumferences and skinfolds	Overweight/obese healthy women	UK
Alvarez et al., 2018	63	35.2 ± 5.1	31.9 ± 5.8	Impedance and skinfolds	Sedentary women prehypertensive	Premenopausal
Alvarez et al., 2018	79	36.6 ± 5.8	30.0 ± 6.6	Impedance and skinfolds	Sedentary women normotensive	Premenopausal
Alves et al., 2017 (1)	10	25.5 ± 5.0	25.4 ± 3.9	Skinfolds	Untrained women	Premenopausal
Alves et al., 2017 (2)	10	25.5 ± 5.0	26.0 ± 4.4	Skinfolds	Untrained women	Premenopausal
Arad et al., 2015	14	29.0 ± 4.0	32.5 ± 3.6	DXA VAT, MRI	Healthy overweight/obese women	Premenopausal
Astorino et al., 2013	11	22.7 ± 5.4	25.0 ± 4.3	Circumferences and skinfolds	Healthy sedentary women	Premenopausal
Bhati et al., 2017 (1)	18	22.0 ± 0.5	20.3 ± 0.4	Impedance	Sedentary young women	Premenopausal
Bhati et al., 2017 (2)	17	22.1 ± 0.4	22.4 ± 0.5	Impedance	Sedentary young women	Premenopausal
Bourlet et al., 2015	7	23.0 ± 2.5	29.2 ± 2.1	Impedance	Overweight sedentary women	Premenopausal
Boutcher et al., 2019	20	54.1 ± 3.6	28.3 ± 3.7	DXA	Overweight/obese postmenopausal women	Postmenopausal
Chrøis et al., 2019	11	63.0 ± 1.0	31.0 ± 1.0	DXA	Overweight/obese postmenopausal women	Postmenopausal
Clark et al., 2019	17	37.5 ± 10.5	UK	Plethysmography	Obese women	UK
Connolly et al., 2017	16chr	44.0 ± 7.0	25.3 ± 3.9	Plethysmography	Inactive premenopausal women	Premenopausal
Coquart et al., 2008 (a)	10	52.0 ± 7.3	38.2 ± 7.9	Impedance	Obese women T2D	UK
Coquart et al., 2008 (b)	10	51.2 ± 6.5	37.0 ± 3.8	Impedance	Obese women without T2D	UK
Dupuit et al., 2020	10	59.9 ± 5.9	31.5 ± 4.3	DXA	Overweight/obese postmenopausal women	Postmenopausal
Eimarieskandari et al., 2012	7	22.3 ± 0.9	29.2 ± 0.8	Impedance	Obese young girl	Premenopausal
Gillen et al., 2013 (a)	8	27.0 ± 7.0	29.0 ± 3.0	DXA	Overweight/obese women, fed	Premenopausal
Gillen et al., 2013 (b)	8	27.0 ± 9.0	29.0 ± 4.0	DXA	Overweight/obese women, fasted	Premenopausal
Henke et al., 2018	10	58.2 ± 3.1	31.7 ± 1.3	Skinfolds	Sedentary obese women	Postmenopausal

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Study	Number of subjects in HIIT group	Age (years)	BMI (kg m ⁻²)	Body composition measurements	Other	Hormonal status
Hornbuckle et al., 2017	16	32.1 ± 7.0	36.8 ± 4.3	DXA	Overweight and obese African-American women	Premenopausal
Hutchison et al., 2011 (a)	20	29.5 ± 1.4	37.4 ± 1.5	DXA VAT: CT scan	Overweight women, polycystic ovary syndrome	Premenopausal
Hutchison et al., 2011 (b)	14	35.0 ± 4.1	35.7 ± 4.9	DXA VAT: CT scan	Overweight women, no polycystic ovary syndrome	Premenopausal
Kong et al., 2016	11	19.8 ± 0.8	25.5 ± 2.1	DXA	Overweight and obese young women	Premenopausal
Maillard et al., 2016	8	69.0 ± 2.8	32.6 ± 4.8	DXA VAT: CT scan	T2D postmenopausal	Postmenopausal
Mandrup et al., 2017 (a)	39	49.2 ± 0.6	23.9 ± 0.7	DXA	Healthy non-obese women	Premenopausal
Mandrup et al., 2017 (b)	38	53.4 ± 1.0	23.7 ± 0.8	DXA	Healthy overweight women	Postmenopausal
Mirghani & Yousefi, (1)	8	33.0 ± 5.3	32.2 ± 3.8	Circumferences and skinfolds	Overweight/obese women	Premenopausal
Mirghani & Yousefi, 2014 (2)	8	32.0 ± 5.4	28.1 ± 3.3	Circumferences and skinfolds	Overweight/obese women	Premenopausal
Naves et al., 2018	34	31.0 ± 6.0	24.5 ± 3.3	Circumferences and skinfolds	Healthy women	Premenopausal
Nie et al., 2019	12	20.0 ± 1.0	27.0 ± 2.8	Impedance	Sedentary women	Premenopausal
Panissa et al., 2016	11	28.4 ± 12.5	25.94 ± 4.1	Skinfolds	Untrained women	Premenopausal
Sandstad et al., 2015	7	32.4 ± 8.3	24.8 ± 4.9	Impedance	Rheumatic disease	Premenopausal
Sijie et al., 2012	20	19.8 ± 1.0	27.7 ± 1.9	DXA	Overweight/obese women students	Premenopausal
Smith-Ryan et al., 2016 (1)	11	32.2 ± 12.8	33.9 ± 6.1	DXA	Overweight/obese women	Premenopausal
Smith-Ryan et al., 2016 (2)	11	33.6 ± 11.6	28.6 ± 3.7	DXA	Overweight/obese women	Premenopausal
Steckling et al., 2016	17	54.2 ± 6.2	30.7 ± 5.0	Impedance	Untrained metabolic syndrome women	Premenopausal
Steckling et al., 2019	17	53.9 ± 5.9	31.3 ± 4.9	DXA	Metabolic syndrome women	Postmenopausal
Sun et al., 2018	16	21.5 ± 1.8	26.0 ± 2.4	Impedance	Overweight/obese women	Premenopausal
Tong et al., 2018	18	21.3 ± 1.0	UK	DXA	University student women	Premenopausal
Trapp et al., 2008	15	22.4 ± 2.7	24.4 ± 5.8	DXA	Healthy normal-weight women	Premenopausal
Zapata-Lamana et al.,	16	23.3 ± 3.8	33.8 ± 3.8	DXA	Young overweight/obese women	Premenopausal
Zhang et al., 2015	14	21.0 ± 1.0	25.8 ± 2.7	Impedance VAT: CT scan	Overweight women	Premenopausal
Zhang et al., 2017	16	21.5 ± 1.7	25.4 ± 2.4	DXA VAT: CT scan	Overweight women	Premenopausal

Data expressed as means ± standard deviation (SD); in instances where the results were present as mean ± standard error (SEM), SEM was converted to SD. (1) and (2) represent the same study but different HIIT protocols. (a)–(d) represent the same study but different population characteristics. BMI, body mass index; CT, computed tomography; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; FM, fat mass; HIIT, high-intensity interval training; IR, insulin resistance; MRI, magnetic resonance imaging; T2D, type 2 diabetes; VAT, visceral adipose tissue. UK: unknown.

inclusion criteria, women were adults, with a mean age ranging from 19.8 ± 0.8 to 69.0 ± 2.8 years. All studies except five had recruited overweight or obese women, whose body mass index (BMI) ranged from 20.3 ± 0.4 to 38.2 ± 7.9 kg m⁻². Some women had diseases that could have influenced the effects of physical activity: type 2 diabetes ($n = 4$), dyslipidaemia ($n = 1$), polycystic ovary syndrome ($n = 2$), hormonal state (menopause) ($n = 6$), metabolic syndrome ($n = 2$) and rheumatic disease ($n = 1$).

3.2 | Hormonal status of the women

Most studies ($n = 33$) were performed in premenopausal women but generally without any details concerning the period of the menstrual cycle or the use of contraceptive pills. Two studies did not give any information about the hormonal status of the women (i.e. pre- or postmenopausal) (Table 1). Thus, only seven studies in our analysis included postmenopausal women.

3.3 | Body composition assessments

Fifteen studies used dual-energy X-ray absorptiometry to determine whole body FM (Table 1). Other studies used less accurate and/or repeatable methods such as impedance ($n = 11$), plethysmography ($n = 2$) or circumference and skinfold measurements ($n = 9$), the last of which was recognized as the least reliable. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) were widely used to assess abdominal or visceral FM. The most recent DXA scans can also measure abdominal FM in different anatomical regions and estimate visceral FM content (Sawyer et al., 2016).

3.4 | HIIT programme characteristics

The HIIT programmes are described in Table 2. Twenty-six HIIT studies used cycling and 12 running, with one offering a choice between the two. Only one study tested an elliptical type. The most widely used protocol consisted of alternate bouts of 4 min at high intensity followed by 3 min of recovery ($n = 13$). Other programmes used shorter times (8 s or 1 min) at high intensity. When specified, recovery was generally active in all studies. The programmes ranged in duration from 3 to 16 weeks but usually lasted at least 10 weeks. In terms of frequency, most studies used three sessions a week ($n = 32$), lasting <8 weeks ($n = 6$) or ≥ 8 weeks ($n = 33$).

3.5 | Meta-analysis

3.5.1 | Influence of HIIT on body weight, total FM and (intra)-abdominal FM and impact of hormonal status (before and after menopause)

Overall, HIIT interventions decreased weight (effect size (ES): -0.19 (95% CI: -0.30 to -0.09), $P < 10^{-3}$), total FM (ES: -0.30 (95% CI:

-0.43 to -0.17), $P < 10^{-3}$), abdominal FM (ES: -0.22 (95% CI: -0.42 to -0.02), $P < 0.03$) but only tended to reduce visceral adipose tissue (ES: -0.25 (95% CI: -0.53 to 0.03), $P = 0.078$) (Figure 2).

Stratified analysis of hormonal status showed a decrease in body weight after HIIT in premenopausal women (ES: -0.22 (95% CI: -0.35 to -0.10), $P < 0.001$) but not in postmenopausal women (ES: -0.09 (95% CI: -0.35 to 0.18), $P = 0.51$) (Figure 2a). Total FM was significantly reduced in premenopausal women (ES: -0.23 (95% CI: -0.48 to -0.03), $P < 0.001$) whereas only a trend was observed in postmenopausal women ($P = 0.079$) (Figure 2b). HIIT-induced abdominal FM loss was observed only in premenopausal women ($P = 0.021$) (Figure 2c). HIIT tended to reduce visceral abdominal adiposity in premenopausal women ($P = 0.06$), but no effect was observed in postmenopausal women (Figure 2d).

3.5.2 | Influence of BMI on HIIT-induced body composition changes

Both normal weight (ES: -0.61 (95% CI: -0.87 to -0.35), $P < 0.001$) and overweight/obese (ES: -0.20 (95% CI: -0.35 to -0.05), $P = 0.01$) women lost total FM with HIIT programmes (data not shown). Overall, HIIT impact on total FM differed according to BMI with a greater effect on overweight/obese than on normal weight women ($P = 0.011$). This subanalysis had in fact to be limited to premenopausal women (analysis in this subgroup: ES: -0.25 (95% CI: -0.43 to -0.06), $P = 0.009$) since all the studies performed with postmenopausal women included overweight or obese subjects.

HIIT was only effective in decreasing abdominal FM in women with an excess of weight at baseline (ES: -0.22 (95% CI: -0.43 to -0.01), $P = 0.043$). For the same reason as above, this result is restricted to premenopausal women (ES: -0.29 (95% CI: -0.56 to -0.02), $P = 0.033$).

3.5.3 | Effect of HIIT type on body composition changes

Although both modalities were effective ($P < 0.001$), stratified analysis comparing exercise type showed that cycling ($P = 0.007$) was more effective than running ($P = 0.01$) in reducing body weight (data not shown). Concerning total FM, the analysis showed that only cycling was effective in reducing total FM (ES: -0.34 (95% CI: -0.49 to -0.19), $P < 0.001$) and that for running simply a trend was observed (ES: -0.21 (95% CI: -0.46 to 0.04), $P = 0.09$) (Figure 3). When pre- and postmenopausal women were separated into two distinct groups and subdivided according to exercise mode, the same conclusions emerged in each group. However, the trend for running was more pronounced in premenopausal women ($P = 0.053$) and was not observed in postmenopausal women ($P = 0.957$).

Only cycling reduced abdominal FM (ES: -0.27 (95% CI: -0.50 to -0.04), $P = 0.02$) whereas no effect was found in running protocols (ES: -0.08 (95% CI: -0.49 to 0.33), $P = 0.69$) (data not shown). No HIIT effect was observed with cycling (ES: -0.20 (95% CI: -0.54 to 0.14),

TABLE 2 HIIT protocol details

Study	Exercise type	HIIT protocol	Duration	Frequency (week ⁻¹)
Almenning et al., 2015	Running or cycling	4 × [4 min (90–95% HR _{max})/3 min (70% HR _{max})] + 1/week: 10 min: 1 min (100% of max effort)/1 min	10 weeks	3
Álvarez et al., 2017	Running	8 × [60 s (90–100% HR _{max})/120 s (70% HR _{max}) recovery]	16 weeks	3
Álvarez et al., 2017	Cycling	8–12 × [60 s (70–100% HR _{max})/120 s passive]	10 weeks	3
Alvarez et al., 2018	Running	8 × [60 s (90–100% HR _{max})/120 s (70% HR _{max}) R]	16 weeks	3
Alvarez et al., 2018	Cycling	7–10 min [60 s (8–10 CR10 Bjorg)–120 s passive R]	16 weeks	3
Alves et al., 2017 (1)	Cycling	15 × [1 min (90% HR _{max})/30 s (60% HR _{max})]	6 weeks	3
Alves et al., 2017 (2)	Cycling	45 × [20 s (90% HR _{max})/10 s (60% HR _{max})]	6 weeks	3
Arad et al., 2015	Cycling	24 min [30–60 s (75–90% HRR)/180–210 (50% HRR)]	14 weeks	3
Astorino et al., 2013	Cycling	10 × [60 s (80–90% HR _{max})/75 s (40% HR _{max})]	12 weeks	3
Bhati et al., 2017 (1)	Running	LVHIIT: 1 × [4 min (85–95% HR _{max})/3 min (70% HR _{max})]	6 weeks	3
Bhati et al., 2017 (2)	Running	HVHIIT: 4 × [4 min (85–95% HR _{max})/3 min (70% HR _{max})]	6 weeks	3
Bouri et al., 2015	Running	4 × [4 min (85–95% HR _{max})/3 min (50–70% HR _{max})]	8 weeks	3
Boutcher et al., 2019	Cycling	20 min: 60 × [8 s (80–85% HR _{max} /12 s active R)]	8 weeks	3
Chrøis et al., 2019	Cycling	5–9 × [1 min (85% HR _{max})/1 min 30 active or passive recovery]	6 weeks	3
Clark et al., 2019 (1)	Cycling	10 × [60 s/60 s (70–85% of PPO)]	6 weeks	3
Clark et al., 2019 (2)	Cycling	6–10 × [60 s–120 s/60 s–120 s (65–110% of PPO)]	6 weeks	3
Connolly et al., 2017	Cycling	5 × 5 min [10 s (>90% HR _{max})/20 s (50–60% HR _{max})/30 s]	12 weeks	3
Coquart et al., 2008	Cycling	32 min: 2 min (80% VT)/2 min (120% VT)	10 weeks	3
Dupuit et al., 2020	Cycling	20 min: 60 × [8 s (80–90% HR _{max} /12 s active R)]	12 weeks	3
Eimarieskandari et al., 2012	Running	25 min: [4 min (80–90% $\dot{V}_{O_2\text{peak}}$ (85–95% of HR _{peak}))/3 min (50–60% of $\dot{V}_{O_2\text{peak}}$ (50–70% of HR _{peak}) R]	8 weeks	3
Gillen et al., 2013	Cycling	10 × [60 s (90% HR _{max})/60 s]	6 weeks	3
Henke et al., 2018	Cycling	10 × [60 s (85–90% HR _{max})/75 s (40% HR _{max}) R]	4 weeks	2
Hornbuckle et al., 2017	Running	32 min: 3 min (60–70% of HR _{max})/1 min (80–90% HR _{max})	16 weeks	3
Hutchison et al., 2011	Running	6–8 × [5 min (95–100% HR _{max})/2–1 min R] + 1 session: 60 min at 75–85% HR _{max} (70% $\dot{V}_{O_2\text{max}}$)	12 weeks	3
Kong et al., 2016	Cycling	60 × [8 s/12 s] R.	5 weeks	4
Maillard et al., 2016	Cycling	20 min: 60 × [8 s (77–83% HR _{max} /12 s active R)]	16 weeks	2
Mandrup et al., 2017	Cycling	15 × [2 min (82–95% of HR _{max})/1 min R]	12 weeks	3
Mirghani & Yousefi, (1)	Running	10 × [60 s (80% HRR)/60 s active R]	4 weeks	3
Mirghani & Yousefi, 2014 (2)	Running	10 × [60 s (80% HRR)/30 s active R]	4 weeks	3
Naves et al., 2018	Cycling	4 × [4 min (85–95% HR _{max})/3 min (60% HR _{max})]	12 weeks	2
Nie et al., 2019	Cycling	4 × [4 min (90% HR _{max})/3 min passive R]	8 weeks	3
Panissa et al., 2016	Cycling	15 × [1 min (90% of HR _{max})/30 s (60% HR _{max}) R]	6 weeks	3
Sandstad et al., 2015	Cycling	4 × [4 min (85–95% HR _{max})/3 min (70% HR _{max})]	10 weeks	2
Sijie et al., 2012	Running	5 × [3 min (85% $\dot{V}_{O_2\text{max}}$)/3 min (50% $\dot{V}_{O_2\text{max}}$)]	12 weeks	5
Smith-Ryan et al., 2016 (1)	Cycling	10 × [60 s (90% $\dot{V}_{O_2\text{peak}}$)/60 s active R]	3 weeks	3
Smith-Ryan et al., 2016 (2)	Cycling	5 × [2 min (80–100% $\dot{V}_{O_2\text{peak}}$)/60 s active R]	3 weeks	3
Steckling et al., 2016	Running	4 × [4 min (90% HR _{max})/3 min (70% HR _{max}) R]	12 weeks	3
Steckling et al., 2019	Running	4 × [4 min (90% HR _{max})/3 min (70% HR _{max}) R]	12 weeks	3
Sun et al., 2018	Cycling	9 × [4 min (90% $\dot{V}_{O_2\text{max}}$)/3 min (60% HR _{max}) R]	12 weeks	3
Tong et al., 2018	Cycling	400 kJ: 4 min (90% $\dot{V}_{O_2\text{max}}$)/3 min R)	12 weeks	3

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

Study	Exercise type	HIIT protocol	Duration	Frequency (week ⁻¹)
Trapp et al., 2008	Cycling	20 min: 60 × (8 s/12 s)	15 weeks	3
Zapata-Lamana et al.,	Cycling	4 × [4 × [1 min (90% $\dot{V}_{O_2,peak}$)/2 min R] 4 min R]	12 weeks	3
Zhang et al., 2015	Running	4 × [4 min (85–95% HR _{peak})/3 min (50–60% HR _{peak}) with 7 min rest between sets]	12 weeks	4
Zhang et al., 2017	Cycling	300 kJ: 4 min (90% $\dot{V}_{O_2,max}$)/3 min R]	12 weeks	3

(1) and (2) represent the same study but different HIIT protocols. HIIT, high-intensity interval training; HR, heart rate; HRR, heart rate reserve; HV HIIT, High volume high-intensity interval training; LV HIIT, Low Volume high-intensity interval training; PPO, peak power output; R, recovery; \dot{V}_{O_2} , oxygen consumption; VT, ventilatory threshold.

$P = 0.24$) or with running programmes (ES: -0.35 (95% CI: -0.84 to 0.14), $P = 0.16$) on the reduction of visceral FM. The same conclusions emerged for abdominal and visceral FM loss in premenopausal women (data not shown) and were not applicable to postmenopausal women.

3.5.4 | Effect of HIIT programme duration on body composition changes

Only studies using three sessions a week were retained in this analysis. Comparison of the duration of HIIT programmes showed that only training interventions longer than 8 weeks had significant effects on body weight (ES: -0.21 (95% CI: -0.34 to -0.09), $P < 0.001$) (Figure 4a). While interventions shorter than 8 weeks are effective in reducing total FM (ES: -0.27 (95% CI: -0.52 to -0.03), $P = 0.03$), the effects are greater when training comprises or exceeds 8 weeks (ES: -0.33 (95% CI: -0.49 to -0.17), $P < 0.001$) (data not shown). Only interventions ≥ 8 weeks significantly reduced abdominal FM (ES: -0.28 (95% CI: -0.51 to -0.04), $P = 0.02$) (Figure 4b). Training duration had no effect on visceral FM.

As only one study performed with postmenopausal women lasted less than 8 weeks, the significance of these results is predominantly applicable to premenopausal women.

3.5.5 | Body composition assessments

Total FM loss was significant when DXA ($P < 0.001$) or bioelectrical impedance analysis ($P = 0.01$) was used as the measurement method but not with plethysmography or the skinfold test (Figure 5a). Only CT (ES: -0.47 (95% CI: -0.84 to -0.09), $P = 0.015$) detected reductions in abdominal FM after HIIT programmes (Figure 5b).

4 | DISCUSSION

The present study is the first meta-analysis to assess the effect of HIIT on body weight, total FM and (intra)-abdominal FM losses in women and is also the first to compare these effects before and after menopause. The analysis involved 959 women aged between

19.8 ± 0.8 and 69 ± 2.8 years, with a BMI between 20.3 ± 0.4 and 38.2 ± 7.9 kg m⁻². Our results showed that HIIT programmes, especially cycling interventions, of a duration of at least 8 weeks are effective in reducing total and (intra)-abdominal FM in normal weight and overweight/obese women. The effects of HIIT were more evident in pre- than in postmenopausal women.

Premenopausal women accumulate fat in a metabolically healthier gluteo-femoral pattern than men, which lowers their risk of metabolic syndrome development (Wajchenberg et al., 2000). After menopause, women experience a significant increase in total FM and a redistribution of adipose tissue, which leads to increased abdominal fat deposition (Rettberg et al., 2014). Importantly, the abdominal FM gain in postmenopausal women tends to be visceral and not subcutaneous (Lovejoy et al., 2008), which is detrimental since visceral FM is known to be the most dangerous with regard to CVD risks (Wajchenberg et al., 2000). If the mechanisms of the increase in total and visceral FM during menopause are still not clearly elucidated, one potential candidate is probably the rapid fall in oestrogen levels (Kozakowski et al., 2017). Firstly oestrogens activate catabolic and anorexigenic signals in the brain, similar to those recruited by the anti-obesity hormone leptin (Gao et al., 2007). Secondly, it has been demonstrated that oestrogens increase fat oxidation in skeletal muscle and inhibit hepatic and muscle lipogenesis (Foryst-Ludwig et al., 2010). Finally, oestradiol (the predominant oestrogen) when binding to oestrogen receptor α (ER α) inhibits adrenaline-stimulated lipolysis in human subcutaneous fat cells by increasing the number of $\alpha 2$ -adrenergic anti-lipolytic receptors (Pedersen et al., 2004). This could explain how oestrogens are related to typical female subcutaneous adipose tissue distribution before menopause because visceral fat deposits are not subject to the same inhibition. In addition, it was found that activation of the ER α receptors could stimulate adrenergic β receptors in the visceral tissue, enhancing the process of lipolysis and in this way reducing abdominal FM in premenopausal women (Kozakowski et al., 2017). These observations explain why oestrogen deficiency during menopause is associated with an increase in total FM and more specifically, in visceral FM (Babaei et al., 2017). Alongside these adaptations, postmenopausal women have a lower resting metabolic rate, a decrease in total energy expenditure, and reduced of fat oxidation during prolonged exercise (Gavin, Kohrt, Klemm, & Melanson, 2018; Poehlman et al., 2002). Here again, oestrogen deficiency probably plays a central role by

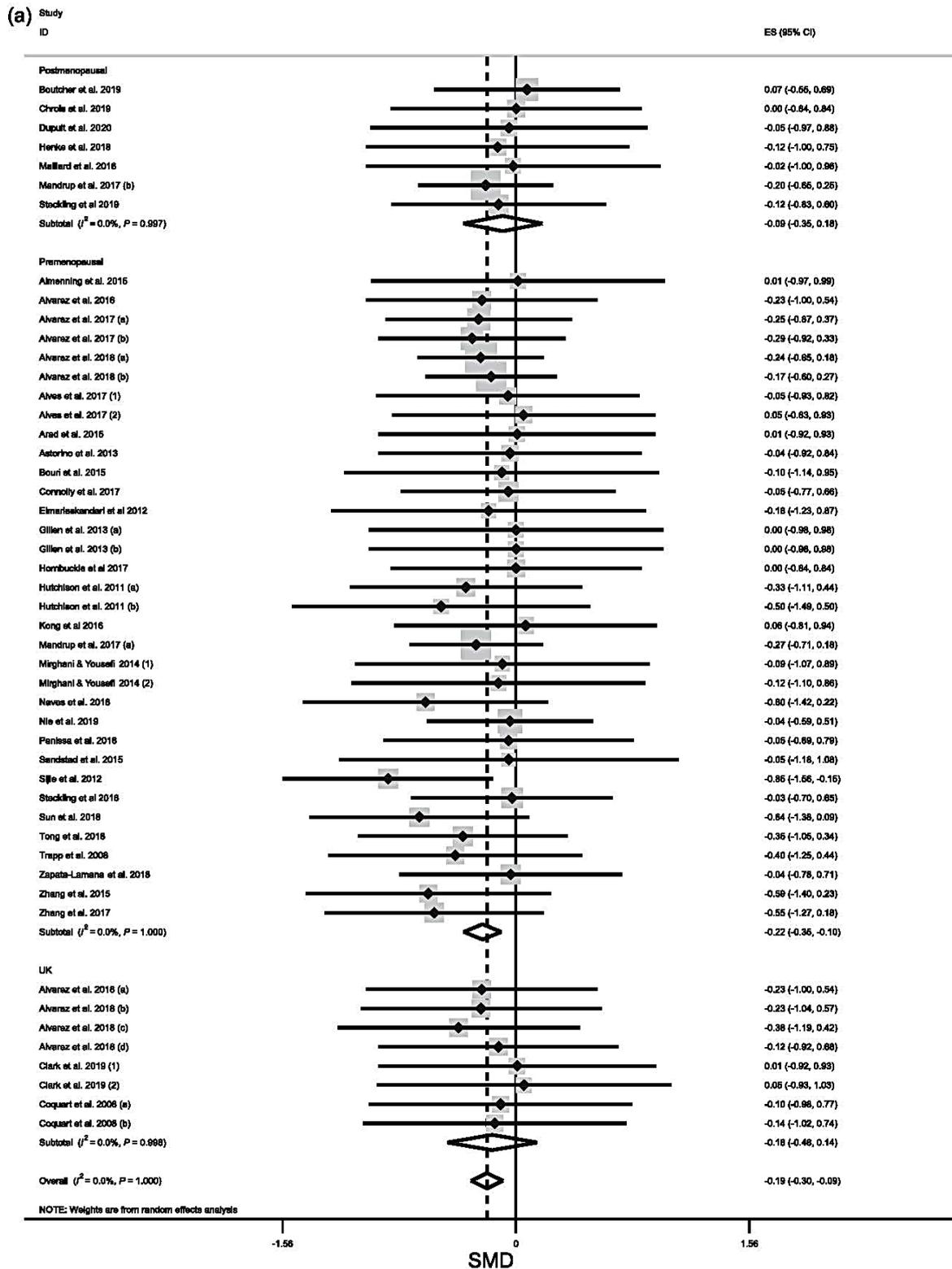


FIGURE 2 Forest plot for the effect of high-intensity interval training on body weight (kg) (a), total fat mass (b), abdominal fat mass (c) and visceral fat mass (d) with stratified analysis of hormonal status. (1) and (2) represent the same study but different HIIT protocols. (a)–(d) represent the same study but different population characteristics. (s) and (ss) represent the same study but different analyses of abdominal fat mass. UK: unknown (hormonal status)

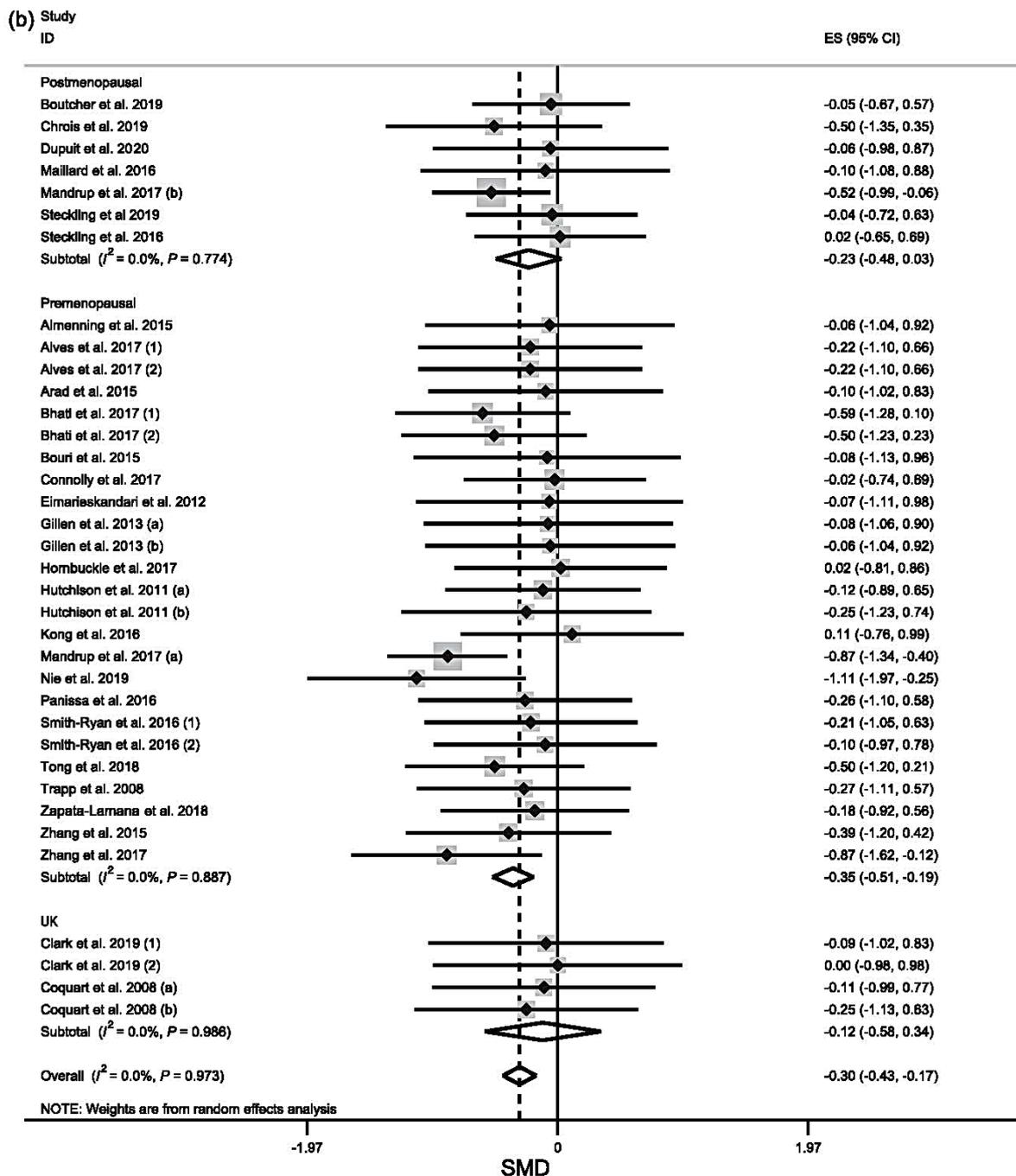


FIGURE 2 Continued

decreasing fat-free mass including muscle mass (Douchi et al., 2002), by decreasing energy expenditure and regulating brown fat activity (Gavin et al., 2018), and by promoting carbohydrate oxidation rates during prolonged exercise (Isacco & Boisseau 2017). Thus, overall, the lack of oestrogens associated with menopause predisposes women to an excess of body fat including visceral FM (Lovejoy et al., 2008) and could alter regular exercise-induced FM loss (Isacco & Boisseau 2017).

Although literature data show that the combination of diet and physical activity is the best way for promoting longer-term weight and/or FM loss (Verheggen et al., 2016), exercise alone can improve body composition if the energy expenditure leads finally to a negative energy balance (van Gemert et al., 2019; Verheggen et al., 2016). In the last position stand by the American College of Sports Medicine (ACSM) (Donnelly et al., 2009), moderate-intensity physical activity (between 150 and 250 min week⁻¹) is recommended for preventing weight gain,

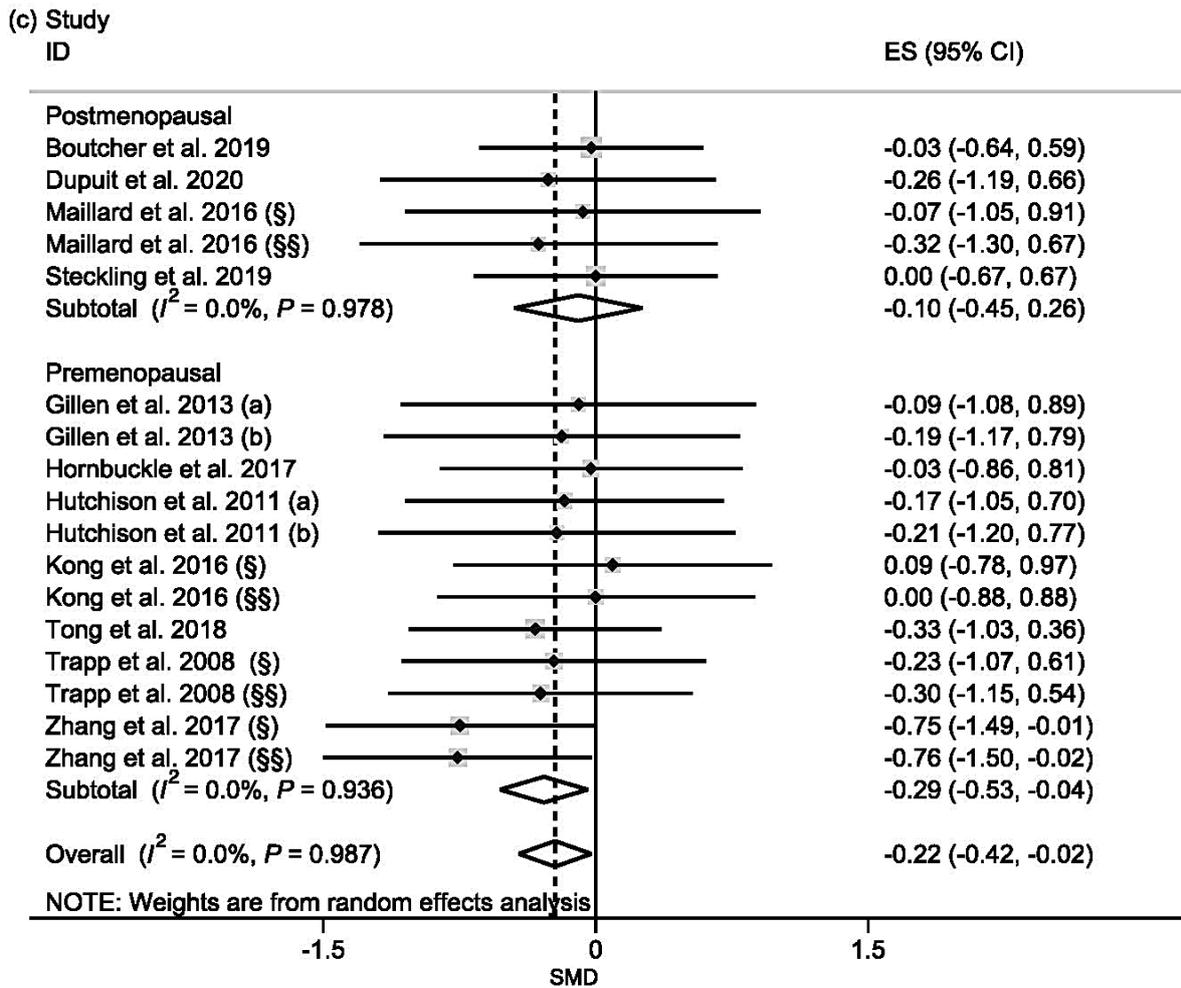


FIGURE 2 Continued

and more exercise for providing significant weight loss. Whatever the population involved, HIIT is now also recognized as a well-tolerated, safe and time-efficient strategy (Kessler et al., 2012; Taylor et al., 2017; Weston et al., 2014) to reduce body weight, total FM, and especially (intra-)abdominal adipose tissue (Maillard et al., 2018). As oestrogen deficiency promotes total and visceral FM gain, HIIT could be an interesting modality for women, particularly after menopause. All meta-analyses of the effects of HIIT on total and (intra-)abdominal FM loss were performed without distinction of sex except in the meta-analysis of Maillard et al., (2018) who stated that 'no sex-related effect was found for HIIT-induced reduction in total and abdominal or visceral FM'. However, the authors did not give any details on the hormonal status of the women, thereby overlooking the potential impact of oestrogen deficiency during menopause. Our review is thus the first to focus on the effects of HIIT on adipose tissue alterations in the female population and to consider separately these effects in pre- and postmenopausal women.

When all the women were pooled together, our meta-analysis confirmed that HIIT programmes significantly decrease body weight, total and abdominal FM and tend to reduce visceral FM in the female population. Both normal weight and overweight/obese women lost total FM after HIIT protocols whereas HIIT was only effective in decreasing abdominal FM in women with excess adiposity (BMI > 25). When pre- and postmenopausal women were separated from a stratified analysis, the effect of HIIT on weight and total FM was only significant before menopause (with a tendency after menopause for FM, $P = 0.079$). Likewise, HIIT-induced abdominal FM loss was observed only in premenopausal women. From these results, HIIT could be suspected of being less effective in reducing adipose tissue in postmenopausal women. The mechanisms underlying HIIT-induced significant total and (intra-)abdominal FM loss are not completely elucidated but could partly be the result of increased catecholamine production, leading to significant lipolysis during exercise, followed by higher post-exercise fat oxidation (Maillard et al., 2018). As overall

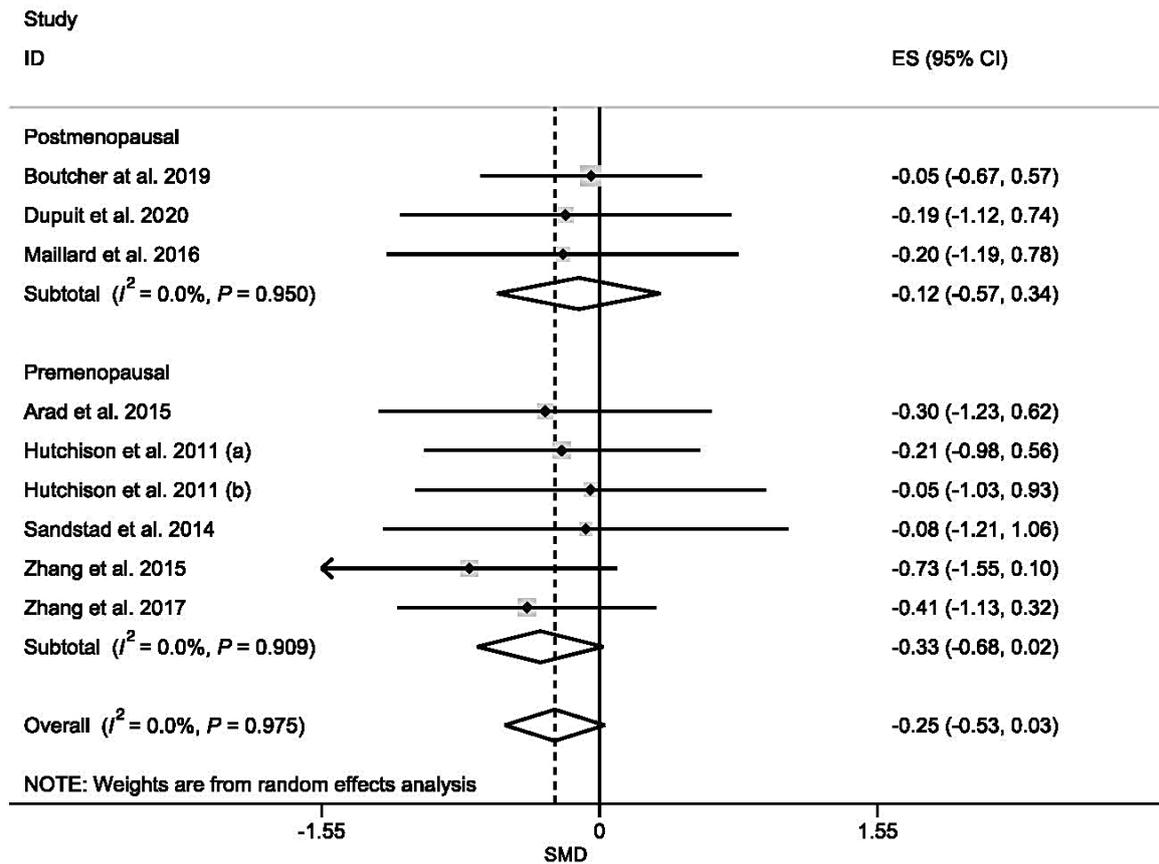


FIGURE 2 Continued

oestrogen deficiency decreases the proportion of lipid metabolism in energy supply during exercise and limits fat oxidation under resting conditions (Gavin et al., 2018; Isacco & Boisseau 2017; Vieira-Potter et al., 2015), theoretically, postmenopausal women could lose less adipose tissue than premenopausal women after a few weeks of HIIT. However, the very small number of publications involving postmenopausal women makes interpretation difficult and further studies would be required for any definite conclusions to be drawn. A case in point is the report of Maillard et al., (2016), which showed that postmenopausal women performing a 16-week HIIT programme (60 × 8 s at 80–90% of peak heart rate, 12 s active recovery; 2 times a week) decreased their abdominal FM (DXA measurement from L1–L2 to the pubic rami). This finding emerged from a pre- vs. post-intervention comparison of two groups, one performing MICT and the other HIIT, using a two-way analysis of variance with repeated measures. When the HIIT group was considered separately, however, our stratified analysis failed to detect a HIIT-induced effect on abdominal FM loss in postmenopausal women. Another study performed by our laboratory also showed that a 12-week HIIT programme (60 × 8 s at 80–90% of peak heart rate, 12 s active recovery) performed three times a week in 10 postmenopausal women resulted in a significant decrease in total ($-3.06\% \pm 4.2$) and abdominal ($-7.4\% \pm 2.8$) FM (Dupuit et al., 2020). Thus, a larger sample of postmenopausal women

would have been probably necessary to reach a significant threshold in this meta-analysis and more data would be needed to establish whether oestrogen deficiency requires a greater total amount of interval training to achieve a comparable remodelling of body composition.

Overall, our meta-analysis evidenced a significant effect of cycling HIIT on FM loss but only a trend appeared with running. Similarly, cycling HIIT was effective in reducing abdominal FM whereas no effect was found with running HIIT. When pre- and postmenopausal women were considered separately and studies subdivided according to exercise mode, the same conclusions emerged in each group. However, whereas the trend for running almost reached a level of significance for total FM in premenopausal women ($P = 0.053$), no effect was observed in postmenopausal women ($P = 0.957$). Running elicits a greater cardiorespiratory response (\dot{V}_{O_2} and heart rate) than cycling during incremental and submaximal exercise, at matched relative and absolute workloads above and below the anaerobic threshold (Abrantes et al., 2012; Scott et al., 2006). However, when selecting running vs. cycling to perform a session of HIIT, workloads are inherently different (Kriel, Askew, & Solomon, 2018). One possible explanation is that, at a similar percentage of maximal heart rate or $\dot{V}_{O_{2max}}$, there is a greater catecholamine release during cycling, which would lead to higher lipolysis via the activation of β -adrenergic

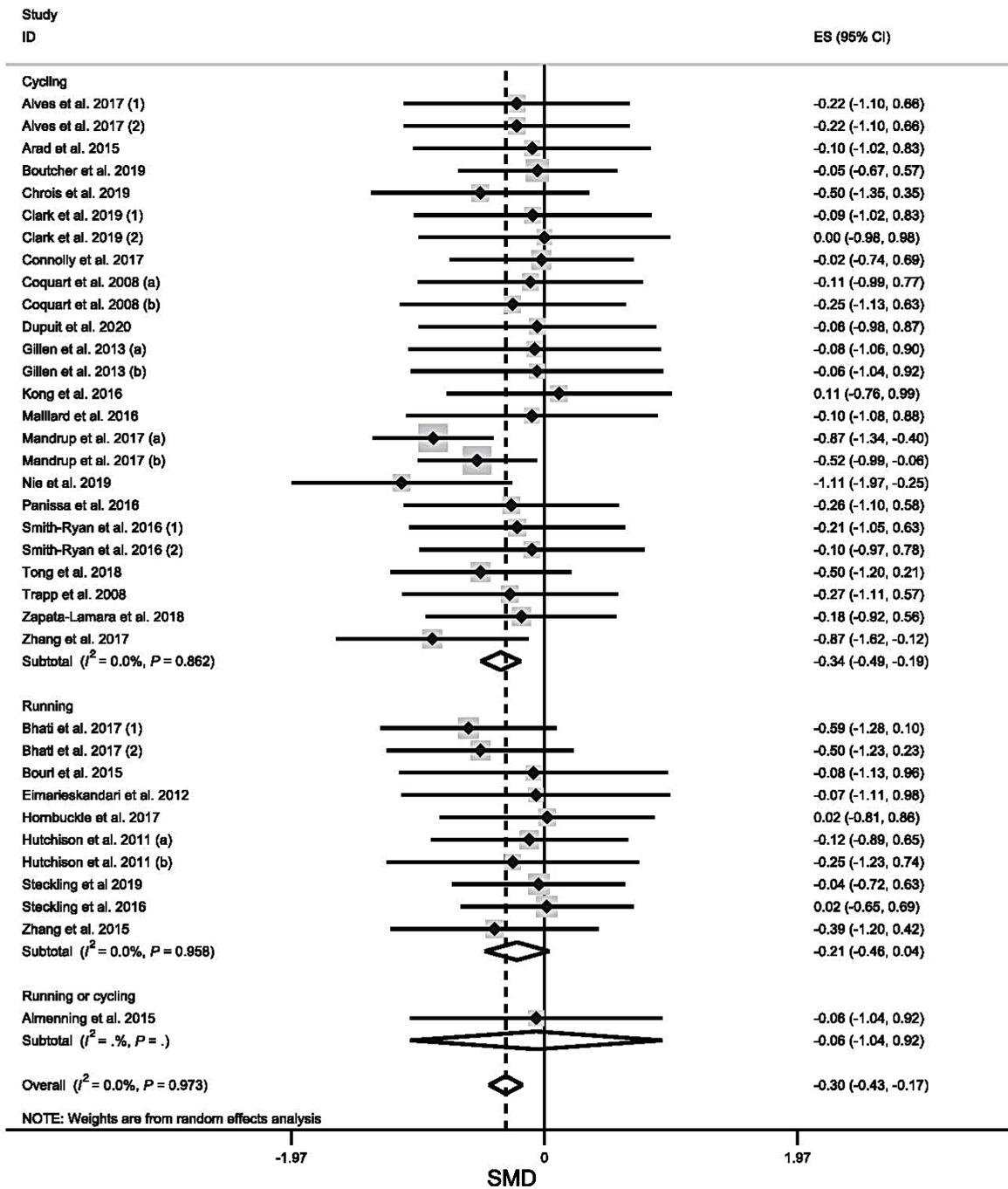


FIGURE 3 Forest plot for the effect of high-intensity interval training on total fat mass with stratified analysis of training type. (1) and (2) represent the same study but different HIIT protocols. (a) and (b) represent the same study but different population characteristics

receptors. However, Nieman et al., (1998) did not observe any greater catecholamine release in cycling vs. running protocols. In our meta-analysis, the heterogeneous nature of the HIIT programmes made the results difficult to interpret. In practical terms, however, it is possible that cycling is more suitable in sedentary women with overweight/obesity owing to the stress on joints caused by running and

the lack of compliance sometimes observed with running programmes after the age of 50 years (Prakash et al., 2017).

Overall comparison of HIIT programmes comprising three sessions a week showed that only training interventions longer than 8 weeks had significant effects on body weight. Nevertheless, interventions shorter than 8 weeks were effective in reducing total FM (but to a lesser

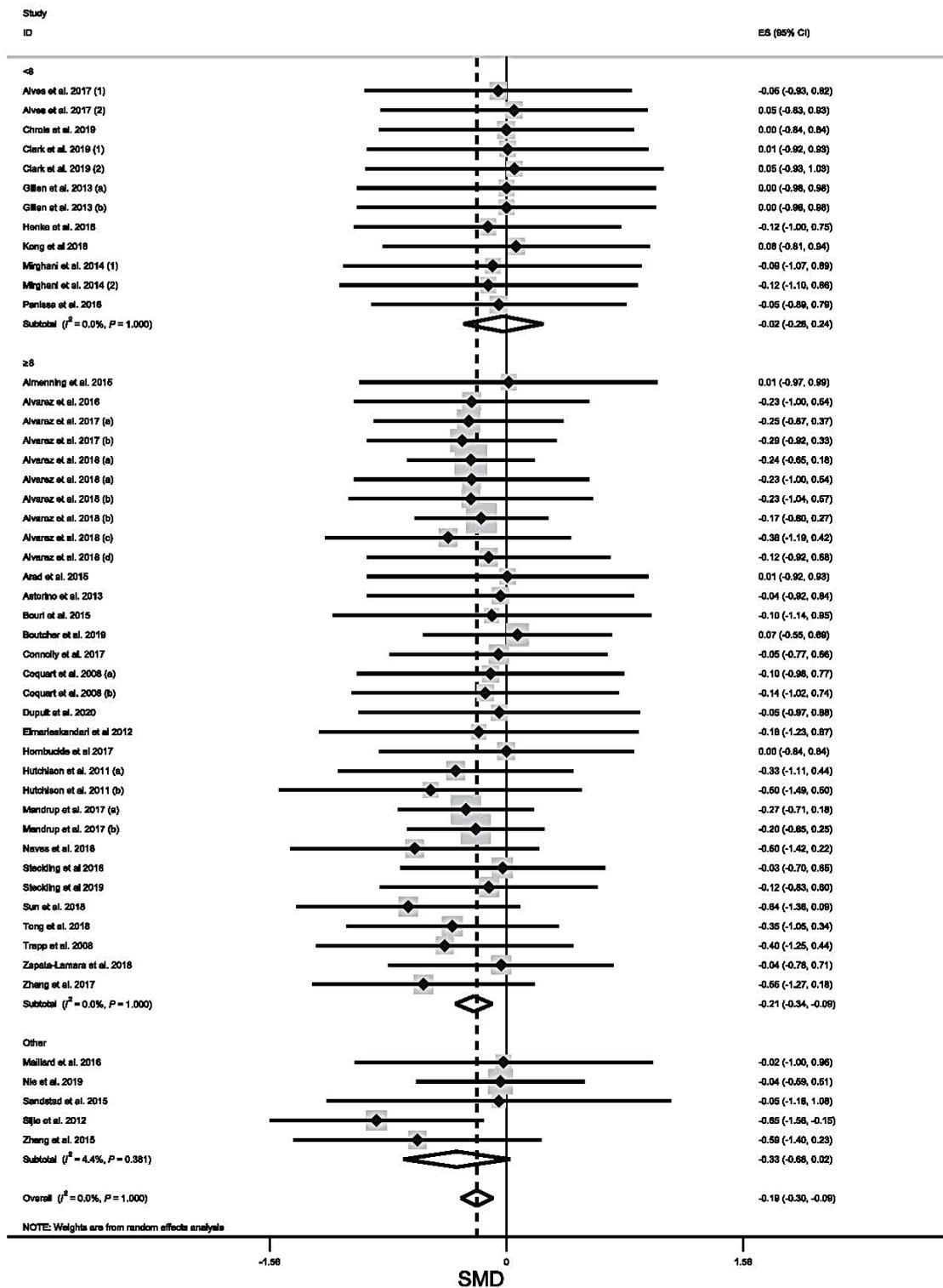


FIGURE 4 Forest plot for the effect of high-intensity interval training on body weight (kg) (a) and total fat mass (b) with stratified analysis of training duration < 8 represents studies with three sessions a week for less than 8 weeks. ≥8 represents studies with three sessions a week for 8 weeks or more. (1) and (2) represent the same study but different HIIT protocols. (a)–(d) represent the same study but different population characteristics. (S) and (SS) represent the same study but different analysis of abdominal fat mass. Other: studies that do not use three sessions per week

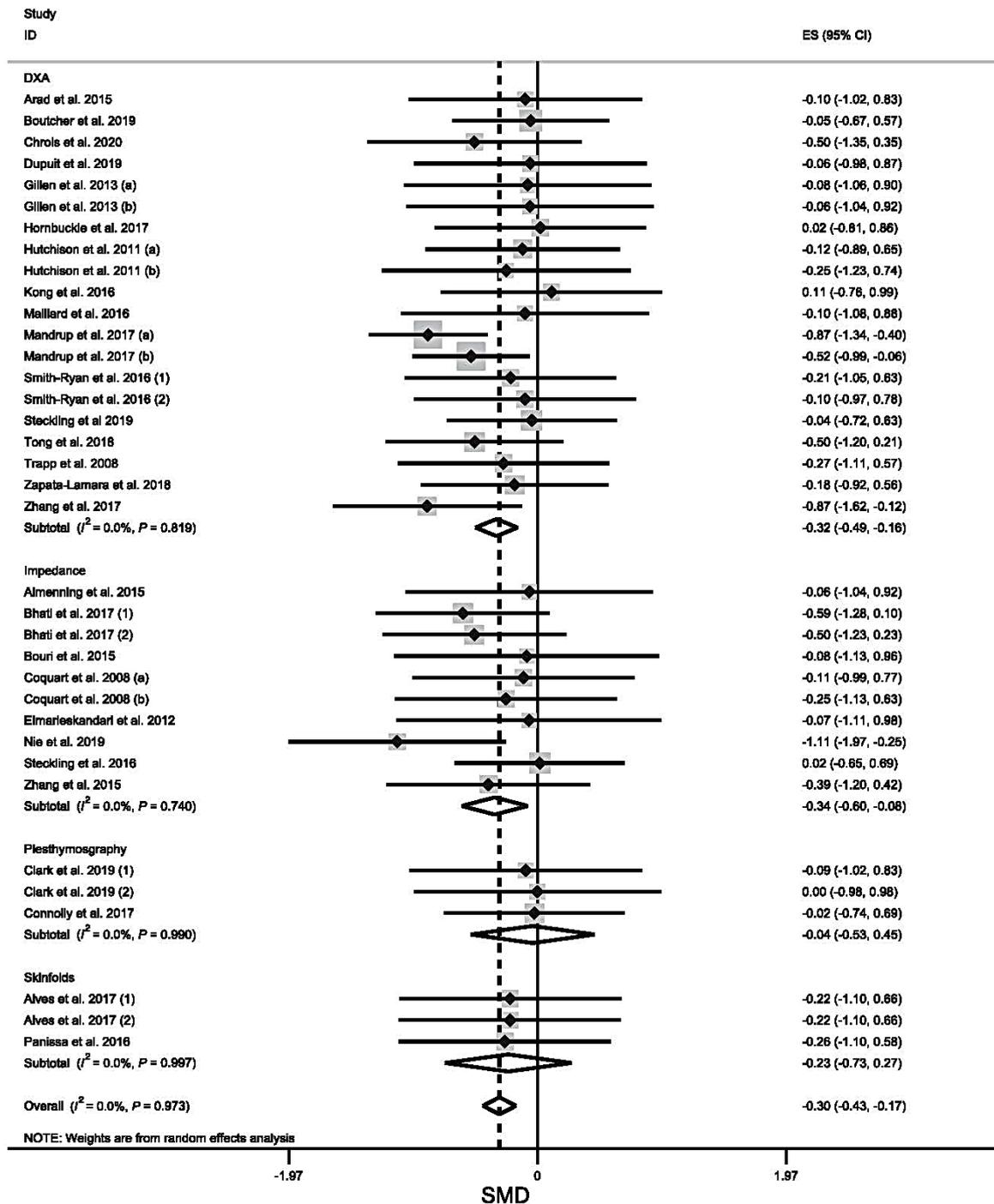


FIGURE 4 Continued

degree). In their meta-analysis, Batacan, Duncan, Dalbo, Tucker, and Fenning (2017) compared the effects of short-term HIIT (<12 weeks) and long-term HIIT (≥12 weeks). They concluded that at least 12 weeks of HIIT was necessary to improve body composition (reducing waist circumference and percentage of body fat) in overweight/obese

populations. In contrast with this study, our results showed that shorter interventions were able to generate body composition remodelling, at least in premenopausal women. The same conclusion is not possible in postmenopausal women since only the study of Mandrup et al., (2017) fulfilled our inclusion criteria of three training sessions a week.

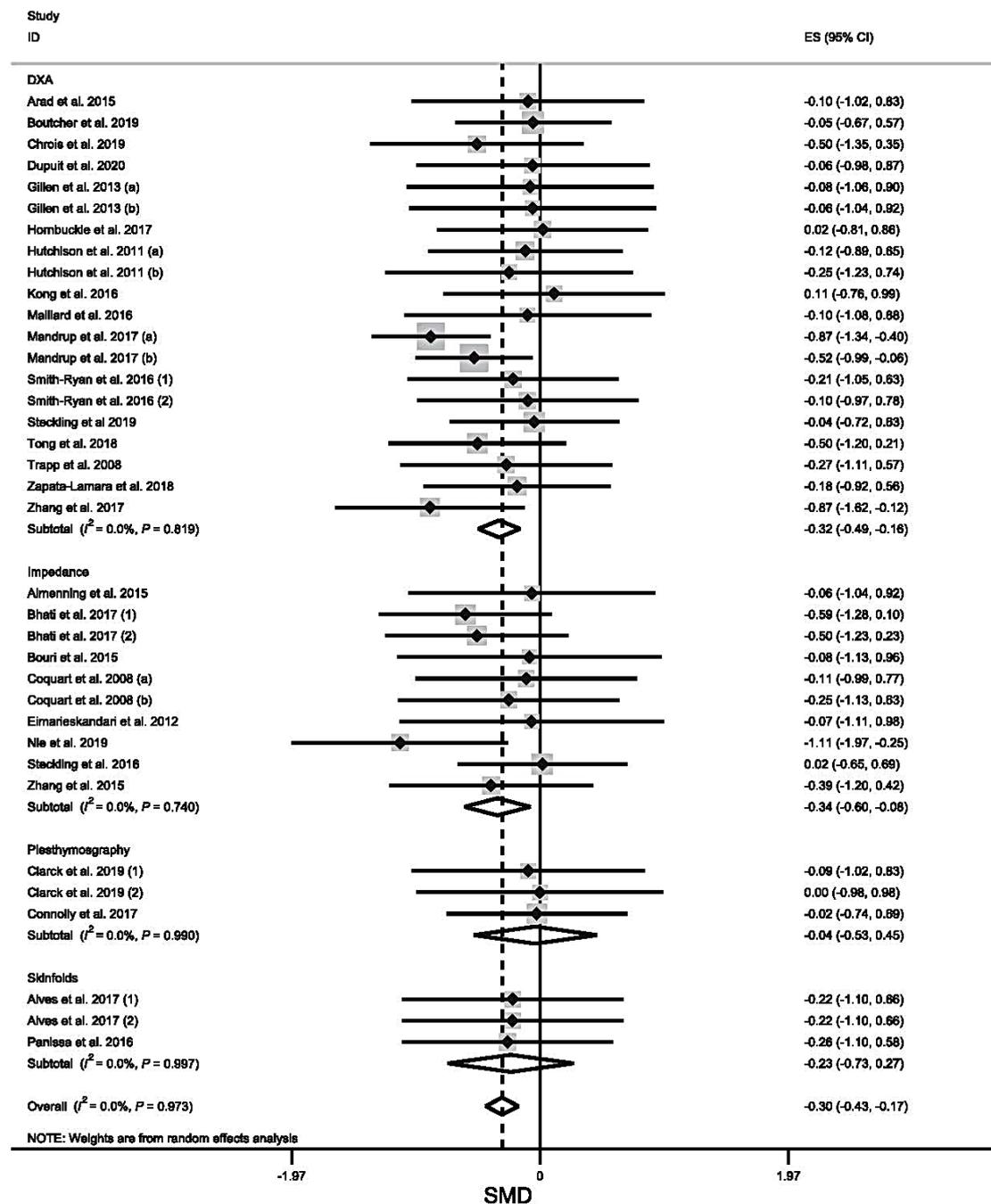


FIGURE 5 Forest plot for the effect of high-intensity interval training on total fat mass (a) and abdominal fat mass (b) with stratified analysis of body composition assessment. (1) and (2) represent the same study but different HIIT protocols. (a) and (b) represent the same study but different population characteristics. (S) and (SS) represent the same study but different analysis of abdominal fat mass

The last analysis of our review concerned the method used to assess body composition. DXA is a 'gold-standard' method for measuring total FM but is probably not the best for assessing abdominal and, more particularly, visceral FM (Bosch et al., 2015). While CT and MRI are probably the best methods to measure visceral adipose tissue (VAT) (Crabtree et al., 2019) evidence points to the potential usefulness of

DXA in providing accurate measurements of VAT in addition to total body composition determination in obese subjects (Bertin, Marcus, Ruiz, Eschard, & Leutenegger, 2000). However, its accuracy seems to be lower in individuals with high VAT levels (Bosch et al., 2015). Thus, as already shown by Shuster, Patlas, Pinthus, and Mourtzakakis (2012), it is important to select the most suitable method for each parameter.

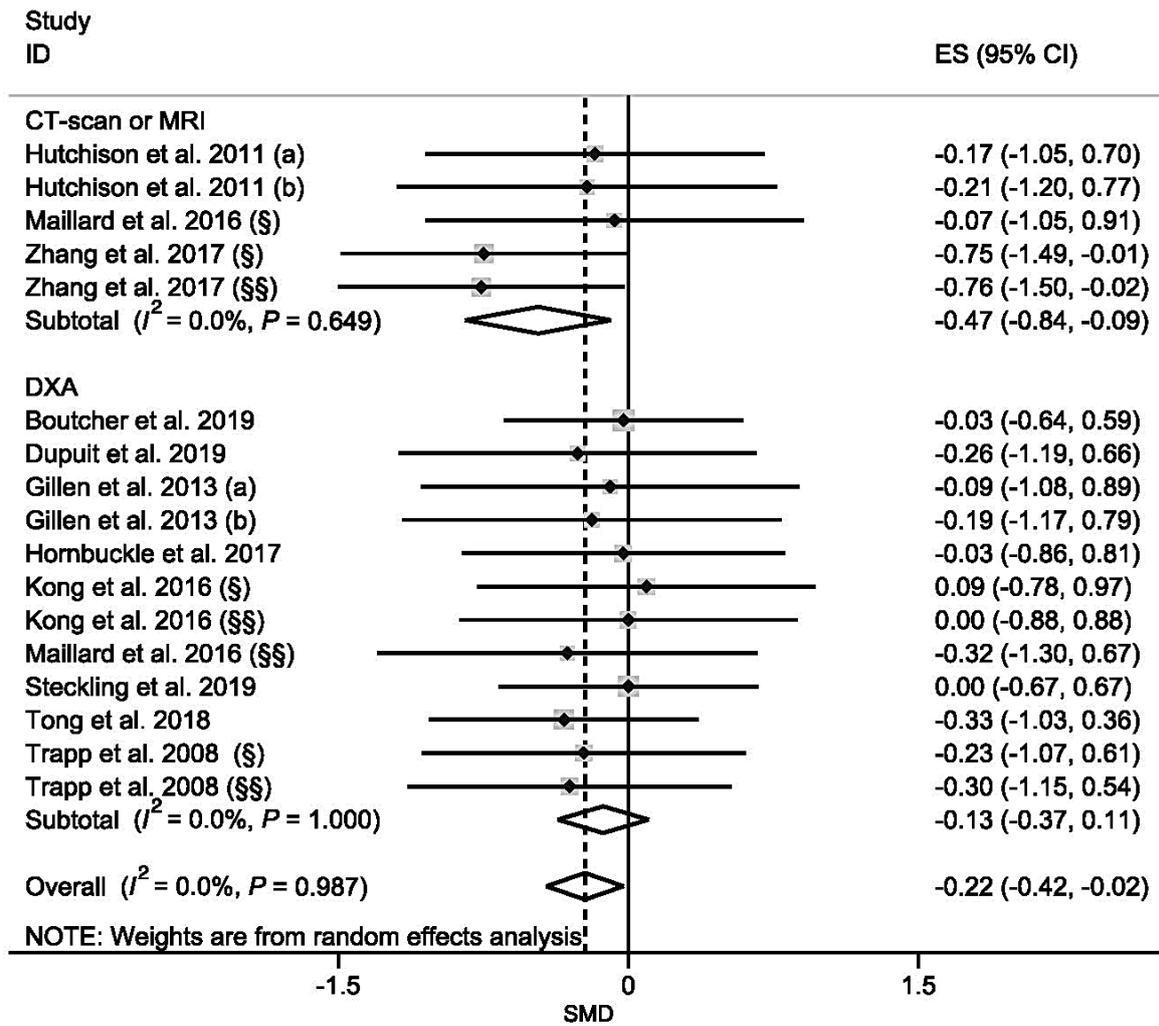


FIGURE 5 Continued

DXA, CT and MRI can be expensive and other methods for determining FM and FFM are often used, such as bioelectrical impedance and the skinfold test. In our analysis, total FM losses were only significant with DXA or bioelectrical impedance compared to plethysmography or skinfold measures. The loss of abdominal FM was only significant (or close to significance for visceral FM, $P = 0.055$) when CT or MRI was used. Harmonization of methodological approaches and selecting the same anatomical regions for abdominal and visceral measurements could facilitate the interpretation of results and comparisons between studies.

4.1 | Limitations

The major limitations of this review are the lack of homogeneity of the populations in the studies analysed and the lack of details about the protocol used. For example, some publications included normal-weight and overweight subjects, while others combined people with

overweight and obesity. In our review, the mean BMI was used to classify each population since only very few studies involved a specific population with a BMI superior or inferior at 25 or 30. The use of BMI could also be a limitation since it does not reflect the percentage of FM or its localization, and its utilization seems less suitable with advancing age (De Lorenzo et al., 2020).

To compare the effects of the duration of HIIT, it was decided to analyse those studies with similar training frequencies, since a shorter programme duration can be offset by greater training frequency (and vice versa) (Stavrinou et al., 2018, 2019). In our meta-analysis, 33 of the 38 studies were carried out at a frequency of three times a week (i.e. 85%), because HIIT performs once or twice per week can limit metabolic adaptations (Dalleck et al., 2010; Kavaliuskas et al., 2017; Stavrinou et al., 2018, 2019).

In our review, we included bioelectrical impedance ($n = 14$) and plethysmography ($n = 2$) in the analysis for measuring FM changes despite the limits of these methods (Brodie et al., 1998; Kuriyan, 2018; Mulasi et al., 2015). While DXA is considered to be the best method

to determine whole-body FM, it has been shown that it does not accurately assess body composition in markedly obese women and that the level of hydration of the subjects can also alter total and/or regional FM measurements (Bredella et al., 2010; Barreira & Tseh 2020).

Another limitation concerns the inclusion of menopausal women. In certain studies, the groups of women classified as menopausal comprised only those who actually were menopausal, i.e. with at least 12 months of amenorrhoea. In others, however, only the mean age of the group was given with no indication of hormonal status. Some of these groups with a relatively young mean age probably included women over 40–45 years old, who in our analysis were considered as pre-menopausal. Finally, the lack of information regarding cycling programmes, such as the cycle ergometer used, revolutions per minute, resistance, watts and heart rate, and running protocols, such as speed, gradient treadmill and heart rate, make it difficult to compare two modalities or studies using the same modality.

5 | CONCLUSION

This is the first meta-analysis to investigate the effects of HIIT on adipose tissue alterations in the female population and to analyse separately these effects in pre- and postmenopausal women. When all the women were pooled together, our results confirmed that HIIT programmes significantly decreased body weight and total and abdominal FM. Both normal weight and overweight/obese women lost total FM after HIIT protocols whereas HIIT was only effective in decreasing abdominal FM in women with excess adiposity. When pre- and postmenopausal women were considered separately, the effect of HIIT on weight, total and abdominal FM was only significant before menopause. Owing to the very small number of publications involving postmenopausal women, it is difficult to reach any definitive conclusions and further studies are still needed. Nevertheless, oestrogen deficiency could play a role in these discrepancies. Finally, from a practical point of view, cycling HIIT seemed more effective than running, especially in postmenopausal women, and training interventions longer than 8 weeks comprising three sessions a week should be encouraged whatever the hormonal status and the adiposity level of the participants.

COMPETING INTERESTS

None of the authors declares competing financial interests.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

D.M., M.F. and N.B. wrote the manuscript, participated in data acquisition and interpretation. P.B. carried out statistical analysis, M.L.M. and A.L.H. participated in manuscript reviewing/revision. All authors have read and approved the final version of this manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify for authorship are listed.

ORCID

Bruno Pereira  <https://orcid.org/0000-0003-3778-7161>

Nathalie Boisseau  <https://orcid.org/0000-0003-2835-1163>

REFERENCES

- Abildgaard, J., Pedersen, A. T., Green, C. J., Harder-Lauridsen, N. M., Solomon, T. P., Thomsen, C., ... Lindegaard, B. (2013). Menopause is associated with decreased whole body fat oxidation during exercise. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 304(11), E1227–E1236.
- Abrantes, C., Sampaio, J., Reis, V., Sousa, N., & Duarte, J. (2012). Physiological responses to treadmill and cycle exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 33(01), 26–30. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1285928>
- Almenning, I., Rieber-Mohn, A., Garnæs, K. K., Lundgren, K. M., Lovik, T. S., & Trine Moholdt, T. (2015). High intensity interval training versus strength training to improve cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome. A randomized controlled trial. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(1), S23–S24.
- Álvarez, C., Ramírez-Campillo, R., Ramírez-Vélez, R., Izquierdo, M. (2017). Prevalence of non-responders for glucose control markers after 10 weeks of high-intensity interval training in adult women with higher and lower insulin resistance. *Frontiers in Physiology*, 8, 479. Published 2017 Jul 6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00479>.
- Alvarez, C., Ramirez-Campillo, R., Martinez-Salazar, C., Mancilla, R., Flores-Opazo, M., Cano-Montoya, J., & Ciolac, E. G. (2016). Low-volume high-intensity interval training as a therapy for type 2 diabetes. *International Journal of Sports Medicine*, 37(9), 723–729.
- Alvarez, C., Ramirez-Campillo, R., Martinez-Salazar, C., Castillo, A., Gallardo, F., & Ciolac, E. G. (2018). High-intensity interval training as a tool for counteracting dyslipidemia in women. *International Journal of Sports Medicine*, 39(5), 397–406.
- Alves, E. D., Salermo, G. P., Panissa, V. L. G., Franchini, E., & Takito, M. Y. (2017). Effects of long or short duration stimulus during high-intensity interval training on physical performance, energy intake, and body composition. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 13(4), 393–399.
- Arad, A. D., DiMenna, F. J., Thomas, N., Tamis-Holland, J., Weil, R., Gellebter, A., & Albu, J. B. (2015). High-intensity interval training without weight loss improves exercise but not basal or insulin-induced metabolism in overweight/obese African American women. *Journal of Applied Physiology*, 119(4), 352–362.
- Astorino, T. A., Schubert, M. M., Palumbo, E., Stirling, D., & McMillan, D. W. (2013). Effect of two doses of interval training on maximal fat oxidation in sedentary women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(10), 1878–1886.
- Babaei, P., Dastras, A., Tehrani, B. S., & Pourali Roudbaneh, S. (2017). The effect of estrogen replacement therapy on visceral fat, serum glucose, lipid profiles and apelin level in ovariectomized rats. *Journal of Menopausal Medicine*, 23(3), 182. <https://doi.org/10.6118/jmm.2017.23.3.182>.
- Barreira, T. V., & Tseh, W. (2020) The effects of acute water ingestion on body composition analyses via Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.037>.
- Batacan, R. B., Duncan, M. J., Dalbo, V. J., Tucker, P. S., & Fenning, A. S. (2017). Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *British Journal of Sports Medicine*, 51(6), 494–503.
- Bertin, E., Marcus, C., Ruiz, J. C., Eschard, J. P., & Leutenegger, M. (2000). Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24(3), 263–270.
- Bhati, P., Bansal, V., & Moiz, J. A. (2017). Comparison of different volumes of high intensity interval training on cardiac autonomic function in sedentary young women. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 31(6), <https://doi.org/10.1515/ijamh-2017-0073>.

- Bosch, T. A., Dengel, D. R., Kelly, A. S., Sinaiko, A. R., Moran, A., & Steinberger, J. (2015). Visceral adipose tissue measured by DXA correlates with measurement by CT and is associated with cardiometabolic risk factors in children. *Pediatric Obesity*, 10(3), 172–179.
- Bouri, S. Z., Peeri, M., & Ali Azarbayjani, M. (2015). The effect of physical activity on adiponectin and osteocalcin in overweight young females. *International Medical Journal*, 22(1), 43–46.
- Boutcher, S. H. (2011). High-intensity intermittent exercise and fat loss. *Journal of Obesity*, 2011, 868305.
- Boutcher, Y. N., Boutcher, S. H., Yoo, H. Y., & Meerkín, J. D. (2019). The effect of sprint interval training on body composition of postmenopausal women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(7), 1413–1419.
- Bredella, M. A., Ghomi, R. H., Thomas, B. J., Torriani, M., Brick, D. J., Gerweck, A. V., ... Miller, K. K. (2010). Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity*, 18(11), 2227–2233. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.5>.
- Brodie, D., Moscrip, V., & Hutcheon, R. (1998). Body composition measurement: A review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*, 14(3), 296–310. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(97\)00474-7](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(97)00474-7).
- Chrøis, K. M., Dohmann, T. L., Søgaard, D., Hansen, C. V., Dela, F., Helge, J. W., & Larsen, S. (2019). Mitochondrial adaptations to high intensity interval training in older females and males. *European Journal of Sport Science*, 20(1), 135–145.
- Clark, A., De La Rosa, A. B., DeRevere, J. L., & Astorino, T. A. (2019). Effects of various interval training regimes on changes in maximal oxygen uptake, body composition, and muscular strength in sedentary women with obesity. *European Journal of Applied Physiology*, 119(4), 879–888. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04077-x>.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–159.
- Connolly, L. J., Bailey, S. J., Krustup, P., Fulford, J., Smietanka, C., & Jones, A. M. (2017). Effects of self-paced interval and continuous training on health markers in women. *European Journal of Applied Physiology*, 117(11), 2281–2293.
- Coquart, J. B. J., Lemaire, C., Dubart, A.-E., Luttenbacher, D.-P., Douillard, C., & Garcin, M. (2008). Intermittent versus continuous exercise: Effects of perceptually lower exercise in obese women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(8), 1546–1553.
- Crabtree, C. D., LaFountain, R. A., Hyde, P. N., Chen, C., Pan, Y., Lamba, N., ... Simonetti, O. P. (2019). Quantification of human central adipose tissue depots: An anatomically matched comparison between DXA and MRI. *Tomography*, 5(4), 358–366.
- Dalleck, L., Bushman, T. T., Crain, R. D., Gajda, M. M., Koger, E. M., & Derksen, L. A. (2010). Dose-response relationship between interval training frequency and magnitude of improvement in Lactate Threshold. *International Journal of Sports Medicine*, 31(8), 567–571. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254136>.
- De Lorenzo, A., Romano, L., Di Renzo, L., Di Lorenzo, N., Cennamo, G., & Gualtieri, P. (2020). Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition*, 71, 110615.
- Dolin, C. D., & Kominarek, M. A. (2018). Pregnancy in women with obesity. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(2), 217–232.
- Donnelly, J. E., Blair, S. N., Jakicic, J. M., Manore, M. M., Rankin, J. W., & Smith, B. K.; American College of Sports Medicine. (2009) American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(2), 459–471.
- Douchi, T., Yamamoto, S., Yoshimitsu, N., Andoh, T., Matsuo, T., & Nagata, Y. (2002). Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas*, 42(4), 301–306. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(02\)00161-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(02)00161-5).
- Downs, S. H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 52(6), 377–384.
- Dupuit, M., Rance, M., Morel, C., Bouillon, P., Pereira, B., Bonnet, A., ... Boisseau, N. (2020). Moderate-intensity continuous training or high-intensity interval training with or without resistance training for altering body composition in postmenopausal women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 52(3), 736–745.
- Eimarieskandari, R., Zilaeibouri, S., Zilaeibouri, M., & Ahangarpou, A. (2012). Comparing two modes of exercise training with different intensity on body composition in obese young girls. *Ovidius University Annals, Series Physical Education and Sport/Science, Movement and Health*, 12(2), 473–478.
- Foryst-Ludwig, A., & Kintscher, U. (2010). Metabolic impact of estrogen signalling through ERalpha and ERbeta. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 122(1–3), 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.06.012>.
- Gao, Q., Mezei, G., Nie, Y., Rao, Y., Choi, C. S., Bechmann, I., ... Horvath, T. L. (2007). Anorectic estrogen mimics leptin's effect on the rewiring of melanocortin cells and Stat3 signalling in obese animals. *Nature Medicine*, 13(1), 89–94. <https://doi.org/10.1038/nm1525>.
- Gavin, K. M., Kohrt, W. M., Klemm, D. J., & Melanson, E. L. (2018). Modulation of energy expenditure by estrogens and exercise in women. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 46(4), 232–239.
- Gillen, J. B., Percival, M. E., Ludzki, A., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2013). Interval training in the fed or fasted state improves body composition and muscle oxidative capacity in overweight women. *Obesity*, 21(11), 2249–2255.
- Hassan, M., Latif, N., & Yacoub, M. (2012). Adipose tissue: Friend or foe? *Nature Reviews Cardiology*, 9(12), 689–702.
- Henke, E., Oliveira, V. S., da Silva, I. M., Schipper, L., Dorneles, G., Elsner, V. R., ... Peres, A. (2018). Acute and chronic effects of high intensity interval training on inflammatory and oxidative stress markers of postmenopausal obese women. *Translational Sports Medicine*, 1(6), 257–264.
- Hornbuckle, L. M., McKenzie, M. J., & Whitt-Glover, M. C. (2017). Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic risk in overweight and obese African-American women: A pilot study. *Ethnicity & Health*, 23(7), 752–766.
- Hutchison, S. K., Stepto, N. K., Harrison, C. L., Moran, L. J., Strauss, B. J., & Teede, H. J. (2011). Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(1), 48–56.
- Isacco, L., & Boisseau, N. (2017). Sex hormones and substrate metabolism during endurance exercise. In A. C. Hackney (Ed.), *Sex hormones, exercise and women: Scientific and clinical aspects* (pp. 35–58). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-44558-8_3
- Kapoor, E., Collazo-Clavell, M. L., & Faubion, S. S. (2017). Weight gain in women at midlife: A concise review of the pathophysiology and strategies for management. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(10), 1552–1558.
- Kavaliuskas, M., Steer, T. P., & Babraj, J. A. (2017) Cardiorespiratory fitness and aerobic performance adaptations to a 4-week sprint interval training in young healthy untrained females. *Sport Sciences for Health*, 13(1), 17–23. <https://doi.org/10.1007/s11332-016-0313-x>.
- Karstoft, K., Wallis, G. A., Pedersen, B. K., & Solomon, T. P. J. (2016). The effects of interval- vs. continuous exercise on excess post-exercise oxygen consumption and substrate oxidation rates in subjects with type 2 diabetes. *Metabolism*, 65(9), 1316–1325.
- Karvonen-Gutierrez, C., & Kim, C. (2016). Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare*, 4(3), 10.3390/healthcare4030042.
- Keating, S. E., Johnson, N. A., Mielke, G. I., & Coombes, J. S. (2017). A systematic review and meta-analysis of interval training versus

- moderate-intensity continuous training on body adiposity. *Obesity Reviews*, 18(8), 943–964.
- Kessler, H. S., Sisson, S. B., & Short, K. R. (2012). The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. *Sports Medicine*, 42(6), 489–509. <https://doi.org/10.2165/11630910-000000000-00000>.
- Kong, Z., Fan, X., Sun, S., Song, L., Shi, Q., & Nie, J. (2016). Comparison of high-intensity interval training and moderate-to-vigorous continuous training for cardiometabolic health and exercise enjoyment in obese young women: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 11(7), e0158589.
- Kozakowski, J., Gietka-Czernel, M., Leszczynska, D., & Majos, A. (2017). Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? *Menopausal Review*, 2, 61–65. <https://doi.org/10.5114/pm.2017.68594>.
- Kriel, Y., Askeew, C. D., & Solomon, C. (2018). The effect of running versus cycling high-intensity intermittent exercise on local tissue oxygenation and perceived enjoyment in 18–30-year-old sedentary men. *PeerJ*, 6, e5026.
- Kuriyan, R. (2018) Body composition techniques. *Indian Journal of Medical Research*, 148(5), 648 https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1777_18.
- Lizcano, F., & Guzmán, G. (2014). Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *BioMed Research International*, 2014, 757461.
- Lovejoy, J. C., Champagne, C. M., de Jonge, L., Xie, H., & Smith, S. R. (2008). Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *International Journal of Obesity*, 32(6), 949–958. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.25>.
- MacInnis, M. J., & Gibala, M. J. (2017). Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *Journal of Physiology*, 595(9), 2915–2930.
- Maillard, F., Rousset, S., Pereira, B., Traore, A., de Pradel Del Amaze, P., Boirie, Y., ... Boisseau, N. (2016). High-intensity interval training reduces abdominal fat mass in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 42(6), 433–441.
- Maillard, F., Pereira, B., & Boisseau, N. (2018). Effect of high-intensity interval training on total, abdominal and visceral fat mass: A meta-analysis. *Sports Medicine*, 48(2), 269–288.
- Mandrup, C. M., Egelund, J., Nyberg, M., Lundberg Slingsby, M. H., Andersen, C. B., Løgstrup, S., ... Hellsten, Y. (2017). Effects of high-intensity training on cardiovascular risk factors in premenopausal and postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(4), 384.e1–384.e11.
- Mirghani, S. J., & Yousefi, M. S. (2014). The effect of interval recovery periods during HIIT on liver enzymes and lipid profile in overweight women. *Science and Sports*, 30(3), 147–154.
- Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., Genazzani, A. R., & Simoncini, T. (2018). Symptoms of menopause—Global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(4), 199–215.
- Mulasi, U., Kuchnia, A. J., Cole, A. J., & Earthman, C. P. (2015). Bioimpedance at the bedside. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(2), 180–193. <https://doi.org/10.1177/0884533614568155>.
- Naves, J. P. A., Viana, R. B., Rebelo, A. C. S., de Lira, C. A. B., Pimentel, G. D., Lobo, P. C. B., ... Gentil, P. (2018). Effects of high-intensity interval training vs. sprint interval training on anthropometric measures and cardiorespiratory fitness in healthy young women. *Frontiers in Physiology*, 9, 1738.
- Nie, J., Zhang, H., He, Y., et al. (2019). The impact of high-intensity interval training on the cTnT response to acute exercise in sedentary obese young women. *Scandinavian Journal of Medicine Science in Sports*, 29(2), 160–170. <https://doi.org/10.1111/sms.13344>
- Nieman, D. C., Nehlsen-Cannarella, S. L., Fagoaga, O. R., Henson, D. A., Utter, A., Davis, J. M., ... Butterworth, D. E. (1998). Effects of mode and carbohydrate on the granulocyte and monocyte response to intensive, prolonged exercise. *Journal of Applied Physiology*, 84(4), 1252–1259. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.4.1252>.
- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2015). The sexual dimorphism of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 402, 113–119.
- Panissa, V. L. G., Julio, U. F., França, V., Lira, F. S., Hofmann, P., Takito, M. Y., & Franchini, E. (2016). Sex-related differences in self-paced all out high-intensity intermittent cycling: Mechanical and physiological responses. *Journal of Sports Science & Medicine*, 15(2), 372–378.
- Pedersen, S. B., Kristensen, K., Hermann, P. A., Katzenellenbogen, J. A., & Richelsen, B. (2004). Estrogen controls lipolysis by up-regulating α 2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor α . Implications for the female fat distribution. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(4), 1869–1878. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031327>.
- Poehlman, E. T. (2005). Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 84(11), 1131. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00904e.x>
- Prakash, M. D., Stojanovska, L., Nurgali, K., & Apostolopoulos, V. (2017). Exercise in menopausal women. In A. C. Hackney (Ed.), *Sex Hormones, Exercise and Women: Scientific and Clinical Aspects* (pp. 285–307).
- Rettberg, J. R., Yao, J., & Brinton, R. D. (2014). Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(1), 8–30. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.08.001>.
- Roy, M., Williams, S. M., Brown, R. C., Meredith-Jones, K. A., Osborne, H., Jospe, M., & Taylor, R. W. (2018). High-intensity interval training in the real world: Outcomes from a 12-month intervention in overweight adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 50(9), 1818–1826.
- Sandstad, J., Stensvold, D., Hoff, M., Nes, B. M., Arbo, I., & Bye, A. (2015). The effects of high intensity interval training in women with rheumatic disease: A pilot study. *European Journal of Applied Physiology*, 115(10), 2081–2089.
- Sawyer, B. J., Tucker, W. J., Bhammar, D. M., Ryder, J. R., Sweazea, K. L., & Gaesser, G. A. (2016). Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults. *Journal of Applied Physiology*, 121(1), 279–288.
- Scott, C. B., Littlefield, N. D., Chason, J. D., Bunker, Michael P, & Asselin, E. M. (2006). Differences in oxygen uptake but equivalent energy expenditure between a brief bout of cycling and running. *Nutrition & Metabolism*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-3-1>.
- Shuster, A., Patlas, M., Pinthus, J. H., & Mourtzakis, M. (2012). The clinical importance of visceral adiposity: A critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *British Journal of Radiology*, 85(1009), 1–10.
- Sijte, T., Hainai, Y., Fengying, Y., & Jianxiang, W. (2012). High intensity interval exercise training in overweight young women. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 52(3), 255–262.
- Smith-Ryan, A. E., Trexler, E. T., Wingfield, H. L., & Blue, M. N. M. (2016). Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic risk factors in overweight/obese women. *Journal of Sports Sciences*, 34(21), 2038–2046.
- Stavrinou, P., Bogdanis, G., Giannaki, C., Terzis, G., & Hadjicharalambous, M. (2018). High-intensity interval training frequency: Cardiometabolic effects and quality of life. *International Journal of Sports Medicine*, 39(03), 210–217. <https://doi.org/10.1055/s-0043-125074>.
- Stavrinou, P. S., Bogdanis, G. C., Giannaki, C. D., Terzis, G., & Hadjicharalambous, M. (2019). Effects of high-intensity interval training frequency on perceptual responses and future physical activity participation. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(9), 952–957. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0707>.
- Steckling, F. M., Farinha, J. B., Santos, D. L. D., Bresciani, G., Mortari, J. A., Stefanello, S. T., ... Soares, F. A. A. (2016). High intensity interval training reduces the levels of serum inflammatory cytokine on women with metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 124(10), 597–601.
- Steckling, F. M., Farinha, J. B., da Figueiredo, F. C., Santos, D. L. D., Bresciani, G., Kretzmann, N. A., ... Soares, F. A. A. (2019). High-intensity interval training improves inflammatory and adipokine profiles in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 125(1), 85–91.

- Sun, S., Zhang, H., Kong, Z., Shi, Q., Tong, T. K., & Nie, J. (2018). Twelve weeks of low volume sprint interval training improves cardio-metabolic health outcomes in overweight females. *Journal of Sports Sciences*, 37(11), 1257–1264.
- Taylor, J., Keating, S. E., Leveritt, M. D., Holland, D. J., Gomersall, S. R., & Coombes, J. S. (2017). Study protocol for the FITR Heart Study: Feasibility, safety, adherence, and efficacy of high intensity interval training in a hospital-initiated rehabilitation program for coronary heart disease. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 8, 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2017.10.002>.
- Tong, T. K., Zhang, H., Shi, H., Liu, Y., Ai, J., Nie, J., & Kong, Z. (2018). Comparing time efficiency of sprint vs. High-intensity interval training in reducing abdominal visceral fat in obese young women: A randomized, controlled trial. *Frontiers in Physiology*, 9, 1048.
- Trapp, E. G., Chisholm, D. J., Freund, J., & Boutcher, S. H. (2008). The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *International Journal of Obesity*, 32(4), 684–691.
- Türk, Y., Theel, W., Kasteleyn, M. J., Franssen, F. M. E., Hiemstra, P. S., Rudolphus, A., ... Braunstahl, G. J. (2017). High intensity training in obesity: A meta-analysis. *Obesity Science & Practice*, 3(3), 258–271.
- van Gemert, W. A., Peeters, P. H., May, A. M., Doornbos, A. J. H., Elias, S. G., van der Palen, J., ... Monnikhof, E. M. (2019). Effect of diet with or without exercise on abdominal fat in postmenopausal women—A randomised trial. *BMC Public Health*, 19(1), 174.
- Verheggen, R. J. H. M., Maessen, M. F. H., Green, D. J., Hermus, A. R. M. M., Hopman, M. T. E., & Thijssen, D. H. T. (2016). A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: Distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obesity Reviews*, 17(8), 664–690.
- Vieira-Potter, V. J., Padilla, J., Park, Y.-M., Welly, R. J., Scroggins, R. J., Britton, S. L., ... Thyfault, J. P. (2015). Female rats selectively bred for high intrinsic aerobic fitness are protected from ovariectomy-associated metabolic dysfunction. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 308(6), R530–R542. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00401.2014>
- Wajchenberg, B. L. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*, 21(6), 697–738. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415>.
- Weston, K. S., Wisløff, U., & Coombes, J. S. (2014). High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 48(16), 1227–1234.
- Wewege, M., van den Berg, R., Ward, R. E., & Keech, A. (2017). The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 18(6), 635–646.
- Zhang, H. K., Tong, T., Qiu, W., Wang, J., Nie, J., & He, Y. (2015). Effect of high-intensity interval training on abdominal fat reduction in overweight chinese women: A randomized controlled trial. *Kinesiology*, 47(1), 57–66.
- Zhang, H., Tong, T. K., Qiu, W., Zhang, X., Zhou, S., Liu, Y., & He, Y. (2017). Comparable effects of high-intensity interval training and prolonged continuous exercise training on abdominal visceral fat reduction in obese young women. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 5071740.

How to cite this article: Dupuit M, Maillard F, Pereira B, Marquezi ML, Lancha AH, Boisseau N. Effect of high intensity interval training on body composition in women before and after menopause: a meta-analysis. *Experimental Physiology*. 2020;1–21. <https://doi.org/10.1113/EP088654>

ETUDE 2 : *ESCAPE*

« *Exercises Sessions on Appetite, Perception and Enjoyment* »

Effets de 2 exercices intermittents de haute intensité (HIIE) et d'un exercice continu d'intensité modérée (MICE) sur l'oxydation des lipides en récupération, la balance énergétique 24 heures post-exercice et le plaisir perçu chez des femmes ménopausées en situation de surpoids ou d'obésité

Acute metabolic responses after continuous or interval exercise in post-menopausal women with overweight or obesity

Marine Dupuit¹ | Audrey Boscaro¹ | Alban Bonnet¹ | Patrice Bouillon² |
Pereira Bruno³ | Claire Morel⁴ | Mélanie Rance⁴ | Nathalie Boisseau¹ 

¹Laboratory of Metabolic Adaptations to Exercise under Physiological and Pathological conditions (AME2P), University Clermont Auvergne (UCA), Clermont-Ferrand, France

²Department of Cardiology, Vichy Hospital, Vichy, France

³Biostatistics Unit (DRCI), Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France

⁴Centre of Resources, Expertise and Performance in Sports (CREPS), Bellerive-sur-Allier, France

Correspondence

Nathalie Boisseau, Laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P), 3 rue de la Chebarde, 63171, Aubière Cedex, France.
Email: nathalie.boisseau@uca.fr

This pilot study compared the effects of acute high-intensity intermittent exercise (HIIE) and moderate-intensity continuous exercise (MICE) on post-exercise VO_2 , fat utilization, and 24-hours energy balance to understand the mechanism of higher fat mass reduction observed after high-intensity interval training in post-menopausal women with overweight/obesity. 12 fasted women (59.5 ± 5.8 years; BMI: $28.9 \pm 3.9 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) completed three isoenergetic cycling exercise sessions in a counterbalanced, randomized order: (a) MICE [35 minutes at 60%-65% of peak heart rate, HR_{max}], (b) HIIE 1 [$60 \times (8\text{-s cycling-12-s recovery})$ at 80%-90% of HR_{max}], and (c) HIIE 2 [$10 \times 1\text{min}$ at 80%-90% of HR_{max} – 1-min recovery]. Then, VO_2 and fat utilization measured at rest and during the 2 hours post-exercise, enjoyment, perceived exertion, and appetite recorded during the session and energy intake (EI) and energy expenditure (EE) assessed over the next 24 hours were compared for the three modalities. Overall, fat utilization increased after exercise. No modality effect or time-modality interaction was observed concerning VO_2 and fat oxidation rate during the 2 hours post-exercise. The two exercise modalities did not induce specific EI and EE adaptations, but perceived appetite scores at 1 hour post-exercise were lower after HIIE 1 and HIIE 2 than MICE. Perceived exertion was higher during HIIE 1 and HIIE 2 than MICE, but enjoyment did not differ among modalities. The acute HIIE responses did not allow explaining the greater fat mass loss observed after regular high-intensity interval training in post-menopausal women with overweight/obesity. More studies are needed to understand the mechanisms involved in such adaptations.

KEYWORDS

appetite, energy balance, enjoyment, exercise modalities, exertion, lipid utilization, post-exercise oxygen consumption, post-menopausal women

1 | INTRODUCTION

Menopause is associated with body fat distribution changes, leading to abdominal fat mass accumulation, which partly explains the higher incidence of obesity and type 2 diabetes in this population.¹ Moreover, menopause is also related

to a lower resting metabolic rate (RMR), a decrease of total energy expenditure, and a reduction of fat oxidation during moderate-intensity prolonged exercise.^{2,3} These adaptations are partly explained by the loss of fat-free mass with age and the gradual decrease of estrogen concentration.^{2,3} As estrogen deficiency also stimulates appetite,⁴ menopause favors

weight and fat mass gain, hypercholesterolemia, and hypertension, thus increasing the risk of cardiovascular diseases.¹

Regular physical activity may be an efficient strategy to counteract the menopause-related body composition changes.⁵ Moderate-intensity continuous exercise (MICE) is traditionally recommended in patients with obesity for losing weight and fat mass.⁶ This modality is efficient in pre- and post-menopausal women who are overweight or obese,^{7,8} but the volume of training needed to observe body composition changes makes sometimes the long-term exercise adherence difficult. Currently, high-intensity interval training (HIIT), which includes repeated bouts of high-intensity effort followed by varied recovery times, is considered a time-efficient and safe strategy to reduce total fat mass, and particularly abdominal/visceral fat mass,⁹ also in post-menopausal women.¹⁰⁻¹² Although studies are still required to determine the best HIIT protocols for fat mass reduction in function of the subject's characteristics, meta-analyses suggest that despite the higher rate of perceived exertion during exercise, HIIT is more enjoyable than MICT and this could favor better adherence.¹³ However, this conclusion has not been validated in post-menopausal women in whom breath shortness, leg pain, and perhaps fatigue during HIIT could make this modality less tolerable.¹³

In addition, the mechanisms underlying larger total and (intra)-abdominal fat mass loss in HIIT are not completely elucidated, but might partly be the result of increased catecholamine production, leading to significant lipolysis during exercise, followed by higher post-exercise fat oxidation.⁹ These adaptations are probably facilitated by the higher excess post-exercise oxygen consumption (EPOC) generally observed after exercise performed above 75% of the maximal oxygen uptake (VO_{2max}).^{14,15} Moreover, a decrease of post-exercise appetite could also contribute to the larger fat mass loss.⁹ Indeed, acute high-intensity intermittent exercise (HIIE) may stimulate anorexigenic signals that could limit energy intake for few hours.¹⁶ However, the decreased estrogen and possibly also the reduced melatonin production associated with depressed mood sometimes reported during menopause could affect the anorexigenic/orexigenic signal ratio.⁴ Furthermore, food overcompensation over 24 hours could mask HIIE short-term anorexigenic effect.

Therefore, the aim of this pilot study was to compare oxygen consumption (VO_2) during the 2 hours post-exercise, fat utilization, and perceived appetite, as well as the 24 hours post-exercise energy balance of three different isoenergetic exercise modalities: one cycling moderate-intensity continuous exercise (MICE) and two high-intensity intermittent exercises (HIIE 1 and HIIE 2). Enjoyment and perceived exertion were also recorded in view of long-term exercise adherence.

We hypothesized that compared with the traditional MICE, (a) HIIE would lead to higher post-exercise VO_2 and fat utilization (more significant for HIIE 2 that has a

longer active phase performed at the same intensity), (b) the two HIIE sessions would be more enjoyable despite the greater intensity, and that overall the three sessions would lead to similar 24 hours post-exercise energy balance, despite the lower post-exercise perceived appetite scores in HIIE.

2 | METHODS

This study was approved by an Institutional Ethics Review Board [Comité d'Éthique pour la Recherche en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (CERSTAPS), IRB number: IRB00012476-2020-24-03-50] and was performed in conformity with the policy statement on the use of human subjects outlined in the sixth Declaration of Helsinki. The protocol was registered at ClinicalTrials.gov via the Protocol Registration System (number: NCT04364061). This protocol was proposed within the usual care framework for menopausal women with overweight/obesity at the CREPS Auvergne Rhône-Alpes in Vichy, France. All women underwent first a medical examination (pre-participation health screening performed by a sports physician). After receiving detailed information on the study objectives and protocol, each participant signed a written informed consent.

2.1 | Participants

15 women with overweight or obesity (mean age: 60.5 ± 5.8 years) were first recruited. Inclusion criteria were as follows: post-menopausal women (menopause defined as spontaneous amenorrhea for at least 12 months) and body mass index (BMI) $>25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ and $\leq 40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$. Non-inclusion criteria were as follows: medical contraindications to intense physical activity, painful joints, and taking hormone replacement therapy. No participant had history of chronic arterial or respiratory disease, cardiovascular disease, or endocrine disorder. All participants were treatment-free. All participants had low levels of physical activity, based on the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) results.¹⁷ Three patients had to stop the study due to COVID-19-related lockdown policies, and only 12 participants could finish the protocol.

2.2 | Anthropometric and body composition measurements

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg on a Seca 709 scale (Balance Seca 709, France) in fasting conditions, with subjects wearing only underwear. Height was measured

to the nearest 0.5 cm with a wall-mounted stadiometer. BMI was calculated as body weight (kg) divided by the square of height (m²). Waist circumference (cm) was measured midway between the last rib and upper iliac crest (cm) in standing position with a measuring tape. The fat percentage was determined in fasting conditions, with an empty bladder, using the impedance technique (Tanita TBF-300, Netherlands), according to the manufacturer's instructions.

2.3 | Exercise sessions

Each participant took part in three exercise sessions (one MICE and two HIIE) (Figure 1). The three modalities were tested in a randomized counterbalanced design with a 6- to 8-day interval between sessions for perfect recovery. Subjects were instructed to eat the same dinner at the same hour the evening before each session, to refrain from any vigorous exercise 48 hours before each session, and to avoid coffee, alcohol, and tobacco.

The three exercise sessions were isoenergetic. To this aim, before the beginning of the protocol, the energy expenditure induced by HIIE 1 was measured (Metamax 3B apparatus; Matsport, France) in four post-menopausal women with obesity/overweight not included in the protocol. Then, the time needed to obtain the same energy expenditure was calculated for MICE and HIIE 2. The mean energy expenditure for each session was 182 ± 26 kcal and was obtained by a 35-min MICE session and ten repetitions for HIIE 2.

All three exercise sessions were carried out on a WattBike pro Concept2 (with a freewheel and a double air and magnetic braking system) and included 5-min warm-up and 2-min cool-down on the bike at a workload chosen by the participant.

The three modalities were as follows:

HIIE 1: This modality was based on the protocol described by Dupuit et al¹⁰ and consisted of 60 cycles of sprinting/speeding for 8 s followed by slow pedaling (20-30 rpm) for 12 s. Resistance was very low to facilitate acceleration and limit the bicycle-wheel inertia. Resistance was set to reach 80%-90% of the subjects' maximal heart rate (HR_{max}) during the active phase.

HIIE 2: This modality consisted of ten 1-min bouts at 80%-90% HR_{max} , separated by ten 1-min recovery bouts (ie, slow pedaling at 20-30 rpm).

MICE: This modality consisted of cycling for 35 minutes at 60%-65% HR_{max} . Each participant's resistance and pedal cadence (50-70 rpm) were controlled to reach the expected intensity.

HR_{max} was estimated using the Tanaka's formula¹⁸ [$HR_{max} = 208 - (0.7 \times \text{age})$].

2.4 | Experimental design

Upon arrival at 7:00 AM, participants had been fasting from at least 10 hours (Figure 2). After recording the perceived appetite and measuring fasting glycemia with an Accu-Chek meter (see below), subjects rested in a comfortable chair for 10 minutes. Then, gas exchanges (VO_2 and VCO_2) were measured after adaptation to the face mask for 15 minutes. Afterward, participants were placed on a cycle ergometer for the exercise session. Heart rate was continuously monitored during the exercise (Polar, A360). Perceived exertion, perceived appetite, physical activity enjoyment scale (PACES), and glycemia were recorded or measured during the exercise and the 2-hour recovery period (Figure 2). Immediately post-exercise, subjects drank some water and were instructed to sit quietly to watch TV for 2 hours during which gas exchanges were measured. After this period, subjects consumed a standard breakfast

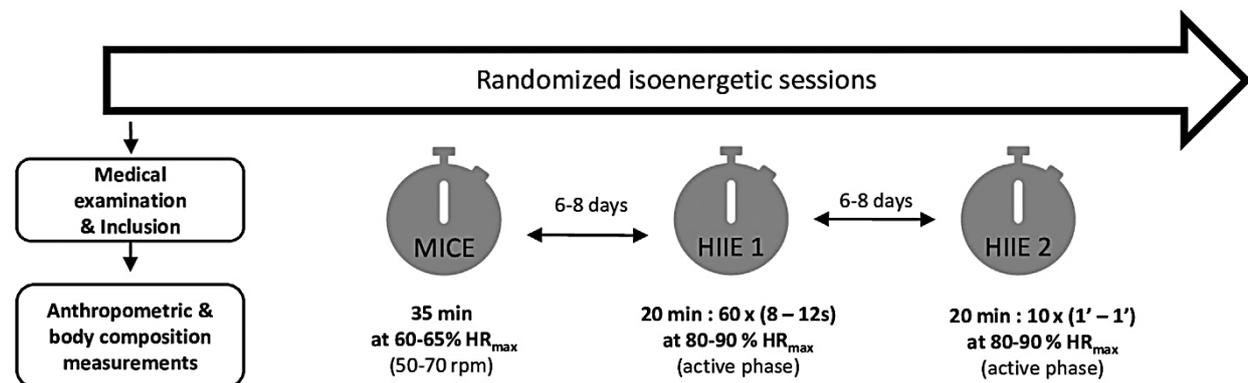


FIGURE 1 Description of the exercise sessions. After inclusion (consultation and anthropometric/body composition measurements), each woman tried the three exercise modalities (one session/modality) at an interval of 6-8 days between modalities. MICE: moderate-intensity continuous exercise; HIIE 1: high-intensity intermittent exercise 1; HIIE 2: high-intensity intermittent exercise 2; HR_{max} : maximal heart rate; rpm: revolution per minute

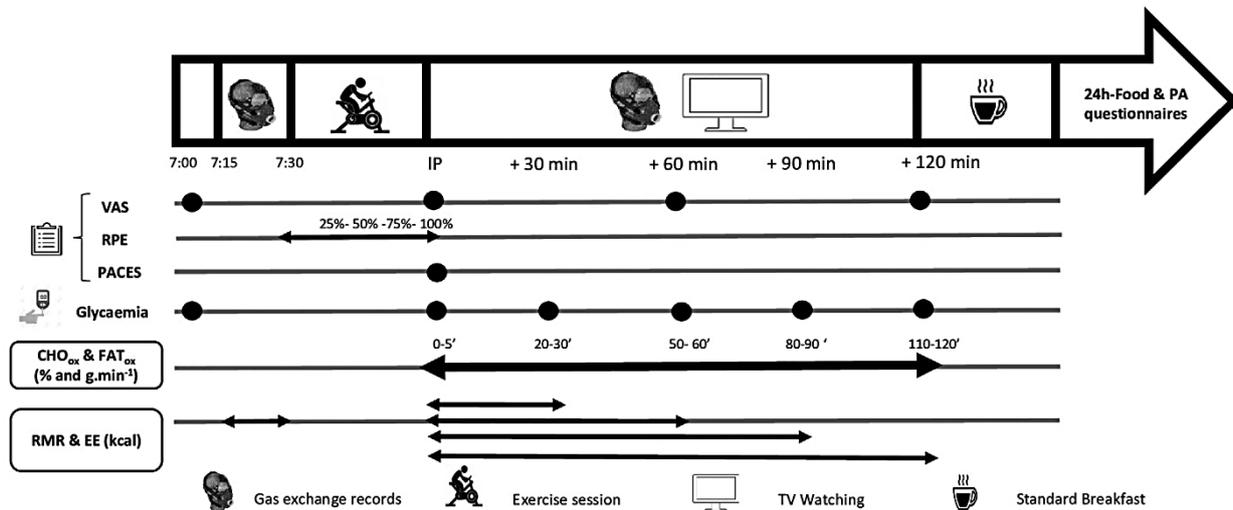


FIGURE 2 Experimental Design. CHO_{ox}, carbohydrate oxidation; FAT_{ox}, fat oxidation; EE, energy expenditure; IP, immediately post-exercise; PA, physical activity; PACES, Physical Activity Enjoyment Scale; RMR, resting metabolic rate; RPE, rate of perceived exertion; VAS, Visual Analogue Scale (subjective appetite)

before leaving. At home, participants completed a 24-hour food-intake questionnaire and a physical activity questionnaire (up to the end of breakfast the following day).

2.5 | Indirect calorimetry

The experiment was performed in a ventilated room at a temperature of 19°C–20°C. RMR and substrate utilization were determined from respiratory gases (VO₂ and VCO₂) using a Metamax 3B apparatus (Matsport, France). Carbohydrate oxidation (CHO_{ox}) and fat oxidation (FAT_{ox}) were measured from the respiratory exchange ratio (RER = VCO₂/VO₂) at rest before exercise, and during the 2-hour recovery period (Figure 2). RMR assessment was considered valid in the presence of a minimum of 10 minutes of steady state with less than 10% of VO₂ fluctuations. RMR (kcal·d⁻¹) was calculated using the Weir equation, and CHO_{ox} and FAT_{ox} (g·min⁻¹) were calculated using the Peronnet and Massicotte equations as follows¹⁹:

$$\text{RMR (kcal} \cdot \text{d}^{-1}) = [(3.941 \times \text{VO}_2) + (1.1106 \times \text{VCO}_2)] \times 1440$$

$$\text{CHO}_{\text{ox}} (\text{g} \cdot \text{min}^{-1}) = [(4.585 \times \text{VCO}_2) - (3.22255 \times \text{VO}_2)]$$

$$\text{FAT}_{\text{ox}} (\text{g} \cdot \text{min}^{-1}) = [(1.6946 \times \text{VO}_2) - (1.7012 \times \text{VCO}_2)]$$

Gas exchanges were monitored during the 2-hour recovery period. Energy expenditure (EE, kcal) was calculated every 30 minutes during the recovery period using the mean VO₂ at that time point and the thermal coefficient of O₂ corresponding to the recorded RER:

$$\text{EE (kcal)} = \text{VO}_2 (\text{L} \cdot \text{min}^{-1}) \times \text{time (min)} \times \text{O}_2 \text{coef}$$

CHO_{ox} and FAT_{ox} (g·min⁻¹) were calculated from the mean of the first 5 minutes of recovery and then at 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 80-90, 90-100, 100-110, and 110-120 minutes post-exercise. The total amount of oxidized CHO and fat (g) were calculated for each time point.

2.6 | Glycemia

Fasting blood glucose concentration was measured directly from fingertip blood with an Accu-Chek Performa meter (Roche Diabetes Care, France) before starting the exercise session, immediately post-exercise, and every 30 minutes during the recovery period.

2.7 | Physical Activity Enjoyment Scale (PACES) and rate of perceived exertion

The PACES²⁰ contains 18 items, and answers are rated on a 7-point bipolar Likert scale. After reverse scoring of the 11 items that are worded negatively, the total PACES score ranges between 18 and 126, and higher score indicates greater enjoyment. Participants completed the PACES immediately after the end of each exercise session.

The rate of perceived exertion was recorded using the CR-10 Scale²¹ at 25%, 50%, 75%, and 100% of exercise completion.

2.8 | Appetite rating and breakfast composition

A validated 100-mm Visual Analogue Scale (VAS)²² was used to assess the subjective appetite at different time points: before exercise, immediately post-exercise, and during the recovery period (at the 60 and 120 minutes). This scale includes four questions anchored with words that represent the two extreme states of desire to eat, hunger, fullness, and prospective food consumption, as shown below.

1. How strong is your desire to eat? (“very weak” to “very strong”),
2. How hungry do you feel? (“not hungry” to “as hungry as I’ve ever felt”),
3. How full do you feel? (“not full at all” to “very full”), and
4. How much food do you think you could eat? (“nothing at all” to “a large amount”).

The average appetite score was calculated using the following formula:

$$\text{Appetite score} = (\text{desire to eat} + \text{hunger} + (100 - \text{fullness}) + \text{prospective consumption}) / 4$$

After the recovery period, participants were instructed to consume a standard breakfast (selected by the participant and the same for all three sessions) in 15 minutes. Breakfast included bread, butter, fruits and/or orange juice, dairy products, and infusion or decaffeinated coffee. With the help of a dietician, the breakfast had to reach 20%-25% of the subject's daily total energy intake (~2000-2200 kcal·day⁻¹) and respect macronutrient repartition. The breakfast mean energy intake was 488 ± 89 kcal with 57%, 28%, and 14% of CHO, fat, and proteins, respectively. As breakfast was late, it was suggested to have lunch not before 1:00 PM.

2.9 | Dietary and physical activity assessments

Participants were requested to fill in a food diary with the time and amount of food ingested from the dinner the day before the exercise session until the breakfast of the morning after exercise day. Total energy intake (kcal) and macronutrient intakes (CHO, fat, and proteins) were calculated using a nutrition analysis software (Nutrilog®).

The physical activity level of each participant was determined at baseline (the week before the first session) using the GPAQ.¹⁷

To assess the total energy expenditure 24 hours after the exercise session, each participant completed a questionnaire to record her daily physical activity.²³ The estimated energy

requirements were calculated from the measured RMR, in addition to the energy expenditure for each physical activity. The energy balance was calculated using the following formula: Energy balance = Total energy intake – Total energy expenditure.

2.10 | Statistical analyses

Before the study start, the sample size required was calculated based on the excess post-exercise oxygen consumption (EPOC) following aerobic-type continuous and interval training reported in the study by Matsuo et al.²⁴ For a statistical power of 80%, 10 subjects per group were required to show a minimum EPOC difference of 3.9 L (σ : 2.8; d : 1.39) between continuous and interval training for alpha (with bilateral tests) and beta risk of 5%. The sample was increased to 15 women to take into account participants lost to follow-up.

All statistical analyses were carried out with STATISTICA version 12.00 (StatSoft Inc, Tulsa, OK). Data are presented as the mean ± SD. The data normal distribution was tested using the Kolmogorov-Smirnov test,

and the homogeneity of variance was tested with the F test. Data were log-transformed, when appropriate, before statistical analyses.

To compare a parameter in the three exercise modalities, Friedman's ANOVA (nonparametric test for paired samples) was performed, followed by the Wilcoxon test, if a significant effect was found. To compare the changes of a parameter over time and among the three modalities, two-way repeated-measures ANOVA was carried out to determine time and modality effects and time-modality interactions. When a significant effect was found, post-hoc multiple comparisons were performed using the Newman-Keuls method. The mean recovery values were also expressed as area under the curve (AUC) calculated with the trapezoidal method. In that case, a Friedman ANOVA was also used to establish differences among the three sessions. Differences with a *P* value ≤ 0.05 were considered statistically significant.

3 | RESULTS

3.1 | Participants' characteristics

The mean age of the 12 post-menopausal women was 59.5 ± 5.8 years, and their mean weight, BMI, waist circumference, and fat mass percentage were 74.2 ± 10.4 kg, 28.9 ± 3.9 kg·m⁻², 99.6 ± 9.4 cm, and 39.2 ± 5.1%, respectively.

3.2 | Exercise sessions

No adverse event, such as pain or hypoglycemia, was reported by participants during the three exercise sessions. Heart rate monitoring throughout the three exercise sessions indicated a mean HR_{max} percentage of $64.9 \pm 8.6\%$, $84.1 \pm 3.8\%$, and $86.8 \pm 2.6\%$ during the MICE, HIIE 1, and HIIE 2 sessions, respectively.

3.3 | VO_2 , RER, and energy expenditure

No session effect was observed concerning RMR (mean value of 1306 ± 167 kcal-day⁻¹). Baseline (at rest) VO_2 (L·min⁻¹), RER, and energy expenditure (kcal·min⁻¹) were not different before each exercise session: 0.18 ± 0.02 L·min⁻¹, 0.87 ± 0.05 , and 1.02 ± 0.43 kcal·min⁻¹, respectively (Figure 3). The three exercise modalities increased VO_2 in the same range, as shown by the absence of exercise modality effect on ΔVO_2 [(VO_2 immediately post-exercise - VO_2 at baseline)/baseline $VO_2 \times 100$]; $P = .24$). However, ΔRER tended to be lower after MICE ($P = .07$). At 30 minutes post-exercise, the VO_2 and RER values were different compared with the immediately post-exercise values ($P < .02$), but not compared with the baseline values. Then, they remained constant until the end of the recovery period. Neither modality effect nor time \times modality interaction was observed for VO_2 and RER (Figure 3A,B). Energy expenditure was not different during the post-exercise period among exercise modalities, and reached 131 ± 26 kcal after the 2 hours of recovery (Figure 3C).

3.4 | CHO and fat utilization

The baseline CHO_{ox} and FAT_{ox} values, measured in fasting conditions, were comparable before each session: 0.13 ± 0.04 g·min⁻¹ and 0.04 ± 0.02 g·min⁻¹, corresponding to $55 \pm 17\%$ and $45 \pm 17\%$. Neither exercise modality effect nor modality \times time interaction was observed concerning the post-exercise CHO_{ox} and FAT_{ox} values (expressed in g·min⁻¹ or in percentage) (Figure 4). CHO_{ox} (g·min⁻¹) was significantly higher immediately post-exercise compared with baseline (time effect, $P < .0002$). The recovery period (compared with immediately post-exercise) induced a shift on substrate utilization, leading to greater FAT_{ox} and lower CHO_{ox} (g·min⁻¹ and percentage) ($P < .02$).

3.5 | Enjoyment and perceived exertion

The immediately post-exercise PACES scores indicated no significant difference in enjoyment among the three modalities (91.3 ± 15.4 , 90.8 ± 17.0 , and 86.8 ± 10.9 , for MICE, HIIE 1 and HIIE 2, respectively; $P = .76$) (data not

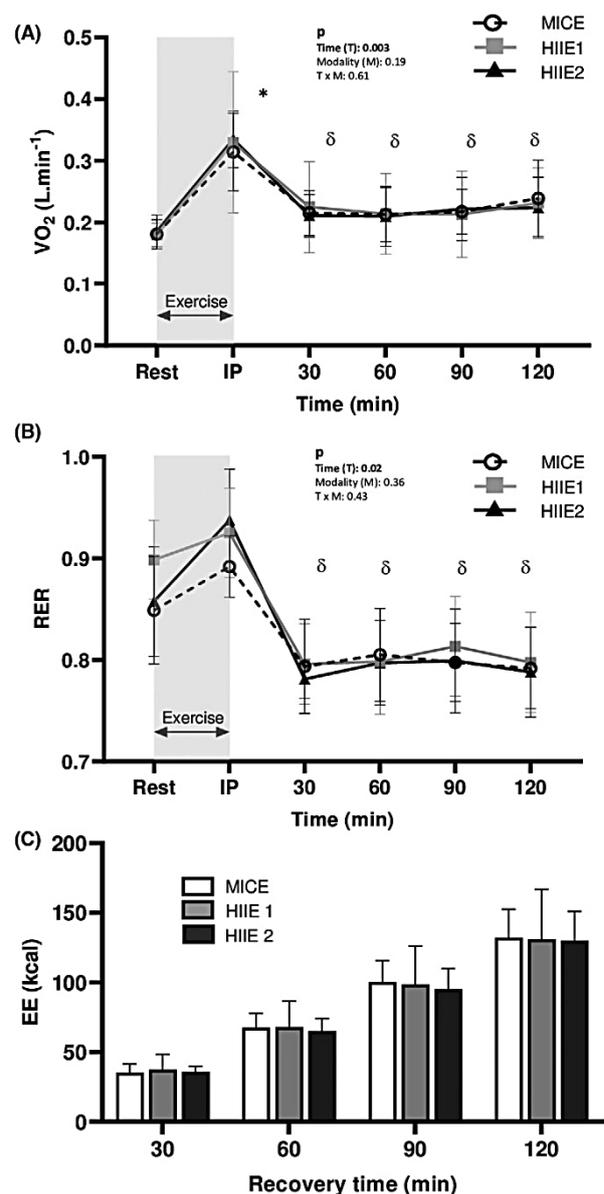


FIGURE 3 Oxygen consumption (VO_2) (A) and respiratory exchange ratio (RER) (B) at rest (baseline), immediately post-exercise (IP), and at 30, 60, 90, and 120 minutes of recovery. Post-exercise energy expenditure (EE) at 30, 60, 90, and 120 minutes of recovery (C) according to the exercise modality. MICE: moderate-intensity continuous exercise; HIIE 1: high-intensity intermittent exercise 1; HIIE 2: high-intensity intermittent exercise 2. * $P < .05$: time effect (IP vs rest); $\delta p < 0.05$: time effect (IP vs recovery)

shown). The rate of perceived exertion (measured at 25, 50, 75, and 100% of exercise completion) increased during exercise (time effect, $P < 10^{-4}$), but were lower for MICE than for HIIE 1 and HIIE 2 (group effect, $P < 10^{-4}$). When expressed as area under the curve, the rates of perceived exertion were lower during MICE than HIIE 1 and HIIE 2 ($P < .05$) (Figure 5).

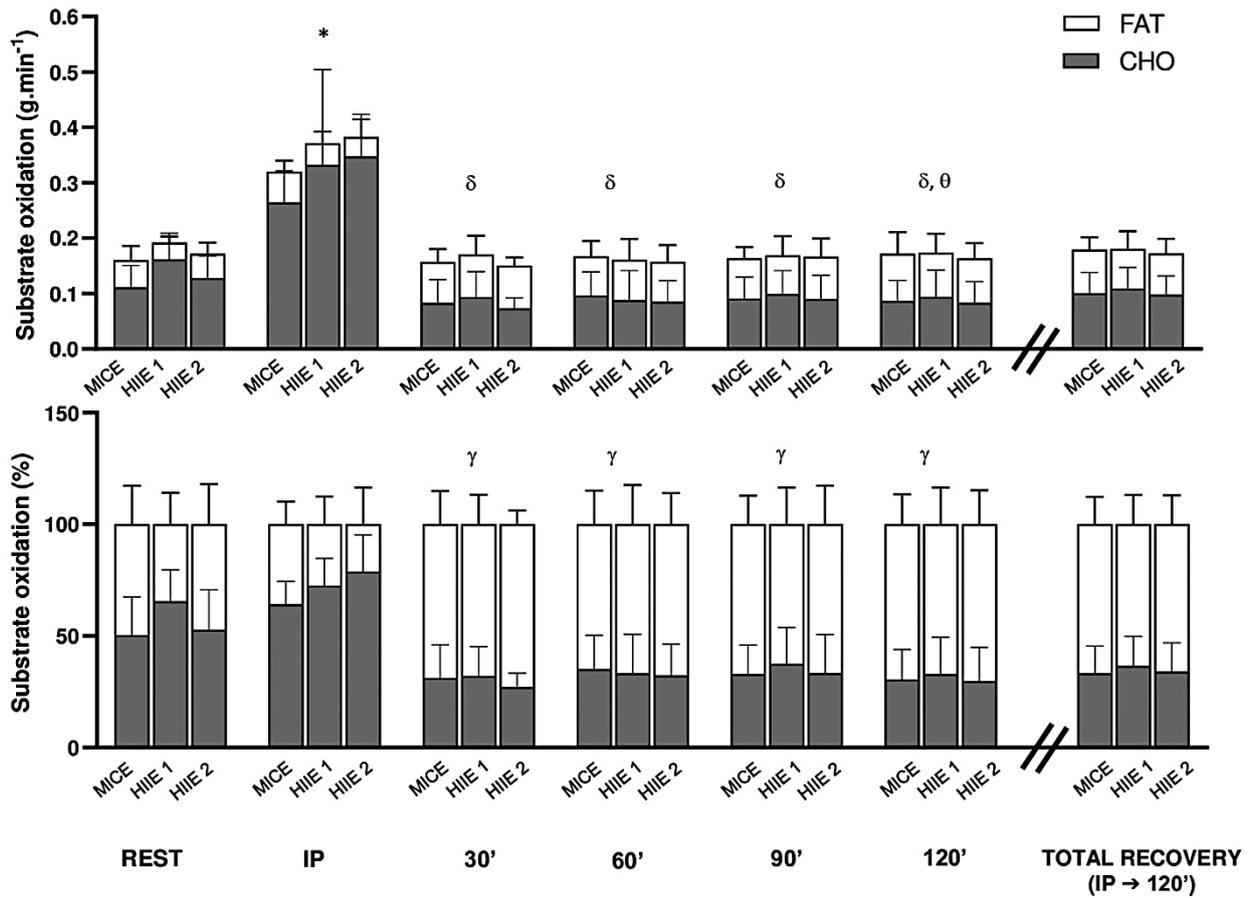


FIGURE 4 Fat and carbohydrate (CHO) oxidation (g.min⁻¹ and %) at rest, immediately post-exercise, and at 30, 60, 90, 120 minutes of recovery and for the entire recovery period (2 hours). IP: immediately post-exercise; MICE: moderate-intensity continuous exercise; HIIIE 1: high-intensity intermittent exercise 1; HIIIE 2: high-intensity intermittent exercise 2; **P* < .05: time effect (IP vs rest) for CHO; ^δ*p* < 0.05: time effect (IP vs recovery) for CHO; ^θ time effect (rest vs 120 minutes of recovery) for FAT_{ox}; ^γ*p* < 0.05: time effect (IP vs recovery values) for CHO_{ox} and FAT_{ox}

3.6 | Perception of appetite

Analysis of the perceived appetite scores (Figure 6) showed a significant time effect (*P* < 10⁻⁴), without exercise modality effect (*P* = .17). A modality × time interaction appeared at 60 minutes post-exercise, with higher perceived appetite scores after MICE than after HIIIE 1 (*P* = .007) and HIIIE 2 (*P* = .03). When expressed as AUC, a modality effect was observed, with higher perceived appetite score for MICE than HIIIE 1 (*P* = .026) and HIIIE 2 (*P* = .041) (Figure 6).

All four appetite sub-scores (desire to eat, hunger, fullness, and prospective food consumption) showed a significant time effect (*P* < .0001), but no exercise modality effect (*P* > .05) (Figure 7). A modality × time interaction was observed for hunger and prospective food consumption at 60 minutes post-exercise, with higher values after MICE than HIIIE 1 and HIIIE 2 (*P* < .02). When expressed as AUC, the hunger and prospective food consumption sub-scores were higher in MICE than in HIIIE 1 (*P* < .02).

3.7 | Glycemia measurements

Baseline glycemia in fasting conditions was comparable before all three sessions (0.96 ± 0.11 g·L⁻¹). Glycemia was not affected by the exercise modality and was not modified during the recovery period (time and modality effect; *P* > .05). Similarly, no modality × time interaction was noted (data not shown).

3.8 | 24 hours post-exercise energy intake and energy expenditure

The energy (kcal) consumed the night before each exercise session was comparable for all three sessions (480 ± 133 kcal). The 24 hours post-exercise period covered the time from the end of breakfast after the exercise session to the same hour the next day. Table 1 shows the 24 hours post-exercise energy intake, including the three meals (lunch, dinner, and breakfast), the percentage of CHO, fat, and proteins

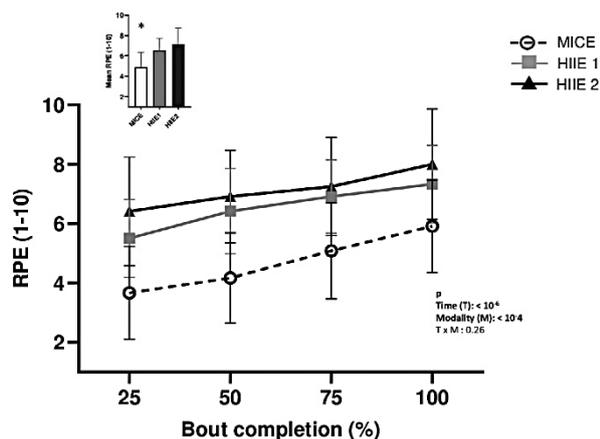


FIGURE 5 RPE at rest (baseline) and at 25, 50, 75, and 100% of the exercise session completion. RPE: rate of Perceived Exertion; MICE: moderate-intensity continuous exercise; HIIE 1: high-intensity intermittent exercise 1; HIIE 2: high-intensity intermittent exercise 2. * $P < .05$: MICE vs HIIE 1 and HIIE 2

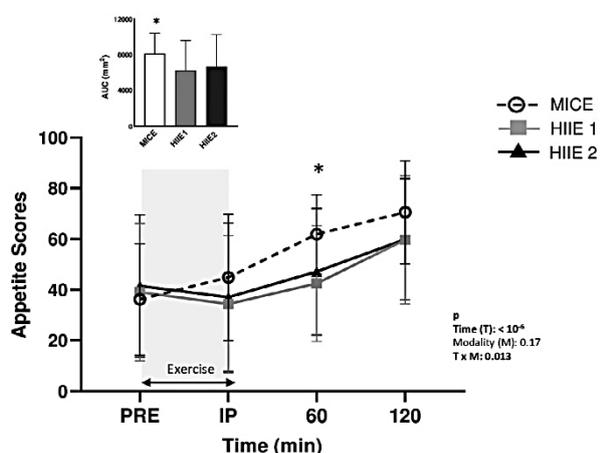


FIGURE 6 Appetite score before exercise, immediately post-exercise, and at 60 and the 120 minutes of recovery. PRE: pre-exercise; IP: immediately post-exercise; MICE: moderate-intensity continuous exercise; HIIE 1: high-intensity intermittent exercise 1; HIIE 2: high-intensity intermittent exercise 2. * $P < .05$: MICE vs HIIE 1 and HIIE 2

consumed during the 24 hours (% 24 hours post-exercise energy intake), the 24 hours post-exercise energy expenditure, and the energy balance. No modality effect was noted for all these parameters. Overall, the three exercise sessions did not induce any specific adaptation concerning diet and physical activity level.

4 | DISCUSSION

The aim of this pilot study was to determine whether differences in the acute effect of three exercise modalities (one

MICE and two HIIE) on 2 hours post-exercise VO_2 , fat utilization, appetite, and 24 hours post-exercise energy intake and energy expenditure could explain the higher fat mass reduction observed in post-menopausal women after HIIT compared with MICT. Our data indicate that VO_2 and fat utilization during the 2 hours of recovery were comparable for all three exercise modalities. The three modalities also induced similar 24-hour energy intake and energy expenditure, despite the short (1 hours) post-exercise anorexigenic effect of HIIE 1 and HIIE 2. The perceived exertion was lower with MICE, but enjoyment did not differ among modalities.

Our group already demonstrated that HIIT is a time-efficient and safe exercise modality for losing total and (intra-) abdominal fat mass in post-menopausal women.¹⁰⁻¹² However, the mechanisms leading to a greater fat mass loss in HIIT vs MICT are still unclear. HIIE stimulates catecholamine production leading to lipolysis and higher post-exercise free fatty acid availability.⁹ Fat oxidation could be facilitated by a higher oxygen consumption after exercises performed at an intensity above 75% of $\text{VO}_{2\text{max}}$.^{14,15} Therefore, using a randomized crossover design, we compared the 2 hours post-exercise VO_2 and fat utilization after three isoenergetic exercise sessions (MICE, and two HIIE with different active phase duration but at the same intensity). The first one [60 × (8-s cycling – 12-s recovery) at 80%-90% HR_{max}] has been extensively tested by our group and by others in pre- and post-menopausal women.^{10-12,25} The second one [10 × 1 minutes at 80%-90% HR_{max} – 1-min recovery] is regularly used in different population types (*ie*, normal weight, overweight, obese people, young or older, trained, or untrained subjects).²⁶⁻²⁸ We hypothesized that for the same exercise duration, the longer active phase of HIIE (10 minutes for HIIE 2 vs 8 minutes for HIIE 1) could induce greater post-exercise VO_2 uptake and/or fat utilization. However, our results showed no difference in post-exercise VO_2 and fat utilization among the three exercise modalities. In all conditions, VO_2 and FAT_{ox} rates reached resting values at 30 minutes post-exercise and remained constant until the end of the 2-hour recovery period. It has been reported that the relationship between excess post-exercise oxygen consumption (EPOC) magnitude and the exercise bout intensity is curvilinear, whereas the relationship between EPOC magnitude and exercise duration is more linear, especially at higher intensities.¹⁴ In this context, our study did not demonstrate the hypothesis that compared with MICE, HIIE induces higher VO_2 consumption due to the higher intensities reached. In agreement, among the eight studies on HIIE and MICE effect on EPOC within 0.5-3 hours post-exercise, only three reported a significant effect of HIIE on post-exercise VO_2 ,^{26,29,30} whereas the others did not find any difference between modalities.^{24,31-34} These discrepancies are probably linked to the fact that these studies were performed in different populations (young, old, healthy, not healthy, trained, untrained, men, women) and using different HIIE and MICE protocols (intensity, duration, ergometer used). In our

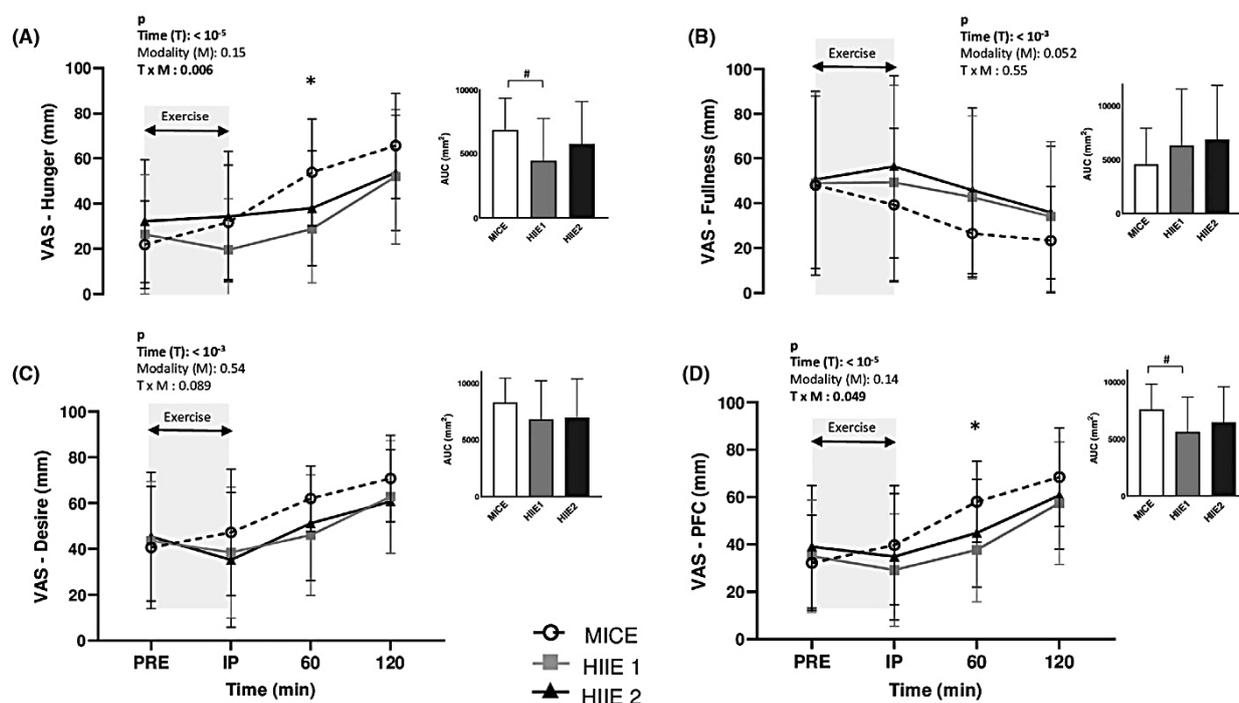


FIGURE 7 VAS score for hunger (A), fullness (B), desire to eat (C), prospective food consumption (D) before, immediately after exercise, and at 1 and 2 hours post-exercise. PFC: prospective food consumption; PRE: pre-exercise; IP: immediately post-exercise; MICE: moderate-intensity continuous exercise; HIIE 1: high-intensity intermittent exercise 1; HIIE 2: high-intensity intermittent exercise 2. * $P < .05$; MICE vs HIIE 1 and HIIE 2; # $P < .05$; MICE vs HIIE 1

TABLE 1 Acute 24-h energy intake (EI) and energy expenditure (EE) after MICE, HIIE 1, and HIIE 2

	MICE	HIIE 1	HIIE 2	<i>P</i> (Modality effect)
24h-EI (kcal)	1543 ± 125	1350 ± 2218	1542 ± 190	0.12
Lunch (kcal)	631 ± 206	572 ± 140	615 ± 165	0.75
Dinner (kcal)	577 ± 214	476 ± 157	568 ± 296	0.17
Breakfast (kcal)	314 ± 167	280 ± 133	308 ± 173	0.38
CHO (%) 24h-EI)	45 ± 6	46 ± 7	46 ± 9	0.46
Fat (%) 24h-EI)	38 ± 6	34 ± 8	34 ± 7	0.36
Proteins (%) 24h-EI)	16 ± 4	20 ± 8	20 ± 5	0.12
24h-EE (Kcal)	1815 ± 329	1893 ± 288	1900 ± 274	0.21
Energy Balance	-302 ± 385	-491 ± 284	-378 ± 229	0.88

Abbreviations: HIIE 1, high-intensity intermittent exercise 1; HIIE 2, high-intensity intermittent exercise 2; MICE, moderate-intensity continuous exercise.

protocol, the three sessions led to similar caloric expenditure. On the other hand, our study was the first in post-menopausal women whose specific hormonal status may alter post-exercise VO_2 .¹⁴ High EPOC is in part linked to increased circulation, ventilation and body temperature, but the cost of this is

low.¹⁴ An increased rate of triglyceride/fatty acid cycling and a shift from carbohydrate to fat as substrate source might contribute to EPOC after high-intensity exercises.¹⁴ In our study, fat utilization was increased during the recovery period, but without a significant exercise modality effect. In fact, all three

sessions increased carbohydrate oxidation during exercise (as shown by the higher values immediately post-exercise than at rest), whereas MICE did not significantly increase fat oxidation during exercise. We hypothesize that the MICE session duration was too short for stimulating β -oxidation and importantly, that in such deconditioned subjects, exercise intensity was too high to shift significantly towards fat utilization. Thus, although the HIIE sessions were performed at a higher intensity (+30%), the fact that MICE largely favored carbohydrate use during an exercise of longer duration (+75%) could mask post-exercise fat oxidation differences and also contribute to explain the similar EPOC among exercise modalities. Moreover, at the same intensity, the longer active phase of HIIE 2 (compared with HIIE 1) was not sufficient to induce greater post-exercise VO_2 and fat utilization.

Alternatively, the higher fat mass reduction observed in post-menopausal women after HIIT compared with MICT¹⁰⁻¹² could be explained by an increase of the total daily energy expenditure and/or by the appetite suppressive effects after HIIE.³⁵ Indeed, it has been shown that acute HIIE stimulates anorexigenic signals that could reduce energy intake for few hours.¹⁶ However, comparison of HIIE and MICE effects on short-term post-exercise perceived appetite showed higher,³⁶ similar,¹⁶ or no reduction³⁷ of the appetite score by HIIE. In our study, the perceived appetite score during the 2-hour recovery period (AUC data) was lower after HIIE 1 and HIIE 2 than MICE. However, when results were analyzed over time, the difference was significant (appetite score and also hunger and prospective food consumption sub-scores) only at 1 hours post-exercise. These findings suggest that acute isoenergetic HIIE and MICE sessions may differently affect the post-exercise perceived appetite in fasted post-menopausal women. In our study, we decided to start each session in fasting conditions and to give a standard breakfast after the 2-hour recovery period in order to normalize pre- and post-session energy status. However, the standard breakfast did not allow us to confirm the acute anorexigenic effect of HIIE. Nevertheless, we think that this effect is temporary because we did not detect any specific HIIE effect on the amount of macronutrient consumed (in total and in each meal) during the 24 hours post-exercise. This was already observed in men with obesity³⁸ who showed similar 24-hour energy intake after HIIE (10 \times 1 minutes at 85%-90% HR_{max} with 1-min recovery) and MICE (20 minutes at 65%-70% HR_{max}), despite an apparent transient reduction in hunger immediately after HIIE. Energy expenditure during the 24 hours post-exercise period is rarely measured. In our study, the 24-hour energy expenditure was comparable among exercise modalities. In conclusion, our results show that despite a short (1 hours) post-exercise anorexigenic effect of HIIE 1 and HIIE 2, the 24-hour energy intake and expenditure were comparable among modalities, leading to similar energy balance.

The rate of perceived exertion during exercise and enjoyment may have an important role for improving adoption

and adherence to the prescribed exercise programs, particularly in individuals with overweight/obesity.³⁹ Literature data suggest higher enjoyment after HIIE than MICE due to the shorter time commitment and the challenge.^{13,39} In our study, the rate of perceived exertion increased throughout exercise, but was higher during HIIE 1 and HIIE 2 than MICE. Besides the muscle constraints generated by HIIE (higher velocity and intensity performed), the fact that women performed the sessions in fasting conditions could have made HIIE more difficult, due to higher glycogen and plasma glucose utilization.⁴⁰ However, we did not find any effect of HIIE or MICE on glycemia during or after exercise. Finally, despite higher rates of perceived exertion in HIIE 1 and HIIE 2 vs. MICE, enjoyment was similar for all three modalities, thus confirming the feasibility of such programs in this population.

4.1 | Limitations

The most important limitation of this study is that we used results obtained during acute exercise sessions (HIIE and MICE) to explain chronic effects (HIIT and MICT adaptations). It would have been interesting to analyze the same parameters after 2-3 months of training. However, inter-subject variability could strongly influence the results. This pilot study only included 12 post-menopausal women. Although a larger sample would have been more relevant to detect smaller differences of the main outcome (post-exercise oxygen consumption) in the three conditions, the fact that each subject was her own control (intra-subject comparisons) and that our results indicated small standard deviations for post-exercise VO_2 strengthen our conclusions. Nevertheless, our findings should be considered as preliminary and need be confirmed in studies with larger samples.

In our study, we took care to match the exercise session in terms of energy expenditure and to avoid any difference in energy status before each session by starting in fasting conditions. This could be perceived as a limitation because it does not reflect the "true life," but allowed us to accurately compare post-exercise VO_2 and substrate oxidation. Finally, the last limitation concerns the questionnaires used (VAS, PACES, food intake, energy expenditure) due to their subjectivity and/or the difficulty to perfectly estimate energy intake and energy expenditure. However, as the same participants performed the three sessions, there is no reason to imagine that differences occurred from a session to the other.

5 | PERSPECTIVES

This pilot study showed that in post-menopausal women, when exercise sessions are matched for caloric expenditure, the 2 hours post-exercise VO_2 and fat utilization are similar with

HIIE and MICE. Longer (24 hours) post-exercise VO_2 and substrate utilization measurements might be needed to firmly conclude that EPOC and/or FAT_{ox} are not implicated in the greater fat mass loss observed after HIIT. Similarly, HIIT-induced higher fat mass reduction cannot be explained by a modulation of the 24 hours EE and EI. Additional studies are needed (a) to confirm our preliminary results in larger samples and (b) to determine whether long-term exercise can alter these acute responses. Nevertheless, our study confirms that HIIE and MICE are well tolerated by post-menopausal women, are safe, and may induce the same level of enjoyment. Therefore, each of them can be proposed for obesity management, in consultation with the patients to improve long-term practice adherence.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank all the study participants for their kind collaboration.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no competing interests.

AUTHOR CONTRIBUTION

Marine Dupuit was a PhD student on the ESCAPE study and designed and supervised the different exercise modalities and wrote the first and subsequent drafts of the article. Audrey Boscaro and Alban Bonnet were the sport instructors who supervised exercise sessions with Marine Dupuit and helped collect data. Claire Morel and Patrice Buisson were the physicians who assisted with the study design and oversaw the medical aspects of the study. Bruno Pereira was responsible for data collection and all statistical analyses. Mélanie Rance was a coinvestigator, assisted with the study design, and was involved in drafting the manuscript. Nathalie Boisseau conceived the study idea, was responsible for the overall study design and for monitoring data collection, and wrote a large part of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript and are agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ORCID

Nathalie Boisseau  <https://orcid.org/0000-0003-2835-1163>

REFERENCES

- Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;402:113-119.
- Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;84:1131.
- Gavin KM, Kohrt WM, Klemm DJ, Melanson EL. Modulation of energy expenditure by estrogens and exercise in women. *Exerc Sport Sci Rev.* 2018;46:232-239.
- Walecka-Kapica E, Chojnacki J, Stepień A, Wachowska-Kelly P, Klupińska G, Chojnacki C. Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women. *Int J Mol Sci.* 2015;16:1030-1042.
- Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthc Basel Switz.* 2016;4:42.
- Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, Ninth Edition. *Curr Sports Med Rep.* 2013;12:215-217.
- Frank LL, Sorensen BE, Yasui Y, et al. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Obes Res.* 2005;13:615-625.
- Zhang H, Tong TK, Qiu W, et al. Comparable effects of high-intensity interval training and prolonged continuous exercise training on abdominal visceral fat reduction in obese young women. *J Diabetes Res.* 2017;2017:5071740.
- Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of high-intensity interval training on total, abdominal and visceral fat mass: A meta-analysis. *Sports Med.* 2018;48:269-288.
- Dupuit M, Rance M, Morel C, et al. Moderate-intensity continuous training or high-intensity interval training with or without resistance training for altering body composition in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52:736-745.
- Maillard F, Rousset S, Pereira B, et al. High-intensity interval training reduces abdominal fat mass in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2016;42:433-441.
- Maillard F, Rousset S, Pereira B, Boirie Y, Duclos M, Boisseau N. High-intensity interval training is more effective than moderate-intensity continuous training in reducing abdominal fat mass in postmenopausal women with type 2 diabetes: A randomized crossover study. *Diabetes Metab.* 2018;44:516-517.
- Thum JS, Parsons G, Whittle T, Astorino TA. High-intensity interval training elicits higher enjoyment than moderate intensity continuous exercise. *PLoS One.* 2017;12:e0166299.
- Børsheim E, Bahr R. Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. *Sports Med.* 2003;33:1037-1060.
- Moniz SC, Islam H, Hazell TJ. Mechanistic and methodological perspectives on the impact of intense interval training on post-exercise metabolism. *Scand J Med Sci Sports.* 2020;30:638-651.
- Sim AY, Wallman KE, Fairchild TJ, Guelfi KJ. High-intensity intermittent exercise attenuates *ad-libitum* energy intake. *Int J Obes.* 2014;38:417-422.
- Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: Surveillance progress, pitfalls, and prospects. *The Lancet.* 2012;380:247-257.
- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:153-156.
- Péronnet F, Massicotte D. Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci J Can Sci Sport.* 1991;16:23-29.
- Kendzierski D, DeCarlo KJ. Physical activity enjoyment scale: Two validation studies. *J Sport Exerc Psychol.* 1991;13:50-64.
- Borg G. *Borg's perceived exertion and pain scales.* Champaign, IL, US: Human Kinetics; 1998:viii, 104 p.
- Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes.* 2000;24:38-48.

23. Pereira MA, FitzerGerald SJ, Gregg EW, et al. A collection of physical activity questionnaires for health-related research. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29:S1-205.
24. Matsuo T, Ohkawara K, Seino S, et al. Cardiorespiratory fitness level correlates inversely with excess post-exercise oxygen consumption after aerobic-type interval training. *BMC Res Notes.* 2012;5:646.
25. Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes.* 2008;32:684-691.
26. Wingfield HL, Smith-Ryan AE, Melvin MN, et al. The acute effect of exercise modality and nutrition manipulations on post-exercise resting energy expenditure and respiratory exchange ratio in women: A randomized trial. *Sports Med - Open.* 2015;1:11.
27. Berger NJA, Tolfrey K, Williams AG, Jones AM. Influence of continuous and interval training on oxygen uptake on-kinetics. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:504-512.
28. Sawyer BJ, Tucker WJ, Bhammar DM, Ryder JR, Sweazea KL, Gaesser GA. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults. *J Appl Physiol Bethesda Md.* 1985;2016(121):279-288.
29. Treuth MS, Hunter GR, Kekes-Szabo T, Weinsier RL, Goran MI, Berland L. Reduction in intra-abdominal adipose tissue after strength training in older women. *J Appl Physiol.* 1995;78:1425-1431.
30. Karstoft K, Wallis GA, Pedersen BK, Solomon TPJ. The effects of interval- vs. continuous exercise on excess post-exercise oxygen consumption and substrate oxidation rates in subjects with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2016;65:1316-1325.
31. Larsen I, Welde B, Martins C, Tjønnå AE. High- and moderate-intensity aerobic exercise and excess post-exercise oxygen consumption in men with metabolic syndrome. *Scand J Med Sci Sports.* 2014;24:e174-e179.
32. Tucker WJ, Angadi SS, Gaesser GA. Excess postexercise oxygen consumption after high-intensity and sprint interval exercise, and continuous steady-state exercise. *J Strength Cond Res.* 2016;30:3090-3097.
33. McGarvey W, Jones R, Petersen S. Excess post-exercise oxygen consumption following continuous and interval cycling exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2005;15:28-37.
34. Warren A, Howden EJ, Williams AD, Fell JW, Johnson NA. Postexercise fat oxidation: Effect of exercise duration, intensity, and modality. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2009;19:607-623.
35. Poon ETC, Sun FH, Chung APW, Wong SHS. Post-exercise appetite and ad libitum energy intake in response to high-intensity interval training versus moderate- or vigorous-intensity continuous training among physically inactive middle-aged adults. *Nutrients.* 2018;10:1408.
36. Charlot K, Chapelot D. Comparison of energy-matched high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise sessions on latency to eat, energy intake, and appetite. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018;44:665-673.
37. Deighton K, Karra E, Batterham RL, Stensel DJ. Appetite, energy intake, and PYY3-36 responses to energy-matched continuous exercise and submaximal high-intensity exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38:947-952.
38. De Matos MA, Vieira DV, Pinhal KC, et al. High-intensity interval training improves markers of oxidative metabolism in skeletal muscle of individuals with obesity and insulin resistance. *Front Physiol.* 2018;9:1451.
39. Oliveira BRR, Santos TM, Kilpatrick M, Pires FO, Deslandes AC. Affective and enjoyment responses in high intensity interval training and continuous training: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0197124.
40. Kong Z, Hu M, Liu Y, et al. Affective and enjoyment responses to short-term high-intensity interval training with low-carbohydrate diet in overweight young women. *Nutrients.* 2020;12:442.

How to cite this article: Dupuit M, Boscaro A, Bonnet A, et al. Acute metabolic responses after continuous or interval exercise in post-menopausal women with overweight or obesity. *Scand J Med Sci Sports.* 2020;00:1-12. <https://doi.org/10.1111/sms.13814>

ETUDE 3 : AP-T63

« *Activité Physique & Totum-63* »

Effets d'un entraînement intermittent de haute intensité (HIIT) et/ou d'un apport en TOTUM-63 de 12 semaines sur l'équilibre glycémique, la composition corporelle et le microbiote intestinal associé à la muqueuse chez des rats rendus obèses par un régime riche en graisses

Article

The TOTUM-63 Supplement and High-Intensity Interval Training Combination Limits Weight Gain, Improves Glycemic Control, and Influences the Composition of Gut Mucosa-Associated Bacteria in Rats on a High Fat Diet

Marine Dupuit ¹, Vivien Chavanelle ², Benoit Chassaing ³ , Fanny Perriere ⁴, Monique Etienne ¹, Claire Plissonneau ¹, Audrey Boscaro ¹, Nicolas Barnich ⁵ , Vincent Pialoux ⁶, Thierry Maugard ⁷ , Florian Le Joubiou ⁸, Sébastien Peltier ⁸, Pascal Sirvent ², Yolanda F. Otero ² and Nathalie Boisseau ^{1,*} 



check for updates

Citation: Dupuit, M.; Chavanelle, V.; Chassaing, B.; Perriere, F.; Etienne, M.; Plissonneau, C.; Boscaro, A.; Barnich, N.; Pialoux, V.; Maugard, T.; et al. The TOTUM-63 Supplement and High-Intensity Interval Training Combination Limits Weight Gain, Improves Glycemic Control, and Influences the Composition of Gut Mucosa-Associated Bacteria in Rats on a High Fat Diet. *Nutrients* **2021**, *13*, 1569. <https://doi.org/10.3390/nu13051569>

Academic Editor: Antonio Brunetti

Received: 7 April 2021

Accepted: 2 May 2021

Published: 7 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P), Université Clermont Auvergne, CRNH Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France; marine.dupuit@uca.fr (M.D.); monique.etienne@uca.fr (M.E.); claire.plissonneau@uca.fr (C.P.); audrey.boscaro@uca.fr (A.B.)
 - ² Valbiotis R&D, Riom Center, 63200 Riom, France; Vivien.Chavanelle@valbiotis.com (V.C.); pascal.sirvent@valbiotis.com (P.S.); yolanda.otero@valbiotis.com (Y.F.O.)
 - ³ Inserm U1016, Team "Mucosal Microbiota in Chronic Inflammatory Diseases", Université de Paris, CNRS UMR 8104, 75014 Paris, France; benoit.chassaing@inserm.fr
 - ⁴ Laboratoire Microorganismes: Génome et Environnement (LMGE), Université Clermont Auvergne, CNRS, 63000 Clermont-Ferrand, France; fanny.perriere@uca.fr
 - ⁵ Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH), UMR 1071 Inserm, USC-INRAE 2018, Université Clermont Auvergne, CRNH Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France; nicolas.barnich@uca.fr
 - ⁶ Laboratoire Interuniversitaire de la Biologie et de la Motricité (LIBM), Université Claude Bernard Lyon 1, EA 7424, 69266 Villeurbanne, France; vincent.pialoux@univ-lyon1.fr
 - ⁷ UMR 7266 CNRS-ULR, LIENSs, Equipe BCBS, La Rochelle Université, 17042 La Rochelle, France; thierry.maugard@univ-lr.fr
 - ⁸ Valbiotis R&D, La Rochelle Center, 17000 La Rochelle, France; florian.lejoubiou@valbiotis.com (F.L.J.); sebastien.peltier@valbiotis.com (S.P.)
- * Correspondence: Nathalie.BOISSEAU@uca.fr; Tel.: +33-4-73-40-55-19

Abstract: Obesity and prediabetes are the two strongest risk factors of type 2 diabetes. It has been reported that TOTUM-63, a polyphenol-rich plant extract, has beneficial effects on body weight (BW) and insulin resistance in mice fed a high fat diet (HFD). The study aim was to determine whether high-intensity interval training (HIIT) and/or TOTUM-63 supplementation improved body composition and glycemic control and gut microbiota composition in a Western diet-induced obesity rat model. Wistar rats received a standard diet (CTRL; control; $n = 12$) or HFD (HFD; $n = 48$) for 16 weeks. Then, HFD rats were divided in four groups: HFD, HFD + TOTUM-63 (T63), HFD + HIIT (HIIT), and HFD + HIIT + T63 (HIIT + T63). Training was performed 4 days/week for 12 weeks. TOTUM-63 was included in diet composition (2%). The HIIT + T63 combination significantly limited BW gain, without any energy intake modulation, and improved glycemic control. BW variation was correlated with increased α -diversity of the colon mucosa microbiota in the HIIT + T63 group. Moreover, the relative abundance of *Anaeroplasm*, *Christensenellaceae* and *Oscillospira* was higher in the HIIT + T63 group. Altogether, these results suggest that the HIIT and TOTUM-63 combination could be proposed for the management of obesity and prediabetes.

Keywords: high-intensity interval training; plant extract supplementation; glycemic control; body composition; microbiota

1. Introduction

Type 2 Diabetes (T2D) prevalence has been increasing worldwide in the last decades [1]. Overweight/obesity and prediabetes (a non-pathological stage characterized by increased

fasting blood glucose, postprandial glucose and/or elevated hemoglobin A1c [2]) are the two strongest risk factors of T2D development [3]. Indeed, 5–10% of patients with prediabetes typically progress to T2D each year [4], and 70% will develop T2D during their lifetime [5]. Obesity, which is characterized by excessive accumulation of adipose tissue and large (intra-)abdominal fat mass (FM), is correlated with insulin resistance [6], and increases by 95% the risk of T2D [7]. Thus, preventing and treating prediabetes and obesity are relevant strategies for avoiding or slowing down T2D.

Lifestyle interventions, including diet and/or physical activity programs, may help in this context. The American College of Sports Medicine has recommended low- to moderate-intensity continuous training for patients with obesity and (pre)diabetes [8]. Currently, high-intensity interval training (HIIT), which includes repeated bouts of high-intensity effort followed by varied recovery times [9], is considered a time-efficient and safe strategy to reduce total FM, particularly intra-abdominal FM [10,11]. Moreover, many studies have reported glucose homeostasis improvement following HIIT programs [12–14]. HIIT effects on glycemic control could be partly explained by an increase in the skeletal muscle oxidative capacity and higher glucose transport activity [15]. In addition, a growing body of evidence suggests that combining HIIT and nutritional strategies (such as plant extract supplementations) may result in more favorable outcomes by enhancing energy metabolism, or by increasing the adaptive response during recovery [16].

TOTUM-63 (T63) is a polyphenol-rich extract obtained from five plants (olive leaves, bilberry, artichoke, chrysanthellum, and black pepper) and designed to reduce T2D risk factors. T63 has positive effects on body composition and whole-body glucose homeostasis in high fat diet (HFD)-fed mice [17]. In these mice, addition of T63 in the food for 16 weeks prevents diet-induced excessive weight and FM gains and limits the HFD effects on glucose homeostasis. Specifically, fasting insulin levels were reduced, the insulin response to an oral glucose challenge was improved, and insulin-stimulated AKT phosphorylation in skeletal muscle and adipose tissue was restored [17]. In humans, T63 shows good tolerability and safety, and T63 supplementation for 4 weeks ($5\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$) improves the response to an oral carbohydrate tolerance test. This suggests that T63 is a promising candidate for glucose management.

T63 also shows beneficial effects on gut microbiota, by partially restoring the α and β diversity index and by improving bacterial taxonomy in mice [17]. Gut microbiota dysbiosis has been proposed as a possible contributor to obesity and metabolic diseases, such as T2D [18]. Therefore, improving intestinal microbiota could be an innovative therapeutic target for diabetes prevention [19]. Gut microbiota composition and function are influenced by regular physical activity and diet interventions [20]. Furthermore, several authors suggest that physical activity effects on gut microbiota composition and function could improve glycemic control in subjects with (pre)-diabetes [19]. Physical activity could restore gut microbiota equilibrium by enhancing the number of beneficial bacteria and simultaneously reducing pathogenic bacteria and by improving microbiota diversity [21].

On the basis of these data, the aim of this study was to evaluate the effects of a 12-week intervention program that included physical activity (HIIT) and/or T63 supplementation on body composition and glycemic control in a rodent model of obesity. We first hypothesized that HIIT and T63 would positively affect whole body FM and whole body glucose homeostasis, and that their combination (HIIT + T63) might induce greater positive effects. We also hypothesized that each intervention could specifically affect the mucosa-associated gut microbiota composition (α and β diversity), with more favorable adaptations in the HIIT + T63 group. A better understanding of the effects of physical activity, T63 consumption, and their potential interaction will help to develop personalized intervention strategies to reduce adiposity and glucose homeostasis impairment and ultimately T2D development.

2. Materials and Methods

2.1. Animals Characteristics

The required sample size ($n = 8$ animals/group) was calculated on the basis of the main outcome (glycemic control) with a statistical significance of <0.05 , power of 0.8, and assuming a variance of 25% in the outcome of interest. Additional animals were added in each group to account for the refusal to exercise by some rats (about 10–20%). This led to a total of 60 male Wistar rats (Charles River, France). Rats (8 weeks of age) were housed in individual cages in controlled conditions (22 ± 1 °C; 12-h light/12-h dark cycle). All experiments were approved by the local ethics committee (C2EA-02, Auvergne, France; APAFIS 15853-2018070413182792), and were performed in accordance with the animal welfare regulations and guidelines (European Directive 2010/63/EU on the protection of vertebrate animals used for experimental and scientific purposes). All efforts were made to protect animal welfare and to minimize suffering at each protocol step.

2.2. Intervention

After one week of acclimation, animals were distributed in two dietary groups (food ad libitum): high-fat diet (HFD, $n = 48$; 45% of kcal from fat) (#D12451, Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ, USA), and standard diet (CTRL, $n = 12$; 10% of kcal from fat) (#D12450H, Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ, USA). After 16 weeks of obesity induction, animals in the HFD group were divided in four groups matched for body weight (BW), fat mass (FM) and fasting glycemia: (i) HFD alone (HFD group), (ii) HFD + HIIT (HIIT group), (iii) HFD + T63 supplementation (T63 group), and (iv) HFD + HIIT + T63 (HIIT + T63 group). T63 was added to the HFD at a dose of 2% (#D18091303, Research Diets, Inc., New Brunswick, NJ, USA). The T63 supplement contains extracts from olive leaves (*Olea europaea*), bilberry (*Vaccinium myrtillus*), artichoke (*Cynara scolymus*), chrysanthellum (*Chrysanthellum indicum subsp. afroamericanum* B.L. Turner) and black pepper (*Piper nigrum*). Table 1 summarizes T63 chemical characterization with the estimated total polyphenols and total fibers and the quantification of all other potential compounds of interest. The intervention was implemented for 12 weeks, from week 16 to week 28 (Figure 1).

Table 1. Chemical characterization of whole TOTUM-63 powder. Reprinted with permission from ref. [17] Copyright 2021 VALBIOTIS.

Compound Type	Extract Content (g/100 g Dry Weight)
Total polyphenols	14.36
Total anthocyanins	0.81
Monocaffeoylquinic acids	1.18
Chlorogenic acid	0.85
Other monocaffeoylquinic acids	0.33
Dicaffeoylquinic acids	0.98
Cynarin	0.24
Other dicaffeoylquinic acids	0.74
Caffeic acid	0.01
Oleuropein	3.72
Oleuropein isomers	0.20
Hydroxytyrosol	0.04
Luteolin	0.01
Luteolin-7-O-glucoside	0.38
Luteolin-7-O-glucuronide	0.38
Apigenin	0.01
Apigenin-7-O-glucoside	0.01
Apigenin-7-O-glucuronide	0.25

Table 1. Cont.

Compound Type	Extract Content (g/100 g Dry Weight)
Apigenin-6-C-glucoside-8-C-arabinoside (shaftoside)	0.06
Apigenin-6,8-C-diglucoside (vicenin 2)	0.06
Eriodictyol	<0.01
Eriodictyol-7-O-glucoside	0.11
Okanin-4-O-glucoside (marein)	0.05
Isookanin-7-O-glucoside (flavanomarein)	0.05
Maritimetin-6-O-glucoside (maritimein)	0.08
Saponins	
Chrysantellin A	0.01
Chrysantellin B	0.27
Alkaloids	
Piperine	0.004
Fibers	
Soluble fibers	13.7
Insoluble fibers	3.3

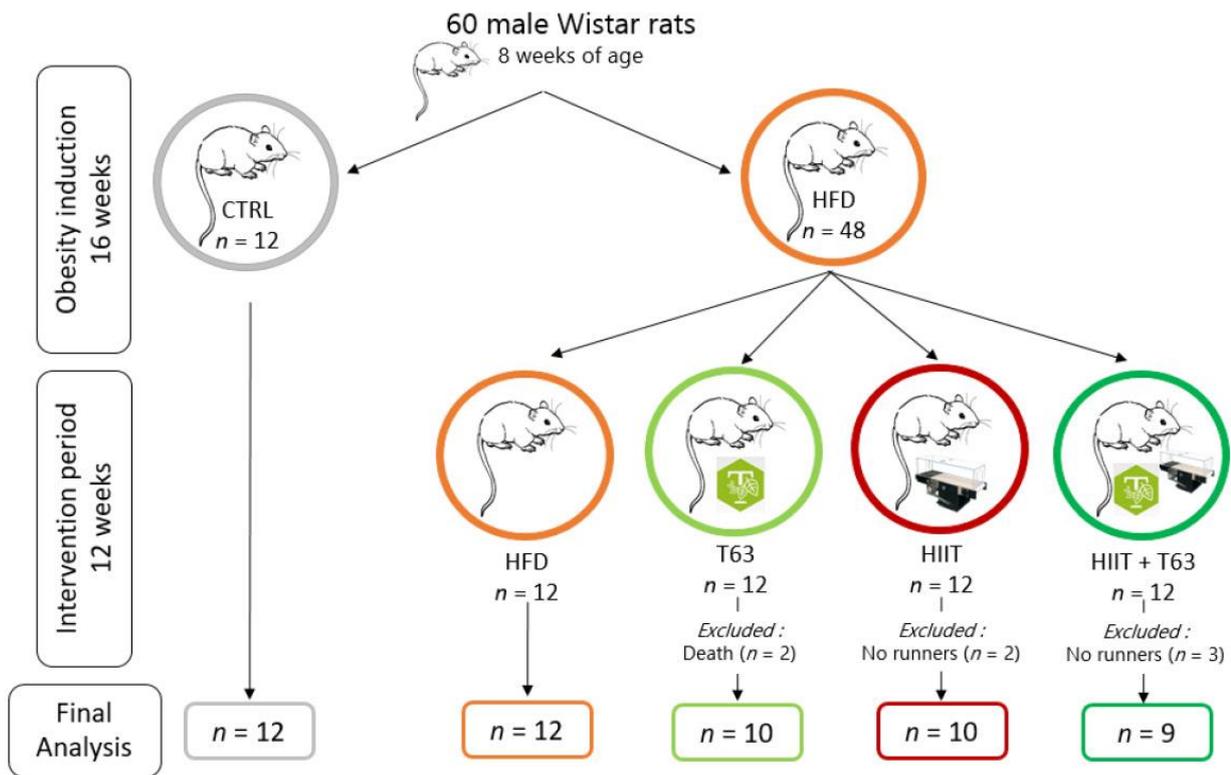


Figure 1. Study design. Rats were randomized in two groups: control (CTRL; $n = 12$) and High-Fat Diet (HFD; $n = 48$) for 16 weeks (obesity induction). Then, the HFD group was divided in four groups ($n = 12$ /group) matched for weight, fat mass and fasting blood glucose: HFD, TOTUM-63 (T63), High-Intensity Interval Training (HIIT), and HIIT + T63 (intervention period for 12 weeks). In the HIIT and HIIT + T63 groups, “no runner” rats were excluded from the study. Two rats from the T63 group died during glucose gavage due to intubation mishandling. Finally, 41 rats were included in the analysis (HFD: $n = 12$; T63: $n = 10$; HIIT: $n = 10$ and HIIT + T63: $n = 9$).

Rats were euthanized after isoflurane anesthesia by exsanguination through cardiac puncture. Blood, skeletal muscle (i.e., gastrocnemius and soleus), white adipose tissues (i.e., epididymal, mesenteric and subcutaneous), brown adipose tissue, colon, cecal content, and liver were collected and stored appropriately for later analysis. Samples were collected at least 72 h after the last exercise session to avoid any interference of physical exercise acute effects on the analyses.

2.3. Food Consumption, Body Weight and Body Composition

Food consumption (g) and BW (g) were assessed three times per week. Food consumption corresponded the difference between the weight of the food given and the weight of the unconsumed food. This value and the energy values of each diet were used to calculate the energy intake (kCal). FM and lean body mass (LBM) were measured with an EchoMRI device (EchoMRI Medical System, Houston, TX, USA) every four weeks.

2.4. Training Protocol

Rats in the HIIT ($n = 12$) and HIIT + T63 ($n = 12$) groups underwent a 10-day acclimation on a treadmill (Matsport, France) during which speed and running time were progressively increased. Then, rats performed the 12-week HIIT program, 4 days per week, as follows: $6 \times (3 \text{ min at } 10 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1}/4 \text{ min at } 18 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1})$, for a total of 42 min/training session.

2.5. Fasting Glycemia, Fasting Insulinemia, and Oral Glucose Tolerance Test

Oral glucose tolerance tests (OGTT) were performed at week 1, 16 and 28. Briefly, after 6h of fasting, the baseline glucose level ($t = 0 \text{ min}$) was measured in tail vein blood (approximately $2 \mu\text{L}$) using a standard glucose meter (Accu Check Performa[®], Roche Diabetes Care, Montbonnot-Saint-Martin, France) to determine the fasting glycemia. Then, rats received glucose by gavage ($2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ of lean body mass), and glucose concentration was measured in blood samples collected from the tail vein at 30, 60, 90, and 120 min after the oral glucose load. The total area under the curve (AUC) was calculated using the trapezoidal method. The plasma concentration of insulin was measured with a commercial ELISA kit (Alpco, Salem, NH, USA) in tail blood samples at 0 (i.e., fasting insulinemia), 30 and 120 min after the oral glucose load. The Insulin-Resistance index (HOMA-IR) was determined with the following formula: $\text{HOMA-IR} = (\text{fasting insulinemia } (\mu\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}) \times \text{fasting glycemia (mM)})/22.5$ [22].

2.6. Citrate Synthase Activity

Citrate synthase activity, a marker of muscle oxidative activity [23], was measured in soleus and gastrocnemius muscle homogenates according to the method described by Stephenson et al. [24].

2.7. Protein Extraction and Western Blotting

Protein lysates from frozen soleus, gastrocnemius and colon were prepared using RIPA buffer (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 1% Nonidet P-40, 0.50% sodium deoxycholate, 0.10% sodium dodecyl sulfate, pH: 8.0) supplemented with freshly added protease inhibitor cocktail (P8340, Sigma Aldrich, Saint-Louis, MO, USA) and phosphatase inhibitor tablets (#88667 Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Tissues were homogenized on ice using a glass Potter homogenizer followed by 1h incubation at $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Samples were centrifuged at $14,000 \times g$ for 10 min ($+4 \text{ }^{\circ}\text{C}$), and supernatants were collected. The supernatant protein content was determined using the commercial DC protein assay (Bio-Rad, USA). Western blotting was performed as described by Chavanelle et al. [25] with the following modifications. Membranes were incubated overnight at $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ with primary antibodies against glucose transporter type 4 (GLUT4) (IF8) (1:1000; Cell signaling, Danvers, MA, USA), and OXPHOS complexes (1:4000; Abcam, Cambridge, MA, USA). After incubation, membranes were washed three times with tris-buffered saline/0.1% Tween 20

(TTBS) and incubated with the appropriate dilutions of anti-species horseradish peroxidase-conjugated secondary antibodies at room temperature for 1 h. Then, membranes were washed three times in TTBS before addition of the enhanced chemiluminescent solution (Clarity Western ECL; Bio-Rad, Hercules, CA, USA) for 5 min, using the Bio-Rad ChemiDoc system. Band densities were determined using Image Lab V5.0 (Bio-Rad, USA). The Stain Free[®] (Bio-Rad, USA) total protein measurement was used as loading control and for data normalization [26].

2.8. RNA Isolation, Reverse Transcription and Quantitative Real-Time PCR

Total RNA was extracted from muscles (30 mg), colon (50–60 mg), and adipose tissue (50–60 mg) using TRIzol[®] (Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA). In adipose tissue, total RNA was purified with the NucleoSpin[®] RNA Set (Marcherey-Nagel, Hoerd, France). cDNA was synthesized from 2 µg RNA with the High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, Life Technologies). The relative expression of *Il1β*, *Il6*, *Il10*, *Tnfα*, *Ppargc1α* and *Nrf1* were evaluated by real-time PCR amplification using the CFX Bio-Rad system with SYBR[®]Green probe sets (Applied Biosystems, Beverly, MA, USA) (primer sequences in Table 2). Results were normalized to the expression level of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (*Gapdh*), and gene expression was quantified with the $\Delta\Delta C_t$ method. Data are presented using the Rq normalized to the control group, or $Rq = 2^{-\Delta\Delta C_t}$ ($\Delta C_t = C_t(\text{target}) - C_t(\text{Gapdh})$; $\Delta\Delta C_t = \Delta C_t(\text{sample}) - \Delta C_t(\text{control})$).

Table 2. Primers used for real-time PCR analyses. IL, interleukin; *Tnfα*, tumor necrosis factors-α; *Ppargc1α*, peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 α; *Nrf1*, nuclear respiratory factor 1; *Gapdh*, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase.

Genes	Forward Primer 5' → 3'	Reverse Primer 5' → 3'
<i>Il1β</i>	ATCTCACAGCAGCATCTCGA	TAGCAGGTCGTCATCATCCC
<i>Il6</i>	CCACTGCCTTCCCTACTTCA	TTCTGACAGTGCATCATCGC
<i>Il10</i>	AGAGAACCATGGCCAGAAA	TGAGTGTCACGTAGGCTTCT
<i>Tnfα</i>	TCATCCGTCTCTACCCAGC	TACTTCAGCGTCTCGTGTGT
<i>Ppargc1α</i>	AATGCAGCGGTCTTAGCACT	GTGTGAGGAGGGTCATCGTT
<i>Nrf1</i>	TCCTCAGCCTCCGTCTTCT	ACACACCTTGCCTCACACC
<i>Gapdh</i>	CATGCCATCACTGCCACTCA	GCGGCATGTCAGATCCACAA

2.9. Other Biochemical Analyses

Advanced oxidation protein products (AOPP) were determined in plasma, liver, gastrocnemius and epididymal adipose tissue samples, as described by [27]. Oxidized Low-Density Lipoproteins (oxLDL) were measured in plasma using an ELISA kit (Elabscience[®], Houston, TX, USA) according to the manufacturers' recommendations. SuperOxide Dismutase (SOD), Glutathione Peroxidase (GPx) and catalase activities were determined in plasma, liver, muscle and epididymal adipose tissue, as described by Groussard et al. [27].

Plasma myeloperoxidase (MPO) concentration was measured using a commercial ELISA kit (Myeloperoxidase DuoSet ELISA, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Plasma lipopolysaccharide binding protein (LBP) was quantified with the LBP ELISA Kit for various species (Hycult Biotech, Frontstraat, Uden, The Netherlands), following the manufacturer's instructions.

2.10. Concentration of Fecal Short Chain Fatty Acids (SCFAs) by Gas Chromatography

Weighed fecal samples were ground with Milli-Q[®] water (500 μ L for 100 mg), incubated at 4 °C for 2 h, and centrifuged at 12,000 \times g at 4 °C for 15 min. Supernatants were weighted, and saturated phosphotungstic acid solution was added (1 g for 100 μ L). After overnight incubation at 4 °C, samples were centrifuged again, and SCFAs (acetate, butyrate and propionate) concentration were determined by gas chromatography (Agilent Technologies[™] 6850, Santa Clara, CA, USA) using DB-FFAP columns (30 m \times 250 μ m, 0.25 μ m). The temperature of the inlet was 250 °C and the injection volume was 1 μ L. The temperature program was as follows: initial oven temperature: 100 °C, ramped to 250 °C (10 °C \cdot min⁻¹), and held for 5 min. The carrier gas was helium at a constant flow of 0.7 mL \cdot min⁻¹. Samples were imported into the column using the split mode at a ratio of 10:1. Detection was performed with the flame ionization detector.

2.11. Microbiota Composition Analysis by Illumina Sequencing

Genomic DNA from colon samples was lysed in proteinase K at 56 °C in a shaking incubator overnight. DNA was extracted using the Nucleospin[®] Tissue Kit (Macherey-Nagel, Hoerd, France). DNA concentration was determined with a Qubit[™] Fluorometer (Invitrogen), and DNA quality (260/280 and 260/230 ratios) was assessed with a NanoDrop spectrophotometer (ThermoScientific, Courtaboeuf, France). The 16S rRNA gene was amplified and sequenced using the Illumina MiSeq technology and the Earth Microbiome Project protocol with some slight modifications in collaboration with the “Mucosal microbiota in chronic inflammatory diseases” research group (Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Université de Paris, France). Briefly, region V4 of the 16S rRNA gene was PCR-amplified from each sample using composite forward and reverse primers designed with the Golay error-correcting scheme, and used to tag the PCR products [28]. The sequence of the forward primer (515F) was: 5'-AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACGCTXXXXXXXXXXXXTATGGTAATTGTGTGYCAGCMGCCGCGGTAA-3'. The italicized sequence is the 5' Illumina adapter, the 12 X sequence is the Golay barcode, the bold sequence is the primer pad, the italicized and bold sequence is the primer linker, and the underlined sequence is the conserved bacterial primer 515F. The sequence of the reverse primer (806R) was: 5'-CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATAGTCAGCCAGCCGGACTACNVGGGTWCTAAT-3'. The italicized sequence is the 3' reverse complement sequence of the Illumina adapter, the bold sequence is the primer pad, the italicized and bold sequence is the primer linker, and the underlined sequence is the conserved bacterial primer 806R. PCR reactions included the Hot Master PCR mix (Quantabio, Beverly, MA, USA), 0.2 mM of each primer, and 10–100 ng template. The reaction conditions were 3 min at 95 °C, followed by 30 cycles of 45 s at 95 °C, 60 s at 50 °C, and 90 s at 72 °C on a BioRad thermocycler. PCR products were quantified with the Quant-iT PicoGreen dsDNA assay. Then, a master DNA pool was generated from the purified products in equimolar ratios and purified with Ampure magnetic purification beads (Agencourt, Brea, CA, USA). The pooled product was quantified using the Quant-iT PicoGreen dsDNA assay and then sequenced using an Illumina MiSeq sequencer (paired-end reads, 2 \times 250 bp) at Cornell University, Ithaca.

Using Quantitative Insights Into Microbial Ecology (QIIME2, Flagstaff, AZ, USA) version 2019.7, 16S rRNA sequences were analyzed [29]. Sequences were demultiplexed and quality-filtered using the Dada2 method [30] with QIIME2 default parameters to detect and correct Illumina amplicon sequence data, and a table of QIIME2 artifacts was generated. Then, the α -diversity of bacterial communities was assessed by calculating the Shannon's diversity index based on the number of observed operational taxonomic units (OTU). β -diversity was used to analyze the dissimilarity among the group membership and structure. Therefore, at 9103 sequencing depth, based weighted/unweighted UniFrac distances were reported according to the principal coordinate analysis (PCoA). Group differences in α and β -diversity indices were calculated using the Kruskal–Wallis test and permutational multivariate analysis of variance (PERMANOVA), respectively. For

taxonomy analysis, features were assigned to OTUs with a 99% threshold of pairwise identity to the Greengenes reference database 13.8 [31]. Differential taxon abundance among groups was tested with ANCOM [32]. The *W*-value generated by ANCOM is a count of the number of sub-hypotheses (Aitchison's log-ratio) that are significantly different across the tested groups for a given taxon. Correlations between gut microbiota composition (the relative abundance of features) and body or glycemic parameters were calculated with the Spearman's correlation and the GraphPad Prism software (version 7.0).

2.12. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the Statistica software (version 12.0). All data are presented as mean \pm standard deviation (SD). Normality was verified using the Kolmogorov-Smirnov's test, and homogeneity of variance was assessed with the Bartlett F-test. In the absence of normal distribution or variance homoscedasticity, data were log-transformed before analysis. One-way-ANOVA with the Newman Keuls's post-hoc test was used to compare the CTRL and HFD groups (effects of obesity induction). Then, one-way ANOVA (with or without repeated measures) followed by the Newman-Keuls post-hoc test was used to determine group effects, and time (T), group (G) and $T \times G$ interactions in the four experimental groups (HFD, T63, HIIT and HIIT + T63). Spearman correlations were used to test relationships between variables. Differences were considered significant when *p*-values < 0.05. For easy comparison, the CTRL group values during the intervention period are presented with a gray dotted line/bar in the figures.

3. Results

3.1. HFD for 16 Weeks Significantly Alters Body Composition in Wistar Rats

After 16 weeks of ad libitum HFD, BW and total FM (g and %) were significantly increased in the HFD compared with the CTRL group ($p < 0.05$, Figure 2A,B) without difference in LBM ($p = 0.29$) (Figure 2C). Despite the significant body composition changes, fasting glycemia and insulinemia and glucose tolerance were similar in the HFD and CTRL groups (Figure 2D–G).

After the 16-week induction period, animals in the HFD group were divided in four homogeneous groups ($n = 12$) matched for BW and FM (Figure 1). The 12 rats in the HFD group became the control group to assess the effect of training and/or T63 supplementation during the next 12 weeks.

3.2. The T63-HIIT Combination Limits Body Weight and Fat Mass Gain, Independently of the Energy Intake

The mean energy intake during the 12-week intervention was not different in the four groups (Figure 3A). At the end of the intervention, BW change (%) was lower in the HIIT + T63 group (Figure 3B). Interestingly, BW change (%) was comparable in the HIIT and HIIT + T63 groups until week 24, but only the HIIT and T63 association allowed limiting BW gain in the last four weeks (Figure 3C). At the end of the intervention, FM gain (% of change) was lower in the HIIT groups (HIIT + T63 vs. HFD and T63 groups: $p = 0.028$ and $p = 0.016$, respectively; HIIT vs. T63: $p = 0.046$; HIIT vs. HFD: $p = 0.053$) (Figure 3D). Conversely, LBM and epididymal AT were comparable in the four groups (Figure 3E,F).

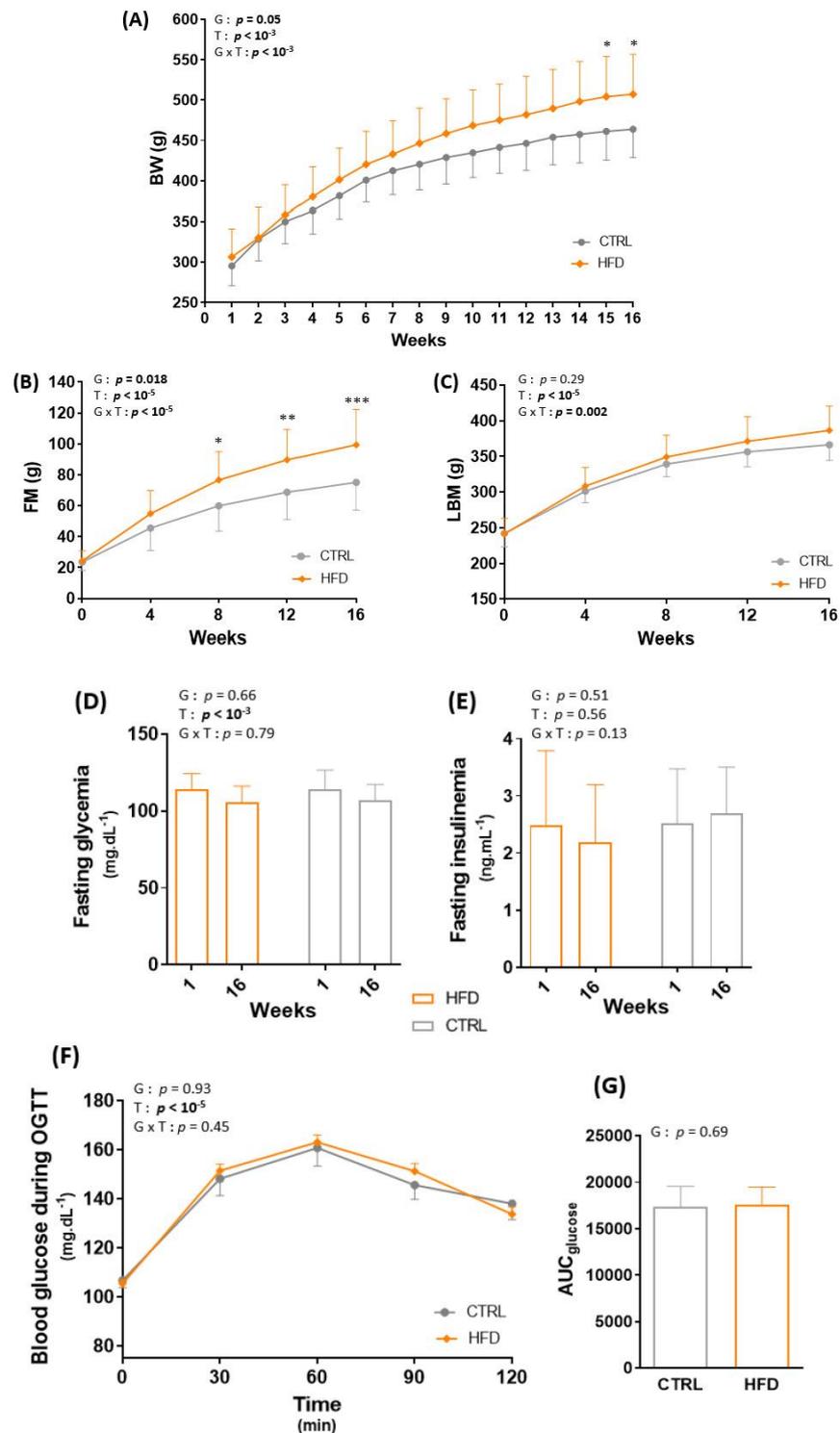


Figure 2. Effect of obesity induction on body weight (BW) (A), total fat mass (FM) (B), total lean body mass (LBM) (C), fasting glycemia (D), fasting insulinemia (E), blood glucose during the oral glucose tolerance test (OGTT) (F) and total area under the curve of glucose (AUC_{glucose}) (G). * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$, G: group effect, T: time effect, G × T: group × time effect. CTRL: control group, HFD: high-fat diet.

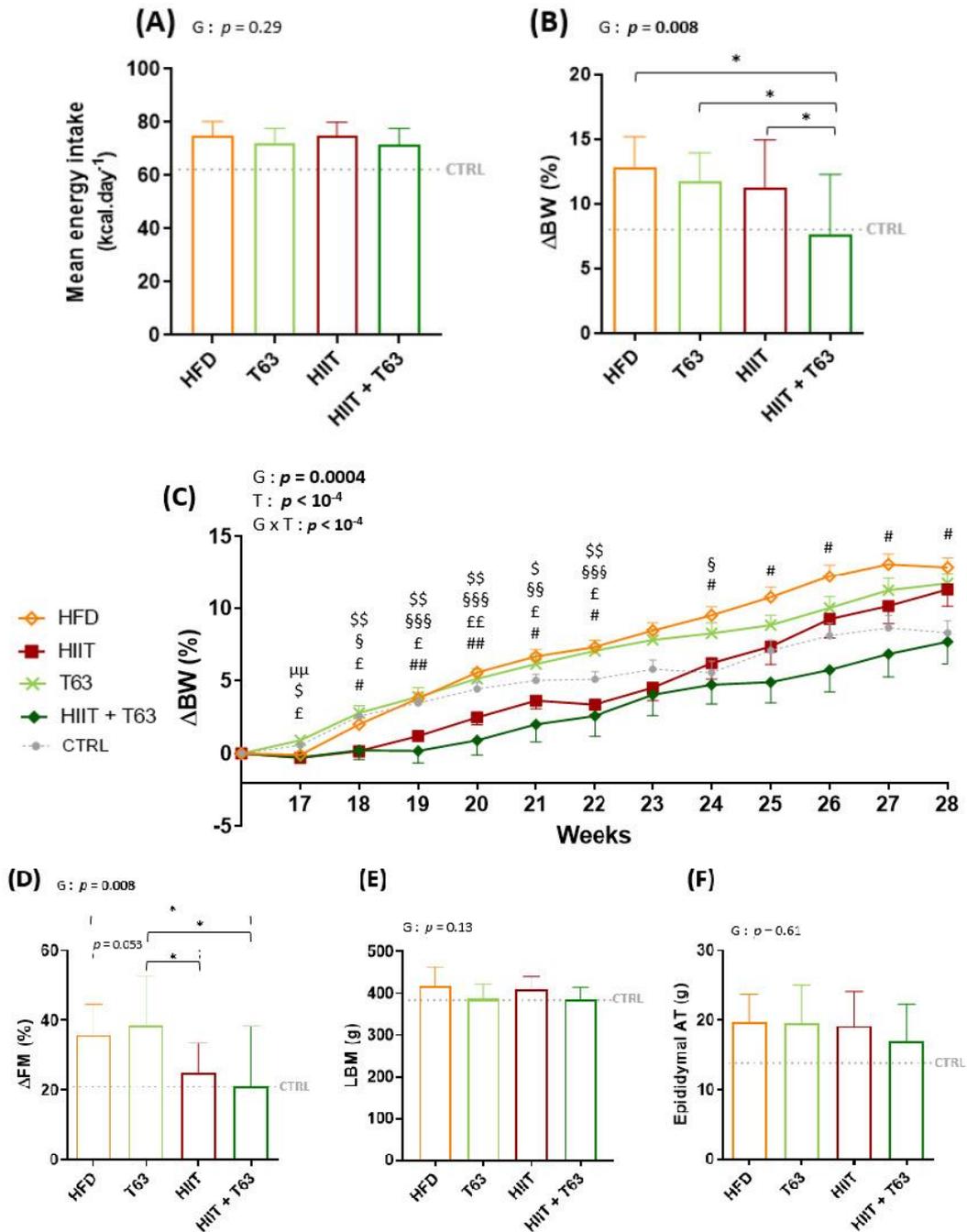


Figure 3. Mean energy intake in the four groups (A). Changes in body weight (Δ BW) (B,C), fat mass (Δ FM) (D), lean body mass (LBM) (E), and epididymal adipose tissue (AT) (F) at the end of the 12-week intervention. * $p < 0.05$, $\mu\mu p < 0.005$: HFD vs. T63, $\$ p < 0.05$, $\$\$ p < 0.005$: HIIT vs. T63, $\$ p < 0.05$, $\$\$ p < 0.005$, $\$\$\$ p < 0.0005$: HIIT vs. HFD, $\pounds p < 0.05$, $\pounds\pounds p < 0.005$: HIIT + T63 vs. T63, $\# p < 0.05$, $\#\# p < 0.005$: HIIT + T63 vs. HFD. Δ BW = ((Week 28 BW – Week 16 BW)/Week 16 BW) \times 100; Δ FM = ((Week 28 FM – Week 16 FM)/Week 16 FM) \times 100, G: group effect, T: time effect, G \times T: group \times time effect.

3.3. The HIIT-T63 Combination Improves Glycemic Control

After 12 weeks of intervention (supplementation and/or physical training), fasting glycemia and insulinemia were comparable among groups, leading to similar HOMA-IR values (Figure 4). A significant group effect was observed for the blood glucose values during OGTT between the HIIT + T63 and HFD groups ($p = 0.025$, Figure 4D). Similarly, the AUC_{glucose} value was lower in the HIIT + T63 than in the HFD group, indicating that the T63 and HIIT combination improved glycemic control (Figure 4E). A trend was only observed when comparing the HIIT and HFD groups ($p = 0.07$). The insulin response was not different among groups (Figure 4F,G).

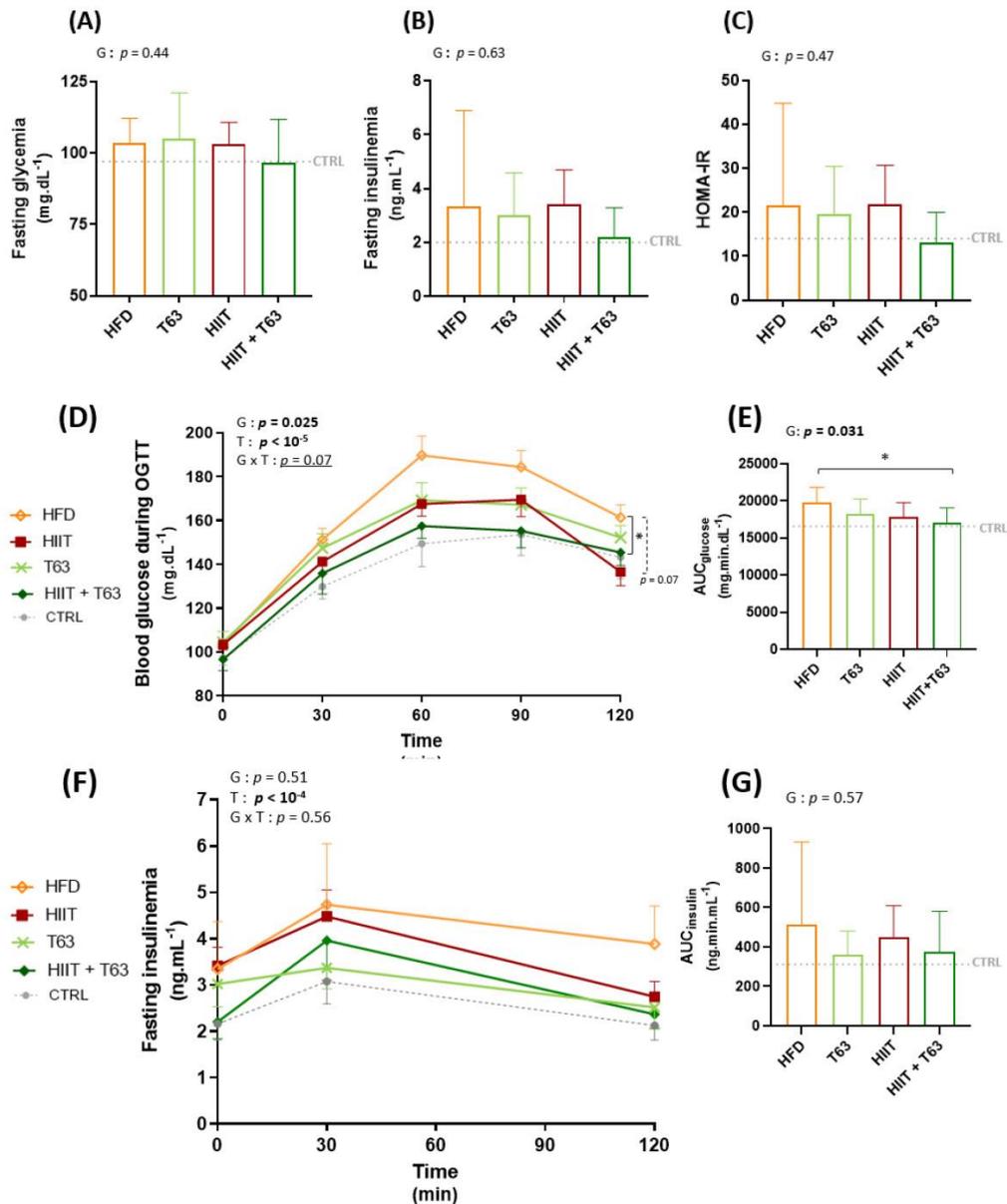


Figure 4. Effects of T63 supplementation and/or HIIT on (i) Fasting glycemia (A), Fasting insulinemia (B), and HOMA-IR (C) and on (ii) blood glucose (D,E), and insulin (F,G) levels during the oral glucose tolerance test (OGTT). * $p < 0.05$. AUC: area under the curve, G: group effect, T: time effect, G × T: group × time effect.

3.4. The HIIT-T63 Combination Improves Muscle Oxidative Metabolism

The GLUT4 protein level in the soleus muscle was not different among groups, although it tended to be higher in rats undergoing training (Figure 5A). Citrate synthase activity was significantly higher in the HIIT + T63 than in all the other groups ($p < 0.05$) (Figure 5B). Western blot analysis showed a significant global increase in the total amount of OXPHOS complex proteins (Figure 5C) in the two HIIT groups vs. the T63 group (group effect: $p < 0.05$), and in the HIIT vs. HFD group ($p = 0.025$). The difference was not significant between the HIIT + T63 and HFD groups ($p = 0.053$). No difference among groups was observed in gastrocnemius samples (Supplementary Figure S1).

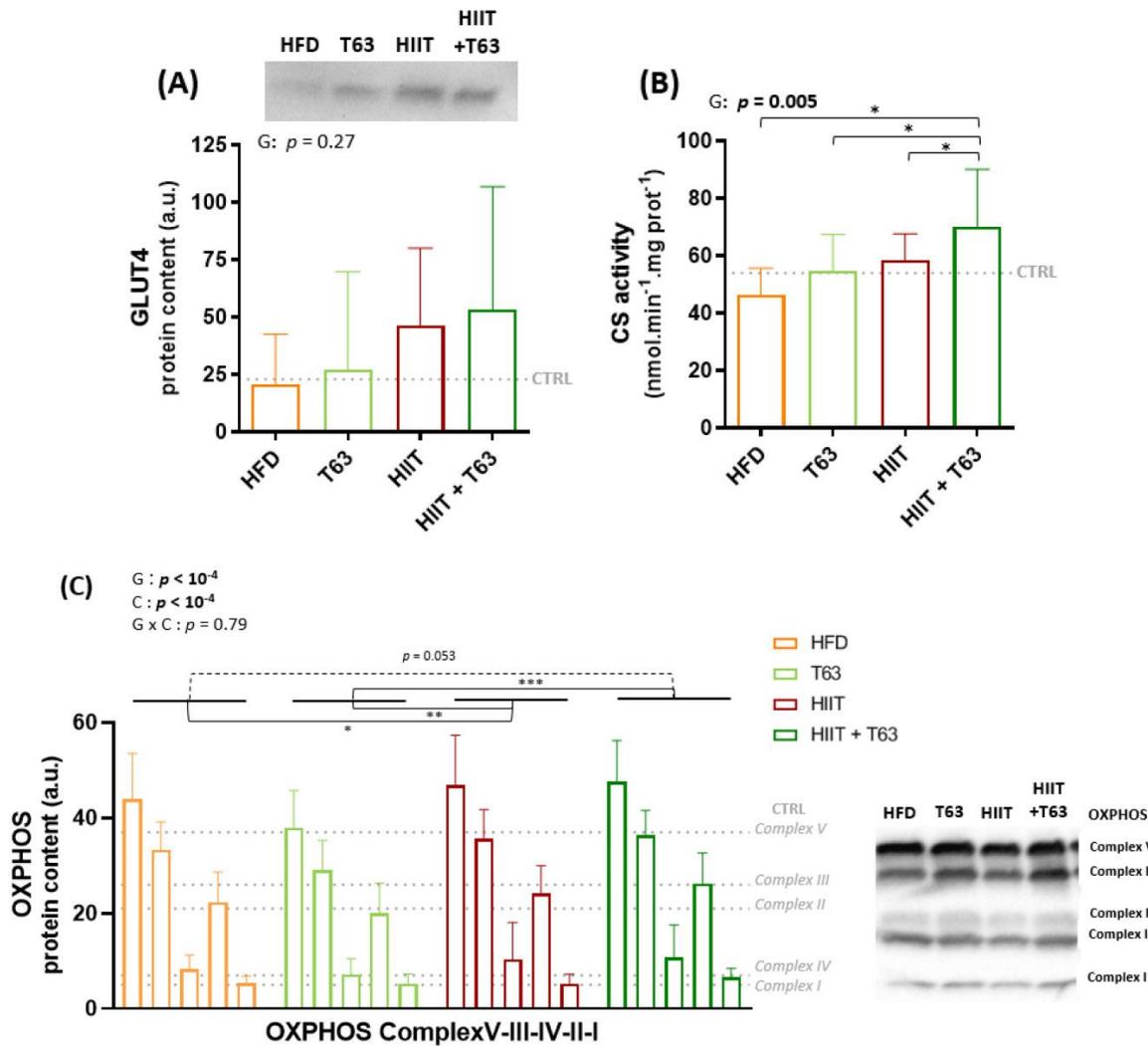


Figure 5. Effects of T63 supplementation and/or HIIT on GLUT4 protein content (A), citrate synthase (CS) activity (B), and OXPHOS complex protein content (C) in soleus. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$, G: group effect, T: time effect, G × T: group × time effect.

No change was observed in the expression of *Ppargc1a* and *Nrf1*, two genes encoding regulators of mitochondrial biogenesis (Supplementary Figure S2).

3.5. T63 Supplementation and/or HIIT Enhances the Pro-/Anti-Oxidant Balance in Plasma

T63 supplementation and/or HIIT decreased HFD-induced oxidative stress, as shown by the lower oxLDL values (Figure 6A). AOPP concentration was not different among groups, although values were lower in the HIIT + T63 group (Figure 6B). Plasma SOD activity was higher only in the HIIT + T63 group ($p = 0.025$ vs. HFD) (Figure 6C), and plasma GPx activity was higher in the HIIT + T63 and HFD groups compared with the HIIT group ($p = 0.003$ and $p = 0.042$, respectively) (Figure 6D). No change was observed in the other tissues examined (gastrocnemius, adipose tissue and liver) (Supplementary Figure S3).

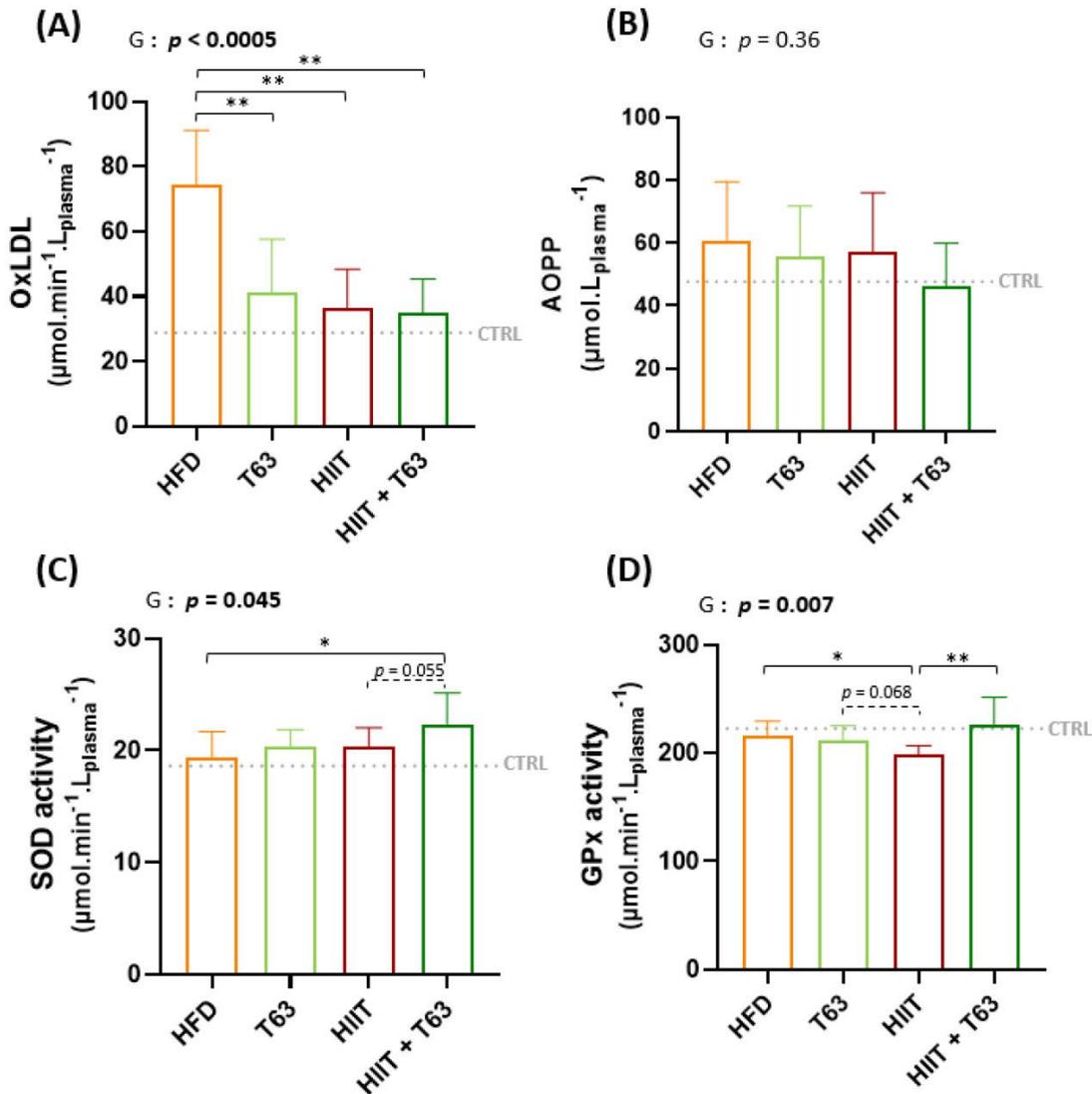


Figure 6. Effects of T63 supplementation and/or HIIT on oxidized low-density lipoproteins (oxLDL) (A), advanced oxidation protein products (AOPP) (B), superoxide dismutase (SOD) activity (C), and glutathione peroxidase (GPx) activity (D) in plasma. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, G: group effect.

In plasma, MPO and LBP values were not different among groups (Supplementary Figure S4). Expression of the *Il10*, *Il1β* and *Il6* genes in colon, epididymal adipose tissue, and subcutaneous adipose tissue was comparable among groups. *Il10* was not detected in subcutaneous adipose tissue and its expression levels in colon and epididymal adipose tissue were similar among groups (Supplementary Figure S5)

3.6. T63 and HIIT Differently Modulate the Intestinal Mucosa-Associated Microbiota

Analysis of the composition of the colonic mucosa microbiota by 16S rRNA sequencing revealed that the α-diversity (Shannon diversity index) was different among groups ($p = 0.034$), and was significantly increased in the HIIT + T63 group ($p = 0.023$ and $p = 0.002$ vs the HFD and HIIT groups, respectively) (Figure 7A). Interestingly, the Shannon index was negatively correlated with BW variations (ΔBW) (Figure 7B), suggesting an association between rich microbiota and protection against metabolic deregulation.

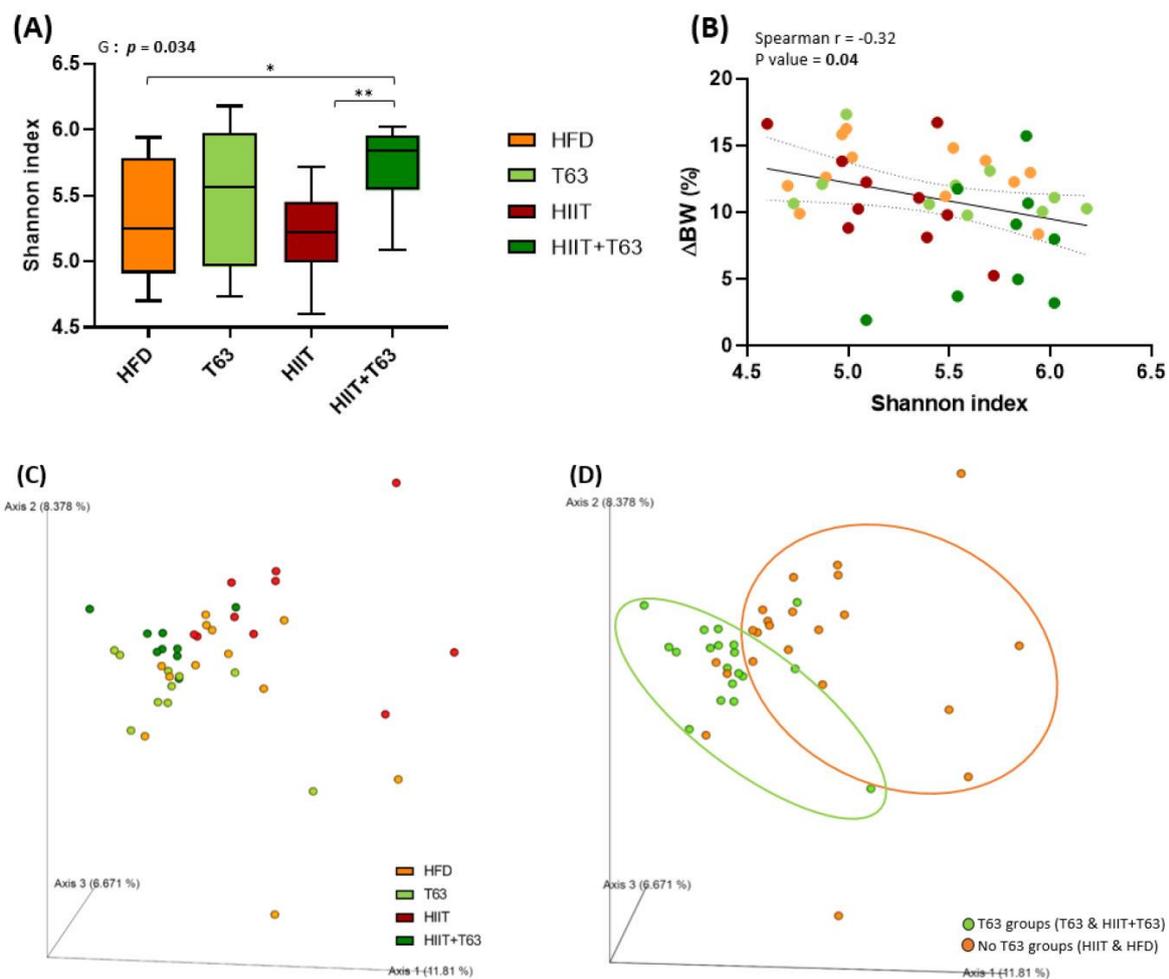


Figure 7. Mucosa-associated microbiota composition analyzed by 16S rRNA gene sequencing in colon DNA samples (Illumina MiSeq system). Shannon index (A), correlation between Shannon index and body weight change (%) (ΔBW) (B). Unweighted Unifrac analysis clustered in four groups (C) and two groups (T63 and no T63) (D), G: group effect. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$.

β -diversity analysis through computation by PCoA of unweighted Unifrac distance matrices highlighted two main clusters based on the presence/absence of T63 supplementation (Figure 7C,D). Indeed, although β -diversity was different between the HIIT and HFD groups, T63 displayed the main effect on the composition of the mucosa-associated microbiota ($p = 0.001$ for T63 vs. HIIT; $p = 0.001$ for HIIT + T63 vs. HIIT and HFD), demonstrating the ability of the T63 extract to modulate the mucosa-associated colonic microbiota.

The HIIT and T63 combination may differently influence metabolites or specific features compared with HIIT and T63 alone. As SCFAs are derived from the microbiota, major SCFAs (acetate, butyrate and propionate) were quantified in fecal samples to evaluate the microbiota global fermentative-metabolic capacity. Their concentrations and the total SCFA amount (acetate + butyrate + propionate) were similar among groups after the 12-week intervention (Table 3).

Table 3. Fecal acetate, butyrate and propionate concentration ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$ feces) at the end of intervention period. SCFAs, Short chain fatty acids; Total SCFAs = acetate + butyrate + propionate.

	HFD	T63	HIIT	HIIT+T63	<i>p</i>	η^2
Acetate	26.1 \pm 4.3	22.5 \pm 5.6	26.7 \pm 7.1	23.5 \pm 3.1	0.24	0.11
Butyrate	2.1 \pm 1.0	2.1 \pm 1.4	3.1 \pm 1.9	1.6 \pm 0.6	0.15	0.14
Propionate	2.4 \pm 0.8	2.2 \pm 0.9	2.8 \pm 1.7	1.9 \pm 0.3	0.30	0.09
Total SCFAs	30.8 \pm 5.5	26.8 \pm 7.3	32.5 \pm 9.9	27.1 \pm 3.7	0.21	0.12

At the phylum level, Firmicutes and Bacteroidetes were the most abundant in all groups (their combined mean abundance represented 88% of all microbiota). The Tenericutes phylum was more abundant in the HIIT groups ($p < 0.0005$), especially in the HIIT + T63 group (Figure 8A). No other global phylum difference was found. At the family level, *Anaeroplasmaceae* was more abundant in the HIIT groups and particularly in the HIIT + T63 group (Figure 8B). Interestingly, the ANCOM statistical analysis highlighted significant group differences. Specifically, the relative abundance of *Anaeroplasma* and *Christensenellaceae* was higher in the HIIT than in the HFD and T63 groups, and in the HIIT + T63 group compared with HIIT alone ($p < 0.05$) (Figure 8C,D). Finally, *Oscillospira* relative abundance was significantly higher in the HIIT + T63 group than in the others ($p < 0.0005$) (Figure 8E). The relative abundance of specific microbiota components was correlated with the body composition and glucose homeostasis parameters. BW and FM gains and ΔBW and ΔFM were negatively correlated with *Christensenellaceae* relative abundance. Only FM gain and ΔFM were negatively associated with *Anaeroplasma*. ΔBW tended to be negatively correlated with *Anaeroplasma* ($p = 0.06$) and *Oscillospira* ($p = 0.07$) relative abundance (Figure 9A). Moreover, fasting insulinemia and HOMA-IR were negatively associated with *Oscillospira* relative abundance (Figure 9B). Conversely, citrate synthase activity was positively associated with the abundance of all three bacterial groups, and GLUT4 protein expression with *Christensenellaceae* and *Anaeroplasma* abundance.

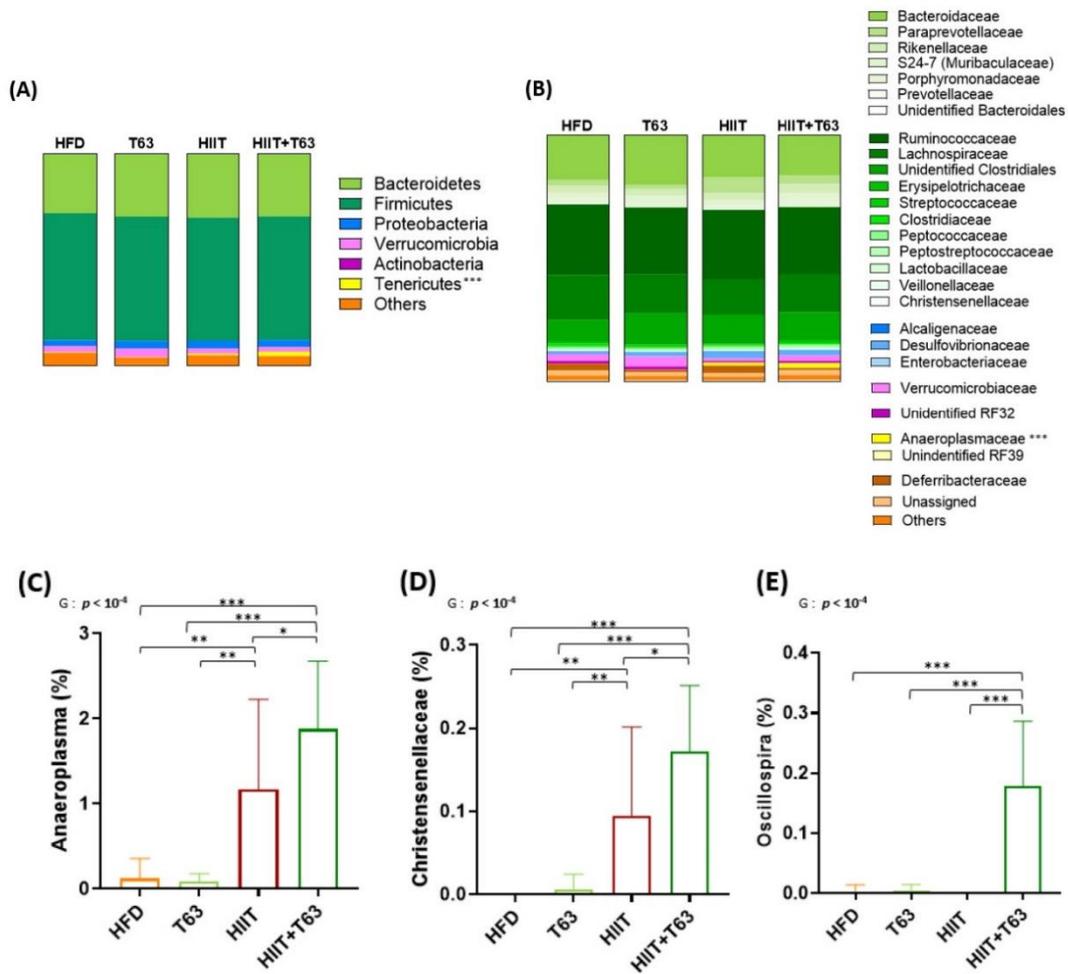


Figure 8. Taxonomy at the phylum (A) and family (B) levels for the four groups. Relative abundance (%) of specific bacterial types in the mucosa-associated microbiota at the end of the 12-week intervention (C–E) * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$, G: group effect.

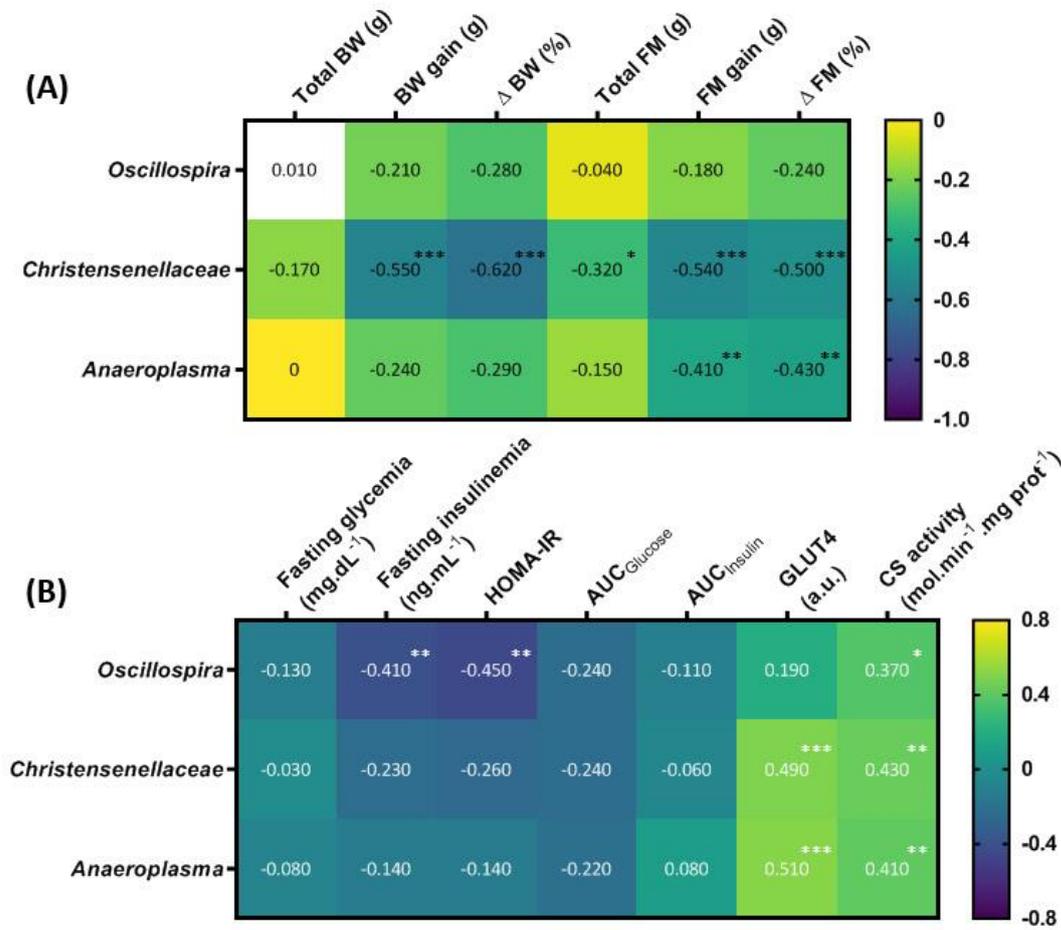


Figure 9. Heat map showing the association of the abundance of the indicated microbiota components with body composition (A), and glucose homeostasis parameters (B). * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.005$. BW: body weight; FM: fat mass; Δ: delta; AUC: area under the curve; CS: citrate synthase.

4. Discussion

The aim of this study was to determine whether HIIT, combined with T63 supplementation or not, alters body composition and glycemic profile in a rat model of pre-obesity, specifically by modulating intestinal mucosa-associated microbiota. In our experimental conditions, the HIIT + T63 combination significantly limited BW gain, without any energy intake modulation, and improved glycemic control. BW variation was correlated with the α -diversity of the colon mucosa microbiota that was more important in the HIIT + T63 group. Moreover, the relative abundance of *Anaeroplasmaceae*, *Christensenellaceae* and *Oscillospira* was higher in the HIIT + T63 group.

The etiologies of obesity and prediabetes are very complex, due of the multiplicity of genetic and environmental determinants. However, dietary habits, sedentary time and physical inactivity play a major role in their increasing frequency. In this study, we chose a model of obesity induced by a Western-style diet rather than a genetic model, to better mimic our current lifestyle. Indeed, the Western diet, defined by high dietary intake of saturated fats and sucrose and low intake of fibers, contributes to the increased occurrence of metabolic diseases, such as diabetes and obesity [33].

Diet intervention and/or physical activity programs are necessary to fight against obesity and (pre)diabetes [34,35]. As nutritional strategy, we supplemented rats with T63,

a polyphenol-rich natural supplement based on five plant extracts designed to reduce T2D risk factors. Concerning physical activity, a growing body of evidence in humans and rodents shows that HIIT is a more interesting strategy than Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) for total and (intra-) abdominal FM reduction [36–38] and glucose control improvement [14,39]. In the study by Maillard et al. [38], Zucker rats performed the same HIIT protocol ($6 \times (3 \text{ min at } 10 \text{ m} \cdot \text{min}^{-1} / 4 \text{ min at } 18 \text{ m} \cdot \text{min}^{-1})$), but only for 10 weeks, with significant body composition changes. In the present study, we added two additional weeks of training for two reasons. First, De Araujo et al. [40] defined short-term and long-term HIIT programs in function of their duration (<6 weeks and ≥ 12 weeks, respectively). Furthermore, nutritional supplementation-induced gut microbiota modulation is observed after at least 2 weeks of treatment and generally lasts less than 24 weeks [41–44]. Therefore, 12 weeks seemed a good compromise to obtain significant body composition and gut microbiota alterations, and was recently chosen also by Plissonneau et al. [45] with the same HIIT protocol.

The HIIT program alone limited BW gain up to week 24 (i.e. week 7 of the intervention period), suggesting that HIIT was effective, at least at the beginning of the intervention. After this period, it could no longer compensate the adverse effect of HFD, but was still efficient when associated with T63. Moreover, T63 supplementation and HIIT program alone led reduced BW gain by 9 and 8 g, respectively, compared with HFD, which was not negligible although not significant. Importantly, in the HIIT + T63 group, BW gain was reduced by 27 g (and not 17 g, obtained by adding the weight restrictions of the T63 and HIIT groups), suggesting a synergistic effect. Furthermore, the BW gain in the HIIT + T63 group and CTRL group (normal diet) were similar, showing that the combined effects of the two interventions completely abolished the BW gain excess induced by HFD. Concerning FM, HIIT with/without T63 supplementation significantly limited adipose tissue deposits. Interestingly, FM gain was comparable in the HIIT + T63 and CTRL groups. All these results are consistent with other studies demonstrating body composition changes with HIIT programs [38,45]. However, unlike Chavanelle et al. (2021) [17] who reported that 16-week T63 supplementation (2.7% incorporated in the food) prevents HFD-induced excessive BW and FM gain in mice, we did not observe any significant body composition effect of T63 alone. This discrepancy could be partly explained by the T63 percentage (2%) in food and the shorter period of supplementation (12 weeks) in our study. Moreover, T63 supplementation was not used to prevent, but to reverse HFD-induced obesity. Thus, our findings indicated that the HIIT and T63 combination is more effective on BW and FM gain than HIIT or T63 alone. Several studies on polyphenol supplementation and exercise reported similar results. In 2009, Maki et al. [46] showed that tea catechins combined with a physical activity program result in loss of total and abdominal FM, but not exercise alone. More recently, Ghasemi and Nayebifar [47] showed that green tea catechins combined with HIIT significantly reduce BW and FM. Considering T63 composition, we could hypothesize that polyphenols (including lutolein, oleuropein, chlorogenic acid or apigenin), in combination with exercise regulate lipolysis, ameliorate mitochondrial functions, and increase fat oxidation [48–51], leading to a significant effect on body composition.

Chavanelle et al. (2021) [17] found that 16-week T63 supplementation prevents HFD-induced detrimental effects on glucose homeostasis in mice, with improvement of fasting insulinemia and insulin responses to the OGTT challenge. In humans, preclinical experiments showed that glucose and insulin responses during OGTT are improved after T63 supplementation for 4 weeks. HIIT effect on glycemic control are still unclear. After a 10-week HIIT program ($5 \times (2 \text{ min at } 80\text{--}90\% \text{VO}_2 \text{max} / 1 \text{ min } 30\text{--}35\% \text{VO}_2 \text{max})$), Shanaki et al. [39] observed lower fasting glycemia, fasting insulinemia and HOMA-IR in Wistar rats with HFD-induced obesity and diabetes. Conversely, Khalafi et al. [52] did not detect any change in fasting insulinemia. Here, we did not observe any effect of HIIT alone on fasting glucose and insulin concentration and insulin responses during OGTT, but the HIIT + T63 combination significantly improved the glycemic responses during OGTT. On

their own, HIIT and T63 tended to improve the glycemic responses, but the glucose AUC did not show any significant difference. Skeletal muscle is the main tissue involved in postprandial glucose uptake regulation [53]. Thus, skeletal muscle adaptations to training might partly explain HIIT positive effects on glycemic control. In humans and in rodents, long-term physical training increases GLUT4 protein expression and favors GLUT4 translocation and glucose transport in skeletal muscle [54]. Physical training also stimulates the mitochondrial content and the pool of energy metabolism enzymes, such as citrate synthase, leading to higher carbohydrate use during high-intensity exercise [53]. These adaptations are involved in whole-body glucose homeostasis. In our study, GLUT4 content in the soleus muscle tended (not significant) to be higher and OXPHOS complex protein content was significantly increased in the HIIT groups. Moreover, citrate synthase activity was significantly increased in the HIIT + T63 group. These results support the hypothesis that greater skeletal muscle oxidative capacity could partly explain the improvement of glucose tolerance during the OGTT in the training groups, especially in the HIIT + T63 group. The larger effect in the HIIT + T63 vs. HIIT group confirmed T63 impact on glucose metabolism. Several recent studies indicate that combining plant-based supplements with HIIT may enhance energy metabolism [16]. Moreover, several individual compounds included in the T63 supplement have a beneficial effect on skeletal muscle glucose regulation. For example, recent studies showed that oleuropein improves glucose uptake [55], promotes GLUT4 translocation [56], and attenuates hyperglycemia and glucose tolerance impairment in rodents [57].

Pro-/anti-oxidant balance modulation might promote body composition changes [58] and glucose metabolism regulation [59]. Regular physical activity reduces oxLDL and increase SOD and GP_x plasmatic activities [60]. Polyphenols also have anti-oxidant properties [61,62]. T63 high polyphenol content (including chlorogenic and oleonic acids) might promote antioxidant effects [59,63]. Accordingly, in our study, oxLDL was significantly reduced in the HIIT, T63 and HIIT + T63 groups compared with HFD. Moreover, SOD activities in plasma were higher when HIIT and T63 were combined. Overall, these results suggest that HIIT and T63 supplementation could improve glucose homeostasis also by limiting plasma oxidative stress.

Finally, as metabolic diseases (like obesity and diabetes), physical activity, diet interventions and other circulating factors as antioxidants, cytokines, IGF-I, IGFBP3 are associated with changes in microbiota composition and structure [64], we evaluated the impact of HIIT and/or T63 supplementation on the microbiota associated with the intestinal mucosa. The HIIT + T63 combination increased α -diversity and modulated β -diversity of the mucosa-associated microbiota. Our analysis suggests that T63 main effect was on microbiota α - and β -diversity and that HIIT also influenced β -diversity, particularly when associated with T63. As T63 is a blend of five plant extracts, it is difficult to compare our results with literature data on specific compounds. Nevertheless, some studies demonstrated that phenolic compounds and fibers alter gut microbiota, resulting in greater abundance of beneficial bacteria [65]. On the other hand, the real impact of regular physical training on gut microbiota modulation is less clear-cut, and in rodents, conclusions are different depending on the exercise mode (voluntary/forced exercise) and nutritional status [66].

The analysis of specific mucosa-associated microbiota features highlighted several differences in the four groups. First, *Anaeroplasma* abundance was significantly increased in the two HIIT groups, especially in the HIIT + T63 group, and was correlated with FM gain (expressed as g and %), GLUT4 protein content, and soleus citrate synthase activity. *Anaeroplasma* belong to the Tenericutes phylum the abundance of which also was increased in the HIIT groups. Few studies reported Tenericutes phylum changes after physical training, but Allen et al. showed that a 6-week treadmill training increases Tenericutes, like in the present study. Recently, Yuan et al. [67] demonstrated that polysaccharide-rich extracts could reverse the gut microbiota dysbiosis observed in diabetic mice by increasing the abundance of *Anaeroplasma*. *Christensenellaceae* abundance also was increased in our HIIT groups, particularly in the HIIT + T63 group, compared with the HFD and

T63 groups. Its abundance was negatively correlated with BW and FM gains, and positively associated with GLUT4 protein content and citrate synthase activity. Similarly, *Christensenellaceae* abundance was increased after 6 weeks of training and energy restriction in adolescents with obesity [68]. Interestingly, this genus is associated with healthy BMI values and reduces diet-induced weight gain in mice [69] and in humans [70]. Recently, elevated gut microbiome abundance of *Christensenellaceae* was also associated with reduced visceral adipose tissue and healthier metabolic profile in Italian older adults [71]. Interestingly, this bacterium is depleted in inflammatory bowel diseases [72], further confirming its beneficial effect. Finally, *Oscillospira* abundance was significantly increased only in the HIIT + T63 group, and was negatively correlated with fasting insulinemia and HOMA-IR and positively correlated with citrate synthase activity. Haro et al. [73] found higher *Oscillospira* abundance in people with obesity following a Mediterranean, polyphenol- and fiber-rich diet. Surprisingly, T63 supplementation alone did not influence *Oscillospira* abundance. However, different studies showed a negative correlation between *Oscillospira* and glycemic parameters [74,75], like in the present work. Moreover, several studies found that *Oscillospira* abundance in microbiota is increased by physical activity [38,66]. Specifically, our laboratory recently demonstrated that a 12-week HIIT program increases *Oscillospira* abundance that is negatively correlated with BW and FM changes [45]. Taken together, these results suggest that *Anaeroplasmaceae*, *Christensenellaceae* and *Oscillospira* strains could be a promising new generation of probiotics in the context of obesity and T2D.

There is inter-individual variability in the metabolic responses to physical training [76]. Different factors, such as genetic and epigenetic features, nutrition, concomitant treatments, may explain this heterogeneity [77,78]. Gut microbiota composition also may be a potential factor to explain the training response variability [79]. Similarly, the metabolic adaptations to nutritional interventions also show variability, particularly upon exposure to polyphenolic compounds [80]. Moreover, metabolic adaptations induced by nutritional interventions might be influenced by the gut microbiota composition before the supplementation/diet [44,81]. Altogether, these findings suggest that the greater results of the HIIT + T63 combination on body composition and glucose metabolism in our study might be explained by its effect on the gut microbiota composition.

5. Conclusions

Obesity and prediabetes are the two strongest risks factors of T2D. Therefore, it is important to identify non-drug strategies to prevent and treat obesity and glucose tolerance impairment. Our preclinical study using an animal model of obesity induced by a Western-style diet showed that physical activity combined with T63, a natural-rich polyphenol plant extract supplement, limits FM gain, and improves glycemic control by increasing skeletal muscle oxidative capacity. Changes in the intestinal mucosa-associated microbiota (particularly *Anaeroplasmata*, *Christensenellaceae* and *Oscillospira*) were more important in the HIIT + T63 group. Thus, the combination of HIIT and T63 supplementation could be proposed for the management of obesity and prediabetes and also of other chronic pathologies involving gut microbiota dysbiosis.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu13051569/s1>, Figure S1: Effects of T63 supplementation and/or HIIT on GLUT4 protein content (A), citrate synthase (CS) activity (B), and OXPHOS complex protein content (C) in gastrocnemius. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$, Figure S2: Effects of T63 supplementation and/or HIIT on Ppargc1 α (A) and Nrf1 (B) gene expression in soleus. * $p < 0.05$, Figure S3: Effects of T63 supplementation and/or HIIT on advanced oxidation protein products (AOPP), superoxide dismutase (SOD) activity, and glutathione peroxidase (GPx) in gastrocnemius (A-B-C), epididymal adipose tissue (D-E-F) and in liver (G-H-I), Figure S4: Effects of T63 supplementation and/or HIIT on myeloperoxidase (MPO) (A), and lipopolysaccharide binding protein (LBP) (B) concentration in plasma, Figure S5: Effects of T63 supplementation and/or HIIT on inflammatory gene expression in colon (A-B-C-D), epididymal adipose tissue (E-F-G-H) and in subcutaneous adipose tissue (I-J-K).

Author Contributions: Conceptualization, V.C., P.S., Y.F.O. and N.B. (Nathalie Boisseau); Data curation, M.D. and V.C.; Formal analysis, M.D. and B.C.; Funding acquisition, N.B. (Nathalie Boisseau); Investigation, M.D., V.C., B.C., F.P., M.E., C.P., A.B., N.B. (Nicolas Barnich), V.P., T.M., F.L.J., P.S., Y.F.O. and N.B. (Nathalie Boisseau); Methodology, V.C., P.S., Y.F.O. and N.B. (Nathalie Boisseau); Project administration, N.B. (Nicolas Barnich), Y.F.O. and N.B. (Nathalie Boisseau); Resources, N.B. (Nicolas Barnich), S.P., P.S. and N.B. (Nathalie Boisseau); Supervision, N.B. (Nicolas Barnich), P.S., Y.F.O. and N.B. (Nathalie Boisseau); Validation, B.C., S.P., P.S. and N.B. (Nathalie Boisseau); Writing—original draft, M.D. and N.B. (Nathalie Boisseau); Writing—review & editing, M.D. and N.B. (Nathalie Boisseau). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was mainly funded by grants from Valbiotis. Benoit Chassaing’s laboratory is supported by a Starting Grant from the European Research Council (ERC) under the European Union’s Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement No. ERC-2018-StG-804135), a Chaire d’Excellence from IdEx Université de Paris—ANR-18-IDEX-0001, and an Innovator Award from the Kenneth Rainin Foundation.

Institutional Review Board Statement: This animal study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of C2EA-02, Auvergne, France (APAFIS 17413-2018070413182792 obtained the 17 September 2018).

Acknowledgments: We thank the Installation Experimental de Nutrition (IEN) for animal care (INRAE, Theix, France) and the Centre Imagerie Cellulaire Santé (CICS) platform (Clermont Auvergne Université, Clermont-Ferrand, France). We also thank Lucy Garraud, Geoffrey Delcros, Alice Besson and Allison for their valued technical help during the experiment. Thanks to Odd-Erik Johansen (Nestlé Health Science) for his scientific assistance and advices in the process of writing this article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Cho, N.H.; Shaw, J.E.; Karuranga, S.; Huang, Y.; da Rocha Fernandes, J.D.; Ohlrogge, A.W.; Malanda, B. IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Diabetes Prevalence for 2017 and Projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2018**, *138*, 271–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. ADA 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* **2017**, *40*, S11–S24. [[CrossRef](#)]
3. Palacios, O.M.; Kramer, M.; Maki, K.C. Diet and Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: Beyond Weight Loss and Exercise. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* **2019**, *14*, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Tabák, A.G.; Herder, C.; Rathmann, W.; Brunner, E.J.; Kivimäki, M. Prediabetes: A High-Risk State for Diabetes Development. *Lancet* **2012**, *379*, 2279–2290. [[CrossRef](#)]
5. Tuso, P. Prediabetes and Lifestyle Modification: Time to Prevent a Preventable Disease. *Perm. J.* **2014**, *18*, 88–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Gastaldelli, A.; Gaggini, M.; DeFronzo, R.A. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results from the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes* **2017**, *66*, 815–822. [[CrossRef](#)]
7. Apovian, C.M.; Okemah, J.; O’Neil, P.M. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv. Ther.* **2019**, *36*, 44–58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Donnelly, J.E.; Blair, S.N.; Jakicic, J.M.; Manore, M.M.; Rankin, J.W.; Smith, B.K.; American College of Sports Medicine American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2009**, *41*, 459–471. [[CrossRef](#)]
9. Weston, K.S.; Wisløff, U.; Coombes, J.S. High-Intensity Interval Training in Patients with Lifestyle-Induced Cardiometabolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br. J. Sports Med.* **2014**, *48*, 1227–1234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Maillard, F.; Pereira, B.; Boisseau, N. Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis. *Sports Med.* **2018**, *48*, 269–288. [[CrossRef](#)]
11. Dupuit, M.; Maillard, F.; Pereira, B.; Marquezi, M.L.; Lancha, A.H.; Boisseau, N. Effect of High Intensity Interval Training on Body Composition in Women before and after Menopause: A Meta-Analysis. *Exp. Physiol.* **2020**, *105*, 1470–1490. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Francois, M.E.; Little, J.P. Effectiveness and Safety of High-Intensity Interval Training in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr.* **2015**, *28*, 39–44. [[CrossRef](#)]
13. Colberg, S.R.; Sigal, R.J.; Yardley, J.E.; Riddell, M.C.; Dunstan, D.W.; Dempsey, P.C.; Horton, E.S.; Castorino, K.; Tate, D.F. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2016**, *39*, 2065–2079. [[CrossRef](#)]
14. Wormgoor, S.G.; Dalleck, L.C.; Zinn, C.; Borotkanics, R.; Harris, N.K. High-Intensity Interval Training Is Equivalent to Moderate-Intensity Continuous Training for Short- and Medium-Term Outcomes of Glucose Control, Cardiometabolic Risk, and Microvascular Complication Markers in Men with Type 2 Diabetes. *Front. Endocrinol.* **2018**, *9*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Gibala, M.J.; Little, J.P.; Macdonald, M.J.; Hawley, J.A. Physiological Adaptations to Low-Volume, High-Intensity Interval Training in Health and Disease. *J. Physiol.* **2012**, *590*, 1077–1084. [[CrossRef](#)]
16. Forbes, S.C.; Candow, D.G.; Smith-Ryan, A.E.; Hirsch, K.R.; Roberts, M.D.; VanDusseldorp, T.A.; Stratton, M.T.; Kaviani, M.; Little, J.P. Supplements and Nutritional Interventions to Augment High-Intensity Interval Training Physiological and Performance Adaptations—A Narrative Review. *Nutrients* **2020**, *12*, 390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Chavanelle, V.; Otero, Y.F.; Le Joubioux, F.; Ripoche, D.; Bargetto, M.; Vluggens, A.; Montaurier, C.; Pickering, G.; Ducheix, G.; Dubray, C.; et al. Effects of Totum-63 on Glucose Homeostasis and Post-Prandial Glycemia: A Translational Study. *AJP-Endocrinol. Metabol.* **2021**. [[CrossRef](#)]
18. Blandino, G.; Inturri, R.; Lazzara, F.; Di Rosa, M.; Malaguarnera, L. Impact of Gut Microbiota on Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab.* **2016**, *42*, 303–315. [[CrossRef](#)]
19. Pasini, E.; Corsetti, G.; Assanelli, D.; Testa, C.; Romano, C.; Dioguardi, F.S.; Aquilani, R. Effects of Chronic Exercise on Gut Microbiota and Intestinal Barrier in Human with Type 2 Diabetes. *Minerva Med.* **2019**, *110*, 3–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Campbell, S.C.; Wisniewski, P.J. Exercise Is a Novel Promoter of Intestinal Health and Microbial Diversity. *Exerc. Sport Sci. Rev.* **2017**, *45*, 41–47. [[CrossRef](#)]
21. Monda, V.; Villano, I.; Messina, A.; Valenzano, A.; Esposito, T.; Moscatelli, F.; Viggiano, A.; Cibelli, G.; Chieffi, S.; Monda, M.; et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2017**, *2017*, 3831972. [[CrossRef](#)]
22. Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; Naylor, B.A.; Treacher, D.F.; Turner, R.C. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and β -Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia* **1985**, *28*, 412–419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Alp, P.R.; Newsholme, E.A.; Zammit, V.A. Activities of Citrate Synthase and NAD⁺-Linked and NADP⁺-Linked Isocitrate Dehydrogenase in Muscle from Vertebrates and Invertebrates. *Biochem. J.* **1976**, *154*, 689–700. [[CrossRef](#)]
24. Stephenson, E.J.; Camera, D.M.; Jenkins, T.A.; Kosari, S.; Lee, J.S.; Hawley, J.A.; Stepto, N.K. Skeletal Muscle Respiratory Capacity Is Enhanced in Rats Consuming an Obesogenic Western Diet. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2012**, *302*, E1541–E1549. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Chavanelle, V.; Boisseau, N.; Otero, Y.F.; Combaret, L.; Dardevet, D.; Montaurier, C.; Delcros, G.; Peltier, S.L.; Sirvent, P. Effects of High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training on Glycaemic Control and Skeletal Muscle Mitochondrial Function in Db/Db Mice. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 204. [[CrossRef](#)]
26. Gilda, J.E.; Ghosh, R.; Cheah, J.X.; West, T.M.; Bodine, S.C.; Gomes, A.V. Western Blotting Inaccuracies with Unverified Antibodies: Need for a Western Blotting Minimal Reporting Standard (WBMRS). *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0135392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Groussard, C.; Maillard, F.; Vazeille, E.; Barnich, N.; Sirvent, P.; Otero, Y.F.; Combaret, L.; Madeuf, E.; Sourdrille, A.; Delcros, G.; et al. Tissue-Specific Oxidative Stress Modulation by Exercise: A Comparison between MICT and HIIT in an Obese Rat Model. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2019**, *2019*, 1965364. [[CrossRef](#)]
28. Caporaso, J.G.; Lauber, C.L.; Walters, W.A.; Berg-Lyons, D.; Huntley, J.; Fierer, N.; Owens, S.M.; Betley, J.; Fraser, L.; Bauer, M.; et al. Ultra-High-Throughput Microbial Community Analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq Platforms. *ISME J.* **2012**, *6*, 1621–1624. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Bolyen, E.; Rideout, J.R.; Dillon, M.R.; Bokulich, N.A.; Abnet, C.C.; Al-Ghalith, G.A.; Alexander, H.; Alm, E.J.; Arumugam, M.; Asnicar, F.; et al. Reproducible, Interactive, Scalable and Extensible Microbiome Data Science Using QIIME 2. *Nat. Biotechnol.* **2019**, *37*, 852–857. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Callahan, B.J.; McMurdie, P.J.; Rosen, M.J.; Han, A.W.; Johnson, A.J.A.; Holmes, S.P. DADA2: High-Resolution Sample Inference from Illumina Amplicon Data. *Nat. Methods* **2016**, *13*, 581–583. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. McDonald, D.; Price, M.N.; Goodrich, J.; Nawrocki, E.P.; DeSantis, T.Z.; Probst, A.; Andersen, G.L.; Knight, R.; Hugenholtz, P. An Improved Greengenes Taxonomy with Explicit Ranks for Ecological and Evolutionary Analyses of Bacteria and Archaea. *ISME J.* **2012**, *6*, 610–618. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Mandal, S.; Van Treuren, W.; White, R.A.; Eggesbø, M.; Knight, R.; Peddada, S.D. Analysis of Composition of Microbiomes: A Novel Method for Studying Microbial Composition. *Microb. Ecol. Health Dis.* **2015**, *26*, 27663. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Cordain, L.; Eaton, S.B.; Sebastian, A.; Mann, N.; Lindeberg, S.; Watkins, B.A.; O’Keefe, J.H.; Brand-Miller, J. Origins and Evolution of the Western Diet: Health Implications for the 21st Century. *Am. J. Clin. Nutr.* **2005**, *81*, 341–354. [[CrossRef](#)]
34. Magkos, F.; Hjorth, M.F.; Astrup, A. Diet and Exercise in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2020**, *16*, 545–555. [[CrossRef](#)]
35. Montefusco, L.; D’Addio, F.; Loretelli, C.; Ben Nasr, M.; Garziano, M.; Rossi, A.; Pastore, I.; Plebani, L.; Lunati, M.E.; Bolla, A.M.; et al. Anti-Inflammatory Effects of Diet and Caloric Restriction in Metabolic Syndrome. *J. Endocrinol. Investig.* **2021**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Maillard, F.; Rousset, S.; Pereira, B.; Boirie, Y.; Duclos, M.; Boisseau, N. High-Intensity Interval Training Is More Effective than Moderate-Intensity Continuous Training in Reducing Abdominal Fat Mass in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Metab.* **2018**, *44*, 516–517. [[CrossRef](#)]
37. Weuge, M.; van den Berg, R.; Ward, R.E.; Keech, A. The Effects of High-Intensity Interval Training vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Body Composition in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes. Rev.* **2017**, *18*, 635–646. [[CrossRef](#)]

38. Maillard, F.; Vazeille, E.; Sauvanet, P.; Sirvent, P.; Combaret, L.; Sourdrille, A.; Chavanelle, V.; Bonnet, R.; Otero, Y.F.; Delcros, G.; et al. High Intensity Interval Training Promotes Total and Visceral Fat Mass Loss in Obese Zucker Rats without Modulating Gut Microbiota. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0214660. [[CrossRef](#)]
39. Shanaki, M.; Khosravi, M.; Khoshdooni-Farahani, A.; Dadashi, A.; Heydari, M.F.; Delfan, M.; Jafary, H.; Gorgani-Firuzjaee, S. High-Intensity Interval Training Reversed High-Fat Diet-Induced M1-Macrophage Polarization in Rat Adipose Tissue via Inhibition of NOTCH Signaling. *J. Inflamm. Res.* **2020**, *13*, 165–174. [[CrossRef](#)]
40. de Araujo, G.G.; Papoti, M.; dos Reis, I.G.M.; de Mello, M.A.R.; Gobatto, C.A. Short and Long Term Effects of High-Intensity Interval Training on Hormones, Metabolites, Antioxidant System, Glycogen Concentration, and Aerobic Performance Adaptations in Rats. *Front. Physiol.* **2016**, *7*. [[CrossRef](#)]
41. Caesar, R.; Tremaroli, V.; Kovatcheva-Datchary, P.; Cani, P.D.; Bäckhed, F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab.* **2015**, *22*, 658–668. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Millman, J.; Okamoto, S.; Kimura, A.; Uema, T.; Higa, M.; Yonamine, M.; Namba, T.; Ogata, E.; Yamazaki, S.; Shimabukuro, M.; et al. Metabolically and Immunologically Beneficial Impact of Extra Virgin Olive and Flaxseed Oils on Composition of Gut Microbiota in Mice. *Eur. J. Nutr.* **2020**, *59*, 2411–2425. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Patterson, E.; Doherty, R.M.O.; Murphy, E.F.; Wall, R.; Sullivan, O.O.; Nilaweera, K.; Fitzgerald, G.F.; Cotter, P.D.; Ross, R.P.; Stanton, C. Impact of Dietary Fatty Acids on Metabolic Activity and Host Intestinal Microbiota Composition in C57BL/6J Mice. *Br. J. Nutr.* **2014**, *111*, 1905–1917. [[CrossRef](#)]
44. Ramos-Romero, S.; Léniz, A.; Martínez-Maqueda, D.; Amézqueta, S.; Fernández-Quintela, A.; Hereu, M.; Torres, J.L.; Portillo, M.P.; Pérez-Jiménez, J. Inter-Individual Variability in Insulin Response after Grape Pomace Supplementation in Subjects at High Cardiometabolic Risk: Role of Microbiota and MiRNA. *Mol. Nutr. Food Res.* **2021**, *65*, 2000113. [[CrossRef](#)]
45. Plissonneau, C.; Capel, F.; Chassaing, B.; Dupuit, M.; Maillard, F.; Wawrzyniak, I.; Combaret, L.; Dutheil, F.; Etienne, M.; Mairesse, G.; et al. High-Intensity Interval Training and α -Linolenic Acid Supplementation Improve DHA Conversion and Increase the Abundance of Gut Mucosa-Associated Oscillospira Bacteria. *Nutrients* **2021**, *13*, 788. [[CrossRef](#)]
46. Maki, K.C.; Reeves, M.S.; Farmer, M.; Yasunaga, K.; Matsuo, N.; Katsuragi, Y.; Komikado, M.; Tokimitsu, I.; Wilder, D.; Jones, F.; et al. Green Tea Catechin Consumption Enhances Exercise-Induced Abdominal Fat Loss in Overweight and Obese Adults. *J. Nutr.* **2009**, *139*, 264–270. [[CrossRef](#)]
47. Ghasemi, E.; Nayeibifar, S. Benefits of 10 Weeks of High-Intensity Interval Training and Green Tea Supplementation on Cardiovascular Risk Factors and VO₂max in Overweight Women. *J. Res. Med. Sci.* **2019**, *24*, 79. [[CrossRef](#)]
48. Kwon, E.-Y.; Jung, U.J.; Park, T.; Yun, J.W.; Choi, M.-S. Luteolin Attenuates Hepatic Steatosis and Insulin Resistance Through the Interplay Between the Liver and Adipose Tissue in Mice with Diet-Induced Obesity. *Diabetes* **2015**, *64*, 1658–1669. [[CrossRef](#)]
49. Ebaid, G.M.; Seiva, F.R.; Rocha, K.K.; Souza, G.A.; Novelli, E.L. Effects of Olive Oil and Its Minor Phenolic Constituents on Obesity-Induced Cardiac Metabolic Changes. *Nutr. J.* **2010**, *9*, 46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Park, J.; Min, J.-S.; Chae, U.; Lee, J.Y.; Song, K.-S.; Lee, H.-S.; Lee, H.J.; Lee, S.-R.; Lee, D.-S. Anti-Inflammatory Effect of Oleuropein on Microglia through Regulation of Drp1-Dependent Mitochondrial Fission. *J. Neuroimmunol.* **2017**, *306*, 46–52. [[CrossRef](#)]
51. Choi, W.H.; Son, H.J.; Jang, Y.J.; Ahn, J.; Jung, C.H.; Ha, T.Y. Apigenin Ameliorates the Obesity-Induced Skeletal Muscle Atrophy by Attenuating Mitochondrial Dysfunction in the Muscle of Obese Mice. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**, *61*, 1700218. [[CrossRef](#)]
52. Khalafi, M.; Mohebbi, H.; Symonds, M.E.; Karimi, P.; Akbari, A.; Tabari, E.; Faridnia, M.; Moghaddami, K. The Impact of Moderate-Intensity Continuous or High-Intensity Interval Training on Adipogenesis and Browning of Subcutaneous Adipose Tissue in Obese Male Rats. *Nutrients* **2020**, *12*, 925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Park, J.-S.; Holloszy, J.O.; Kim, K.; Koh, J.-H. Exercise Training-Induced PPAR β Increases PGC-1 α Protein Stability and Improves Insulin-Induced Glucose Uptake in Rodent Muscles. *Nutrients* **2020**, *12*, 652. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Cunha, V.N.; de Lima, M.P.; Motta-Santos, D.; Pesquero, J.L.; de Andrade, R.V.; de Almeida, J.A.; Araujo, R.C.; Campbell, C.S.G.; Lewis, J.E.; Simões, H.G. Role of Exercise Intensity on GLUT4 Content, Aerobic Fitness and Fasting Plasma Glucose in Type 2 Diabetic Mice. *Cell Biochem. Funct.* **2015**, *33*, 435–442. [[CrossRef](#)]
55. Alkhateeb, H.; Al-Duais, M.; Qnais, E. Beneficial Effects of Oleuropein on Glucose Uptake and on Parameters Relevant to the Normal Homeostatic Mechanisms of Glucose Regulation in Rat Skeletal Muscle. *Phytother. Res.* **2018**, *32*, 651–656. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Fujiwara, Y.; Tsukahara, C.; Ikeda, N.; Sone, Y.; Ishikawa, T.; Ichi, I.; Koike, T.; Aoki, Y. Oleuropein Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle by Promoting the Translocation of GLUT4. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2017**, *61*, 196–202. [[CrossRef](#)]
57. Murotomi, K.; Umeno, A.; Yasunaga, M.; Shichiri, M.; Ishida, N.; Koike, T.; Matsuo, T.; Abe, H.; Yoshida, Y.; Nakajima, Y. Oleuropein-Rich Diet Attenuates Hyperglycemia and Impaired Glucose Tolerance in Type 2 Diabetes Model Mouse. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 6715–6722. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Emami, S.R.; Jafari, M.; Haghshenas, R.; Ravasi, A. Impact of Eight Weeks Endurance Training on Biochemical Parameters and Obesity-Induced Oxidative Stress in High Fat Diet-Fed Rats. *J. Exerc. Nutr. Biochem.* **2016**, *20*, 29–35. [[CrossRef](#)]
59. Ben Salem, M.; Ben Abdallah Kolsi, R.; Dhoubi, R.; Ksouda, K.; Charfi, S.; Yaich, M.; Hammami, S.; Sahnoun, Z.; Zeghal, K.M.; Jamoussi, K.; et al. Protective Effects of Cynara Scolymus Leaves Extract on Metabolic Disorders and Oxidative Stress in Alloxan-Diabetic Rats. *BMC Complement Altern. Med.* **2017**, *17*, 328. [[CrossRef](#)]

60. Elosua, R.; Molina, L.; Fito, M.; Arquer, A.; Sanchez-Quesada, J.L.; Covas, M.I.; Ordoñez-Llanos, J.; Marrugat, J. Response of Oxidative Stress Biomarkers to a 16-Week Aerobic Physical Activity Program, and to Acute Physical Activity, in Healthy Young Men and Women. *Atherosclerosis* **2003**, *167*, 327–334. [[CrossRef](#)]
61. Osawa, T. Protective Role of Dietary Polyphenols in Oxidative Stress. *Mechan. Ageing Dev.* **1999**, *111*, 133–139. [[CrossRef](#)]
62. Fraga, C.G.; Croft, K.D.; Kennedy, D.O.; Tomás-Barberán, F.A. The Effects of Polyphenols and Other Bioactives on Human Health. *Food Funct.* **2019**, *10*, 514–528. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Wang, X.; Liu, R.; Zhang, W.; Zhang, X.; Liao, N.; Wang, Z.; Li, W.; Qin, X.; Hai, C. Oleonic Acid Improves Hepatic Insulin Resistance via Antioxidant, Hypolipidemic and Anti-Inflammatory Effects. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2013**, *376*, 70–80. [[CrossRef](#)]
64. D’Addio, F.; La Rosa, S.; Maestroni, A.; Jung, P.; Orsenigo, E.; Ben Nasr, M.; Tezza, S.; Bassi, R.; Finzi, G.; Marando, A.; et al. Circulating IGF-I and IGFBP3 Levels Control Human Colonic Stem Cell Function and Are Disrupted in Diabetic Enteropathy. *Cell Stem Cell* **2015**, *17*, 486–498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Rinninella, E.; Cintoni, M.; Raoul, P.; Lopetuso, L.R.; Scalfaferrì, F.; Pulcini, G.; Miggiano, G.A.D.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients* **2019**, *11*, 2393. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Allen, J.M.; Berg Miller, M.E.; Pence, B.D.; Whitlock, K.; Nehra, V.; Gaskins, H.R.; White, B.A.; Fryer, J.D.; Woods, J.A. Voluntary and Forced Exercise Differentially Alters the Gut Microbiome in C57BL/6J Mice. *J. Appl. Physiol.* **2015**, *118*, 1059–1066. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Yuan, Y.; Zhou, J.; Zheng, Y.; Xu, Z.; Li, Y.; Zhou, S.; Zhang, C. Beneficial Effects of Polysaccharide-Rich Extracts from Apocynum Venetum Leaves on Hypoglycemic and Gut Microbiota in Type 2 Diabetic Mice. *Biomed. Pharmacother.* **2020**, *127*, 110182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Huang, J.; Liao, J.; Fang, Y.; Deng, H.; Yin, H.; Shen, B.; Hu, M. Six-Week Exercise Training with Dietary Restriction Improves Central Hemodynamics Associated With Altered Gut Microbiota in Adolescents With Obesity. *Front. Endocrinol.* **2020**, *11*, 569085. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Goodrich, J.K.; Waters, J.L.; Poole, A.C.; Sutter, J.L.; Koren, O.; Blekhan, R.; Beaumont, M.; Van Treuren, W.; Knight, R.; Bell, J.T.; et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell* **2014**, *159*, 789–799. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Ezzat-Zadeh, Z.; Henning, S.M.; Yang, J.; Woo, S.L.; Lee, R.-P.; Huang, J.; Thames, G.; Gilbuena, I.; Tseng, C.-H.; Heber, D.; et al. California Strawberry Consumption Increased the Abundance of Gut Microorganisms Related to Lean Body Weight, Health and Longevity in Healthy Subjects. *Nutr. Res.* **2020**, *85*, 60–70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Tavella, T.; Rampelli, S.; Guidarelli, G.; Bazzocchi, A.; Gasperini, C.; Pujos-Guillot, E.; Comte, B.; Barone, M.; Biagi, E.; Candela, M.; et al. Elevated Gut Microbiome Abundance of Christensenellaceae, Porphyromonadaceae and Rikenellaceae Is Associated with Reduced Visceral Adipose Tissue and Healthier Metabolic Profile in Italian Elderly. *Gut Microbes* **2021**, *13*, 1–19. [[CrossRef](#)]
72. Waters, J.L.; Ley, R.E. The Human Gut Bacteria Christensenellaceae Are Widespread, Heritable, and Associated with Health. *BMC Biol.* **2019**, *17*, 83. [[CrossRef](#)]
73. Haro, C.; Montes-Borrego, M.; Rangel-Zúñiga, O.A.; Alcalá-Díaz, J.F.; Gómez-Delgado, F.; Pérez-Martínez, P.; Delgado-Lista, J.; Quintana-Navarro, G.M.; Tinahones, F.J.; Landa, B.B.; et al. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 233–242. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Taniguchi, H.; Tanisawa, K.; Sun, X.; Kubo, T.; Hoshino, Y.; Hosokawa, M.; Takeyama, H.; Higuchi, M. Effects of Short-Term Endurance Exercise on Gut Microbiota in Elderly Men. *Physiol. Rep.* **2018**, *6*, e13935. [[CrossRef](#)]
75. Quiroga, R.; Nistal, E.; Estébanez, B.; Porrás, D.; Juárez-Fernández, M.; Martínez-Flórez, S.; García-Mediavilla, M.V.; de Paz, J.A.; González-Gallego, J.; Sánchez-Campos, S.; et al. Exercise Training Modulates the Gut Microbiota Profile and Impairs Inflammatory Signaling Pathways in Obese Children. *Exp. Mol. Med.* **2020**, *52*, 1048–1061. [[CrossRef](#)]
76. Stephens, N.A.; Sparks, L.M. Resistance to the Beneficial Effects of Exercise in Type 2 Diabetes: Are Some Individuals Programmed to Fail? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 43–52. [[CrossRef](#)]
77. Solomon, T.P.J. Sources of Inter-Individual Variability in the Therapeutic Response of Blood Glucose Control to Exercise in Type 2 Diabetes: Going Beyond Exercise Dose. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 896. [[CrossRef](#)]
78. Malin, S.K.; Stewart, N.R. Metformin May Contribute to Inter-Individual Variability for Glycemic Responses to Exercise. *Front. Endocrinol.* **2020**, *11*, 519. [[CrossRef](#)]
79. Sparks, L.M. Exercise Training Response Heterogeneity: Physiological and Molecular Insights. *Diabetologia* **2017**, *60*, 2329–2336. [[CrossRef](#)]
80. Marino, M.; Del Bo’, C.; Martini, D.; Porrini, M.; Riso, P. A Review of Registered Clinical Trials on Dietary (Poly)Phenols: Past Efforts and Possible Future Directions. *Foods* **2020**, *9*, 1606. [[CrossRef](#)]
81. Korpela, K.; Flint, H.J.; Johnstone, A.M.; Lappi, J.; Poutanen, K.; Dewulf, E.; Delzenne, N.; de Vos, W.M.; Salonen, A. Gut Microbiota Signatures Predict Host and Microbiota Responses to Dietary Interventions in Obese Individuals. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e90702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

ETUDE 4 : PACWOMan

« *Physical Activity in Woman and Microbiota* »

Effets d'un entraînement intermittent de haute intensité associé à du renforcement musculaire (HIIT+RT) de 12 semaines sur la composition corporelle, le profil métabolique et le microbiote fécal chez des femmes ménopausées en situation de surpoids ou d'obésité

Impact of a 3-month HIIT + RT program on body composition and gut microbiota in postmenopausal women with overweight/obesity

Dupuit, M.¹, Rance, M.², Morel, C.², Bouillon, P.³, Martin, V.¹, Vazeille, E.⁴, Barnich, N.⁵, Chassaing, B.⁶, Boisseau, N.^{1,7}

¹: Laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P), Université Clermont Auvergne, UR 3533, 63171 Clermont-Ferrand, France

²: Center of Resources, Expertise and Performance in Sports (CREPS), 03321 Bellerive-sur-Allier, France.

³: Department of Cardiology, Vichy Hospital, 03300 Vichy, France.

⁴: Service de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, 63000 Clermont-Ferrand, France.

⁵: Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH), UMR 1071 Inserm, USC-INRAE 2018, Université Clermont Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France.

⁶: Inserm U1016, Team 'Mucosal microbiota in chronic inflammatory diseases', CNRS UMR 8104, Université de Paris, 75000 Paris, France

⁷: Centre de Recherche en Nutrition Humaine –Auvergne – Rhône-Alpes (CNRH-AURA), 63000 Clermont-Ferrand, France

ABSTRACT

Purpose: Menopause is usually characterized by a decrease in physical activity level and an increase of (intra-)abdominal fat mass (FM) that favor cardio-metabolic disturbances. The aim of this study was to determine the effects of a high-intensity interval training and resistance training (HIIT + RT) program on body composition and intestinal microbiota composition in postmenopausal women with overweight or obesity. **Methods:** Participants ($n = 17$) were randomized in two groups: HIIT + RT group and control group without any training. Dual-energy X-ray absorptiometry was used to measure whole-body and abdominal/visceral FM and fat-free mass (FFM). Intestinal microbiota composition was determined by 16S rRNA gene sequencing at baseline and at the study end. **Results:** Compared with sedentary controls, training (HIIT + RT) significantly increased physical fitness (VO_{2max} , PPO), decreased total abdominal and visceral FM, and enhanced segmental muscle mass. Although the HIIT + RT protocol did not modify α -diversity and taxonomy, it significantly influenced microbiota composition. Moreover, various intestinal microbiota members were correlated with HIIT + RT-induced body composition changes, and baseline microbiota composition predicted the response to the HIIT + RT program. **Conclusions:** HIIT + RT is an effective modality to reduce (intra-)abdominal FM and improve physical capacity in non-dieting overweight/obese postmenopausal women. Training modified intestinal microbiota composition and the response to training seems to depend on the initial microbiota profile. More studies are needed to determine whether microbiota composition could predict the individual training response.

Key words: menopause, concurrent training, fat mass, visceral fat mass, gut microbiota composition.

INTRODUCTION

Obesity has reached epidemic proportions and is a major contributor to the global burden of chronic disease and disability. Obesity is a complex multifactorial disease mainly favored by sedentary lifestyle, low physical activity level, and high consumption of processed and high-calorie foods (1). Fat mass (FM) accumulation and metabolic disturbances are associated with greater risk of cardiovascular diseases (CVD). It is recognized that abdominal and particularly visceral adiposity increase the risk of developing obesity-related complications compared with subcutaneous adiposity (2). The reduction of visceral adipose tissue is naturally associated with a decreased risk of metabolic syndrome and CVD (3).

The prevalence of obesity is higher in post- than in pre-menopausal women (4). Menopause is associated with energy metabolism changes, particularly decreased fat oxidation at rest and during exercise (5), lower spontaneous physical activity (6) and consequently, lower total energy expenditure (5). Estrogen production deficiency also favors muscle mass (MM) loss and FM gain with higher central body fat distribution (*i.e.* abdominal/visceral deposits) and consequently higher CVD risk (7, 8).

The combination of endurance (aerobic) and resistance (strength) exercise modalities can contribute to preventing and treating obesity-associated abnormalities (9). Recent studies by our laboratory showed that 3-4-month programs of high-intensity interval training (HIIT) (10) or HIIT plus resistance training (RT) (11) are safe and efficient strategies to significantly reduce total and (intra-)abdominal FM in postmenopausal women with overweight or obesity. Compared with moderate intensity continuous training, the HIIT + RT combination also increases MM in this population (11), and this might enhance the resting metabolic rate and the 24-h energy expenditure. Recently, Rashiti et al. confirmed that compared with moderate intensity continuous training + RT, HIIT + RT has a greater effect on obesity-related parameters in postmenopausal women (12).

Gut microbial dysbiosis/unfavorable composition might also promote obesity development. It is acknowledged that gut microorganisms are important pathogenic factors, leading to systemic inflammation, insulin-resistance and directly or indirectly, to body composition changes (13, 14). Similarly, obesity has been associated with substantial changes in gut microbiota composition and metabolic functions, indicating a two-way relationship between intestinal microbiota and human metabolism (14). The gut microbiota is mainly shaped by diet (13), but regular physical activity is also emerging as an important modulator of gut microbial community structure and diversity (15–17). Moreover, menopause and more generally aging reduce intestinal species diversity, an effect that might contribute to the high prevalence of obesity in this population (18). Few studies in humans have directly examined the effect of physical activity on gut microbiota (18–22)

and none used the HIIT + RT combination. Therefore, the main objective of this study was to evaluate the impact of a 12-week HIIT + RT program on body composition and gut microbial community structure and diversity in non-dieting postmenopausal women with overweight or obesity.

METHODS

This study was approved by the relevant ethics committee (Comité de Protection des Personnes Ouest VI, CPP 1141 HPS1) and was registered on ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov: NCT03940924). Participants were recruited *via* flyers, posters and adverts on websites and social networks. Before the study, participants were given explanations on the study aims and methods and their written informed consent was collected.

Participants

For practical and feasibility reasons the protocol was carried out in four waves (February to May and September to December 2019, February to May and September to December 2020), and the third wave was stopped due to the COVID-19 pandemic.

Thirty-three participants were recruited according to the following inclusion criteria: postmenopausal women, body mass index (BMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$ and $\leq 40 \text{ kg/m}^2$, and stable eating habits and physical activity for at least 3 months. Non-inclusion criteria were: medical contraindications to intense physical activity, painful joints, taking hormone replacement therapy and taking antibiotics for at least 3 months. Finally, 29 postmenopausal women with overweight/obesity were selected for the 12-week study (Fig. 1). None of them had history of chronic arterial or respiratory diseases, CVD, or endocrine disorders. All participants reported low levels of physical activity, based on the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) result (23). Participants were subdivided in two groups in order of inclusion: intervention group (HIIT + RT, $n = 14$) and control group without training program (CONT, $n = 15$).

Experimental design

Anthropometric and body composition measurements. Body weight was measured to the nearest 0.1 kg on a Seca 709 scale (Balance Seca 709, France), with participants wearing only underwear. Height was measured to the nearest 0.5 cm using a wall-mounted stadiometer. Body mass index (BMI, $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) was calculated as body weight (BW, kg) divided by the square of height (m^2). Waist circumference (WC, cm) was measured midway between the last rib and upper iliac crest, and hip circumference at the level of the femoral trochanters. Both measures were taken in standing position with a measuring tape. The

sagittal abdominal diameter (supine abdominal height) was measured with a Holtain–Kahn abdominal caliper (Holtain Limited, Crymych, Pembro, UK) to the nearest mm in the sagittal plane at the level of the iliac crests (L4–L5) during normal expiration, with the subject lying supine on a firm bench with knees bent. Abdominal skinfold thickness was measured at four different sites (at 12 cm and 7 cm to the right and left of the navel) with a Harpenden Skinfold Caliper (Mediflex Corp., Long Island, NY, USA), and the mean subcutaneous abdominal skinfold thickness was then calculated. The same experienced investigator took all anthropometric measurements at baseline and after the study end.

Fat and muscle mass localization. Total body and regional fat mass (FM) and free fat mass (FFM) (expressed as kg and % of body mass) were measured with a dual-energy X-ray absorptiometry scanner (QDR-4500A, Hologic, Inc., Marlborough, MA, USA). Muscle mass (MM) was calculated by removing the bone mineral content from the FFM. Participants in underwear were placed in the middle of the table in supine position. Whole body scanning was performed for 3 min and the same operator analyzed all collected data. Two regions of interest were manually isolated by the same investigator: the area from L2–L3 to the pubic rami to determine the total abdominal FM (kg), and the area delineated by the upper border formed by an oblique line passing through the femoral neck to the horizontal line passing through the knee to determine the thigh MM (kg) (24). Total visceral FM (kg) was estimated from the total abdominal FM obtained by dual-energy X-ray absorptiometry, mean subcutaneous abdominal skinfold thickness and abdominal height, as previously described (11).

Preliminary visit - maximal exercise testing. VO_{2max} was measured during a graded exhaustive exercise test on a cycle ergometer (Ergoline, Bitz, Germany). After a 3 min warm-up at 30 W, power output was increased by $10 \text{ W}\cdot\text{min}^{-1}$ until the participant's exhaustion (the test lasted between 10 and 15 minutes after warm-up). Participants were strongly encouraged by the experimenters throughout the test to perform a maximal effort. Respiratory gases (VO_2 and VCO_2) were measured breath-by-breath through a mask connected to O_2 and CO_2 analyzers (MasterScreen™ CPX, Care Fusion, Le Pont-de-Claix, France). VO_{2max} was determined as the highest oxygen uptake during a 15s period. Ventilatory parameters were averaged every 30s. Heart activity was monitored by ECG throughout the test, and heart rate recorded continuously. VO_{2max} achievement was based on the following criteria: 1) oxygen uptake reaching a plateau with increasing work rate; 2) respiratory exchange ratio values higher than 1.1; and 3) maximal heart rate (HR_{max}) within 10% of the age-predicted maximal values. The peak power output (PPO), expressed in watts or $\text{watts}\cdot\text{kg}^{-1}$, was considered the highest power measured at VO_{2max} .

Fecal sample collection

Participants received a plastic tube to collect their stool, within 24h before the study initiation (first exercise session for the training group) and at the study end (24h after last exercise session for the training group), and were instructed to store the stool sample in a plastic bag in their home freezer. Upon receipt, samples were stabilized in RNA Later (Sigma Aldrich, MI, USA) and stored at -80°C until processing.

Microbiota composition analysis by Illumina sequencing

Genomic DNA from fecal samples was extracted using the Maxwell® RSC PureFood GMO and Authentication Kit (Promega, Madison, WI, USA). The 16S rRNA gene was amplified and sequenced using the Illumina MiSeq technology and the Earth Microbiome Project protocol with some slight modifications in collaboration with the “*Mucosal microbiota in chronic inflammatory diseases*” research group (Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Université de Paris, France). Briefly, region V4 of the 16S rRNA gene was PCR-amplified from each sample using composite forward and reverse primers designed with the Golay error-correcting code, and used to tag the PCR products (25). The sequence of the forward primer (515F) was: 5'-AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACGCTXXXXXXXXXXXXTATGGTAATTGTGTGYCAGCMGCCGCGGTAA-3'. The italicized sequence is the 5' Illumina adapter, the 12 X sequence is the Golay barcode, the bold sequence is the primer pad, the italicized and bold sequence is the primer linker, and the underlined sequence is the conserved bacterial primer 515F. The sequence of the reverse primer (806R) was: 5'-CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGATAGTCAGCCAGCCGGACTACNVGGGTWTCTAAI-3'. The italicized sequence is the 3' reverse complement sequence of the Illumina adapter, the bold sequence is the primer pad, the italicized and bold sequence is the primer linker, and the underlined sequence is the conserved bacterial primer 806R. PCR reactions included the Hot Master PCR mix (Quantabio, Beverly, MA, USA), 0.2 mM of each primer, and 10–100 ng template. The reaction conditions were 3 min at 95 °C, followed by 30 cycles of 45 s at 95 °C, 60 s at 50 °C, and 90 s at 72 °C on a BioRad thermocycler. PCR products were quantified with the Quant-iT PicoGreen dsDNA assay. Then, a master DNA pool was generated from the purified products in equimolar ratios and purified with Ampure magnetic purification beads (Agencourt, Brea, CA, USA). The pooled product was quantified using the Quant-iT PicoGreen dsDNA assay and then sequenced using an Illumina MiSeq sequencer (paired-end reads, 2 × 250 bp) at the Genom'IC sequencing facility of Cornell University.

Then, the 16S rRNA sequences were analyzed using Quantitative Insights Into Microbial Ecology (QIIME2, Flagstaff, AZCA, USA) version 2019.7 (26). Sequences were demultiplexed and quality-filtered using the Dada2 method (27) with QIIME2 default

parameters to detect and correct Illumina amplicon sequence data, and a table of QIIME2 artifacts was generated. Then, the α -diversity of bacterial communities was assessed by calculating the Shannon's diversity index, and β -diversity was used to analyze the dissimilarity among the group membership and structure. Both weighted and unweighted UniFrac distances were reported according to the principal coordinates analysis (PCoA). Group differences in α - and β -diversity indices were calculated using the Kruskal–Wallis test and permutational multivariate analysis of variance (PERMANOVA), respectively. For taxonomic analysis, features were assigned to operational taxonomic units with a 99% threshold of pairwise identity to the Greengenes reference database 13.8 (28). Differential taxon abundance among groups was tested with the ANCOM approach and the QIIME2 software (29). The W-value generated by ANCOM is a count of the number of sub-hypotheses (Aitchison's log-ratio) that are significantly different across the tested groups for a given taxon. Correlations between gut microbiota composition (initial relative abundance of families) and clinical parameters were calculated with the Spearman's correlation test and the GraphPad Prism software (version 7.0). Finally, the baseline fecal microbial profiles, comprising 977 features, were used to build a random forest model to investigate whether the intestinal microbiota profile can predict response to exercise. The receiving operating characteristic (ROC) curve profile and the area under the ROC curve (AUC) were used as the main indicators of the model performance.

Biochemical assays. Blood samples were taken one week before the program start (baseline values) and then 2–4 days after the last exercise session for the trained group or after the last week of the study period for the control group. After overnight fasting, a cannula was inserted in the antecubital vein, and whole blood was collected in EDTA- and fluoride-containing vacutainers tubes. The plasma concentration of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), ultrasensitive reactive C protein (usCRP), glucose, insulin, and glycated hemoglobin (HbA1c) were immediately measured at an analysis center. The HOMA-IR index was calculated using the formula: $\text{HOMA-IR} = [\text{Fasting glucose (mmol.L}^{-1}) \times \text{Fasting insulin (}\mu\text{U.mL}^{-1})] / 22.5$ (30).

Physical activity and dietary assessments. All participants were requested not to modify their dietary and physical activity habits during the 12-week study period. Their usual weekly level of physical activity was determined at baseline and after the 12-week study period using the French version of the GPAQ (23).

At baseline and at week 12, each participant filled in a 5-day food-intake diary (3 weekdays and 2 weekend days) that was evaluated by a dietician using a nutrition analysis software (Nutrilog[®], Marans, France).

Training program.

The training program included HIIT + RT three times per week, for 12 weeks (total = 36 sessions). Supervised sessions (approximately 45 minutes/each) were carried out at the Center of Resources, Expertise and Performance in Sports (CREPS), generally on Monday, Wednesday and Friday morning, to allow a sufficient recovery period. To achieve the expected intensities, all sessions were supervised by an experienced certified physical activity instructor. For ethical reasons, this program was also proposed to the control group at the study end.

Combined high-intensity interval training and resistance training (HIIT + RT).

HIIT was always performed before RT to normalize the concurrent training effects (31). The training program was based on the protocol described by Dupuit et al. (11). The HIIT protocol consisted of repeated cycles of sprinting/speeding for 8s followed by slow pedaling (30-40 rpm) for 12s on a WattBike pro Concept2 (with a freewheel and a double air and magnetic braking system). Resistance was low to facilitate acceleration and limit bicycle-wheel inertia. Resistance was controlled to reach ~85% of each participant's HR_{max} during the 20-min session. HR was continuously monitored (A300, Polar, Finland) to control the intensity. Overall, the mean intensity during HIIT sessions corresponded to $89 \pm 5\%$ of HR_{max} . All participants could complete the 20-min exercise program at this intensity after three sessions.

Participants learnt the resistance exercise techniques in two training session before the study initiation, to become acquainted with the exercises. Ten repetitions of each exercise with a low load were performed, to adopt the correct body position and range of motion (considering the individual limitations). If a participant could not perform the movement due to a functional limitation or joint pain, another exercise targeting the same muscle group was proposed. In addition, for each exercise requiring loads, the one-repetition maximum (1 RM) indirect method was determined, as previously described (32). The RT program included two different training circuits, inspired by Dupuit et al. (11), with ten exercises performed in the following order: leg press, bench press, knee extension, cable row, dumbbell calf raise, elbow flexion, abdominal muscle, triceps exercises with upper pulley, plank, bum exercises (Circuit 1), and knees extension, pullover, leg press, side raise with dumbbells, dumbbell calf raise, triceps exercises with upper pulley, hip thrust, chin rowing, plank to upright row (Circuit 2). Participants performed a single-set circuit, with a load of 8–12RM. During the training program, the exact percentage of 1RM was not controlled, and for each exercise the set was performed until failure (33), with 60 to 90s rest period between exercises. The workouts were individually supervised by the same certified personal trainer. When participants managed to correctly execute more than 12 repetitions

(posture, speed, and range of motion), the load was adjusted to remain in the planned repetition zone. Participants alternated between circuits every 3 weeks to minimize boredom and to create some variation in the exercise choice.

Statistical analyses.

On the basis of previous results on visceral FM loss after a 3-month HIIT + RT program in postmenopausal women (11), sample size was estimated before the study beginning to ensure a statistical power of 80%. Considering a two-sided type I error at 5%, a minimal difference of 1.5 kg concerning visceral FM loss (with standard deviation = 1.0) could be detected with $n = 7$ subjects per group. The sample size was increased to $n = 14$ and 15 per group to take into account participants lost to follow-up.

All statistical analyses were carried out with the STATISTICA version 12.00 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Data are presented as the mean \pm standard deviation (SD). The data normal distribution was tested using the Kolmogorov–Smirnov test, and the homogeneity of variance was tested with the F-test. Data were log-transformed, when appropriate, before analysis. Two-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures was used to determine group and time effects, and group \times time interactions. When a significant effect was found, post-hoc multiple comparisons were performed using the Newman-Keuls test. The effect size and statistical power were reported when significant main or interaction effects were detected. The effect size was assessed using the partial eta-squared (η^2) and ranked as follows: ~ 0.01 = small effect, ~ 0.06 = moderate effect, ≥ 0.14 = large effect (34). Baseline values and changes (delta value) between baseline and the study end [$\text{delta: (12 weeks - baseline / baseline)} \times 100$] were also compared between groups, using one-way ANOVA. Differences with a P-value ≤ 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Participants' Characteristics. Among the 29 postmenopausal women included and randomized, only 17 completed the study (HIIT + RT: $n = 8$, CONT: $n = 9$, Fig. 1). At baseline, mean age (CONT: 60.9 ± 4.8 years; HIIT + RT: 58.8 ± 5.3 years), total body weight (HIIT + RT: 78.8 ± 12.5 kg; CONT: 80.3 ± 11.1 kg) and total %FM (HIIT + RT: 35.2 ± 4.9 %; CONT: 33.0 ± 4.6 %) were comparable between groups (Table 1). Participants attended 97.5% of training sessions and their compliance with the training program was $99\% \pm 1\%$. No adverse event was reported during testing or training in both groups.

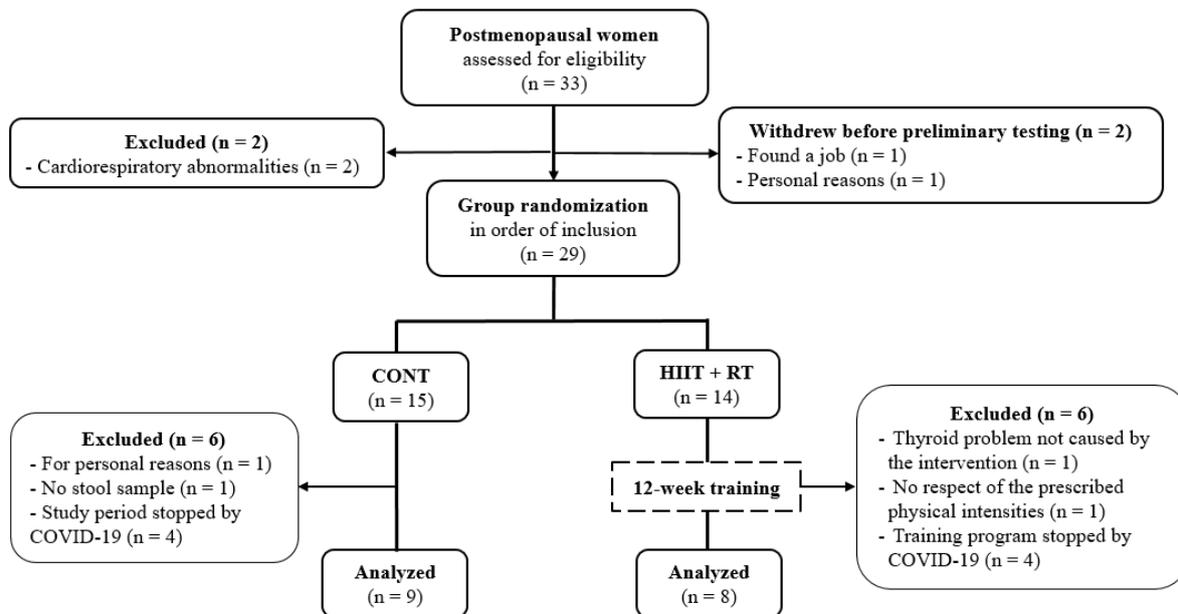


Figure 1: Study flowchart.

CONT: control group; HIIT + RT: high-intensity interval training + resistance training.

Habitual Energy Intake and Energy Expenditure. The pre- and post-training physical activity levels (GPAQ scores) were comparable between groups. The daily energy intake and the percentage of energy contribution from macronutrients did not significantly change during the intervention period in each group and was no different between groups (data not shown).

Physical fitness. Baseline VO_{2max} ($\text{mL}\cdot\text{min}\cdot\text{kg}^{-1}$) and PPO ($\text{Watts}\cdot\text{kg}^{-1}$) were not different between groups (Table 1). Overall, the baseline VO_{2max} value ($20.1 \pm 4.6 \text{ ml}\cdot\text{min}\cdot\text{kg}^{-1}$) indicated a low cardiorespiratory fitness level. After the 12-week intervention, the VO_{2max} and PPO (relative values) change were significantly higher in the HIIT + RT than CONT group (Table 1 and Fig. 2A-B).

Anthropometric and body composition measurements. Baseline BW and BMI did not differ between groups. Overall, the 12-week intervention induced an increase of these parameters (time effect, $p = 0.047$, $\eta^2 = 0.24$; $p = 0.048$, $\eta^2 = 0.24$, respectively). Total FM (kg) and the percentage of total FM loss did not differ between groups at the study end (Fig. 2C). However, when expressed in percentage of body weight (%BW), total FM was significantly decreased after the 12-week period (time effect, $p = 0.045$, $\eta^2 = 0.24$, Table 1). WC (described as absolute value and percentage of change) only tended to decrease in the HIIT + RT group ($p = 0.06$ and $p = 0.07$, respectively, with large size effects ($\eta^2 = 0.21$ for both) (Table 1 and Fig. 2E). Overall, FFM and MM (expressed as kg or %BW) were significantly increased (time effect, $p < 0.05$). However, the right thigh MM was

increased only in the HIIT + RT group ($+ 3.99\% \pm 4.15$) at the study end, leading to a significant difference with the CONT group ($p = 0.047$, $\eta^2 = 0.24$, Fig. 2D).

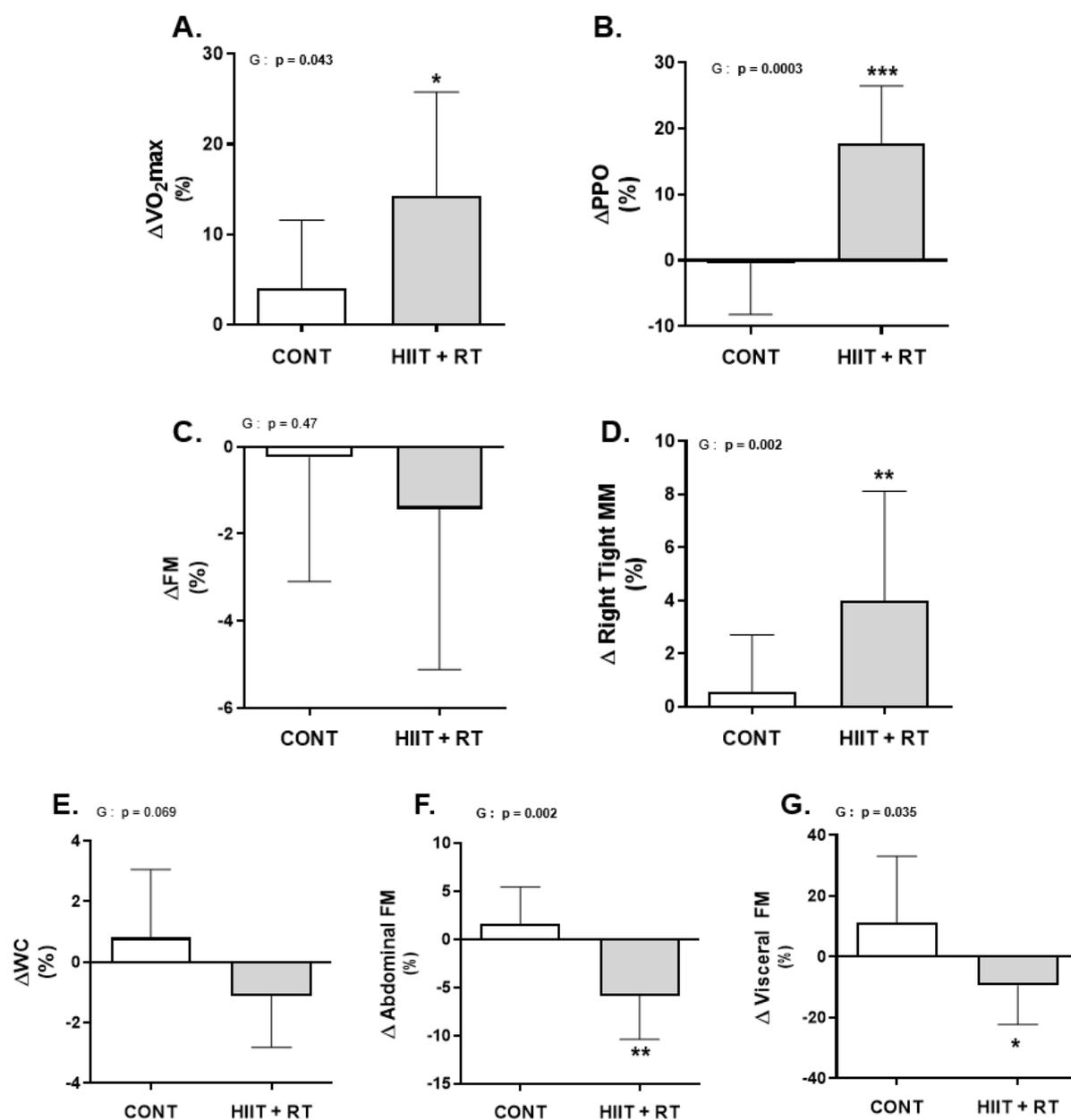


Figure 2: Changes of physical fitness (A-B), body composition (C-D), waist circumference (E), abdominal (F) and visceral (G) fat mass in the CONT ($n = 9$) and HIIT + RT ($n = 8$) groups between pre- and post-intervention. Data are the mean \pm SD.

CONT: control group; HIIT + RT: high-intensity interval training + resistance training; Δ : change = $(12 \text{ weeks} - \text{baseline} / \text{baseline}) \times 100$; PPO: peak power output; FM: fat mass; MM: muscle mass; WC: waist circumference. *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.005$, ***: $p \leq 0.0005$: HIIT + RT vs. CONT group.

	CONT		HIIT + RT		ANOVA (<i>p</i>)		
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>G</i>	η^2 <i>T</i>	<i>G</i> × <i>T</i>
Body composition							
BMI (kg.m⁻²)	31.5 ± 3.4	31.7 ± 3.3	30.3 ± 3.5	30.6 ± 3.5	0.30 0.07	0.048 0.24	0.80 0.00
Body weight (kg)	80.3 ± 11.2	79.3 ± 10.7	77.8 ± 12.4	79.3 ± 12.5	0.78 0.01	0.047 0.24	0.87 0.00
Waist circumference (cm)	102.8 ± 8.6	103.1 ± 10.2	102.1 ± 12.2	101.0 ± 12.3	0.75 0.01	0.82 0.00	0.063 0.21
Total FM (kg)	27.5 ± 7.6	27.0 ± 7.2	28.0 ± 7.4	27.5 ± 6.5	0.47 0.03	0.19 0.11	0.49 0.04
Total FM (%BW)	33.0 ± 4.6	32.2 ± 4.0	35.2 ± 4.9	34.3 ± 4.0	0.29 0.07	0.045 0.24	0.64 0.02
Total FFM (kg)	44.3 ± 3.9	45.4 ± 4.3	50.8 ± 6.5	51.9 ± 7.0	0.73 0.01	0.012 0.35	0.67 0.01
Total FFM (%BW)	54.5 ± 4.6	55.2 ± 4.	64.8 ± 4.9	65.7 ± 4.0	0.29 0.07	0.046 0.24	0.54 0.03
Muscle mass (kg)	42.7 ± 3.7	43.7 ± 4.0	48.8 ± 6.4	49.9 ± 6.8	0.75 0.01	0.013 0.34	0.68 0.01
Muscle mass (%BW)	52.5 ± 4.7	53.2 ± 4.0	62.3 ± 4.8	63.2 ± 3.9	0.33 0.06	0.039 0.26	0.52 0.03
Arm muscle mass (kg)	4.1 ± 0.3	4.0 ± 0.3	4.2 ± 0.6	4.4 ± 0.8*	0.34 0.06	0.59 0.02	0.05 0.23
Tight muscle mass (right side, kg)	5.5 ± 0.6	5.5 ± 0.6	5.4 ± 0.6	5.6 ± 0.6*	0.94 0.00	0.011 0.36	0.043 0.26
Total abdominal FM (kg)	7.2 ± 2.2	7.4 ± 2.2	6.5 ± 1.9	6.0 ± 1.7**	0.33 0.06	0.13 0.15	0.007 0.39
Visceral FM (kg)	4.0 ± 1.5	4.3 ± 1.5	3.2 ± 0.6	2.8 ± 0.5	0.07 0.20	0.53 0.03	0.07 0.19

Physical fitness							
VO₂max (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	19.7 ± 3.6	20.5 ± 4.0	20.5 ± 5.7	23.2 ± 5.8**	0.46 0.03	0.001 0.53	0.037 0.26
PPO (Watts)	113 ± 15	114 ± 21	116 ± 26	136 ± 23***	0.24 0.09	≤ 10⁻³ 0.68	≤ 10⁻³ 0.63
PPO (Watts.kg ⁻¹)	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.5	1.8 ± 0.5***	0.29 0.07	≤ 10⁻³ 0.67	≤ 10⁻³ 0.68

Table 1: Body composition and physical fitness in the CONT and HIIT + RT groups at baseline (pre) and at the end (post) of the 12-week intervention.

Values are the mean ± SD.

G: group effect; T: time effect; G × T: group × time interaction.

BMI: body mass index; FM: fat mass; FFM: free-fat mass; Muscle mass = FFM – Bone Mineral Content by dual-energy X-ray absorptiometry; PPO: peak power output.

*: p ≤ 0.05, **: p ≤ 0.005, *** p ≤ 0.005 (pre vs. post in the same group)

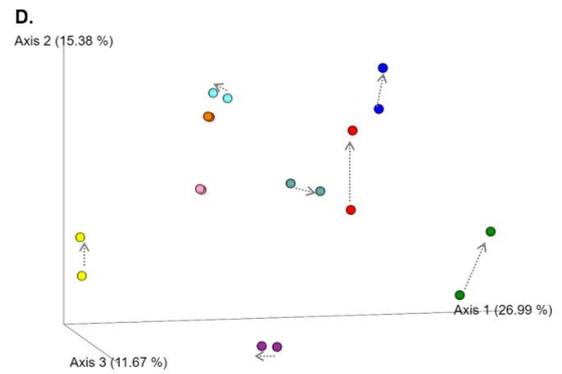
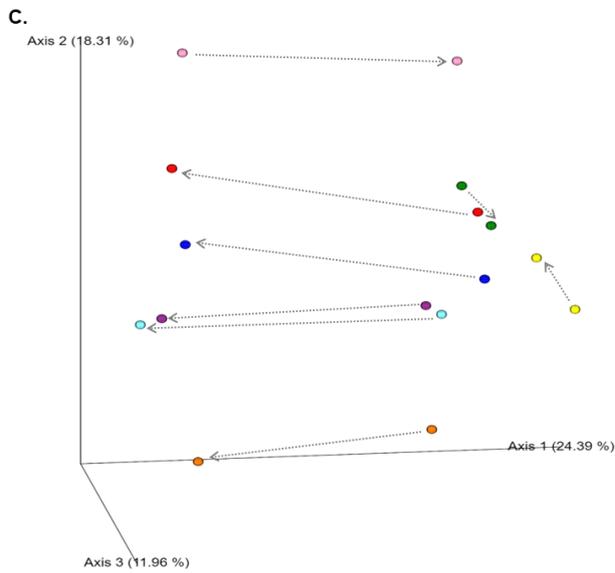
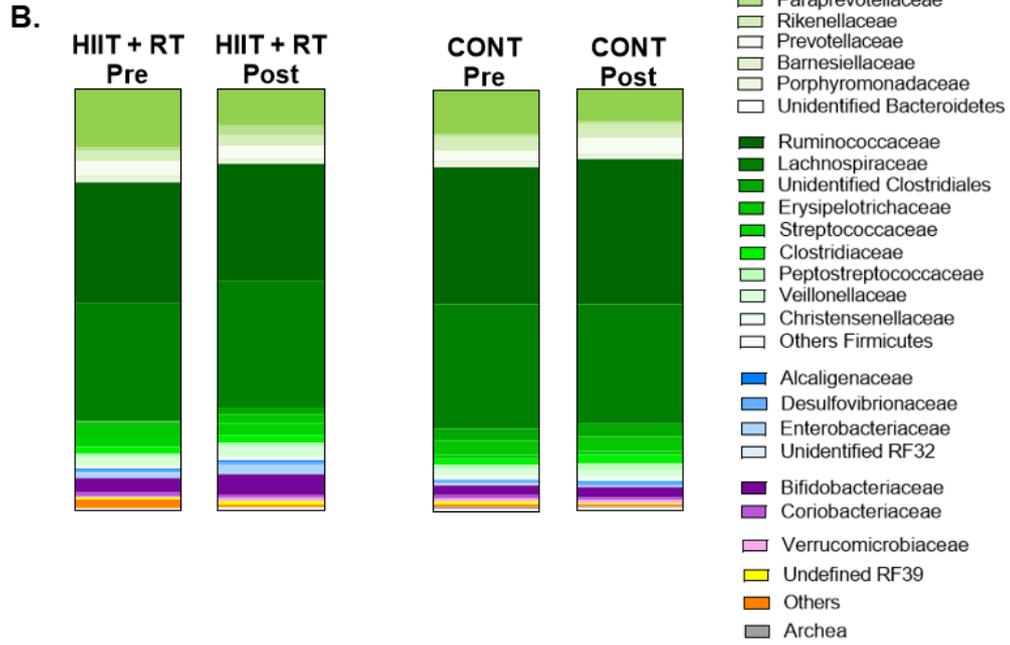
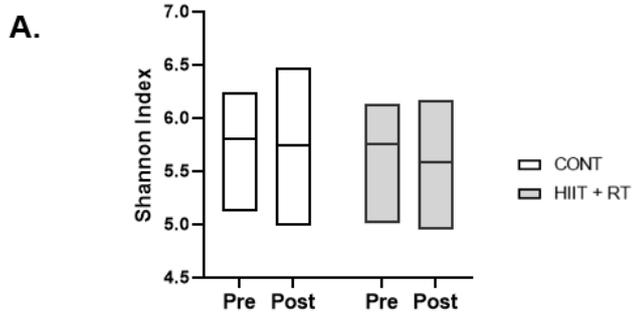
Abdominal and visceral fat mass. Baseline total abdominal (kg) and visceral FM (kg) were similar in the two groups. At the end of the training period, total abdominal FM was significantly reduced only in the HIIT + RT group ($p = 0.007$, $\eta^2 = 0.39$, Table 1) and the percentage of abdominal FM change was significantly different between groups ($p = 0.002$, $\eta^2 = 0.47$, Fig. 2F). The percentage of visceral FM change was negative only in the HIIT + RT group after the intervention ($-7.5\% \pm 10.7$) ($p = 0.035$, $\eta^2 = 0.26$, Fig. 2G). Hence, the HIIT + RT protocol was sufficient to significantly and beneficially impact various anthropometric measurements.

Metabolic profile. The blood parameters at baseline and at the end of the protocol are listed in Table 2. The 12-week intervention did not modify any of the tested metabolic parameters.

Fecal microbiota composition. Analysis of the fecal microbiota composition by 16S rRNA sequencing revealed that the baseline α -diversity (Shannon's diversity index) was not different between groups, and was not changed at the study end (Fig. 3A). Before and after the intervention, *Firmicutes* and *Bacteroidetes* were the most abundant phyla in both groups (91.5%). While *Bifidobacteriaceae* abundance seemed to increase in the HIIT + RT group after the 12-week program, the taxonomy analysis did not reveal any significant group difference at the phylum and family levels (Fig. 3B).

On the other hand, β -diversity analysis by PCoA of the unweighted Unifrac distance matrices showed that the pre- and post-intervention microbiota composition changed in most patients from the HIIT + RT group (Fig. 3C), whereas it remained stable in the CONT group (Fig. 3D). This was confirmed by the bigger Bray-Curtis distance measured between pre- and post-intervention in the HIIT + RT group (Fig. 3E), demonstrating the ability of the HIIT + RT protocol to modulate fecal microbiota.

As the PCoA plots (Fig. 3C-D) and the initial fecal microbiota composition (Fig. S1) indicated a high interindividual variability in microbiota composition at baseline, then microbiota composition for each participant was normalized using their baseline composition to better highlight composition changes. This approach confirmed that α -diversity variations were comparable between groups after the intervention (Fig. 4A), and revealed that overall, fecal microbiota composition was changed in both groups at the study end (Fig. 4B). Moreover, based on axis 2 and 3, the PCoA plots highlighted clear intervention-based clustering, suggesting specific changes in microbiota composition between trained and untrained women (Fig. 4C).



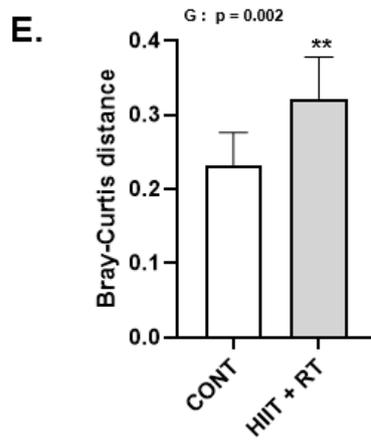


Figure 3: Changes of the α -diversity and the β -diversity in the CONT ($n = 9$) and HIIT + RT ($n = 8$) groups between baseline (Pre) and study end (Post). (A) Shannon index, (B) Microbiota composition with the relative abundance of each family, Principal Coordinates Analysis plots of unweighted Unifrac distance metrics for the HIIT + RT (C) and CONT group (D), and (E) Bray-Curtis distance between pre- and post-intervention in the HIIT + RT and CONT groups.

CONT: control group; HIIT + RT: high-intensity interval training + resistance training; \rightarrow : pre- to post-intervention.

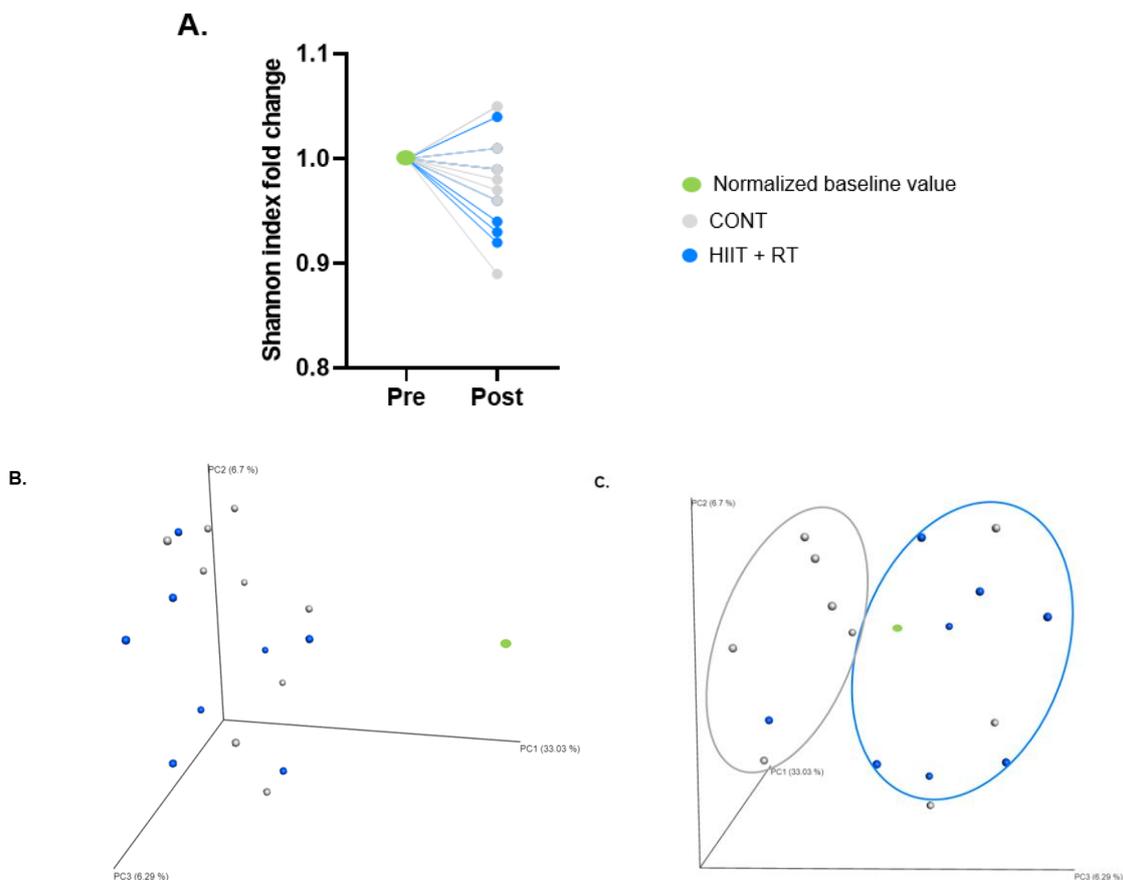
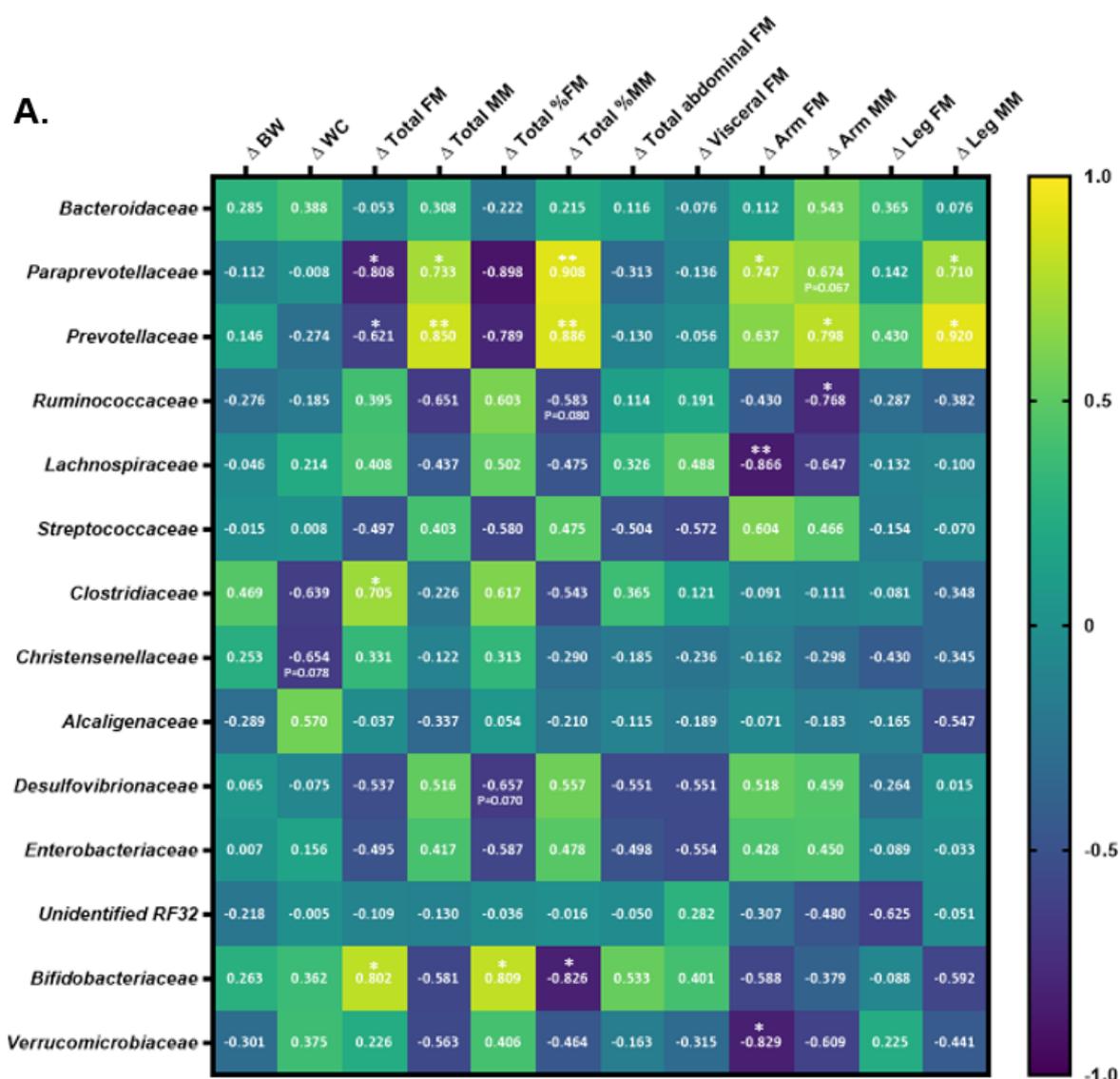


Figure 4: α - (A) and β -diversity (B-C) changes between baseline (Pre) and study end (Post) using the normalized baseline values for all CONT (gray points, $n = 9$) and HIIT + RT (blue points, $n = 8$) participants.

CONT: control group; HIIT + RT: high-intensity interval training + resistance training.

Next, a correlation analysis between the baseline relative abundance of specific microbiota families and changes in body composition and cardio-metabolic parameters in the HIIT + RT group (Fig. 5A-B) showed that *Bifidobacteriaceae* abundance was positively correlated with Δ FM and negatively with Δ MM and Δ HDL-C. Conversely, *Paraprevotellaceae* and *Prevotellaceae* were negatively correlated with Δ FM and positively with Δ MM. These two families and *Streptococcaceae* and *Desulfovibrionaceae* were negatively correlated with changes in total cholesterol/HDL-C, unlike *Lachnospiraceae* and *Ruminococcaccae*. *Alcaligenaceae* were positively correlated with fasting glycemia, total cholesterol and LDL-C changes. *Prevotellaceae* was also positively correlated with PPO changes, and *Christensenellaceae* relative abundance tended to be negatively correlated with changes in WC. The Shannon's index was positively correlated with VO_{2max} changes (Fig. 5C), suggesting an association between rich microbiota and cardiorespiratory fitness improvements.



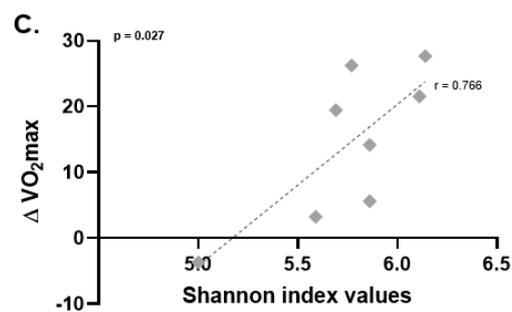
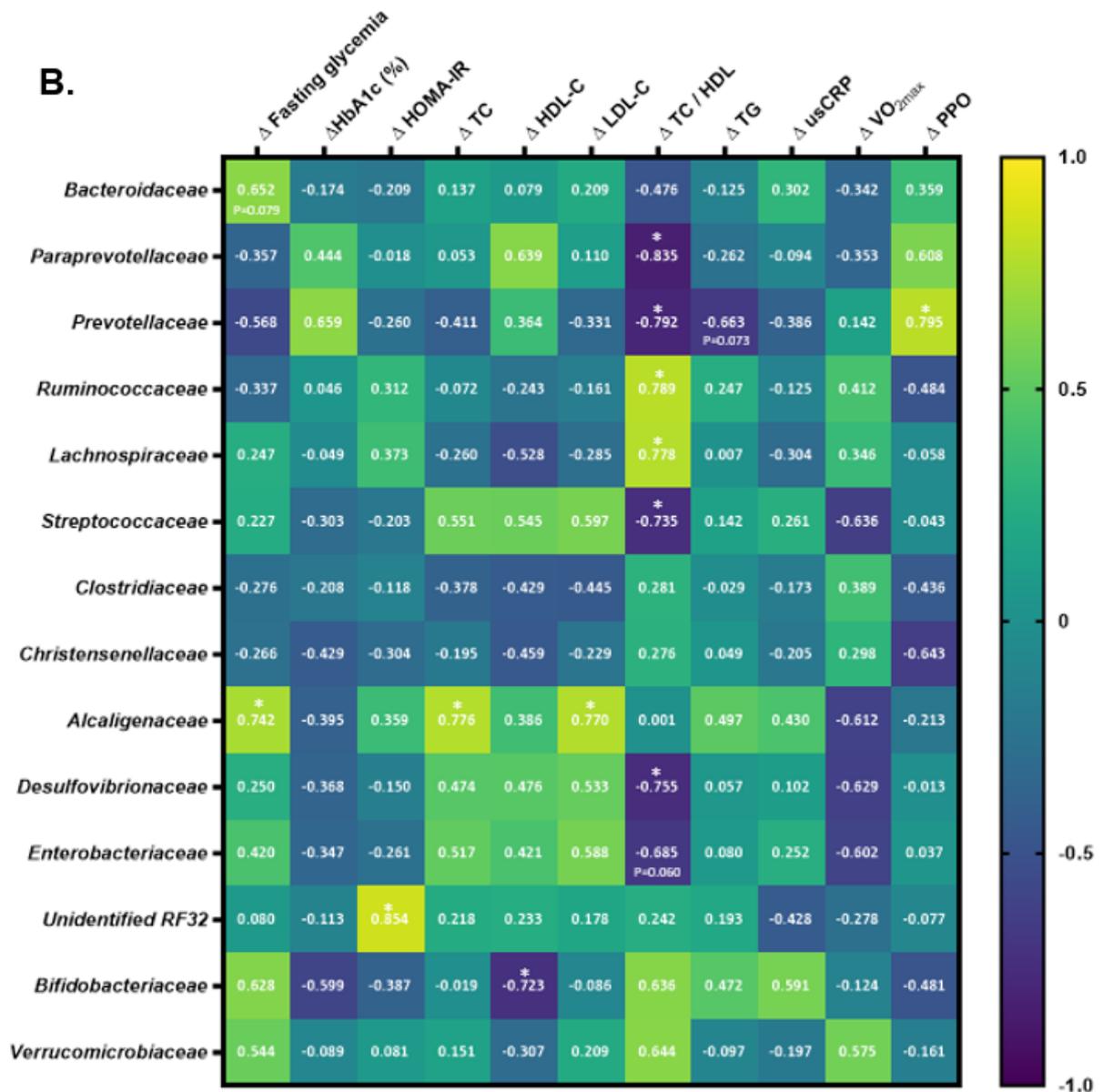
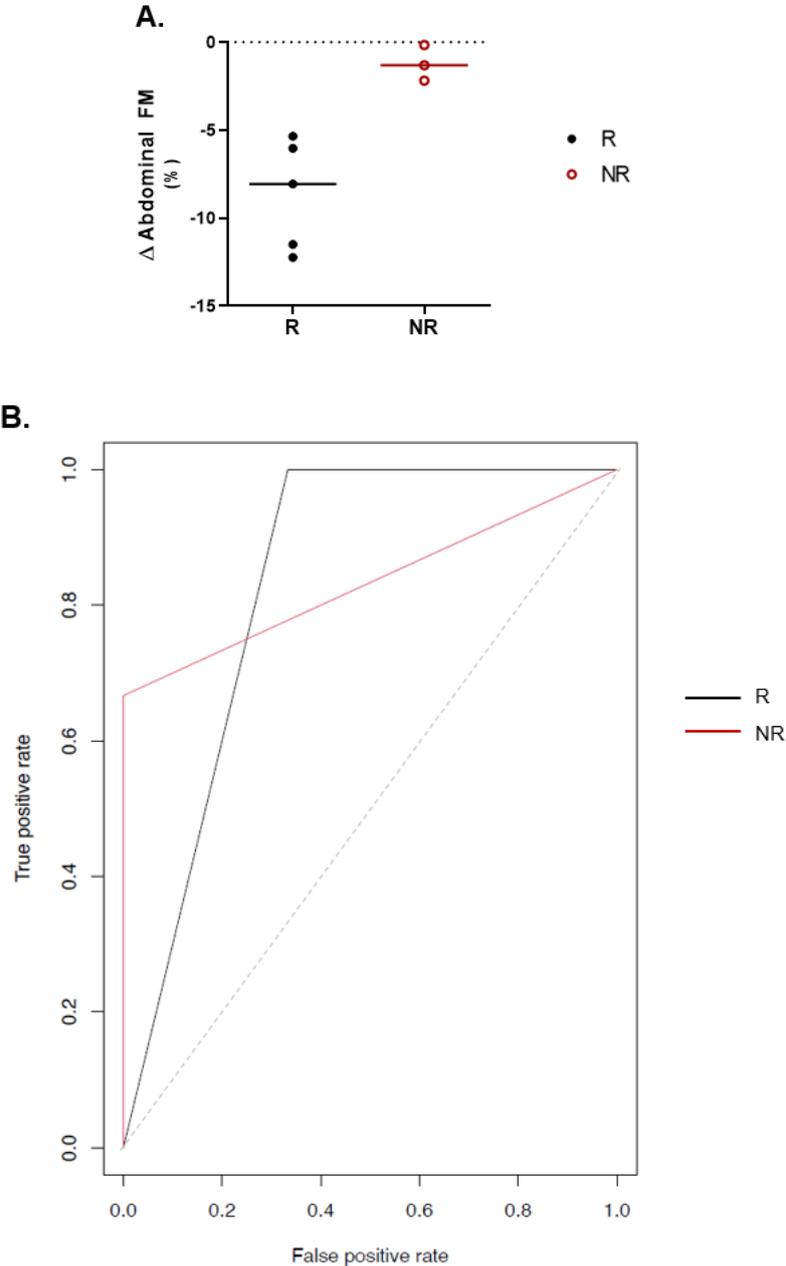


Figure 5: Associations between baseline relative abundance of specific microbiota families and body composition (A) and cardio-metabolic parameters (B); and between α -diversity and physical fitness (C) in the HIIT + RT group.

Δ : change between baseline and intervention end (%), BW: body weight; FM: fat mass; MM: muscle mass; WC: waist circumference; TC: total cholesterol; HDL: high density lipoproteins; LDL: low density lipoproteins; C: cholesterol; TG: triglycerides; usCRP: ultrasensitive reactive C protein; PPO: peak power output.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.005$.

To determine whether the training outcomes were related to a specific baseline microbiota composition, HIIT + RT participants were grouped into responders (R, $n = 3$) and non-responders (NR, $n = 5$), based on the post-intervention total abdominal FM loss (cut-off: -2.5% ; Fig. 6A). Then, a random forest algorithm that integrated the baseline microbial features was used to investigate the ability of baseline microbiota composition to predict the response to the HIIT + RT protocol. The obtained ROC curves (Fig. 6B) had an AUC of 0.83, indicating a relatively good ability of microbiota composition to predict future HIIT + RT efficacy. Although the Shannon's diversity index did not show any difference between R and NR when expressed as fold change (Fig. 6C), two clusters were observed when using the β -diversity values that separated the R and NR participants, further suggesting that the baseline microbiota composition might predict the response to HIIT + RT (Fig. 6D-E).



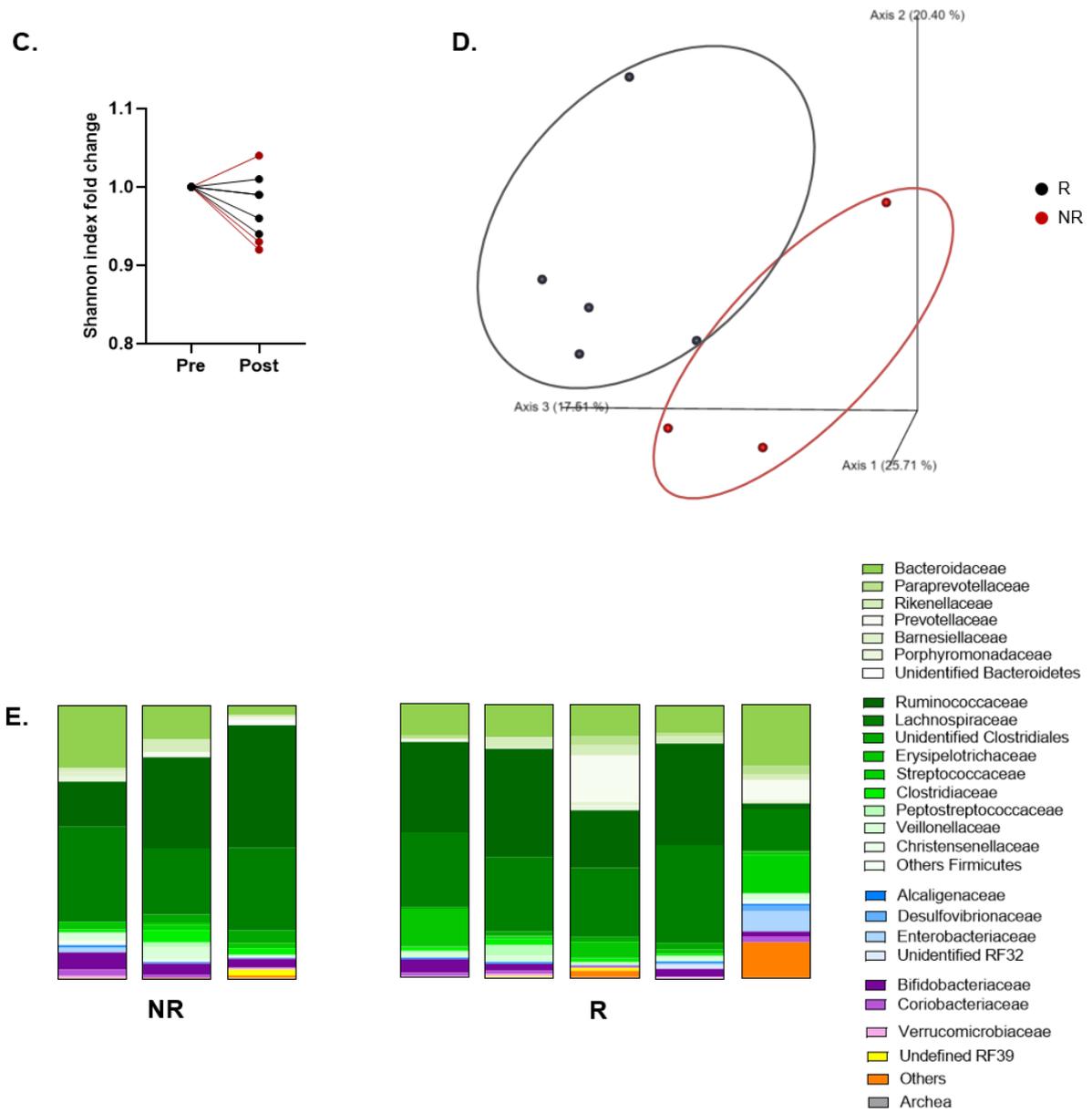


Figure 6: Abdominal fat mass (FM) changes (%) between baseline and study end in participants from the HIIT + RT group divided in responders (R) and non-responders (NR) (A). ROC curve representing the ability of microbiota composition to predict the response to training in R and NR (B). α - and β -diversity analysis in R and NR (C-D). Individual basal microbiota composition at the family level in R and NR (E).

	CONT		HIIT + RT		ANOVA (<i>p</i>)		
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>G</i>	η^2 <i>T</i>	<i>G</i> × <i>T</i>
Glycemia (mmol.L ⁻¹)	6.39 ± 3.24	6.06 ± 3.26	6.22 ± 1.62	6.44 ± 1.94	0.93 0.00	0.86 0.00	0.34 0.06
Insulinemia (μU.L ⁻¹)	13.24 ± 6.36	10.81 ± 6.12	10.24 ± 2.73	10.17 ± 4.44	0.43 0.06	0.22 0.14	0.44 0.06
HbA1c (%)	6.20 ± 1.64	6.14 ± 1.61	6.20 ± 0.73	6.24 ± 0.65	0.94 0.01	0.83 0.00	0.34 0.06
HOMA-IR	3.76 ± 2.16	2.20 ± 1.99	2.93 ± 1.46	2.99 ± 1.28	0.99 0.00	0.10 0.21	0.22 0.12
Total cholesterol (mmol.L ⁻¹)	5.91 ± 0.88	5.57 ± 0.88	5.97 ± 1.16	5.45 ± 1.23	0.94 0.00	0.07 0.20	0.71 0.01
HDL-C (mmol.L ⁻¹)	1.58 ± 0.17	1.54 ± 0.21	1.49 ± 0.27	1.44 ± 0.25	0.35 0.06	0.35 0.06	0.90 0.00
LDL-C (mmol.L ⁻¹)	3.72 ± 0.76	3.52 ± 0.85	3.84 ± 1.04	3.48 ± 1.02	0.91 0.00	0.10 0.17	0.62 0.02
TG (mmol.L ⁻¹)	1.36 ± 0.46	1.13 ± 0.32	1.39 ± 0.51	1.16 ± 0.38	0.86 0.00	0.09 0.17	0.99 0.00
Total cholesterol/HDL-C	3.77 ± 0.42	3.66 ± 0.68	4.38 ± 1.04	3.81 ± 0.72	0.26 0.08	0.054 0.22	0.18 0.11
usCRP (mg.L ⁻¹)	4.50 ± 2.57	4.48 ± 3.12	2.48 ± 1.70	2.35 ± 1.43	0.14 0.16	0.66 0.02	0.68 0.011

Table 2: Metabolic parameters in the CONT and HIIT + RT groups at baseline (Pre) and after (Post) the intervention.

Values are the mean ± SD.

G: group effect; T: time effect; G × T: group × time interaction.

HDL: high density lipoproteins; LDL: low density lipoproteins; C: cholesterol; TG: triglycerides; usCRP: ultrasensitive reactive C protein.

DISCUSSION

The aim of this study was to determine the impact of a 3-month HIIT + RT program on body composition and fecal microbiota in non-dieting postmenopausal women with overweight or obesity. Compared with the control group, the HIIT + RT program significantly increased physical fitness (VO_{2max} , PPO), decreased total abdominal and visceral FM, and enhanced segmental MM. The fecal microbiota β -diversity significantly changed between pre- and post-intervention in the HIIT + RT group, and the Shannon's index was positively correlated with VO_{2max} changes. Notably, various intestinal microbiota components correlated with HIIT + RT-induced body composition changes, and baseline microbiota composition predicted the response to the HIIT + RT program.

In women, menopause is associated with body composition modifications including FM gain, particularly (intra-)abdominal adipose tissue, and MM loss (35). FM accumulation and its adverse distribution (*i.e.* abdominal/visceral deposits) partly explain the higher CVD risks in this population (7, 8). Regular physical activity might be an efficient strategy to prevent and counteract estrogen deficiency-induced FM gain and abdominal FM deposit in postmenopausal women (35). However, the frequency of spontaneous physical activity seems to be lower in post- than in pre-menopausal women (6). In accordance with several reviews and meta-analyses (36, 37), our group demonstrated that HIIT is a safe and time-efficient strategy to reduce total and (intra-)abdominal FM in pre- and postmenopausal women, like in men (38, 39). Recently, our laboratory also showed that compared with HIIT alone, the HIIT + RT combination more effectively decreases (intra-)abdominal FM (kg and %) and increases total MM (%) in postmenopausal women with overweight/obesity (11). Using the same protocol [60 × 8s at 80-90% of HR_{max} , 12s active recovery + 10 whole-body resistance exercises: 1 set of 8-12 repetitions], we obtained similar results in the present study, indicating a large effect of HIIT + RT on total abdominal and visceral FM loss. Similarly, Rashti et al. observed a decrease in total abdominal FM (both visceral and subcutaneous adipose tissue assessed by MRI) after 10 weeks of HIIT (4 × (4' 85-95% HR_{max} / 4' 65% HR_{max}) + RT (3-4 × 8-15 repetitions $r = 30-60s$ and $R = 2-3'$) in active and non-active postmenopausal women (45-65 years) (12). However, HIIT and RT were not performed in the same session. Conversely, in older women (60-70 years), Yoon et al. did not observe any change in total and abdominal FM when the training included first RT (9 exercises) and then HIIT (10 × 30s at 80-90% $HR_{reserve}$ / 90s 50-60% $HR_{reserve}$) in the same session, suggesting that the order of the training modalities may differently affect FM (40). Concerning FFM, our study showed an increase of segmental MM (kg), corresponding to the training-solicited muscle groups. This muscle gain might enhance resting metabolic rate and therefore, the 24-h energy expenditure, favoring FM loss as part

of the energy provided through lipid oxidation. As physical activity levels and total energy intakes remained unchanged during the study, our findings reinforces our conclusion that HIIT + RT on its own is an efficient strategy to modify body composition in postmenopausal women with overweight/obesity. The normal basal plasma metabolic values and HOMA-IR in both groups, despite overweight/obesity, might explain why the concurrent training failed to improve concomitantly the lipid profile and glucose homeostasis.

The fitness level of the postmenopausal women included in our study was evaluated using the VO_{2max} and PPO values. Lower cardiorespiratory fitness is associated with high BMI and increased CVD risks (41). Moreover, the increase in total and (intra-)abdominal adiposity that occurs after menopause is associated with lower VO_{2max} (42). Our training program significantly improved VO_{2max} and PPO. In the training group, VO_{2max} improvement was in the same range (~15%) as what observed in postmenopausal women in the study by Dupuit et al. using exactly the same HIIT + RT protocol (11).

An increasing body of evidence suggests that gut microbiota can be modulated by exercise (15–17). Indeed, many studies reported that physical activity increases the number of beneficial microbial species, enriches microbiota diversity, and improves the development of commensal bacteria leading to healthy benefits (15). Lower microbiota diversity and higher *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio have been associated with obesity, type 2 diabetes and impaired blood glucose (43). Our study was the first to examine the effect of a HIIT + RT program on microbiota composition in postmenopausal women. Our training intervention did not significantly change the α -diversity and overall taxonomy of the fecal microbiota, but modulated the β -diversity. In humans, the absence of training effect on the α -diversity is quite common, whereas the results on the β -diversity are more controversial. This may be partly ascribed to the confounding effect of various factors, such as sex, age, diet, metabolic profile, fitness level and physical activity modalities (duration, frequency and modes), that may induce gut microbiota composition changes. Furthermore, the different collection and analysis techniques of the fecal microbiota may also bias comparisons (44). When physical activity programs are compared, some authors did not find any β -diversity difference (21, 45–47), whereas others detected significant changes (19, 20). Our results support the ability of HIIT + RT to modulate gut microbiota in a population of postmenopausal women with overweight or obesity. Similarly, Zhong et al. recently showed that a 2-month program (4 d.wk⁻¹) of combined aerobic (steps: 4 × 4' / r = 20s, undefined intensity) and RT (elastic band: 2-3 × 8-15 repetitions) modifies the gut microbiota β -diversity in postmenopausal women (60-75 years) (48). Besides the classical richness and diversity, physical training may also modulate the relative abundance of specific phyla, families or bacterial species (18, 21, 47). We did not detect such an effect. This could be due to the relatively small number of participants in our study. However, it is

also worth noting that although the human gut microbiota is relatively stable at the phylum level, the microbial species and subspecies and their proportions may be specific to each person. In other words, human studies are characterized by a large heterogeneity of the gut/fecal microbiota (49). To overcome such difficulties, we normalized basal microbiota data in the two groups to better detect the potential effects of training. This strategy demonstrated that training may specifically modulate gut microbiota, as shown by the two distinct clusters in the PCoA plot. Moreover, to establish the association between baseline gut microbiota composition and training-induced body composition and metabolic profile changes, we performed correlation analyses. These analyses showed that *Bifidobacteriaceae* abundance was positively correlated with Δ FM, as shown by Munuka et al. in sedentary overweight women after six weeks of endurance training (19), and negatively associated with Δ MM and Δ HDL-C. Conversely, *Paraprevotellaceae* and *Prevotellaceae* were negatively correlated with Δ FM and positively associated with Δ MM. *Prevotellaceae* was also positively correlated with Δ PPO, and *Christensenellaceae* relative abundance tended to be negatively correlated with Δ WC. Interestingly, the Shannon's index was positively correlated with Δ VO_{2max}, suggesting an association between rich microbiota and cardiorespiratory fitness improvements. This confirms the findings by Estaki et al. showing a significant relationship between fecal microbiota diversity and VO_{2max} (50). On the other hand, Bycura et al. did not find any difference between pre-intervention microbiota composition and cardiorespiratory fitness changes after 8 weeks of cycling endurance training, free aerobic activities or resistance training (22).

Some people do not respond favorably to exercise. The term 'non-responder' is often used to describe the lack of response (to an exercise intervention) for a pre-specified outcome. As the main outcome of our study included (intra)-abdominal FM loss, we separated arbitrarily our training group in "responders" and "non-responders" based on the post-intervention total abdominal FM loss (-2.5% cut-off). By using a random forest algorithm integrating baseline microbial features, our results showed that baseline microbiota composition can predict the response to the HIIT + RT protocol, thus strengthening the link between gut microbiota composition and exercise-induced body composition changes.

One of the limitations of this study concerns the small number of participants. Indeed, our sample was sufficient to highlight, as expected, a significant (intra)-abdominal FM loss in the HIIT + RT group, but the high inter-individual variability in fecal microbiota composition made difficult the determination of the potential cross-talk between gut microbiota and adipose tissue after the training program. However, the normalization of the baseline fecal microbiota composition values and the analysis made in responders and non-responders strengthen our hypothesis. Another limitation was the lack of diet

monitoring throughout the intervention period. The recording was only made at baseline and at week 12, with a 5-day food-intake questionnaire. We cannot guarantee that diet did not fluctuate between these time points, thus contributing to modulate the gut microbiota in the HIIT + RT group.

Our study was the first to assess the impact of a HIIT + RT program on fecal microbiota in postmenopausal women with overweight/obesity. We confirmed that a 12-week cycling HIIT + RT program decreases (intra-) abdominal FM, increases active MM, and improves cardiorespiratory fitness in this population. These modifications of body composition and cardio-respiratory fitness were partly related to the exercise-induced modulation of the fecal microbiota. In addition, results of the current study also suggest that baseline gut microbiota composition might predict HIIT + RT efficiency. These findings must be confirmed in a larger sample, but could have potential implications for obesity management, both for physical activity professionals and also for nutritionists/dieticians who can modulate gut microbiota through the diet or specific dietary supplements.

Acknowledgements

The authors want to thank all the study participants for their kind collaboration, Alban Bonnet, Audrey Boscaro and Renaud Laurent for their kind assistance during the training sessions and their help in data collection. We also thank Mélissa Kordahi for her help with statistical analysis.

Conflict of interest

The results of this study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation. The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

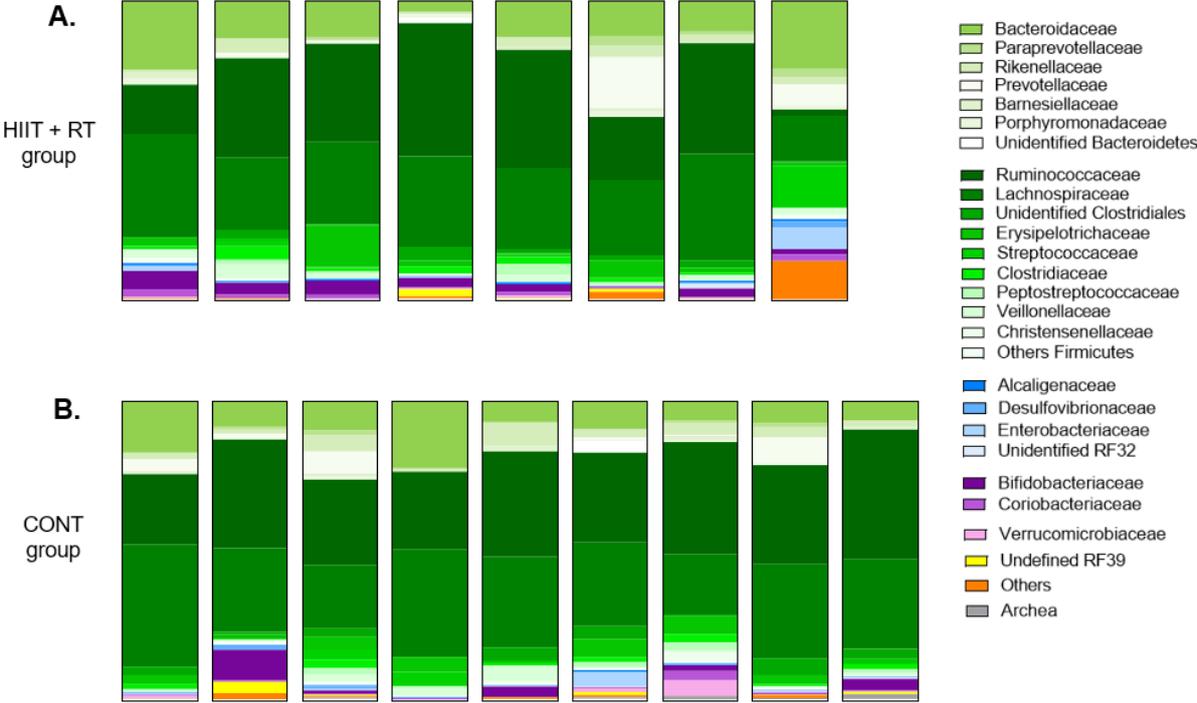
Authors' contributions

MD was the PhD student in the PACWOMan study and designed and supervised the different training modalities. She met all participants, carried out the anthropometric measurements, collected and analyzed all data, supervised training sessions, processed fecal samples, and wrote the first and subsequent drafts of the paper. MR was a co-investigator, and assisted with the study design. CM and PB, physicians, assisted with the study design, and oversaw the medical aspects of the study. MD supervised training sessions and analyzed dietary. MD extracted DNA of fecal sample and BC analyzed microbiota by 16S rRNA gene sequencing using Illumina technology. NB conceived the study idea, was responsible for the overall study design, and for monitoring data collection. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The PACWOMan Study was funded by the University of Clermont Auvergne (AME2P laboratory). BC's laboratory is supported by a Starting Grant from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (grant agreement No. ERC-2018-StG- 804135), a Chaire d'Excellence from IdEx Université de Paris - ANR-18-IDEX-0001, and an Innovator Award from the Kenneth Rainin Foundation. The funders had no role in the study design, the collection, analysis, and interpretation of data, the writing of the manuscript, and the decision to submit the article for publication.

Supplementary Figure 1: Individual basal microbiota composition at the family level in the HIIT + RT ($n = 8$) (A) and CONT ($n = 9$) (B) groups.
 CONT: control group; HIIT + RT: high-intensity interval training + resistance training.



References

1. De Lorenzo A., Van Bavel D., De Moraes R., Tibiriça E.V. High-intensity interval training or continuous training, combined or not with fasting, in obese or overweight women with cardiometabolic risk factors: Study protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2018;8(4).
2. Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga OA, et al. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):233–42.
3. Lee HS, Lee J. Effects of Exercise Interventions on Weight, Body Mass Index, Lean Body Mass and Accumulated Visceral Fat in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2635.
4. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199–215.
5. Abildgaard J, Pedersen AT, Green CJ, et al. Menopause is associated with decreased whole body fat oxidation during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(11):E1227-1236.
6. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15(5):419–29.
7. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015;402:113–9.
8. Manrique-Acevedo C, Chinnakotla B, Padilla J, Martinez-Lemus LA, Gozal D. Obesity and cardiovascular disease in women. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2020; doi:10.1038/s41366-020-0548-0.
9. Álvarez C, Ramírez-Vélez R, Ramírez-Campillo R, et al. Improvements cardiometabolic risk factors in Latin American Amerindians (the Mapuche) with concurrent training. *Scand J Med Sci Sports*. 2019;29(6):886–96.
10. Maillard F, Rousset S, Pereira B, et al. High-intensity interval training reduces abdominal fat mass in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2016;42(6):433–41.
11. Dupuit M, Rance M, Morel C, et al. Moderate-Intensity Continuous Training or High-Intensity Interval Training with or without Resistance Training for Altering Body Composition in Postmenopausal Women. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(3):736–45.
12. Rashti BA, Mehrabani J, Damirchi A, Babaei P. The influence of concurrent training intensity on serum irisin and abdominal fat in postmenopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(3):166–73.
13. Ballini A, Scacco S, Boccellino M, Santacroce L, Arrigoni R. Microbiota and Obesity: Where Are We Now? *Biology (Basel)* [Internet]. 2020;9(12) doi:10.3390/biology9120415.
14. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JBL, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*. 2010;53(4):606–13.
15. Campbell SC, Wisniewski PJ. Exercise is a Novel Promoter of Intestinal Health and Microbial Diversity. *Exerc Sport Sci Rev*. 2017;45(1):41–7.
16. Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, Fields CJ, Woods JA. Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(2):75–85.
17. Mitchell CM, Davy BM, Hulver MW, Neilson AP, Bennett BJ, Davy KP. Does Exercise Alter Gut Microbial Composition? A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(1):160–7.
18. Ortiz-Alvarez L, Xu H, Martinez-Tellez B. Influence of Exercise on the Human Gut Microbiota of Healthy Adults: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(2):e00126.

19. Morita E, Yokoyama H, Imai D, et al. Aerobic Exercise Training with Brisk Walking Increases Intestinal Bacteroides in Healthy Elderly Women. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(4) doi:10.3390/nu11040868.
20. Munukka E, Ahtiainen JP, Puigbó P, et al. Six-Week Endurance Exercise Alters Gut Metagenome That Is not Reflected in Systemic Metabolism in Over-weight Women. *Front Microbiol.* 2018;9:2323.
21. Kern T, Blond MB, Hansen TH, et al. Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity-A randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(1):125–35.
22. Motiani KK, Collado MC, Eskelinen J-J, et al. Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2019.
23. Bycura D, Santos AC, Shiffer A, et al. Impact of Different Exercise Modalities on the Human Gut Microbiome. *Sports (Basel).* 2021;9(2).
24. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *The Lancet.* 2012;380(9838):247–57.
25. Skalsky AJ, Han JJ, Abresch RT, Shin CS, McDonald CM. Assessment of regional body composition with dual-energy X-ray absorptiometry in Duchenne muscular dystrophy: Correlation of regional lean mass and quantitative strength. *Muscle & Nerve.* 2009;39(5):647–51.
26. Caporaso JG, Lauber CL, Walters WA, et al. Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms. *The ISME Journal.* 2012;6(8):1621–4.
27. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, Han AW, Johnson AJA, Holmes SP. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods.* 2016;13(7):581–3.
28. McDonald D, Price MN, Goodrich J, et al. An improved Greengenes taxonomy with explicit ranks for ecological and evolutionary analyses of bacteria and archaea. *ISME J.* 2012;6(3):610–8.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
30. Methenitis S. A Brief Review on Concurrent Training: From Laboratory to the Field. *Sports (Basel)* [Internet]. 2018;6(4) doi:10.3390/sports6040127.
31. Brzycki M. Strength Testing—Predicting a One-Rep Max from Reps-to-Fatigue. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance* [Internet]. 2013 [cited 2017 May 28]; Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07303084.1993.10606684>.
32. Cadore EL, Pinto RS, Lhullier FLR, et al. Physiological effects of concurrent training in elderly men. *Int J Sports Med.* 2010;31(10):689–97.
33. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992;112(1):155–9.
34. Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare (Basel).* 2016;4(3):42.
35. Türk Y, Theel W, Kasteleyn MJ, et al. High intensity training in obesity: a Meta-analysis. *Obes Sci Pract.* 2017;3(3):258–71.
36. Mattioni Maturana F, Martus P, Zipfel S, NIEß AM. Effectiveness of HIIE versus MICT in Improving Cardiometabolic Risk Factors in Health and Disease: A Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(3):559–73.
37. Dupuit M, Maillard F, Pereira B, Marquezi ML, Lancha AH, Boisseau N. Effect of high intensity interval training on body composition in women before and after menopause: a meta-analysis. *Exp Physiol.* 2020;105(9):1470–90.

38. Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis. *Sports Med.* 2018;48(2):269–88.
39. Yoon J-R, Ha G-C, Kang S-J, Ko K-J. Effects of 12-week resistance exercise and interval training on the skeletal muscle area, physical fitness, and mental health in old women. *J Exerc Rehabil.* 2019;15(6):839–47.
40. Abate N. Obesity and cardiovascular disease: Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *Journal of Diabetes and its Complications.* 2000;14(3):154–74.
41. Lynch NA, Ryan AS, Berman DM, Sorkin JD, Nicklas BJ. Comparison of VO₂max and disease risk factors between perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause.* 2002;9(6):456–62.
42. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Di Rosa M, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2016;42(5):303–15.
43. Tzemah Shahar R, Koren O, Matarasso S, Shochat T, Magzal F, Agmon M. Attributes of Physical Activity and Gut Microbiome in Adults: A Systematic Review. *Int J Sports Med.* 2020;41(12):801–14.
44. Song E-J, Lee E-S, Nam Y-D. Progress of analytical tools and techniques for human gut microbiome research. *J Microbiol.* 2018;56(10):693–705.
45. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, et al. Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. *Physiol Rep.* 2018;6(23):e13935.
46. Rettedal EA, Cree JME, Adams SE, et al. Short-term high-intensity interval training exercise does not affect gut bacterial community diversity or composition of lean and overweight men. *Experimental Physiology.* 2020;105(8):1268–79.
47. Liu Y, Wang Y, Ni Y, et al. Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell Metab.* 2020;31(1):77-91.e5.
48. Zhong F, Wen X, Yang M, et al. Effect of an 8-week Exercise Training on Gut Microbiota in Physically Inactive Older Women. *Int J Sports Med.* 2020.
49. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2369–79.
50. Estaki M, Pither J, Baumeister P, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome.* 2016;4(1):42.

DISCUSSION GENERALE & PERSPECTIVES

Afin d'éviter une stricte répétition des discussions propres à chaque étude, cette discussion générale a pour objectif de synthétiser les résultats essentiels obtenus à travers différents paragraphes ciblant les principaux questionnements, de mettre l'accent sur certaines limites méthodologiques puis de dégager de nouvelles perspectives.

L'activité physique est considérée comme la pierre angulaire de la prise en charge de l'obésité et du (pré-)diabète (Petridou et al., 2019 ; Colberg et al., 2016 ; Magkos et al., 2020). Elle permet notamment de diminuer la masse grasse engendrant ainsi des effets bénéfiques sur la santé (Zouhal et al., 2020). Cependant, réduire plus spécifiquement le tissu adipeux (intra-)abdominal est primordial en raison de son implication dans le développement des maladies cardio-vasculaires (MCV) et métaboliques telles que le DT2. Cela semble d'autant plus nécessaire chez les femmes ménopausées, chez qui, principalement en raison d'un déficit en estrogènes, le stockage de la masse grasse évolue vers une localisation (intra-)abdominale. Pour l'ensemble de la population, les recommandations en matière d'activité physique suggèrent la pratique d'exercices d'endurance associés à du renforcement musculaire (RT) (OMS, 2010). Les modalités continues d'intensité faible à modérée (MICT) sont ainsi généralement préconisées pour les personnes en surpoids ou d'obèses et/ou atteintes de désordres métaboliques (Park et al., 2019). Des preuves récentes montrent que le HIIT peut être une stratégie à la fois efficace et rapide pour diminuer la masse grasse totale et (intra-)abdominale (Wewege et al., 2017 ; Keating et al., 2017 ; Maillard et al., 2018), et améliorer l'équilibre glycémique (Campbell et al., 2019). Plusieurs études suggèrent également que la combinaison d'exercices aérobies associés à du RT est intéressante pour réduire les facteurs de risques cardio-vasculaires tels que l'obésité et le DT2 (Lambers et al., 2008). Cependant, les études proposant ce type de modalités à des populations âgées et/ou pathologiques associent généralement le RT à une modalité MICT et non à du HIIT (Park et al., 2019).

L'étude MATISSE (ETUDE 1) était la première, à notre connaissance, à comparer l'effet de 3 modalités, dont une modalité HIIT+RT, sur la composition corporelle et le profil métabolique chez des femmes ménopausées en surpoids ou obèses. Nos

résultats ont montré que tous sujets confondus, les 3 programmes d'entraînement ont permis de diminuer la masse corporelle, la masse grasse totale, le tour de taille et le tour de hanche. Cependant, exprimées en delta de variation, les pertes de masse grasse étaient significativement plus élevées dans les groupes HIIT et HIIT+RT (vs. MICT). Ces résultats étaient similaires à ceux obtenus par Maillard et al. (2016) utilisant le même protocole de HIIT sur une population de femmes ménopausées diabétiques de type 2, et ont été également confirmés dans d'autres études (Boutcher et al., 2019 ; Jabbour & Iancu, 2020 ; Mandrup et al., 2017 & 2020). Cependant, nos résultats sont en contradiction avec ceux rapportés par Steckling et al. (2017). En effet, ces auteurs ne détectent aucune de perte de masse grasse chez des femmes ménopausées avec un syndrome métabolique suite à programme de 12 semaines (3x/semaine, 4 x 4' à 90% de FC_{max} / 3' à 70% de FC_{max}). Après un programme de 8 semaines sur tapis (3x/semaine, 6 x 1' à 90% de $FC_{réserve}$ / 2' à 40% de $FC_{réserve}$), Boukabous et al. (2019) n'observent également aucun changement de composition corporelle chez des femmes inactives âgées (60-75 ans). Ces divergences peuvent en partie s'expliquer par l'utilisation de protocoles différents et par les caractéristiques (i.e. âge, profil métabolique etc.) des populations étudiées.

De façon intéressante et novatrice, nos résultats ont montré que seule la modalité HIIT était susceptible de diminuer la masse grasse (intra-)abdominale (i.e. sous-cutanée et viscérale) chez nos femmes ménopausées. Avec un temps de pratique 2 fois plus court (20' vs. 40'), les femmes du groupe HIIT ont en effet diminué d'environ 5% leur masse grasse (intra-)abdominale alors qu'aucun changement n'a été observé dans le groupe MICT. Comparativement au HIIT, et contrairement à nos hypothèses, l'ajout du RT n'a pas majoré ces effets. Cela peut en partie s'expliquer par l'absence de gain de masse musculaire (en valeur absolue) dans le groupe HIIT+RT. En effet, une prise de masse musculaire était potentiellement attendue, pouvant favoriser une augmentation du métabolisme de repos qui, à son tour, aurait majorée la dépense énergétique sur 24 heures et donc indirectement l'oxydation lipidique (provenant possiblement de la masse grasse (intra-)abdominale). Cependant, il est intéressant de noter que le groupe HIIT+RT a tout de même augmenté sa masse musculaire lorsque celle-ci est exprimée en pourcentage de la masse corporelle totale.

Avec l'avancée en âge, le maintien et/ou le développement de la masse musculaire est primordial pour conserver une certaine autonomie, une activité spontanée, et donc limiter le déconditionnement (Rivière et al., 2015). Parallèlement, cela va

limiter le risque de surpoids et d'obésité menant aux troubles métaboliques et cardio-vasculaires précédemment décrits. La masse musculaire est généralement plus faible chez la femme que chez l'homme, et les pertes majorées avec l'âge s'accroissent à la ménopause (Karnoven-Guitierrez & Kim, 2016). Aux vues de ces données, nous avons donc privilégié la modalité HIIT+RT (vs. CONT non-actives) pour l'étude PACWOMan (ETUDE 4). Les résultats de cette étude viennent renforcer nos premières données avec toutefois quelques différences. Contrairement à l'étude MATISSE, l'étude PACWOMan montre une augmentation de la masse corporelle et de la masse musculaire, tous sujets confondus, après les 12 semaines d'intervention. Cependant, seul le groupe HIIT+RT a augmenté sa masse musculaire segmentaire (bras et cuisses) aussi bien en valeur absolue (en kg) que relative (en %). Comme attendu, la masse grasse (intra-) abdominale a diminué uniquement dans le groupe HIIT+RT.

Nos 2 études cliniques prouvent l'efficacité d'un entraînement combiné HIIT+RT pour moduler positivement la composition corporelle. Nos résultats sont originaux puisque la littérature ne s'était, jusqu'à lors, jamais intéressée à cette modalité chez des femmes ménopausées en surpoids ou obèses. Nos résultats sont en accord avec les conclusions de plusieurs méta-analyses mêlant hommes et femmes, montrant notamment l'efficacité du HIIT pour réduire la masse grasse totale et/ou (intra-)abdominale et ce, même en l'absence de perte de poids (Batacan et al. 2017 ; Wewege et al., 2017 ; Maillard et al., 2018). Suite à nos travaux et ceux de la littérature réalisés chez la femme, nous avons voulu, *via* une méta-analyse, observer les effets du HIIT dans cette population. Des stratifications statistiques sur le statut hormonal (pré- vs. post-ménopause), le statut pondéral (normo-pondérées vs. en surcharge pondérale), la modalité (vélo vs. course à pied) et la durée (< vs. \geq à 8 semaines) ont été réalisées. Nous avons mis en évidence que le HIIT réduisait la masse grasse totale et ce, quel que soit le statut pondéral des femmes, et qu'il diminuait la masse grasse abdominale uniquement chez les femmes présentant un excès de tissus adipeux. Lorsque que l'on distingue les femmes pré- et post-ménopausées, ces effets ne sont significatifs qu'avant la ménopause. Cependant, au moment de l'analyse, seules 7 études incluaient des femmes ménopausées. Il serait intéressant de réitérer l'analyse en intégrant les données des nouvelles publications disponibles sur cette population (Van Gemert et al., 2019 ; Alkhatib et al., 2020 ; Jabbour & Iancu, 2020 ; Mandrup et al., 2020 ; Ratajack et al., 2020 ; Zhang et al., 2021) ainsi que nos derniers résultats (Dupuit et al., soumis).

Au sein de cette méta-analyse, nous avons également comparé les modalités entre elles. La modalité « vélo » semblait plus efficace que la course à pied pour réduire la masse grasse abdominale. A l'inverse, dans leur méta-analyse incluant hommes et femmes, Maillard et al., (2018) ont montré une efficacité supérieure avec la modalité « course ». Pour lever cette interrogation, un protocole visant à comparer des sessions iso-énergétiques de HIIT sur vélo vs. tapis chez des sujets en surpoids ou obèses est actuellement en cours au sein du laboratoire AME2P.

Concernant le profil métabolique des patientes, et plus particulièrement l'équilibre glycémique, aucune modification de la glycémie et l'insulinémie à jeun, du taux d'HbA1c, et du score HOMA-IR n'a été observée dans nos 2 études (MATISSE & PACWOMan). Ces résultats peuvent être dus au fait que la majorité de nos participantes présentaient des valeurs plasmatiques basales normales ou dans les limites de la normale. Or d'après la littérature, le HIIT semble efficace pour améliorer le contrôle glycémique surtout chez les individus (pré-)diabétiques (Maillard et al., 2016 ; Liu et al., 2019 ; Bartlett et al., 2020). Au sein de populations variées (où les valeurs de glycémie, d'insulinémie ou d'HbA1c ne sont pas des facteurs d'inclusion), les résultats sont moins consensuels (Trapp et al., 2008 ; Boutcher et al., 2019 ; Zhang et al., 2021). Indépendamment des taux à jeun, l'entraînement peut améliorer la réponse glycémique post-prandiale (Little & François, 2014). Il aurait donc pu être intéressant d'observer ce paramètre dans nos études cliniques *via* un test de tolérance au glucose pré- et post-intervention.

Les ETUDES 1 et 4 de ce travail de thèse (MATISSE & PACWOMan), appuyées par les données de la littérature, ont montré l'intérêt et l'efficacité du HIIT, notamment associé à du RT pour diminuer la masse grasse (intra-)abdominale et donc réduire les risques de pathologies cardio-métaboliques chez des femmes ménopausées en situation de surpoids ou d'obésité. Cependant, afin que ces effets bénéfiques soient durables, il apparaît essentiel de s'interroger sur la pérennisation de la pratique. Celle-ci repose essentiellement sur la notion de plaisir. En effet, pour que les patient(e)s adhèrent sur le long terme, il est nécessaire qu'ils/elles apprécient la modalité d'activité physique proposée (Oliveira et al., 2018). L'étude EScAPE (ETUDE 2) a montré un plaisir similaire entre un exercice de type MICE et 2 modalités HIIE différentes malgré une perception de l'effort plus élevée. A noter tout de même que dans leur feedback, les participantes déclarent avoir moins apprécié le HIIE 2 en raison d'un temps d'effort trop important (30s vs. 8s). Cette dernière observation va

dans le sens des conclusions de Martinez et al. (2015) ayant montré une diminution du plaisir pour le HIIE lorsque l'intervalle d'effort augmente. Si comme dans notre étude, plusieurs publications montrent un plaisir similaire voire supérieur après un HIIE (vs. MICE) (Bartlett et al., 2011 ; Jung et al., 2014 ; Kong et al., 2016 ; Stork et al., 2017 ; Vella et al. 2017 ; Olney et al., 2018 ; Ram et al., 2021), une récente étude obtient des résultats opposés aussi bien chez des femmes inactives normo-pondérées qu'en surpoids ou obèses (Chu et al., 2021). Cette divergence peut en partie s'expliquer par les modalités et les questionnaires utilisés. Notre étude n'a pas évalué le plaisir perçu lors d'une séance combinée HIIT+RT. Cependant, le RT semble être apprécié par les sujets (Hutchison et al., 2020). Ainsi, dans une perspective de recommandations, proposer une prise en charge de 3 séances par semaine en variant les modalités à chaque séance - pour exemple un MICE, un HIIE puis un HIIE combiné à du RT - tout en gardant un temps d'effort inférieur ou égal à 30 secondes, un temps de récupération a minima égal à celui d'effort et des charges adaptées lors du RT, pourrait permettre de satisfaire un maximum de patient(e)s. Concernant la pérennisation de la pratique, il serait intéressant de suivre post-intervention les participantes sur 6, 9, 12 voire 24 mois. Les modifications de composition corporelle observées seraient-elles maintenues ? Pour cela, les participantes poursuivent-elles une activité physique encadrée ? en groupe ? non-encadrée ? à domicile ou en clubs/associations ? Autant de questions sans réponse. En raison d'un manque d'encadrement et de séances spécifiques proposées dans les salles de sport, presque aucune de nos patientes n'a continué les entraînements HIIT et le RT. Mettre en place une intervention plus longue, 6 mois par exemple, en réduisant éventuellement au bout de 3 mois le nombre de séances supervisées, pourrait permettre d'amener progressivement les participantes vers une certaine autonomie de pratique mais aussi d'identifier les sujets les moins enclins à s'entraîner régulièrement pour leur proposer un suivi adapté personnalisé.

Par ailleurs, il est reconnu que les prises en charge par l'activité physique sont plus efficaces lorsqu'elles sont associées à une intervention nutritionnelle (Atakan et al., 2021). Cependant, les prises en charge visant à changer les habitudes alimentaires peuvent prendre du temps, voire ne pas engendrer de réelles modifications des comportements alimentaires. Compte tenu de leur faible taux de réussite, d'autres méthodes non-médicamenteuses doivent être proposées. L'utilisation de compléments alimentaires à base d'extraits végétaux se présente

alors comme une alternative intéressante. C'est dans ce cadre que nous avons collaboré avec la société Valbiotis® en testant un mélange de composés végétaux (TOTUM-63, T63) ayant préalablement montré des effets prometteurs sur la composition corporelle et l'équilibre glycémique (Chavanelle et al., 2021). Menée sur des rats nourris avec un régime riche en graisses, notre troisième étude (ETUDE 3, AP-T63) a observé les effets de l'association entre un entraînement de type HIIT et T63 sur la masse grasse totale et (intra-)abdominale et sur l'équilibre glycémique. Nos résultats ont montré une moindre prise de masse grasse dans les groupes HIIT et HIIT+T63, confirmant ainsi l'efficacité du HIIT sur ce paramètre. Alors qu'après plusieurs semaines le HIIT seul n'a pas suffi à limiter la prise de poids, celle-ci était significativement plus faible lorsque l'entraînement était associé à T63. Si aucun effet n'a été observé sur la glycémie et l'insulinémie à jeun ou le score HOMA-IR, seul le groupe HIIT+T63 a amélioré sa réponse glycémique pendant un test de tolérance au glucose. T63 est un complément alimentaire riche en polyphénols et en fibres, 2 composants connus pour leurs effets bénéfiques dans les pathologies métaboliques (Guasch-Ferre et al., 2017 ; Galanakis, 2019 ; Wang et al., 2021). Nos résultats soutiennent donc le rôle de certains composés phénoliques spécifiques présents dans T63 (*i.e.* anthocyanine, oleuropéine etc.) sur la masse grasse et sur la captation du glucose par le muscle squelettique, mécanisme pouvant expliquer en partie les effets positifs de T63 sur le contrôle de la glycémie.

Plusieurs hypothèses explicatives quant aux effets de T63 seul ou associé à du HIIT ont été évoquées dans la discussion du papier correspondant. Approfondir les mécanismes cellulaires sous-jacents pourrait apporter des informations complémentaires intéressantes. Ainsi, au cours de l'année 2020, nous avons envisagé puis débuté des expérimentations *in-vitro*. L'objectif était alors d'étudier l'action de T63 sur des cellules musculaires de rats (L6) préalablement rendues résistantes à l'insuline *via* un traitement à l'acide palmitique, puis à terme de mimer l'effet de l'exercice avec différents traitements. Nous avons réalisé plusieurs études de mise au point afin de déterminer les meilleures conditions de différenciation ainsi que les doses d'acide palmitique et de T63 à utiliser. L'ensemble des travaux effectués sont détaillées en annexe. Cependant, en raison des difficultés rencontrées avec le modèle et le temps imparti nous n'avons pu finaliser ce projet. Poursuivre ces investigations constitue donc une perspective de travail intéressante.

De manière plus générale, la perspective directe de notre troisième étude serait de transposer notre expérimentation animale chez l'Homme afin de confirmer l'effet

synergique obtenu avec le HIIT et T63. Au tel cas, cela permettrait d'optimiser la prise en charge des patients souffrant de surpoids ou d'obésité et/ou d'altérations métaboliques telles que le (pré-)diabète.

D'un point de vue mécanistique, au sein de nos études, nous avons testé plusieurs hypothèses potentiellement impliquées dans la perte de masse grasse totale et (intra-)abdominale et la régulation du contrôle glycémique.

Tout d'abord, une amélioration de la lipolyse au repos et lors d'efforts sous-maximaux - pouvant s'apparenter à différentes activités de la vie quotidienne - à la suite d'un HIIT (vs. MICT) pourrait expliquer les résultats bénéfiques de cette modalité sur la perte de masse grasse (Butcher, 2011). De plus, *via* une augmentation de la masse musculaire, l'ajout du RT pourrait augmenter le métabolisme de repos et par conséquent la dépense énergétique (DE) sur 24 heures, DE incluant l'oxydation des lipides (FAT_{ox}) (Donnelly et al., 2009). Dans l'étude MATISSE (ETUDE 1) nous avons déterminé FAT_{ox} avant et après les 12 semaines d'entraînement (dans les 3 conditions : MICT, HIIT, HIIT+RT) : au repos, lors d'un exercice sous-maximal puis durant 20 minutes de récupération. Si au repos, aucune modification du métabolisme (VO_2 , quotient respiratoire) et de l'oxydation des substrats n'a été observée, nos résultats ont montré une augmentation de FAT_{ox} à l'effort sous-maximal et ce, quelle que soit la modalité d'entraînement. En effet, contrairement à notre seconde hypothèse et au modèle proposé par Donnelly et al. (2009) (Figure 12), ces effets n'étaient pas majorés dans le groupe HIIT+RT, probablement en raison de l'absence de prise de masse musculaire. Malgré l'absence d'effet modalité, ces données sont intéressantes et confirment l'intérêt de l'activité physique en général pour améliorer la flexibilité métabolique à l'exercice. Ce bénéfice est d'autant plus important pour les femmes ménopausées en surpoids ou obèses et les personnes (pré-)diabétiques dont la flexibilité métabolique à l'exercice est réduite (Karstoft et al., 2016 ; Stein et al., 2018).

Dans l'étude EScAPE (ETUDE 2), nous nous sommes intéressés plus spécifiquement à la consommation d'oxygène (VO_2) et à FAT_{ox} , 2 heures post-exercice en émettant l'hypothèse d'une consommation majorée en récupération après un effort de type HIIE (Børsheim et al., 2003). Les 3 modalités d'exercice (MICE, HIIE 1 et HIIE 2) ont augmenté la VO_2 post-exercice. Celle-ci a ensuite diminué revenant à des valeurs proches des valeurs basales dès 30 minutes de récupération,

sans différence entre les modalités. Le quotient respiratoire a suivi la même évolution. L'oxydation des glucides était prépondérante à la fin de l'exercice dans les 3 modalités puis une flexibilité métabolique (un shift) a été observée avec une augmentation de FAT_{ox} sur la période de récupération. Ces résultats sont cohérents avec les conclusions de Moniz et al. (2020) indiquant une surconsommation d'oxygène post-exercice (EPOC) non significativement différente entre MICE et HIIE sur une période courte de récupération. Ils viennent cependant contredire l'avantage « brûle-graisse en récupération » des modalités HIIT parfois montré dans certaines études (Schaun et al., 2017 ; Islam et al., 2020) et régulièrement mis en avant par les professionnels du fitness. L'EPOC est influencé par d'autres mécanismes sous-jacents liés au rétablissement de l'équilibre physiologique tels que le resynthèse du glycogène, le « turn over » des protéines (etc.). Or ces derniers dépendent des paramètres de l'exercice. Ainsi, l'hétérogénéité des protocoles utilisés mais aussi les aspects techniques liés à la mesure de l'EPOC peuvent expliquer la divergence des résultats. La possible élévation du métabolisme énergétique incluant une oxydation des lipides supérieure après un HIIE reste donc à démontrer et ne peut, de toute évidence, pas expliquer à elle seule la perte de masse grasse associée au HIIT.

D'autres mécanismes tels qu'une augmentation de la DE totale journalière et/ou une suppression de l'appétit après un HIIE pourraient également expliquer la perte de masse grasse majorée après plusieurs mois d'entraînement avec cette modalité d'exercice (Poon et al., 2018). Avec l'étude EScape (ETUDE 2), nous avons investigué la DE, la prise alimentaire et les sensations d'appétit au cours des 24 heures post-exercice afin de mettre en évidence d'éventuels effets compensatoires, ou à l'inverse, inhibiteurs suite aux différentes modalités d'exercice. Dans leur méta-analyse, Moniz et al. (2020) notent un EPOC supérieur 24 heures après un HIIE (vs. MICE), pouvant se traduire par une DE totale supérieure. A l'inverse, la mise en place de comportements compensatoires (in-)conscients, se traduisant par une diminution des activités physiques spontanées et donc de la DE totale journalière, pourrait limiter les effets bénéfiques de l'activité physique (King et al., 2007). Nos résultats ne révèlent aucun impact de l'exercice sur la DE totale post-24 heures. Même si ces résultats sont en accord avec ceux de Skelly et al. (2014), ils ont été obtenus à partir d'un questionnaire de niveau d'activité physique. Coupler cette évaluation avec des données objectives en utilisant un accéléromètre et un cardio-fréquencemètre, ou, comme ces auteurs, un ActiHeart® qui combine ces 2 outils, aurait donné davantage de robustesse à nos résultats. En ce qui concerne les apports alimentaires, d'un point

de vue énergétique, notre deuxième étude n'a pas montré d'impact de la modalité sur la prise alimentaire post-24 heures malgré une sensation de faim moins importante une heure après le HIIE 1 (vs. MICE). Certaines données de la littérature et notamment les résultats obtenus par les équipes de notre laboratoire chez des adolescents en situation d'obésité suggèrent qu'un exercice de type HIIE pourrait diminuer les apports énergétiques du repas suivant avec toutefois un effet du timing entre l'exercice et le repas (Miguet et al., 2018 ; Fillon et al., 2020). Cela pourrait alors contribuer aux effets majorés du HIIT. L'obésité, mais également la ménopause, s'accompagnent généralement de dysrégulations de l'appétit. Investiguer plus spécifiquement les effets aigus et chroniques des exercices intermittents de haute intensité sur l'appétit et la prise alimentaire pourrait permettre de proposer des contenus et des horaires de séances optimaux pour impacter la prise alimentaire et ainsi favoriser la perte de poids. De plus, de façon intéressante, une récente revue suggère que le contrôle glycémique et la sensibilité à l'insuline pourraient également être améliorés en tenant compte du timing des repas (mais aussi de leur composition) pour programmer les sessions d'exercice (Gillen et al., 2021).

La principale limite des hypothèses (impact sur l'EPOC, la DE et les apports alimentaires) testées dans notre deuxième étude (ESCAPE) est que nos observations portent sur des effets aigus, en réponse à une seule session d'exercice. Or après plusieurs mois d'entraînement, les effets dit « chroniques », peuvent être totalement différents. Il est alors difficile d'établir des conclusions quant à leur rôle dans les effets du HIIT sur la perte de masse grasse et le contrôle glycémique. D'autres études paraissent donc nécessaires pour confirmer ou infirmer ces conclusions.

La dernière hypothèse testée dans ce travail de thèse concerne le lien entre les variations de composition corporelle, d'équilibre glycémique et les modulations du microbiote intestinal. Un nombre grandissant de données suggèrent que le microbiote intestinal joue un rôle clé dans l'étiologie de l'obésité et de l'insulino-résistance (Guadagnini et al., 2019). Ce dernier fut un élément mécanistique transversal investigué dans les ETUDES 3 et 4 (AP-T63 & PACWOMan, respectivement). Le microbiote intestinal est principalement modulé par l'alimentation mais de récentes publications indiquent que le niveau et la pratique d'activités physiques impactent également sa composition et ses fonctions (Campbell

& Wisniewsky, 2017 ; Mailing et al., 2019 ; Mitchell et al., 2019 ; Ortiz-Alvarez et al., 2020 ; Aya et al., 2021). Nos résultats vont dans ce sens. Utilisant 2 modèles (murin vs. humain), via 2 approches très différentes (intergroupes *in fine* vs. longitudinale) et 2 tissus (muqueuse intestinale vs. fèces) différents, il ne serait pas pertinent de comparer directement les résultats de ces 2 études. Cependant, elles permettent chacune de mettre en avant l'impact de l'environnement (dont l'entraînement et le régime) sur le microbiote intestinal. L'alimentation est reconnue pour être le principal déterminant de la composition du microbiote (Ballini et al., 2020). En effet, dans l'ETUDE 3, l'analyse de la β -diversité a mis en évidence 2 clusters se distinguant par la prise ou non de T63. De plus, l' α -diversité étaient également augmenté dans les groupes ayant pris T63. Dans l'ETUDE 4, l'importante variabilité interindividuelle et le nombre limité de sujets nous a amené à normaliser les données basales (valeurs de l'index Shannon, taxonomie etc.). Après normalisation, nous observons un changement de composition du microbiote intestinal chez tous les sujets. Bien que nos analyses alimentaires ne révèlent pas de différence significative (macro- et micronutriments) entre le début et la fin du programme d'entraînement, elles ont été obtenues à partir de relevés alimentaires. Cet effet temps est donc tout de même probablement dû au changement d'alimentation, non pas en termes de quantité mais de qualité, lié à la saisonnalité. Concernant l'impact de l'activité physique, dans l'ETUDE 3, l'effet du HIIT sur le microbiote intestinal a été modéré avec une légère différence sur la β -diversité (entre les groupes HFD et HIIT). Au niveau taxonomique, 2 features, *Anaeroplasma* et *Christensenellaceae* étaient significativement augmentés dans le groupe HIIT. A noter que cette augmentation était majorée dans le groupe combinant HIIT+T63. De plus, seul ce groupe présentait une augmentation d'*Oscillospira*, une bactérie reconnue pour être négativement associée à l'obésité et l'insulino-resistance (Taniguchi et al., 2018), et dont les bénéfices seraient liés à sa production de butyrate (Gophna et al., 2017). Dans l'ETUDE 4, nous observons des modifications de la composition du microbiote fécal dans le groupe HIIT+RT (vs. CONT) au niveau de la β -diversité. Ces observations ont été confirmées par une distance de Bray-Curtis significativement plus élevée dans ce groupe. De plus, après normalisation, au regard des axes 2 et 3, le graphique d'analyse en coordonnées principales montre 2 clusters distincts entre les groupes HIIT+RT et CONT. A leur tour, ces résultats confirment l'impact de l'activité physique sur le microbiote intestinal.

Dans nos 2 études traitant du microbiote, nous avons mis en évidence des corrélations : entre la composition post-intervention du microbiote et les indicateurs anthropométriques et métaboliques (ETUDE 3, AP-T63), et entre la composition initiale du microbiote et les changements post-intervention des paramètres anthropométriques et cardio-métaboliques (ETUDE 4, PACWOMan). Ainsi, d'après ces analyses, la composition initiale ainsi que les modulations du microbiote obtenues par un programme d'activité physique (ETUDE 3 et 4) et par la prise de T63 (ETUDE 3), suggèrent un rôle important de la composition bactérienne dans les réponses physiologiques et métaboliques suite à une intervention, qu'elles soient liées à l'activité physique ou à la nutrition. De récentes études ont mis en évidence un axe microbiote-muscle, où le microbiote, par l'intermédiaire de certaines bactéries ou métabolites tels que les AGCC, viendrait moduler l'activité et les fonctions métaboliques du muscle en augmentant la biogénèse mitochondriale, en réduisant les marqueurs inflammatoires et/ou en rééquilibrant la balance pro-/anti-oxydante (Hawley, 2019 ; Frampton et al., 2020 ; Przewlocka et al., 2020). Indirectement, cela pourrait donc avoir un impact sur l'homéostasie du glucose (Nay et al., 2019). De façon intéressante, dans l'ETUDE 3, nous avons observé une augmentation des capacités oxydatives musculaires (soleus) dans le groupe HIIT+T63. Cependant, le contenu total en AGCC dans les fèces était identique dans les 4 groupes. Il aurait pu être intéressant de quantifier les récepteurs 41 et 43 couplés à la protéine G (GPR41 et GPR43), 2 récepteurs des AGCC sur le tissu musculaire (Brown et al., 2003). Dans l'ETUDE 4, si l'investigation des capacités oxydatives musculaires aurait nécessité l'utilisation de méthodes invasives (*i.e.* des biopsies musculaires), quantifier les AGCC aurait tout de même pu être intéressant.

La perspective globale de ce travail consisterait à étudier, chez l'Homme, et plus particulièrement dans des populations spécifiques telles que les femmes ménopausées et/ou des sujets pré-diabétiques, les effets d'un complément nutritionnel de type TOTUM-63 associé à un entraînement combinant HIIT et RT sur la perte de masse grasse (intra-)abdominale et l'équilibre glycémique en tentant de mettre en évidence des variations concomitantes du microbiote intestinal.

En conclusion de ce travail de thèse, outre le secteur de la recherche, les études ici présentées, en proposant des protocoles détaillés et novateurs, peuvent avoir une application concrète dans le domaine des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives. De plus, les données recueillies sur l'association de T63 avec la pratique d'une activité physique spécifique laissent envisager un usage thérapeutique clinique prometteur pour optimiser la prise en charge des patients en situation de surpoids/obésité et/ou atteints de (pré-)diabète.

A RETENIR



► Pour des femmes ménopausées en surpoids ou obèses, le HIIT est une modalité sans danger et efficace pour diminuer la masse grasse (intra-)abdominale. L'associer à du RT, présente un intérêt pour augmenter la masse musculaire.

► Dans un contexte d'obésité, associer un entraînement de type HIIT à la prise de TOTUM-63 permet de limiter la prise de poids et de masse grasse.



► Un effet synergique de l'association HIIT+TOTUM-63 permet d'améliorer le contrôle glycémique.



► L'activité physique et TOTUM-63 impactent, chacun spécifiquement, la composition du microbiote intestinal.



► Un impact du HIIT sur la consommation d'oxygène post-exercice, la dépense énergétique totale journalière incluant l'oxydation lipidique et les apports alimentaires, pourrait potentiellement expliquer ses effets sur la perte de masse grasse et l'équilibre glycémique mais ces hypothèses restent à investiguer en chronique.



► Proposer à des populations à risques un entraînement combiné HIIT+RT associé à un complément alimentaire tel que TOTUM-63 permettrait de confirmer les effets synergiques positifs de ces 2 interventions dans la prise en charge de l'obésité et du (pré-)diabète.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

- Abdelbasset, W. K., Tantawy, S. A., Kamel, D. M., Alqahtani, B. A., Elnegamy, T. E., Soliman, G. S., & Ibrahim, A. A. (2020). Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: A comparative randomized controlled trial. *Medicine*, *99*(10), e19471. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019471>
- Abe, T., Song, J. S., Bell, Z. W., Wong, V., Spitz, R. W., Yamada, Y., & Loenneke, J. P. (2021). Comparisons of calorie restriction and structured exercise on reductions in visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue: A systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00942-1>
- Abildgaard, J., Pedersen, A. T., Green, C. J., Harder-Lauridsen, N. M., Solomon, T. P., Thomsen, C., ... Lindegaard, B. (2013). Menopause is associated with decreased whole body fat oxidation during exercise. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *304*(11), E1227-1236. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00492.2012>
- Afrasyabi, S., Marandi, S. M., & Kargarfard, M. (2019). The effects of high intensity interval training on appetite management in individuals with type 2 diabetes: Influenced by participants weight. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, *18*(1), 107-117. <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00396-0>
- Agrinier, N., Cournot, M., & Ferrières, J. (2009). Dyslipidemia in women after 50: Age, menopause or both? *Annales De Cardiologie Et D'angeiologie*, *58*(3), 159-164. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2008.09.006>
- Ahtiainen, J. P., Walker, S., Peltonen, H., Holviala, J., Sillanpää, E., Karavirta, L., ... Häkkinen, K. (2016). Heterogeneity in resistance training-induced muscle strength and mass responses in men and women of different ages. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, *38*(1), 10. <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9870-1>
- Alemán, J. O., Bokulich, N. A., Swann, J. R., Walker, J. M., De Rosa, J. C., Battaglia, T., ... Holt, P. R. (2018). Fecal microbiota and bile acid interactions with systemic and adipose tissue metabolism in diet-induced weight loss of obese postmenopausal women. *Journal of Translational Medicine*, *16*(1), 244. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1619-z>
- Alkhatib, A., Hsieh, M.-J., Kuo, C.-H., & Hou, C.-W. (2020). Caffeine Optimizes HIIT Benefits on Obesity-associated Metabolic Adversity in Women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *52*(8), 1793-1800. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002311>
- Allen, J. M., Berg Miller, M. E., Pence, B. D., Whitlock, K., Nehra, V., Gaskins, H. R., ... Woods, J. A. (2015). Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice. *Journal of Applied Physiology*, *118*(8), 1059-1066. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01077.2014>
- Allen, J. M., Mailing, L. J., Niemi, G. M., Moore, R., Cook, M. D., White, B. A., ... Woods, J. A. (2018). Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *50*(4), 747-757. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495>

- Almoosawi, S., Vingeliene, S., Gachon, F., Voortman, T., Palla, L., Johnston, J. D., ... Karagounis, L. G. (2019). Chronotype : Implications for Epidemiologic Studies on Chrono-Nutrition and Cardiometabolic Health. *Advances in Nutrition*, 10(1), 30-42. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy070>
- Al-Sari, N., Suvitaival, T., Mattila, I., Ali, A., Ahonen, L., Trost, K., ... Legido-Quigley, C. (2020). Lipidomics of human adipose tissue reveals diversity between body areas. *PloS One*, 15(6), e0228521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228521>
- Álvarez, C., Ramírez-Vélez, R., Ramírez-Campillo, R., Lucia, A., Alonso-Martinez, A. M., Faúndez, H., ... Izquierdo, M. (2019). Improvements cardiometabolic risk factors in Latin American Amerindians (the Mapuche) with concurrent training. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 29(6), 886-896. <https://doi.org/10.1111/sms.13409>
- American Diabetes Association. (2017). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 40(Supplement 1), S11-S24. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>
- Andreato, L. V., Esteves, J. V., Coimbra, D. R., Moraes, A. J. P., & Carvalho, T. de. (2019). The influence of high-intensity interval training on anthropometric variables of adults with overweight or obesity : A systematic review and network meta-analysis. *Obesity Reviews*, 20(1), 142-155. <https://doi.org/10.1111/obr.12766>
- Anhê, F. F., Nachbar, R. T., Varin, T. V., Vilela, V., Dudonné, S., Pilon, G., ... Marette, A. (2017). A polyphenol-rich cranberry extract reverses insulin resistance and hepatic steatosis independently of body weight loss. *Molecular Metabolism*, 6(12), 1563-1573. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.10.003>
- Anhê, F. F., Varin, T. V., Le Barz, M., Desjardins, Y., Levy, E., Roy, D., & Marette, A. (2015). Gut Microbiota Dysbiosis in Obesity-Linked Metabolic Diseases and Prebiotic Potential of Polyphenol-Rich Extracts. *Current Obesity Reports*, 4(4), 389-400. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0172-9>
- ANSES. (2016). *Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité*. ANSES.
- ANSES. *Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée*. <https://www.anses.fr/fr>
- Ardavani, A., Aziz, H., Smith, K., Atherton, P. J., Phillips, B. E., & Idris, I. (2021). The Effects of Very Low Energy Diets and Low Energy Diets with Exercise Training on Skeletal Muscle Mass: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 38(1), 149-163. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01562-0>
- Arney, B. E., Foster, C., & Porcari, J. (2019). EPOC : IS IT REAL? DOES IT MATTER? *ACSM's Health & Fitness Journal*, 23(4), 9-13. <https://doi.org/10.1249/FIT.0000000000000487>
- Asnicar, F., Berry, S. E., Valdes, A. M., Nguyen, L. H., Piccinno, G., Drew, D. A., ... Segata, N. (2021). Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nature Medicine*, 27(2), 321-332. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01183-8>
- Astorino, Todd A., Schubert, M. M., Palumbo, E., Stirling, D., & McMillan, D. W. (2013). Effect of two doses of interval training on maximal fat oxidation in sedentary women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(10), 1878-1886. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182936261>

- Astorino, Todd Anthony, Edmunds, R. M., Clark, A., Gallant, R., King, L., Ordille, G. M., ... Bandong, J. (2018). Change in maximal fat oxidation in response to different regimes of periodized high-intensity interval training (HIIT). *European Journal of Applied Physiology*, 118(9), 2033-2034. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3920-1>
- Astorino, Todd Anthony, & Schubert, M. M. (2018). Changes in fat oxidation in response to various regimes of high intensity interval training (HIIT). *European Journal of Applied Physiology*, 118(1), 51-63. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3756-0>
- Atakan, M. M., Koşar, Ş. N., Güzel, Y., Tin, H. T., & Yan, X. (2021). The Role of Exercise, Diet, and Cytokines in Preventing Obesity and Improving Adipose Tissue. *Nutrients*, 13(5), 1459. <https://doi.org/10.3390/nu13051459>
- Athyros, V. G., Tziomalos, K., Karagiannis, A., & Mikhailidis, D. P. (2011). Dyslipidaemia of Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus : The Case for Residual Risk Reduction After Statin Treatment. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 5, 24-34. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010024>
- Aya, V., Flórez, A., Perez, L., & Ramírez, J. D. (2021). Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition : A systematic review. *PLoS One*, 16(2), e0247039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247039>

-B-

- Baasch-Skytte, T., Lemgart, C. T., Oehlenschläger, M. H., Petersen, P. E., Hostrup, M., Bangsbo, J., & Gunnarsson, T. P. (2020). Efficacy of 10-20-30 training versus moderate-intensity continuous training on HbA1c, body composition and maximum oxygen uptake in male patients with type 2 diabetes : A randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 22(5), 767-778. <https://doi.org/10.1111/dom.13953>
- Bailly, L., Schiavo, L., Sebastianelli, L., Fabre, R., Pradier, C., & Iannelli, A. (2018). Anemia and Bariatric Surgery : Results of a National French Survey on Administrative Data of 306,298 Consecutive Patients Between 2008 and 2016. *Obesity Surgery*, 28(8), 2313-2320. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3143-x>
- Ballini, A., Scacco, S., Boccellino, M., Santacroce, L., & Arrigoni, R. (2020). Microbiota and Obesity : Where Are We Now? *Biology*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/biology9120415>
- Banitalebi, E., Mardaniyan Ghahfarrokhi, M., Faramarzi, M., & Earnest, C. P. (2020). Sprint interval training vs. Combined aerobic+resistance training in overweight women with type 2 diabetes. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.11105-8>
- Bartlett, D. B., Slentz, C. A., Willis, L. H., Hoselton, A., Huebner, J. L., Kraus, V. B., ... Kraus, W. E. (2020). Rejuvenation of Neutrophil Functions in Association With Reduced Diabetes Risk Following Ten Weeks of Low-Volume High Intensity Interval Walking in Older Adults With Prediabetes—A Pilot Study. *Frontiers in Immunology*, 11, 729. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00729>
- Bartlett, J. D., Close, G. L., MacLaren, D. P. M., Gregson, W., Drust, B., & Morton, J. P. (2011). High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise : Implications for exercise adherence. *Journal of Sports Sciences*, 29(6), 547-553. <https://doi.org/10.1080/02640414.2010.545427>

- Barton, W., Penney, N. C., Cronin, O., Garcia-Perez, I., Molloy, M. G., Holmes, E., ... O'Sullivan, O. (2018). The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*, 67(4), 625-633. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627>
- Basdevant, A. (2008). L'impact économique de l'obésité. *Les Tribunes de la sante*, n° 21(4), 57-64.
- Batacan, R. B., Fenning, A. S., Dalbo, V. J., Scanlan, A. T., Duncan, M. J., Moore, R. J., & Stanley, D. (2017). A gut reaction: The combined influence of exercise and diet on gastrointestinal microbiota in rats. *Journal of Applied Microbiology*, 122(6), 1627-1638. <https://doi.org/10.1111/jam.13442>
- Batacan, Romeo B., Duncan, M. J., Dalbo, V. J., Tucker, P. S., & Fenning, A. S. (2017). Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *British Journal of Sports Medicine*, 51(6), 494-503. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095841>
- Bays, H. E. (2012). Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary artery disease: Treating « sick fat » through improving fat function with antidiabetes therapies. *The American Journal of Cardiology*, 110(9 Suppl), 4B-12B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.029>
- Bell, G. J., Syrotuik, D., Martin, T. P., Burnham, R., & Quinney, H. A. (2000). Effect of concurrent strength and endurance training on skeletal muscle properties and hormone concentrations in humans. *European Journal of Applied Physiology*, 81(5), 418-427. <https://doi.org/10.1007/s004210050063>
- Bell, J. A., Hamer, M., Sabia, S., Singh-Manoux, A., Batty, G. D., & Kivimaki, M. (2015). The Natural Course of Healthy Obesity Over 20 Years. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(1), 101-102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.077>
- Ben Salem, M., Ben Abdallah Kolsi, R., Dhouibi, R., Ksouda, K., Charfi, S., Yaich, M., ... Affes, H. (2017). Protective effects of *Cynara scolymus* leaves extract on metabolic disorders and oxidative stress in alloxan-diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 328. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1835-8>
- Beral, V., Peto, R., Pirie, K., & Reeves, G. (2019). Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *Lancet (London, England)*, 394(10204), 1139. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32033-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32033-1)
- Berge, J., Hjelmessaeth, J., Hertel, J. K., Gjevestad, E., Småstuen, M. C., Johnson, L. K., ... Støren, Ø. (2021). Effect of Aerobic Exercise Intensity on Energy Expenditure and Weight Loss in Severe Obesity-A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 29(2), 359-369. <https://doi.org/10.1002/oby.23078>
- Bergman, B. C., & Goodpaster, B. H. (2020). Exercise and Muscle Lipid Content, Composition, and Localization: Influence on Muscle Insulin Sensitivity. *Diabetes*, 69(5), 848-858. <https://doi.org/10.2337/dbi18-0042>
- Bertholdt, L., Gudiksen, A., Stankiewicz, T., Villesen, I., Tybirk, J., van Hall, G., ... Pilegaard, H. (2017). Impact of training state on fasting-induced regulation of adipose tissue metabolism in humans. *Journal of Applied Physiology*, 124(3), 729-740. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00664.2017>

- Bertin, E., Marcus, C., Ruiz, J. C., Eschard, J. P., & Leutenegger, M. (2000). Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 24(3), 263-270.
- Binzen, C. A., Swan, P. D., & Manore, M. M. (2001). Postexercise oxygen consumption and substrate use after resistance exercise in women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(6), 932-938. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106000-00012>
- Biswas, A., Oh, P. I., Faulkner, G. E., Bajaj, R. R., Silver, M. A., Mitchell, M. S., & Alter, D. A. (2015). Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 162(2), 123-132. <https://doi.org/10.7326/M14-1651>
- Björntorp, P. (1991). Metabolic Implications of Body Fat Distribution. *Diabetes Care*, 14(12), 1132-1143. <https://doi.org/10.2337/diacare.14.12.1132>
- Blandino, G., Inturri, R., Lazzara, F., Di Rosa, M., & Malaguarnera, L. (2016). Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*, 42(5), 303-315. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004>
- Blondin, D. P., Nielsen, S., Kuipers, E. N., Severinsen, M. C., Jensen, V. H., Miard, S., ... Carpentier, A. C. (2020). Human Brown Adipocyte Thermogenesis Is Driven by β2-AR Stimulation. *Cell Metabolism*, 32(2), 287-300.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.005>
- Bloomgarden, Z. T. (1995). American Diabetes Association Scientific Sessions, 1995 : Non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 18(8), 1215-1219. <https://doi.org/10.2337/diacare.18.8.1215>
- Blüher, M. (2019). Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(5), 288-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Blundell, J. E., Gibbons, C., Caudwell, P., Finlayson, G., & Hopkins, M. (2015). Appetite control and energy balance : Impact of exercise. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16 Suppl 1, 67-76. <https://doi.org/10.1111/obr.12257>
- Bo, S., Fadda, M., Fedele, D., Pellegrini, M., Ghigo, E., & Pellegrini, N. (2020). A Critical Review on the Role of Food and Nutrition in the Energy Balance. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12041161>
- Boardman, H. M. P., Hartley, L., Eisinga, A., Main, C., Roqué i Figuls, M., Bonfill Cosp, X., ... Knight, B. (2015). Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD002229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
- Børsheim, E., & Bahr, R. (2003). Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 33(14), 1037-1060. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333140-00002>
- Boukabous, I., Marcotte-Chénard, A., Amamou, T., Boulay, P., Brochu, M., Tessier, D., ... Riesco, E. (2019). Low-Volume High-Intensity Interval Training (HIIT) versus Moderate-Intensity Continuous Training on Body Composition, Cardiometabolic Profile and Physical Capacity in Older Women. *Journal of Aging and Physical Activity*, 27(4), 879-889. <https://doi.org/10.1123/japa.2018-0309>

- Boulé, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus : A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*, *286*(10), 1218-1227. <https://doi.org/10.1001/jama.286.10.1218>
- Boutcher, S. H. (2011). High-intensity intermittent exercise and fat loss. *Journal of Obesity*, *2011*, 868305. <https://doi.org/10.1155/2011/868305>
- Boutcher, Y. N., Boutcher, S. H., Yoo, H. Y., & Meerkin, J. D. (2019). The Effect of Sprint Interval Training on Body Composition of Postmenopausal Women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *51*(7), 1413-1419. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001919>
- Brandt, N., Kotowska, D., Kristensen, C. M., Olesen, J., Lützhøft, D. O., Halling, J. F., ... Pilegaard, H. (2018). The impact of exercise training and resveratrol supplementation on gut microbiota composition in high-fat diet fed mice. *Physiological Reports*, *6*(20), e13881. <https://doi.org/10.14814/phy2.13881>
- Braun, K., Oeckl, J., Westermeier, J., Li, Y., & Klingenspor, M. (2018). Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. *Journal of Experimental Biology*, *221*(jeb165381). <https://doi.org/10.1242/jeb.165381>
- Bressa, C., Bailén-Andrino, M., Pérez-Santiago, J., González-Soltero, R., Pérez, M., Montalvo-Lominchar, M. G., ... Larrosa, M. (2017). Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PloS One*, *12*(2), e0171352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171352>
- Brooks, G. A., & Mercier, J. (1994). Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise : The « crossover » concept. *Journal of Applied Physiology*, *76*(6), 2253-2261. <https://doi.org/10.1152/jap.1994.76.6.2253>
- Brown, A. J., Goldsworthy, S. M., Barnes, A. A., Eilert, M. M., Tcheang, L., Daniels, D., ... Dowell, S. J. (2003). The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *The Journal of Biological Chemistry*, *278*(13), 11312-11319. <https://doi.org/10.1074/jbc.M211609200>
- Brun, J.-F., Romain, A.-J., & Mercier, J. (2011). Maximal lipid oxidation during exercise (Lipoxmax): From physiological measurements to clinical applications. Facts and uncertainties. *Science & Sports*, *26*(2), 57-71. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2011.02.001>
- Bruseghini, P., Tam, E., Calabria, E., Milanese, C., Capelli, C., & Galvani, C. (2020). High Intensity Interval Training Does Not Have Compensatory Effects on Physical Activity Levels in Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph17031083>
- Buckinx, F., & Aubertin-Leheudre, M. (2019). Menopause and high-intensity interval training : Effects on body composition and physical performance. *Menopause*, *26*(11), 1232-1233. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001433>
- Bugianesi, E., McCullough, A. J., & Marchesini, G. (2005). Insulin resistance : A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *42*(5), 987-1000. <https://doi.org/10.1002/hep.20920>
- Butler, A. E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2003). Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, *52*(1), 102-110. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>

Bycura, D., Santos, A. C., Shiffer, A., Kyman, S., Winfree, K., Sutcliffe, J., ... Caporaso, J. G. (2021). Impact of Different Exercise Modalities on the Human Gut Microbiome. *Sports (Basel, Switzerland)*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/sports9020014>

-C-

Cadore, E. L., Pinto, R. S., Lhullier, F. L. R., Correa, C. S., Alberton, C. L., Pinto, S. S., ... Kruel, L. F. M. (2010). Physiological effects of concurrent training in elderly men. *International Journal of Sports Medicine*, 31(10), 689-697. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1261895>

Callahan, M. J., Parr, E. B., Hawley, J. A., & Camera, D. M. (2021). Can High-Intensity Interval Training Promote Skeletal Muscle Anabolism? *Sports Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s40279-020-01397-3>

Campa, F., Maietta Latessa, P., Greco, G., Mauro, M., Mazzuca, P., Spiga, F., & Toselli, S. (2020). Effects of Different Resistance Training Frequencies on Body Composition, Cardiometabolic Risk Factors, and Handgrip Strength in Overweight and Obese Women : A Randomized Controlled Trial. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 5(3). <https://doi.org/10.3390/jfmk5030051>

Campbell, S. C., & Wisniewski, P. J. (2017). Exercise is a Novel Promoter of Intestinal Health and Microbial Diversity. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 45(1), 41-47. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000096>

Campbell, S. C., Wisniewski, P. J., Noji, M., McGuinness, L. R., Häggblom, M. M., Lightfoot, S. A., ... Kerkhof, L. J. (2016). The Effect of Diet and Exercise on Intestinal Integrity and Microbial Diversity in Mice. *PloS One*, 11(3), e0150502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150502>

Campbell, W. W., Kraus, W. E., Powell, K. E., Haskell, W. L., Janz, K. F., Jakicic, J. M., ... 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. (2019). High-Intensity Interval Training for Cardiometabolic Disease Prevention. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(6), 1220-1226. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001934>

Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761-1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>

Cani, P. D., & de Vos, W. M. (2017). Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>

Cani, P. D., & Jordan, B. F. (2018). Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: A link with gastrointestinal cancer. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 15(11), 671-682. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0025-6>

Cani, P. D., Van Hul, M., Lefort, C., Depommier, C., Rastelli, M., & Everard, A. (2019). Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nature Metabolism*, 1(1), 34-46. <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>

Capeau, J. (2003). Voies de signalisation de l'insuline : Mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Médecine/sciences*, 19(8-9), 834-839. <https://doi.org/10.1051/medsci/20031989834>

- Carbajo-Pescador, S., Porras, D., García-Mediavilla, M. V., Martínez-Flórez, S., Juárez-Fernández, M., Cuevas, M. J., ... Sánchez-Campos, S. (2019). Beneficial effects of exercise on gut microbiota functionality and barrier integrity, and gut-liver crosstalk in an in vivo model of early obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Disease Models & Mechanisms*, 12(5). <https://doi.org/10.1242/dmm.039206>
- Carpentier, A. C., Blondin, D. P., Virtanen, K. A., Richard, D., Haman, F., & Turcotte, É. E. (2018). Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 447. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00447>
- Carr, M. C. (2003). The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(6), 2404-2411. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030242>
- Cassidy, S., Thoma, C., Houghton, D., & Trenell, M. I. (2017). High-intensity interval training : A review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia*, 60(1), 7-23. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4106-1>
- Chadt, A., & Al-Hasani, H. (2020). Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflugers Archiv : European Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02417-x>
- Chambers, E. S., Viardot, A., Psichas, A., Morrison, D. J., Murphy, K. G., Zac-Varghese, S. E. K., ... Frost, G. (2015). Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, 64(11), 1744-1754. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>
- Chang, C. R., Russell, B. M., Dempsey, P. C., Christie, H. E., Campbell, M. D., & Francois, M. E. (2020). Accumulating Physical Activity in Short or Brief Bouts for Glycemic Control in Adults With Prediabetes and Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*, 44(8), 759-767. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.10.013>
- Chang, Y.-H., Yang, H.-Y., & Shun, S.-C. (2021). Effect of exercise intervention dosage on reducing visceral adipose tissue : A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Obesity (2005)*. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00767-9>
- Charlot, K., & Chapelot, D. (2018). Comparison of energy-matched high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise sessions on latency to eat, energy intake, and appetite. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(6), 665-673. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0485>
- Chaston, T. B., & Dixon, J. B. (2008). Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss : Findings from a systematic review. *International Journal of Obesity*, 32(4), 619-628. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803761>
- Chau, J. Y., Grunseit, A., Midthjell, K., Holmen, J., Holmen, T. L., Bauman, A. E., & Ploeg, H. P. van der. (2014). Cross-sectional associations of total sitting and leisure screen time with cardiometabolic risk in adults. Results from the HUNT Study, Norway. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 17(1), 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2013.03.004>
- Chavanelle, V., Boisseau, N., Otero, Y. F., Combaret, L., Dardevet, D., Montaurier, C., ... Sirvent, P. (2017). Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Scientific Reports*, 7(1), 204. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00276-8>

- Chavanelle, V., Otero, Y. F., Le Joubioux, F., Ripoche, D., Bargetto, M., Vluggens, A., ... Sirvent, P. (2021). Effects of Totum-63 on glucose homeostasis and post-prandial glycemia : A translational study. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00629.2020>
- Choi, J. J., Eum, S. Y., Rampersaud, E., Daunert, S., Abreu, M. T., & Toborek, M. (2013). Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environmental Health Perspectives*, 121(6), 725-730. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306534>
- Choi, S., Choi, Y., Choi, Y., Kim, S., Jang, J., & Park, T. (2013). Piperine reverses high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice. *Food Chemistry*, 141(4), 3627-3635. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.06.028>
- Chondronikola, M., & Sidossis, L. S. (2019). Brown and beige fat : From molecules to physiology. *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864(1), 91-103. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.05.014>
- Chtara, M., Chamari, K., Chaouachi, M., Chaouachi, A., Koubaa, D., Feki, Y., ... Amri, M. (2005). Effects of intra-session concurrent endurance and strength training sequence on aerobic performance and capacity. *British Journal of Sports Medicine*, 39(8), 555-560. <https://doi.org/10.1136/bjism.2004.015248>
- Chu, I.-H., Wu, P.-T., Wu, W.-L., Yu, H.-C., Yu, T.-C., & Chang, Y.-K. (2021). Affective Responses during High-Intensity Interval Exercise Compared with Moderate-Intensity Continuous Exercise in Inactive Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph18105393>
- Clark, J. E. (2015). Diet, exercise or diet with exercise : Comparing the effectiveness of treatment options for weight-loss and changes in fitness for adults (18-65 years old) who are overfat, or obese; systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 14, 31. <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0154-1>
- Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., ... Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913-1920. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>
- Clemente-Postigo, M., Oliva-Olivera, W., Coin-Aragüez, L., Ramos-Molina, B., Giraldez-Perez, R. M., Lhamyani, S., ... Tinahones, F. J. (2019). Metabolic endotoxemia promotes adipose dysfunction and inflammation in human obesity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 316(2), E319-E332. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00277.2018>
- Cline, G. W., Petersen, K. F., Krssak, M., Shen, J., Hundal, R. S., Trajanoski, Z., ... Shulman, G. I. (1999). Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 341(4), 240-246. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907223410404>
- Coen, P. M., Carnero, E. A., & Goodpaster, B. H. (2018). Exercise and Bariatric Surgery : An Effective Therapeutic Strategy. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 46(4), 262-270. <https://doi.org/10.1249/JES.000000000000168>
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., ... Tate, D. F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes : A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065-2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>

- Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., ... Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet : Health implications for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(2), 341-354. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.341>
- Cornier, M.-A., Després, J.-P., Davis, N., Grossniklaus, D. A., Klein, S., Lamarche, B., ... Poirier, P. (2011). Assessing Adiposity. *Circulation*, 124(18), 1996-2019. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318233bc6a>
- Costa, R. R., Buttelli, A. C. K., Vieira, A. F., Coconcelli, L., Magalhães, R. de L., Delevatti, R. S., & Kruel, L. F. M. (2019). Effect of Strength Training on Lipid and Inflammatory Outcomes: Systematic Review With Meta-Analysis and Meta-Regression. *Journal of Physical Activity & Health*, 16(6), 477-491. <https://doi.org/10.1123/jpah.2018-0317>
- Coudin, E., & Souletie, A. (2016). Obésité et marché du travail : Les impacts de la corpulence sur l'emploi et le salaire. *Economie et Statistique*, 486(1), 79-102. <https://doi.org/10.3406/estat.2016.10690>
- Crabtree, C. D., LaFountain, R. A., Hyde, P. N., Chen, C., Pan, Y., Lamba, N., ... Simonetti, O. P. (2019). Quantification of Human Central Adipose Tissue Depots : An Anatomically Matched Comparison Between DXA and MRI. *Tomography (Ann Arbor, Mich.)*, 5(4), 358-366. <https://doi.org/10.18383/j.tom.2019.00018>
- Cronin, O., Barton, W., Moran, C., Sheehan, D., Whiston, R., Nugent, H., ... Shanahan, F. (2019). Moderate-intensity aerobic and resistance exercise is safe and favorably influences body composition in patients with quiescent Inflammatory Bowel Disease : A randomized controlled cross-over trial. *BMC gastroenterology*, 19(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0952-x>
- Cronin, O., Barton, W., Skuse, P., Penney, N. C., Garcia-Perez, I., Murphy, E. F., ... Shanahan, F. (2018). A Prospective Metagenomic and Metabolomic Analysis of the Impact of Exercise and/or Whey Protein Supplementation on the Gut Microbiome of Sedentary Adults. *MSystems*, 3(3). <https://doi.org/10.1128/mSystems.00044-18>
- Crovesy, L., Masterson, D., & Rosado, E. L. (2020). Profile of the gut microbiota of adults with obesity : A systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(9), 1251-1262. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0607-6>
- Cusi, K. (2010). The Role of Adipose Tissue and Lipotoxicity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 10(4), 306-315. <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0122-6>

-D-

- Da Silva, M. A. R., Baptista, L. C., Neves, R. S., De França, E., Loureiro, H., Lira, F. S., ... Martins, R. A. (2020). The Effects of Concurrent Training Combining Both Resistance Exercise and High-Intensity Interval Training or Moderate-Intensity Continuous Training on Metabolic Syndrome. *Frontiers in Physiology*, 11, 572. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00572>
- Davidson, L. E., Hudson, R., Kilpatrick, K., Kuk, J. L., McMillan, K., Janiszewski, P. M., ... Ross, R. (2009). Effects of Exercise Modality on Insulin Resistance and Functional Limitation in Older Adults : A Randomized Controlled Trial. *Archives of Internal Medicine*, 169(2), 122-131. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.558>

- Davis, S. R., Castelo-Branco, C., Chedraui, P., Lumsden, M. A., Nappi, R. E., Shah, D., ... Day 2012, as the W. G. of the I. M. S. for W. M. (2012). Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*, 15(5), 419-429. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.707385>
- Dayan, P. H., Sforzo, G., Boisseau, N., Pereira-Lancha, L. O., & Lancha, A. H. (2019). A new clinical perspective : Treating obesity with nutritional coaching versus energy-restricted diets. *Nutrition*, 60, 147-151. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.09.027>
- De Lorenzo, A., Romano, L., Di Renzo, L., Di Lorenzo, N., Cennamo, G., & Gualtieri, P. (2020). Obesity : A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 71, 110615. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110615>
- De Nardi, A. T., Tolves, T., Lenzi, T. L., Signori, L. U., & Silva, A. M. V. da. (2018). High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 137, 149-159. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.017>
- DeFronzo, R. A., & Abdul-Ghani, M. A. (2011). Preservation of B-cell function : The key to diabetes prevention. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(8), 2354-2366. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0246>
- De Glisezinski, I., Moro, C., Pillard, F., Marion-Latard, F., Harant, I., Meste, M., ... Rivière, D. (2003). Aerobic training improves exercise-induced lipolysis in SCAT and lipid utilization in overweight men. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 285(5), E984-990. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00152.2003>
- Deighton, K., Karra, E., Batterham, R. L., & Stensel, D. J. (2013). Appetite, energy intake, and PYY3-36 responses to energy-matched continuous exercise and submaximal high-intensity exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38(9), 947-952. <https://doi.org/10.1139/apnm-2012-0484>
- De Moura, B. P., Marins, J. C. B., Franceschini, S. D. C. C., Reis, J. S., & Amorim, P. R. D. S. (2015). Aerobic exercise did not have compensatory effects on physical activity levels in type 2 diabetes patients. *Journal of Sports Sciences*, 33(6), 545-551. <https://doi.org/10.1080/02640414.2014.951875>
- Denou, E., Marcinko, K., Surette, M. G., Steinberg, G. R., & Schertzer, J. D. (2016). High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 310(11), E982-993. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00537.2015>
- De Oliveira Neves, V. G., de Oliveira, D. T., Oliveira, D. C., Oliveira Perucci, L., Dos Santos, T. A. P., da Costa Fernandes, I., ... Guerra-Sá, R. (2020). High-sugar diet intake, physical activity, and gut microbiota crosstalk : Implications for obesity in rats. *Food Science & Nutrition*, 8(10), 5683-5695. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1842>
- Després, J.-P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887. <https://doi.org/10.1038/nature05488>
- Després, J.-P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., ... Poirier, P. (2008). Abdominal obesity and the metabolic syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(6), 1039-1049. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.159228>

- De Wit, L. M., Fokkema, M., van Straten, A., Lamers, F., Cuijpers, P., & Penninx, B. W. J. H. (2010). Depressive and anxiety disorders and the association with obesity, physical, and social activities. *Depression and Anxiety*, 27(11), 1057-1065. <https://doi.org/10.1002/da.20738>
- DiMenna, F. J., & Arad, A. D. (2018). Exercise as « precision medicine » for insulin resistance and its progression to type 2 diabetes : A research review. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*, 10, 21. <https://doi.org/10.1186/s13102-018-0110-8>
- Donath, M. Y., & Shoelson, S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98-107. <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- Donnelly, J. E., Blair, S. N., Jakicic, J. M., Manore, M. M., Rankin, J. W., Smith, B. K., & American College of Sports Medicine. (2009). American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(2), 459-471. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181949333>
- Dos Santos Araujo, J. E., Nunes Macedo, F., Sales Barreto, A., Viana dos Santos, M. R., Antonioli, A. R., & Quintans-Junior, L. J. (2019). Effects of Resistance and Combined training on Vascular Function in Type 2 Diabetes : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *The Review of Diabetic Studies : RDS*, 15, 16-25. <https://doi.org/10.1900/RDS.2019.15.16>
- Douchi, T., Yamamoto, S., Yoshimitsu, N., Andoh, T., Matsuo, T., & Nagata, Y. (2002). Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas*, 42(4), 301-306. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(02\)00161-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(02)00161-5)
- Douglas, J. A., Deighton, K., Atkinson, J. M., Sari-Sarraf, V., Stensel, D. J., & Atkinson, G. (2016). Acute Exercise and Appetite-Regulating Hormones in Overweight and Obese Individuals : A Meta-Analysis. *Journal of Obesity*, 2016, 2643625. <https://doi.org/10.1155/2016/2643625>
- Drolet, R., Richard, C., Sniderman, A. D., Mailloux, J., Fortier, M., Huot, C., ... Tchernof, A. (2008). Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *International Journal of Obesity*, 32(2), 283-291. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803708>
- Duft, R. G., Castro, A., Bonfante, I. L. P., Lopes, W. A., da Silva, L. R., Chacon-Mikahil, M. P. T., ... Cavaglieri, C. R. (2020). Altered metabolomic profiling of overweight and obese adolescents after combined training is associated with reduced insulin resistance. *Scientific Reports*, 10(1), 16880. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73943-y>
- Durk, R. P., Castillo, E., Márquez-Magaña, L., Grosicki, G. J., Bolter, N. D., Lee, C. M., & Bagley, J. R. (2019). Gut Microbiota Composition Is Related to Cardiorespiratory Fitness in Healthy Young Adults. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 29(3), 249-253. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0024>

-E-

- Estaki, M., Pither, J., Baumeister, P., Little, J. P., Gill, S. K., Ghosh, S., ... Gibson, D. L. (2016). Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*, 4(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0189-7>

Evans, C. C., LePard, K. J., Kwak, J. W., Stancukas, M. C., Laskowski, S., Dougherty, J., ... Ciancio, M. J. (2014). Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PloS One*, 9(3), e92193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092193>

Evero, N., Hackett, L. C., Clark, R. D., Phelan, S., & Hagobian, T. A. (2012). Aerobic exercise reduces neuronal responses in food reward brain regions. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 112(9), 1612-1619. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01365.2011>

-F-

Figueiredo, V. C., de Salles, B. F., & Trajano, G. S. (2018). Volume for Muscle Hypertrophy and Health Outcomes : The Most Effective Variable in Resistance Training. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 48(3), 499-505. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0793-0>

Fillon, A., Mathieu, M. E., Boirie, Y., & Thivel, D. (2020). Appetite control and exercise : Does the timing of exercise play a role? *Physiology & Behavior*, 218, 112733. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112733>

Fiuza-Luces, C., Garatachea, N., Berger, N. A., & Lucia, A. (2013). Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 28(5), 330-358. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2013>

Flint, H. J., Duncan, S. H., Scott, K. P., & Louis, P. (2015). Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 74(1), 13-22. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001463>

Flint, H. J., Scott, K. P., Louis, P., & Duncan, S. H. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), 577-589. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.156>

Fock, K. M., & Khoo, J. (2013). Diet and exercise in management of obesity and overweight. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28 Suppl 4, 59-63. <https://doi.org/10.1111/jgh.12407>

Foright, R. M., Presby, D. M., Sherk, V. D., Kahn, D., Checkley, L. A., Giles, E. D., ... MacLean, P. S. (2018). Is regular exercise an effective strategy for weight loss maintenance? *Physiology & Behavior*, 188, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.025>

Foufelle, F., & Ferré, P. (2001). Regulation of carbohydrate metabolism by insulin : Role of transcription factor SREBP-1c in the hepatic transcriptional effects of the hormone. *Journal De La Societe De Biologie*, 195(3), 243-248.

Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Pou, K. M., Maurovich-Horvat, P., Liu, C.-Y., ... O'Donnell, C. J. (2007). Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments : Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 116(1), 39-48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>

Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & Function*, 10(2), 514-528. <https://doi.org/10.1039/c8fo01997e>

Frampton, J., Murphy, K. G., Frost, G., & Chambers, E. S. (2020). Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nature Metabolism*, 2(9), 840-848. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0188-7>

- Francois, M. E., & Little, J. P. (2015). Effectiveness and Safety of High-Intensity Interval Training in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 28(1), 39-44. <https://doi.org/10.2337/diaspect.28.1.39>
- Frank, L. L., Sorensen, B. E., Yasui, Y., Tworoger, S. S., Schwartz, R. S., Ulrich, C. M., ... McTiernan, A. (2005). Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women : A randomized clinical trial. *Obesity Research*, 13(3), 615-625. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.66>
- Fujioka, K. (2015). Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(11), 1021-1032. <https://doi.org/10.1111/dom.12502>
- Fujiwara, Y., Tsukahara, C., Ikeda, N., Sone, Y., Ishikawa, T., Ichi, I., ... Aoki, Y. (2017). Oleuropein improves insulin resistance in skeletal muscle by promoting the translocation of GLUT4. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, *advpub*. <https://doi.org/10.3164/jcfn.16-120>
- Fyfe, J. J., Bartlett, J. D., Hanson, E. D., Stepto, N. K., & Bishop, D. J. (2016). Endurance Training Intensity Does Not Mediate Interference to Maximal Lower-Body Strength Gain during Short-Term Concurrent Training. *Frontiers in Physiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00487>

-G-

- Gaesser, G. A., & Brooks, G. A. (1984). Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption : A review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 16(1), 29-43.
- Gaesser, Glenn A., Angadi, S. S., & Sawyer, B. J. (2011). Exercise and Diet, Independent of Weight Loss, Improve Cardiometabolic Risk Profile in Overweight and Obese Individuals. *The Physician and Sportsmedicine*, 39(2), 87-97. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.05.1898>
- Gaitán, J. M., Eichner, N. Z. M., Gilbertson, N. M., Heiston, E. M., Weltman, A., & Malin, S. K. (2019). Two Weeks of Interval Training Enhances Fat Oxidation during Exercise in Obese Adults with Prediabetes. *Journal of Sports Science & Medicine*, 18(4), 636-644.
- Galanakis, C. M. (2019). *Dietary Fiber : Properties, Recovery, and Applications*. (S.l.): Academic Press. (Google-Books-ID: t2GdDwAAQBAJ).
- Gar, C., Rottenkolber, M., Haenelt, M., Potzel, A. L., Kern-Matschilles, S., Then, C., ... Lechner, A. (2020). Altered metabolic and hormonal responses to moderate exercise in overweight/obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 107, 154219. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154219>
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I.-M., ... American College of Sports Medicine. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults : Guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(7), 1334-1359. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb>
- Gastaldelli, A., Gaggini, M., & DeFronzo, R. A. (2017). Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes : Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes*, 66(4), 815-822. <https://doi.org/10.2337/db16-1167>

- Gavin, K. M., Kohrt, W. M., Klemm, D. J., & Melanson, E. L. (2018). Modulation of Energy Expenditure by Estrogens and Exercise in Women. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 46(4), 232-239. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000160>
- Gentil, P., de Lira, C. A. B., Filho, S. G. C., La Scala Teixeira, C. V., Steele, J., Fisher, J., ... Campos, M. H. (2017). High intensity interval training does not impair strength gains in response to resistance training in premenopausal women. *European Journal of Applied Physiology*, 117(6), 1257-1265. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3614-0>
- Ghaben, A. L., & Scherer, P. E. (2019). Adipogenesis and metabolic health. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 20(4), 242-258. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>
- Gibala, M. J., & Little, J. P. (2020). Physiological basis of brief vigorous exercise to improve health. *The Journal of Physiology*, 598(1), 61-69. <https://doi.org/10.1113/JP276849>
- Gibala, M. J., Little, J. P., Macdonald, M. J., & Hawley, J. A. (2012). Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of Physiology*, 590(5), 1077-1084. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224725>
- Gildea, N., McDermott, A., Rocha, J., O'Shea, D., Green, S., & Egaña, M. (2021). Time course of changes in VO₂peak and O₂ extraction during ramp cycle exercise following HIIT vs moderate-intensity continuous training in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00318.2020>
- Gillen, J. B., Estafanos, S., & Govette, A. (2021). Exercise-nutrient interactions for improved postprandial glycemic control and insulin sensitivity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*. <https://doi.org/10.1139/apnm-2021-0168>
- Gillen, J. B., & Gibala, M. J. (2018). Interval training: A time-efficient exercise strategy to improve cardiometabolic health. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0453>
- Gillen, J. B., Martin, B. J., MacInnis, M. J., Skelly, L. E., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2016). Twelve Weeks of Sprint Interval Training Improves Indices of Cardiometabolic Health Similar to Traditional Endurance Training despite a Five-Fold Lower Exercise Volume and Time Commitment. *PloS One*, 11(4), e0154075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154075>
- Giskes, K., van Lenthe, F., Avendano-Pabon, M., & Brug, J. (2011). A systematic review of environmental factors and obesogenic dietary intakes among adults: Are we getting closer to understanding obesogenic environments? *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 12(5), e95-e106. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00769.x>
- Gkouskou, K., Lazou, E., Skoufas, E., & Eliopoulos, A. G. (2021). Genetically Guided Mediterranean Diet for the Personalized Nutritional Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/nu13020355>
- Glass, C. K., & Olefsky, J. M. (2012). Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metabolism*, 15(5), 635-645. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.001>

- Goffredo, M., Mass, K., Parks, E. J., Wagner, D. A., McClure, E. A., Graf, J., ... Santoro, N. (2016). Role of Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Modulating Energy Harvest and Fat Partitioning in Youth. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(11), 4367-4376. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1797>
- González-Jurado, J. A., Suárez-Carmona, W., López, S., & Sánchez-Oliver, A. J. (2020). Changes in Lipoinflammation Markers in People with Obesity after a Concurrent Training Program : A Comparison between Men and Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17). <https://doi.org/10.3390/ijerph17176168>
- Goodpaster, B. H., & Sparks, L. M. (2017). Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell Metabolism*, 25(5), 1027-1036. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.015>
- Goossens, G. H., Jocken, J. W. E., & Blaak, E. E. (2021). Sexual dimorphism in cardiometabolic health: The role of adipose tissue, muscle and liver. *Nature Reviews. Endocrinology*, 17(1), 47-66. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00431-8>
- Gophna, U., Konikoff, T., & Nielsen, H. B. (2017). Oscillospira and related bacteria—From metagenomic species to metabolic features. *Environmental Microbiology*, 19(3), 835-841. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13658>
- Goran, M. I., & Poehlman, E. T. (1992). Endurance training does not enhance total energy expenditure in healthy elderly persons. *The American Journal of Physiology*, 263(5 Pt 1), E950-957. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.263.5.E950>
- Gordon, B. A., Benson, A. C., Bird, S. R., & Fraser, S. F. (2009). Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes : A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83(2), 157-175. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.024>
- Graf, B. L., Raskin, I., Cefalu, W. T., & Ribnicky, D. M. (2010). Plant-derived therapeutics for the treatment of metabolic syndrome. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)*, 11(10), 1107-1115.
- Greer, B. K., Sirithienthad, P., Moffatt, R. J., Marcello, R. T., & Panton, L. B. (2015). EPOC Comparison Between Isocaloric Bouts of Steady-State Aerobic, Intermittent Aerobic, and Resistance Training. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 86(2), 190-195. <https://doi.org/10.1080/02701367.2014.999190>
- Grgic, J., Schoenfeld, B. J., Davies, T. B., Lazineca, B., Krieger, J. W., & Pedisic, Z. (2018). Effect of Resistance Training Frequency on Gains in Muscular Strength : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 48(5), 1207-1220. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0872-x>
- Groennebaek, T., & Vissing, K. (2017). Impact of Resistance Training on Skeletal Muscle Mitochondrial Biogenesis, Content, and Function. *Frontiers in Physiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00713>
- Grzyb, K., Candow, D. G., Schoenfeld, B. J., Bernat, P., Butchart, S., & Neary, J. P. (2020). Effect of Equal Volume, High-Repetition Resistance Training to Volitional Fatigue, With Different Workout Frequencies, on Muscle Mass and Neuromuscular Performance in Postmenopausal Women. *Journal of Strength and Conditioning Research*. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003422>
- Guadagnini, D., Rocha, G. Z., Santos, A., Assalin, H. B., Hirabara, S. M., Curi, R., ... Saad, M. J. A. (2019). Microbiota determines insulin sensitivity in TLR2-KO mice. *Life Sciences*, 234, 116793. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116793>

- Guasch-Ferré, M., Merino, J., Sun, Q., Fitó, M., & Salas-Salvadó, J. (2017, 13 août). Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes : A Narrative Review of the Evidence. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. [Review Article]. <https://doi.org/10.1155/2017/6723931>
- Guelfi, K. J., Donges, C. E., & Duffield, R. (2013). Beneficial effects of 12 weeks of aerobic compared with resistance exercise training on perceived appetite in previously sedentary overweight and obese men. *Metabolism : Clinical and Experimental*, 62(2), 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.002>
- Guglielmi, V., & Sbraccia, P. (2018). Obesity phenotypes : Depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. *Eating and weight disorders : EWD*, 23(1), 3-14. <https://doi.org/10.1007/s40519-017-0467-9>
- Gylling, A. T., Eriksen, C. S., Garde, E., Wimmelman, C. L., Reislev, N. L., Bieler, T., ... Kjaer, M. (2020). The influence of prolonged strength training upon muscle and fat in healthy and chronically diseased older adults. *Experimental Gerontology*, 136, 110939. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110939>

-H-

- Haute Autorité de Santé (HAS). (2011). *Surpoids et obésité de l'adulte : Prise en charge médicale de premier recours*.
- Hawley, J. A. (2020). Microbiota and muscle highway—Two way traffic. *Nature Reviews. Endocrinology*, 16(2), 71-72. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0291-6>
- Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J., & Zierath, J. R. (2014). Integrative Biology of Exercise. *Cell*, 159(4), 738-749. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.029>
- Hernández Morante, J. J., Díaz Soler, I., Muñoz, J. S. G., Sánchez, H. P., Barberá Ortega, M. D. C., Martínez, C. M., & Morillas Ruiz, J. M. (2020). Moderate Weight Loss Modifies Leptin and Ghrelin Synthesis Rhythms but Not the Subjective Sensations of Appetite in Obesity Patients. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12040916>
- Heymsfield, S. B., Wang, Z., Baumgartner, R. N., & Ross, R. (1997). Human body composition : Advances in models and methods. *Annual Review of Nutrition*, 17, 527-558. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.17.1.527>
- Heymsfield, Steven B., Smith, B., Dahle, J., Kennedy, S., Fearnbach, N., Thomas, D. M., ... Müller, M. J. (2021). Resting Energy Expenditure : From Cellular to Whole-Body Level, a Mechanistic Historical Perspective. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 29(3), 500-511. <https://doi.org/10.1002/oby.23090>
- Heymsfield, Steven B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 254-266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
- Hickson, R. C. (1980). Interference of strength development by simultaneously training for strength and endurance. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 45(2-3), 255-263. <https://doi.org/10.1007/BF00421333>
- Hodson, L., Harnden, K., Banerjee, R., Real, B., Marinou, K., Karpe, F., & Fielding, B. A. (2014). Lower resting and total energy expenditure in postmenopausal compared with premenopausal women matched for abdominal obesity. *Journal of Nutritional Science*, 3, e3. <https://doi.org/10.1017/jns.2013.38>

- Holten, M. K., Zacho, M., Gaster, M., Juel, C., Wojtaszewski, J. F. P., & Dela, F. (2004). Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(2), 294-305. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.294>
- Hopkins, M., Blundell, J., Halford, J., King, N., & Finlayson, G. (2000). The Regulation of Food Intake in Humans. Dans K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dungan, ... D. P. Wilson (Éds), *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Repéré à <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278931/>
- Horowitz, J. F. (2003). Fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. *Trends in endocrinology and metabolism : TEM*, 14(8), 386-392. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(03\)00143-7](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(03)00143-7)
- Hostalek, U., Gwilt, M., & Hildemann, S. (2015). Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*, 75(10), 1071-1094. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0416-8>
- Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
- Houghton, M. J., Kerimi, A., Mouly, V., Tumova, S., & Williamson, G. (2019). Gut microbiome catabolites as novel modulators of muscle cell glucose metabolism. *FASEB journal : Official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(2), 1887-1898. <https://doi.org/10.1096/fj.201801209R>
- Hrubeniuk, T. J., Bouchard, D. R., Goulet, E. D. B., Gurd, B., & Sénéchal, M. (2020). The ability of exercise to meaningfully improve glucose tolerance in people living with prediabetes : A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 30(2), 209-216. <https://doi.org/10.1111/sms.13567>
- Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C., & Manson, J. E. (2003). Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA*, 289(14), 1785-1791. <https://doi.org/10.1001/jama.289.14.1785>
- Huang, W.-C., Chen, Y.-H., Chuang, H.-L., Chiu, C.-C., & Huang, C.-C. (2019). Investigation of the Effects of Microbiota on Exercise Physiological Adaption, Performance, and Energy Utilization Using a Gnotobiotic Animal Model. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1906. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01906>
- Hunter, G. R., Wetzstein, C. J., Fields, D. A., Brown, A., & Bamman, M. M. (2000). Resistance training increases total energy expenditure and free-living physical activity in older adults. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 89(3), 977-984. <https://doi.org/10.1152/jap.2000.89.3.977>
- Hunter, Gary R., Seelhorst, D., & Snyder, S. (2003). Comparison of metabolic and heart rate responses to super slow vs. Traditional resistance training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 17(1), 76-81. [https://doi.org/10.1519/1533-4287\(2003\)017<0076:comahr>2.0.co;2](https://doi.org/10.1519/1533-4287(2003)017<0076:comahr>2.0.co;2)

-|-

INSERM. (2019, 22 novembre). Obésité : Une maladie des tissus adipeux. *Inserm—La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite>

International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019*.

Isacco, L., Ennequin, G., & Boisseau, N. (2021). Influence of the different hormonal status changes during their life on fat mass localisation in women : A narrative review. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1-6. <https://doi.org/10.1080/13813455.2021.1933045>

Islam, H., Smith, M. M. W., Scribbans, T. D., McCrady, E., Castellani, L. N., Allen, M. D., ... Gurd, B. J. (2020). Effect of Acute High-intensity Interval Exercise on Whole-body Fat Oxidation and Subcutaneous Adipose Tissue Cell Signaling in Overweight Women. *International Journal of Exercise Science*, 13(2), 554-566.

Islam, H., Townsend, L. K., & Hazell, T. J. (2017). Modified sprint interval training protocols. Part I. Physiological responses. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 42(4), 339-346. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0478>

Islam, H., Townsend, L. K., McKie, G. L., Medeiros, P. J., Gurd, B. J., & Hazell, T. J. (2017). Potential involvement of lactate and interleukin-6 in the appetite-regulatory hormonal response to an acute exercise bout. *Journal of Applied Physiology*, 123(3), 614-623. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00218.2017>

Ivy, J. L. (2004). Muscle insulin resistance amended with exercise training : Role of GLUT4 expression. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(7), 1207-1211.

-J-

Jabbour, G., & Iancu, H. D. (2020). Comparison of performance and health indicators between perimenopausal and postmenopausal obese women : The effect of high-intensity interval training (HIIT). *Menopause (New York, N.Y.)*, 28(1), 50-57. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001654>

Jang, L.-G., Choi, G., Kim, S.-W., Kim, B.-Y., Lee, S., & Park, H. (2019). The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota : An observational study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0290-y>

Jelleyman, C., Yates, T., O'Donovan, G., Gray, L. J., King, J. A., Khunti, K., & Davies, M. J. (2015). The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance : A meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(11), 942-961. <https://doi.org/10.1111/obr.12317>

Jocken, J. W. E., González Hernández, M. A., Hoebbers, N. T. H., van der Beek, C. M., Essers, Y. P. G., Blaak, E. E., & Canfora, E. E. (2018). Short-Chain Fatty Acids Differentially Affect Intracellular Lipolysis in a Human White Adipocyte Model. *Frontiers in Endocrinology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00372>

Jung, M. E., Bourne, J. E., & Little, J. P. (2014). Where does HIT fit? An examination of the affective response to high-intensity intervals in comparison to continuous moderate- and continuous vigorous-intensity exercise in the exercise intensity-affect continuum. *PLoS One*, 9(12), e114541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114541>

-K-

Kang, S. S., Jeraldo, P. R., Kurti, A., Miller, M. E. B., Cook, M. D., Whitlock, K., ... Fryer, J. D. (2014). Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Molecular Neurodegeneration*, 9, 36. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-36>

- Karstoft, K., Wallis, G. A., Pedersen, B. K., & Solomon, T. P. J. (2016). The effects of interval- vs. Continuous exercise on excess post-exercise oxygen consumption and substrate oxidation rates in subjects with type 2 diabetes. *Metabolism*, 65(9), 1316-1325. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.017>
- Karvonen-Gutierrez, C., & Kim, C. (2016). Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 4(3), 42. <https://doi.org/10.3390/healthcare4030042>
- Keating, S. E., Johnson, N. A., Mielke, G. I., & Coombes, J. S. (2017). A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18(8), 943-964. <https://doi.org/10.1111/obr.12536>
- Kelley, D. E., & Mandarino, L. J. (2000). Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance : A reexamination. *Diabetes*, 49(5), 677-683. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.5.677>
- Kelley, David E. (2005). Skeletal muscle fat oxidation : Timing and flexibility are everything. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(7), 1699-1702. <https://doi.org/10.1172/JCI25758>
- Kern, T., Blond, M. B., Hansen, T. H., Rosenkilde, M., Quist, J. S., Gram, A. S., ... Stallknecht, B. (2020). Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity-A randomized controlled trial. *International Journal of Obesity (2005)*, 44(1), 125-135. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0440-y>
- Kessler, H. S., Sisson, S. B., & Short, K. R. (2012). The Potential for High-Intensity Interval Training to Reduce Cardiometabolic Disease Risk. *Sports Medicine*, 42(6), 489-509. <https://doi.org/10.2165/11630910-000000000-00000>
- Khalafi, M., Mohebbi, H., Symonds, M. E., Karimi, P., Akbari, A., Tabari, E., ... Moghaddami, K. (2020). The Impact of Moderate-Intensity Continuous or High-Intensity Interval Training on Adipogenesis and Browning of Subcutaneous Adipose Tissue in Obese Male Rats. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12040925>
- Khalafi, M., & Symonds, M. E. (2020). The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders : A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 30(11), 2020-2036. <https://doi.org/10.1111/sms.13754>
- Kim, H., Demyen, M. F., Mathew, J., Kothari, N., Feurdean, M., & Ahlawat, S. K. (2017). Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in Gluten-Free Followers Without Celiac Disease in the United States : Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(9), 2440-2448. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4583-1>
- King, N. A., Burley, V. J., & Blundell, J. E. (1994). Exercise-induced suppression of appetite : Effects on food intake and implications for energy balance. *European Journal of Clinical Nutrition*, 48(10), 715-724.
- King, N. A., Hopkins, M., Caudwell, P., Stubbs, R. J., & Blundell, J. E. (2008). Individual variability following 12 weeks of supervised exercise : Identification and characterization of compensation for exercise-induced weight loss. *International Journal of Obesity (2005)*, 32(1), 177-184. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803712>

- King, N. A., Caudwell, P., Hopkins, M., Byrne, N. M., Colley, R., Hills, A. P., ... Blundell, J. E. (2007). Metabolic and behavioral compensatory responses to exercise interventions: Barriers to weight loss. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 15(6), 1373-1383. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.164>
- Kitts, D. D. (1994). Bioactive substances in food: Identification and potential uses. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 72(4), 423-434. <https://doi.org/10.1139/y94-062>
- Knowler, W. C., Narayan, K. M. V., Hanson, R. L., Nelson, R. G., Bennett, P. H., Tuomilehto, J., ... Pettitt, D. J. (1995). Preventing Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes*, 44(5), 483-488. <https://doi.org/10.2337/diab.44.5.483>
- Komaki, E., Yamaguchi, S., Maru, I., Kinoshita, M., Kakehi, K., Ohta, Y., & Tsukada, Y. (2003). Identification of Anti- α -Amylase Components from Olive Leaf Extracts. *Food Science and Technology Research*, 9(1), 35-39. <https://doi.org/10.3136/fstr.9.35>
- Kong, Z., Hu, M., Liu, Y., Shi, Q., Zou, L., Sun, S., ... Nie, J. (2020). Affective and Enjoyment Responses to Short-Term High-Intensity Interval Training with Low-Carbohydrate Diet in Overweight Young Women. *Nutrients*, 12(2), 442. <https://doi.org/10.3390/nu12020442>
- Kraemer, F. B., & Shen, W.-J. (2002). Hormone-sensitive lipase. *Journal of Lipid Research*, 43(10), 1585-1594. <https://doi.org/10.1194/jlr.R200009-JLR200>

-L-

- Lafontan, M. (2013). Expansion de la masse grasse, acides gras et adipokines: Des marqueurs métaboliques et des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 71(1), 13-26. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2012.07.008>
- Lafontan, Max, Moro, C., Berlan, M., Crampes, F., Sengenès, C., & Galitzky, J. (2008). Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 19(4), 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.11.006>
- Lai, Z.-L., Tseng, C.-H., Ho, H. J., Cheung, C. K. Y., Lin, J.-Y., Chen, Y.-J., ... Wu, C.-Y. (2018). Fecal microbiota transplantation confers beneficial metabolic effects of diet and exercise on diet-induced obese mice. *Scientific Reports*, 8(1), 15625. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33893-y>
- Lambers, S., Van Laethem, C., Van Acker, K., & Calders, P. (2008). Influence of combined exercise training on indices of obesity, diabetes and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Clinical Rehabilitation*, 22(6), 483-492. <https://doi.org/10.1177/0269215508084582>
- Lambert, J. E., Myslicki, J. P., Bomhof, M. R., Belke, D. D., Shearer, J., & Reimer, R. A. (2015). Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition Et Métabolisme*, 40(7), 749-752. <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0452>
- Lamise, F. (2009). Ménopause et syndrome métabolique. *Option/Bio*, 20(415), 12-13. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(09\)70074-1](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(09)70074-1)
- Lamoureux, E. V., Grandy, S. A., & Langille, M. G. I. (2017). Moderate Exercise Has Limited but Distinguishable Effects on the Mouse Microbiome. *MSystems*, 2(4), e00006-17. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00006-17>

- Large, V., & Arner, P. (1998). Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. *Diabetes & Metabolism*, 24(5), 409-418.
- Larsen, P., Marino, F., Melehan, K., Guelfi, K. J., Duffield, R., & Skein, M. (2019). High-intensity interval exercise induces greater acute changes in sleep, appetite-related hormones, and free-living energy intake than does moderate-intensity continuous exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 44(5), 557-566. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0503>
- Laurens, C., de Glisezinski, I., Larrouy, D., Harant, I., & Moro, C. (2020). Influence of Acute and Chronic Exercise on Abdominal Fat Lipolysis: An Update. *Frontiers in Physiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.575363>
- Laursen, P. B., & Jenkins, D. G. (2002). The scientific basis for high-intensity interval training: Optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 32(1), 53-73. <https://doi.org/10.2165/00007256-200232010-00003>
- Lavie, C. J., Deedwania, P., & Ortega, F. B. (2018). Obesity is rarely healthy. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 6(9), 678-679. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30143-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30143-8)
- Lê, K.-A., Li, Y., Xu, X., Yang, W., Liu, T., Zhao, X., ... Hui, H. (2012). Alterations in fecal Lactobacillus and Bifidobacterium species in type 2 diabetic patients in Southern China population. *Frontiers in Physiology*, 3, 496. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00496>
- Le Marchand-Brustel, Y. (1987). Résistance à l'insuline dans l'obésité. *M/S. Médecine sciences [revue papier, ISSN: 0767-0974]*, 1987, Vol. 3, N° 7; p.394-402. <https://doi.org/10.4267/10608/3705>
- Lee, D.-C., & Schroeder, E. C. (2016). Resistance training improves cardiovascular health in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 23(11), 1162-1164. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000758>
- Lee, J. R., Muckerman, J. E., Wright, A. M., Davis, D. J., Childs, T. E., Gillespie, C. E., ... Will, M. J. (2017). Sex determines effect of physical activity on diet preference: Association of striatal opioids and gut microbiota composition. *Behavioural Brain Research*, 334, 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.07.018>
- Lee, M. J.-C., Ballantyne, J. K., Chagolla, J., Hopkins, W. G., Fyfe, J. J., Phillips, S. M., ... Bartlett, J. D. (2020). Order of same-day concurrent training influences some indices of power development, but not strength, lean mass, or aerobic fitness in healthy, moderately-active men after 9 weeks of training. *PloS One*, 15(5), e0233134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233134>
- Lee, S., Kirkland, R., Grunewald, Z. I., Sun, Q., Wicker, L., & de La Serre, C. B. (2019). Beneficial Effects of Non-Encapsulated or Encapsulated Probiotic Supplementation on Microbiota Composition, Intestinal Barrier Functions, Inflammatory Profiles, and Glucose Tolerance in High Fat Fed Rats. *Nutrients*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/nu11091975>
- Leigh, S.-J., Kaakoush, N. O., Escorihuela, R. M., Westbrook, R. F., & Morris, M. J. (2020). Treadmill exercise has minimal impact on obesogenic diet-related gut microbiome changes but alters adipose and hypothalamic gene expression in rats. *Nutrition & Metabolism*, 17, 71. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00492-6>

- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology : Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, *444*(7122), 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- Liang, H., & Ward, W. F. (2006). PGC-1alpha : A key regulator of energy metabolism. *Advances in Physiology Education*, *30*(4), 145-151. <https://doi.org/10.1152/advan.00052.2006>
- Lievensse, A. M., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Verhagen, A. P., van Baar, M. E., Verhaar, J. a. N., & Koes, B. W. (2002). Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip : A systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*, *41*(10), 1155-1162. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.10.1155>
- Ling, C. (2020). Epigenetic regulation of insulin action and secretion—Role in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Journal of Internal Medicine*, *288*(2), 158-167. <https://doi.org/10.1111/joim.13049>
- Little, J. P., & Francois, M. E. (2014). High-Intensity Interval Training for Improving Postprandial Hyperglycemia. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, *85*(4), 451-456. <https://doi.org/10.1080/02701367.2014.963474>
- Little, J. P., Safdar, A., Wilkin, G. P., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2010). A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle : Potential mechanisms. *The Journal of Physiology*, *588*(Pt 6), 1011-1022. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.181743>
- Liu, J.-X., Zhu, L., Li, P.-J., Li, N., & Xu, Y.-B. (2019). Effectiveness of high-intensity interval training on glycemic control and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Aging Clinical and Experimental Research*, *31*(5), 575-593. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1012-z>
- Liu, Yan, Wang, Y., Ni, Y., Cheung, C. K. Y., Lam, K. S. L., Wang, Y., ... Xu, A. (2020). Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell Metabolism*, *31*(1), 77-91.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.001>
- Liu, Yang, Dong, G., Zhao, X., Huang, Z., Li, P., & Zhang, H. (2020). Post-exercise Effects and Long-Term Training Adaptations of Hormone Sensitive Lipase Lipolysis Induced by High-Intensity Interval Training in Adipose Tissue of Mice. *Frontiers in Physiology*, *11*, 535722. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.535722>
- Lizcano, F., & Guzmán, G. (2014). Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *BioMed Research International*, *2014*, 757461. <https://doi.org/10.1155/2014/757461>
- Lovejoy, J. C., Champagne, C. M., Jonge, L. de, Xie, H., & Smith, S. R. (2008). Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *International Journal of Obesity*, *32*(6), 949-958. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.25>
- Luc, K., Schramm-Luc, A., Guzik, T. J., & Mikolajczyk, T. P. (2019). Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology : An Official Journal of the Polish Physiological Society*, *70*(6). <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.01>
- Ludwig, D. S. (2002). The Glycemic Index Physiological Mechanisms Relating to Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *JAMA*, *287*(18), 2414-2423. <https://doi.org/10.1001/jama.287.18.2414>

- Lupien-Meilleur, J., Andrich, D. E., Quinn, S., Micaelli-Baret, C., St-Amand, R., Roy, D., & St-Pierre, D. H. (2020). Interplay Between Gut Microbiota and Gastrointestinal Peptides : Potential Outcomes on the Regulation of Glucose Control. *Canadian Journal of Diabetes*, 44(4), 359-367. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.10.006>
- Lurati, A. R. (2017). Menopause and Exercise Intolerance. *Nursing for Women's Health*, 21(2), 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2017.02.002>
- Lurati, A. R. (2018). Effects of Menopause on Appetite and the Gastrointestinal System. *Nursing for Women's Health*, 22(6), 499-505. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2018.09.004>
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *The New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369-2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>

-M-

- MacInnis, M. J., & Gibala, M. J. (2017). Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *The Journal of Physiology*, 595(9), 2915-2930. <https://doi.org/10.1113/JP273196>
- MacInnis, M. J., Zacharewicz, E., Martin, B. J., Haikalis, M. E., Skelly, L. E., Tarnopolsky, M. A., ... Gibala, M. J. (2017). Superior mitochondrial adaptations in human skeletal muscle after interval compared to continuous single-leg cycling matched for total work. *The Journal of Physiology*, 595(9), 2955-2968. <https://doi.org/10.1113/JP272570>
- Magalhães, J. P., Santos, D. A., Correia, I. R., Hetherington-Rauth, M., Ribeiro, R., Raposo, J. F., ... Sardinha, L. B. (2020). Impact of combined training with different exercise intensities on inflammatory and lipid markers in type 2 diabetes : A secondary analysis from a 1-year randomized controlled trial. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01136-y>
- Magalhães, J. P., Júdice, P. B., Ribeiro, R., Andrade, R., Raposo, J., Dores, H., ... Sardinha, L. B. (2019). Effectiveness of high-intensity interval training combined with resistance training versus continuous moderate-intensity training combined with resistance training in patients with type 2 diabetes : A one-year randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 21(3), 550-559. <https://doi.org/10.1111/dom.13551>
- Magkos, F., Hjorth, M. F., & Astrup, A. (2020). Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, 16(10), 545-555. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0381-5>
- Mailing, L. J., Allen, J. M., Buford, T. W., Fields, C. J., & Woods, J. A. (2019). Exercise and the Gut Microbiome : A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 47(2), 75-85. <https://doi.org/10.1249/JES.000000000000183>
- Maillard, F., Rousset, S., Pereira, B., Traore, A., de Pradel Del Amaze, P., Boirie, Y., ... Boisseau, N. (2016). High-intensity interval training reduces abdominal fat mass in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 42(6), 433-441. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.07.031>
- Maillard, Florie, Pereira, B., & Boisseau, N. (2018). Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass : A Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 48(2), 269-288. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0807-y>

- Mandrup, C. M., Egelund, J., Nyberg, M., Lundberg Slingsby, M. H., Andersen, C. B., Løgstrup, S., ... Hellsten, Y. (2017). Effects of high-intensity training on cardiovascular risk factors in premenopausal and postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(4), 384.e1-384.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.017>
- Mandrup, C. M., Roland, C. B., Egelund, J., Nyberg, M., Enevoldsen, L. H., Kjaer, A., ... Stallknecht, B. (2020). Effects of High-Intensity Exercise Training on Adipose Tissue Mass, Glucose Uptake and Protein Content in Pre- and Post-menopausal Women. *Frontiers in Sports and Active Living*, 2, 60. <https://doi.org/10.3389/fspor.2020.00060>
- Manek, N. J., Hart, D., Spector, T. D., & MacGregor, A. J. (2003). The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint : An examination of genetic and environmental influences. *Arthritis and Rheumatism*, 48(4), 1024-1029. <https://doi.org/10.1002/art.10884>
- Manrique-Acevedo, C., Chinnakotla, B., Padilla, J., Martinez-Lemus, L. A., & Gozal, D. (2020). Obesity and cardiovascular disease in women. *International Journal of Obesity (2005)*. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0548-0>
- Marteau, P. (2013). Le microbiote intestinal, 8(2), 1-8.
- Martinez, N., Kilpatrick, M. W., Salomon, K., Jung, M. E., & Little, J. P. (2015). Affective and Enjoyment Responses to High-Intensity Interval Training in Overweight-to-Obese and Insufficiently Active Adults. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, 37(2), 138-149. <https://doi.org/10.1123/jsep.2014-0212>
- Martínez-González, M. A., Martínez, J. A., Hu, F. B., Gibney, M. J., & Kearney, J. (1999). Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(11), 1192-1201. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801049>
- Martins, C., Kulseng, B., King, N. A., Holst, J. J., & Blundell, J. E. (2010). The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(4), 1609-1616. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2082>
- Martins, C., Aschehoug, I., Ludviksen, M., Holst, J., Finlayson, G., Wisloff, U., ... Kulseng, B. (2017). High-Intensity Interval Training, Appetite, and Reward Value of Food in the Obese. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(9), 1851-1858. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001296>
- Martins, C., Kulseng, B., Rehfeld, J. F., King, N. A., & Blundell, J. E. (2013). Effect of chronic exercise on appetite control in overweight and obese individuals. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(5), 805-812. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31827d1618>
- Martins, F. M., de Paula Souza, A., Nunes, P. R. P., Michelin, M. A., Murta, E. F. C., Resende, E. A. M. R., ... Orsatti, F. L. (2018). High-intensity body weight training is comparable to combined training in changes in muscle mass, physical performance, inflammatory markers and metabolic health in postmenopausal women at high risk for type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Experimental Gerontology*, 107, 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.02.016>
- Martland, R., Mondelli, V., Gaughran, F., & Stubbs, B. (2020). Can high-intensity interval training improve physical and mental health outcomes? A meta-review of 33 systematic reviews across the lifespan. *Journal of Sports Sciences*, 38(4), 430-469. <https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1706829>

- Marx, J. O., Ratamess, N. A., Nindl, B. C., Gotshalk, L. A., Volek, J. S., Dohi, K., ... Kraemer, W. J. (2001). Low-volume circuit versus high-volume periodized resistance training in women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(4), 635-643.
- Matheus, V. A., Monteiro, L., Oliveira, R. B., Maschio, D. A., & Collares-Buzato, C. B. (2017). Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 242(12), 1214-1226. <https://doi.org/10.1177/1535370217708188>
- Matos, V. A. F., Souza, D. C., Santos, V. O. A., Medeiros, Í. F., Browne, R. A. V., Nascimento, P. R. P., ... Fayh, A. P. T. (2018). Acute Effects of High-Intensity Interval and Moderate-Intensity Continuous Exercise on GLP-1, Appetite and Energy Intake in Obese Men : A Crossover Trial. *Nutrients*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/nu10070889>
- Matsumoto, M., Inoue, R., Tsukahara, T., Ushida, K., Chiji, H., Matsubara, N., & Hara, H. (2008). Voluntary Running Exercise Alters Microbiota Composition and Increases n-Butyrate Concentration in the Rat Cecum. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 72(2), 572-576. <https://doi.org/10.1271/bbb.70474>
- Matta, J., Zins, M., Feral-Pierssens, A.-L., Carette, C., Ozguler, A., Goldberg, M., & Czernichow, S. (2016, 25 octobre). Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Costances. *BEH | Santé publique France*. Repéré à <https://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/cadcgp.php>
- Mattioni Maturana, F., Martus, P., Zipfel, S., & NIEß, A. M. (2021). Effectiveness of HIIE versus MICT in Improving Cardiometabolic Risk Factors in Health and Disease : A Meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 53(3), 559-573. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002506>
- McCabe, L. R., Irwin, R., Tekalur, A., Evans, C., Schepper, J. D., Parameswaran, N., & Ciancio, M. (2019). Exercise prevents high fat diet-induced bone loss, marrow adiposity and dysbiosis in male mice. *Bone*, 118, 20-31. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.03.024>
- McDougall, G. J., & Stewart, D. (2005). The inhibitory effects of berry polyphenols on digestive enzymes. *Biofactors*, 23(4), 189-195.
- McNeil, J., Cadieux, S., Finlayson, G., Blundell, J. E., & Doucet, É. (2015). The effects of a single bout of aerobic or resistance exercise on food reward. *Appetite*, 84, 264-270. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.10.018>
- Meijer, E. P., Westerterp, K. R., & Verstappen, F. T. (1999). Effect of exercise training on total daily physical activity in elderly humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 80(1), 16-21. <https://doi.org/10.1007/s004210050552>
- Metcalfe, R. S., Babraj, J. A., Fawcner, S. G., & Volvaard, N. B. J. (2012). Towards the minimal amount of exercise for improving metabolic health : Beneficial effects of reduced-exertion high-intensity interval training. *European Journal of Applied Physiology*, 112(7), 2767-2775. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2254-z>
- Methenitis, S. (2018). A Brief Review on Concurrent Training : From Laboratory to the Field. *Sports (Basel, Switzerland)*, 6(4). <https://doi.org/10.3390/sports6040127>
- Miguet, M., Fillon, A., Khammassi, M., Masurier, J., Julian, V., Pereira, B., ... Thivel, D. (2018). Appetite, energy intake and food reward responses to an acute High Intensity Interval Exercise in adolescents with obesity. *Physiology & Behavior*, 195, 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.07.018>

- Mika, A., Van Treuren, W., González, A., Herrera, J. J., Knight, R., & Fleshner, M. (2015). Exercise Is More Effective at Altering Gut Microbial Composition and Producing Stable Changes in Lean Mass in Juvenile versus Adult Male F344 Rats. *PLoS ONE*, 10(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125889>
- Milenkovic, T., Bozhinovska, N., Macut, D., Bjekic-Macut, J., Rahelic, D., Velija Asimi, Z., & Burekovic, A. (2021). Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Perpetual Inspiration for the Scientific World. A Review. *Nutrients*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/nu13041307>
- Millet, G. P., Vleck, V. E., & Bentley, D. J. (2009). Physiological Differences Between Cycling and Running. *Sports Medicine*, 39(3), 179-206. <https://doi.org/10.2165/00007256-200939030-00002>
- Min, Y., Ma, X., Sankaran, K., Ru, Y., Chen, L., Baiocchi, M., & Zhu, S. (2019). Sex-specific association between gut microbiome and fat distribution. *Nature Communications*, 10(1), 2408. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10440-5>
- Mirkin, S., Amadio, J. M., Bernick, B. A., Pickar, J. H., & Archer, D. F. (2015). 17 β -Estradiol and natural progesterone for menopausal hormone therapy: REPLENISH phase 3 study design of a combination capsule and evidence review. *Maturitas*, 81(1), 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.266>
- Mitchell, C. M., Davy, B. M., Hulver, M. W., Neilson, A. P., Bennett, B. J., & Davy, K. P. (2019). Does Exercise Alter Gut Microbial Composition? A Systematic Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(1), 160-167. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001760>
- Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., Moscatelli, F., ... Messina, G. (2017). Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 3831972. <https://doi.org/10.1155/2017/3831972>
- Moniz, S. C., Islam, H., & Hazell, T. J. (2020). Mechanistic and methodological perspectives on the impact of intense interval training on post-exercise metabolism. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 30(4), 638-651. <https://doi.org/10.1111/sms.13610>
- Monnier, L., Colette, C., & Piperno, M. (2013). L'échec des régimes amaigrissants. Une fatalité prévisible? Pourquoi? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 7(2), 132-138. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(13\)70509-1](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(13)70509-1)
- Montgomery, M. K., & Turner, N. (2015). Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: An update. *Endocrine Connections*, 4(1), R1-R15. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0092>
- Morita, E., Yokoyama, H., Imai, D., Takeda, R., Ota, A., Kawai, E., ... Okazaki, K. (2019). Aerobic Exercise Training with Brisk Walking Increases Intestinal Bacteroides in Healthy Elderly Women. *Nutrients*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/nu11040868>
- Moro, C., Polak, J., Hejnova, J., Klimcakova, E., Crampes, F., Stich, V., ... Berlan, M. (2006). Atrial natriuretic peptide stimulates lipid mobilization during repeated bouts of endurance exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(5), E864-E869. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00348.2005>

- Motiani, K. K., Savolainen, A. M., Toivanen, J., Eskelinen, J.-J., Yli-Karjanmaa, M., Virtanen, K. A., ... Hannukainen, J. C. (2019). Effects of short-term sprint interval and moderate-intensity continuous training on liver fat content, lipoprotein profile, and substrate uptake: A randomized trial. *Journal of Applied Physiology*, 126(6), 1756-1768. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00900.2018>
- Müller, D. C., Izquierdo, M., Boeno, F. P., Aagaard, P., Teodoro, J. L., Grazioli, R., ... Cadore, E. L. (2020). Adaptations in mechanical muscle function, muscle morphology, and aerobic power to high-intensity endurance training combined with either traditional or power strength training in older adults: A randomized clinical trial. *European Journal of Applied Physiology*, 120(5), 1165-1177. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04355-z>
- Munukka, E., Ahtiainen, J. P., Puigbó, P., Jalkanen, S., Pahkala, K., Keskitalo, A., ... Pekkala, S. (2018). Six-Week Endurance Exercise Alters Gut Metagenome That Is not Reflected in Systemic Metabolism in Over-weight Women. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2323. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02323>

-N-

- Nachar, A., Eid, H. M., Vinqvist-Tymchuk, M., Vuong, T., Kalt, W., Matar, C., & Haddad, P. S. (2017). Phenolic compounds isolated from fermented blueberry juice decrease hepatocellular glucose output and enhance muscle glucose uptake in cultured murine and human cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 138. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1650-2>
- Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., Henry, R. R., Pratley, R., ... American Diabetes Association. (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. *Diabetes Care*, 30(3), 753-759. <https://doi.org/10.2337/dc07-9920>
- Nay, K., Jollet, M., Goustard, B., Baati, N., Vernus, B., Pontones, M., ... Koechlin-Ramonatxo, C. (2019). Gut bacteria are critical for optimal muscle function: A potential link with glucose homeostasis. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 317(1), E158-E171. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00521.2018>
- Neves, L., Fortaleza, A., Rossi, F., Diniz, Codogno, Gobbo, ... Freitas IF, J. (2017). Functional training reduces body fat and improves functional fitness and cholesterol levels in postmenopausal women: A randomized clinical trial. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 57(4), 448-456. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.06062-5>
- Nielsen, S., Guo, Z., Johnson, C. M., Hensrud, D. D., & Jensen, M. D. (2004). Splanchnic lipolysis in human obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(11), 1582-1588. <https://doi.org/10.1172/JCI21047>
- Norberto, S., Silva, S., Meireles, M., Faria, A., Pintado, M., & Calhau, C. (2013). Blueberry anthocyanins in health promotion: A metabolic overview. *Journal of Functional Foods*, 5(4), 1518-1528. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.08.015>
- Nova, E., Redondo-Useros, N., Martínez-García, R. M., Gómez-Martínez, S., Díaz-Prieto, L. E., & Marcos, A. (2020). Potential of Moringa oleifera to Improve Glucose Control for the Prevention of Diabetes and Related Metabolic Alterations: A Systematic Review of Animal and Human Studies. *Nutrients*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/nu12072050>

Nunes, P. R. P., Martins, F. M., Souza, A. P., Carneiro, M. A. S., Orsatti, C. L., Michelin, M. A., ... Orsatti, F. L. (2019). Effect of high-intensity interval training on body composition and inflammatory markers in obese postmenopausal women : A randomized controlled trial. *Menopause (New York, N.Y.)*, 26(3), 256-264. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001207>

-O-

Oliveira, B. R. R., Santos, T. M., Kilpatrick, M., Pires, F. O., & Deslandes, A. C. (2018). Affective and enjoyment responses in high intensity interval training and continuous training : A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 13(6), e0197124. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197124>

Oliveira-Dantas, F. F., Brasileiro-Santos, M. do S., Thomas, S. G., Silva, A. S., Silva, D. C., Browne, R. A. V., ... Santos, A. da C. (2020). Short-Term Resistance Training Improves Cardiac Autonomic Modulation and Blood Pressure in Hypertensive Older Women : A Randomized Controlled Trial. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 34(1), 37-45. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003182>

Olney, N., Wertz, T., LaPorta, Z., Mora, A., Serbas, J., & Astorino, T. A. (2018). Comparison of Acute Physiological and Psychological Responses Between Moderate-Intensity Continuous Exercise and Three Regimes of High-Intensity Interval Training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 32(8), 2130-2138. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002154>

OMS. (2010). *Recommandations Mondiales sur l'Activité Physique pour la Santé*. Genève.

OMS. Maladies non transmissibles. <https://www.who.int/fr/>

ONAPS. (2017) *Etat des lieux de l'activité physique et de la sédentarité en France*

Ong, K. W., Hsu, A., & Tan, B. K. H. (2013). Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by ampk activation. *Biochemical Pharmacology*, 85(9), 1341-1351. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.02.008>

Ortiz-Alvarez, L., Xu, H., & Martinez-Tellez, B. (2020). Influence of Exercise on the Human Gut Microbiota of Healthy Adults : A Systematic Review. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(2), e00126. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000126>

Ozato, N., Saito, S., Yamaguchi, T., Katashima, M., Tokuda, I., Sawada, K., ... Nakaji, S. (2019). Blautia genus associated with visceral fat accumulation in adults 20-76 years of age. *NPJ biofilms and microbiomes*, 5, 28. <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0101-x>

-P-

Palacios, O. M., Kramer, M., & Maki, K. C. (2019). Diet and prevention of type 2 diabetes mellitus: Beyond weight loss and exercise. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 14(1), 1-12. <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1554430>

Palmas, V., Pisanu, S., Madau, V., Casula, E., Deledda, A., Cusano, R., ... Velluzzi, F. (2021). Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Scientific Reports*, 11(1), 5532. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84928-w>

Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2015). The sexual dimorphism of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 402, 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.029>

- Panissa, V. L. G., Fukuda, D. H., Staibano, V., Marques, M., & Franchini, E. (2021). Magnitude and duration of excess of post-exercise oxygen consumption between high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise: A systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 22(1), e13099. <https://doi.org/10.1111/obr.13099>
- Park, H.-Y., Jung, W.-S., Kim, J., Hwang, H., & Lim, K. (2019). Changes in the Paradigm of Traditional Exercise in Obesity Therapy and Application of a New Exercise Modality: A Narrative Review Article. *Iranian Journal of Public Health*, 48(8), 1395-1404.
- Park, J.-S., Holloszy, J. O., Kim, K., & Koh, J.-H. (2020). Exercise Training-Induced PPAR δ Increases PGC-1 α Protein Stability and Improves Insulin-Induced Glucose Uptake in Rodent Muscles. *Nutrients*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/nu12030652>
- Pasini, E., Corsetti, G., Assanelli, D., Testa, C., Romano, C., Dioguardi, F. S., & Aquilani, R. (2019). Effects of chronic exercise on gut microbiota and intestinal barrier in human with type 2 diabetes. *Minerva Medica*, 110(1), 3-11. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.18.05589-1>
- Pérez-Martin, A., Dumortier, M., Raynaud, E., Brun, J. F., Fédou, C., Bringer, J., & Mercier, J. (2001). Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people. *Diabetes & Metabolism*, 27(4 Pt 1), 466-474.
- Perreault, L., Pan, Q., Schroeder, E. B., Kalyani, R. R., Bray, G. A., Dagogo-Jack, S., ... Dabelea, D. (2019). Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation and Prevalence of Microvascular Disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). *Diabetes Care*, 42(9), 1809-1815. <https://doi.org/10.2337/dc19-0244>
- Petrick, H. L., King, T. J., Pignanelli, C., Vanderlinde, T. E., Cohen, J. N., Holloway, G. P., & Burr, J. F. (2020). Endurance and Sprint Training Improve Glycemia and VO₂peak, but only Frequent Endurance Benefits Blood Pressure and Lipidemia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002582>
- Petridou, A., Chatzinikolaou, A., Avloniti, A., Jamurtas, A., Loules, G., Papassotiriou, I., ... Mougios, V. (2017). Increased Triacylglycerol Lipase Activity in Adipose Tissue of Lean and Obese Men During Endurance Exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(11), 3945-3952. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00168>
- Petridou, A., Siopi, A., & Mougios, V. (2019). Exercise in the management of obesity. *Metabolism*, 92, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.009>
- Petriz, B. A., Castro, A. P., Almeida, J. A., Gomes, C. P., Fernandes, G. R., Kruger, R. H., ... Franco, O. L. (2014). Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genomics*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-511>
- Phillips, C. M. (2017). Metabolically healthy obesity across the life course: Epidemiology, determinants, and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1391(1), 85-100. <https://doi.org/10.1111/nyas.13230>
- Pillard, F., Moro, C., Harant, I., Garrigue, E., Lafontan, M., Berlan, M., ... Rivière, D. (2007). Lipid oxidation according to intensity and exercise duration in overweight men and women. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 15(9), 2256-2262. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.268>

- Plissonneau, C., Capel, F., Chassaing, B., Dupuit, M., Maillard, F., Wawrzyniak, I., ... Boisseau, N. (2021). High-Intensity Interval Training and α -Linolenic Acid Supplementation Improve DHA Conversion and Increase the Abundance of Gut Mucosa-Associated Oscillospira Bacteria. *Nutrients*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/nu13030788>
- Poehlman, E. T. (2002). Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 84(11), 1131. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00904e.x>
- Polak, J., Moro, C., Klimcakova, E., Hejnova, J., Majercik, M., Viguerie, N., ... Berlan, M. (2005). Dynamic strength training improves insulin sensitivity and functional balance between adrenergic alpha 2A and beta pathways in subcutaneous adipose tissue of obese subjects. *Diabetologia*, 48(12), 2631-2640. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0003-8>
- Polzonetti, V., Natalini, P., Vincenzetti, S., Vita, A., & Pucciarelli, S. (2010). Chapter 148—Modulatory Effect of Oleuropein on Digestive Enzymes. Dans V. R. Preedy & R. R. Watson (Éds), *Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention* (pp. 1327-1333). San Diego: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374420-3.00148-0>
- Poon, E. T.-C., Sun, F.-H., Chung, A. P.-W., & Wong, S. H.-S. (2018). Post-Exercise Appetite and Ad Libitum Energy Intake in Response to High-Intensity Interval Training versus Moderate- or Vigorous-Intensity Continuous Training among Physically Inactive Middle-Aged Adults. *Nutrients*, 10(10), 1408. <https://doi.org/10.3390/nu10101408>
- Poon, E. T.-C., Wongpipit, W., Ho, R. S.-T., & Wong, S. H.-S. (2021). Interval training versus moderate-intensity continuous training for cardiorespiratory fitness improvements in middle-aged and older adults : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/02640414.2021.1912453>
- Programme National Nutrition Santé 2019-2023.
- Pruchnic, R., Katsiaras, A., He, J., Kelley, D. E., Winters, C., & Goodpaster, B. H. (2004). Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 287(5), E857-862. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00459.2003>
- Przewłócka, K., Folwarski, M., Kaźmierczak-Siedlecka, K., Skonieczna-Żydecka, K., & Kaczor, J. J. (2020). Gut-Muscle Axis Exists and May Affect Skeletal Muscle Adaptation to Training. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051451>
- Pu, D., Tan, R., Yu, Q., & Wu, J. (2017). Metabolic syndrome in menopause and associated factors : A meta-analysis. *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society*, 20(6), 583-591. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1386649>
- Purdom, T., Kravitz, L., Dokladny, K., & Mermier, C. (2018). Understanding the factors that effect maximal fat oxidation. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15, 3. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0207-1>

-Q-

- Qadir, R., Sculthorpe, N. F., Todd, T., & Brown, E. C. (2021). Effectiveness of Resistance Training and Associated Program Characteristics in Patients at Risk for Type 2 Diabetes : A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Medicine—Open*, 7(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00321-x>

Queipo-Ortuño, M. I., Seoane, L. M., Murri, M., Pardo, M., Gomez-Zumaquero, J. M., Cardona, F., ... Tinahones, F. J. (2013). Gut Microbiota Composition in Male Rat Models under Different Nutritional Status and Physical Activity and Its Association with Serum Leptin and Ghrelin Levels. *PLoS ONE*, 8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065465>

-R-

Rains, J. L., & Jain, S. K. (2011). Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology & Medicine*, 50(5), 567-575. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006>

Ram, A., Marcos, L., Morey, R., Clark, T., Hakansson, S., Ristov, M., ... Keech, A. (2021). Exercise for affect and enjoyment in overweight or obese males : A comparison of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training. *Psychology, Health & Medicine*, 1-14. <https://doi.org/10.1080/13548506.2021.1903055>

Ramos, J. S., Dalleck, L. C., Borrani, F., Beetham, K. S., Wallen, M. P., Mallard, A. R., ... Coombes, J. S. (2017). Low-Volume High-Intensity Interval Training Is Sufficient to Ameliorate the Severity of Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 15(7), 319-328. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0042>

Rao, S., Pandey, A., Garg, S., Park, B., Mayo, H., Després, J.-P., ... Neeland, I. J. (2019). Effect of Exercise and Pharmacological Interventions on Visceral Adiposity : A Systematic Review and Meta-analysis of Long-term Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(2), 211-224. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.019>

Rashti, B. A., Mehrabani, J., Damirchi, A., & Babaei, P. (2019). The influence of concurrent training intensity on serum irisin and abdominal fat in postmenopausal women. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review*, 18(3), 166-173. <https://doi.org/10.5114/pm.2019.90810>

Ratajczak, M., Skrypnik, D., Krutki, P., & Karolkiewicz, J. (2020). Effects of an Indoor Cycling Program on Cardiometabolic Factors in Women with Obesity vs. Normal Body Weight. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23). <https://doi.org/10.3390/ijerph17238718>

Rebuffé-Scrive, M., Anderson, B., Olbe, L., & Björntorp, P. (1990). Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism : Clinical and Experimental*, 39(10), 1021-1025.

Reilly, S. M., & Saltiel, A. R. (2017). Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(11), 633-643. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.90>

Reljic, D., Frenk, F., Herrmann, H. J., Neurath, M. F., & Zopf, Y. (2020). Low-volume high-intensity interval training improves cardiometabolic health, work ability and well-being in severely obese individuals: A randomized-controlled trial sub-study. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 419. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02592-6>

Reljic, D., Frenk, F., Herrmann, H. J., Neurath, M. F., & Zopf, Y. (2021). Effects of very low volume high intensity versus moderate intensity interval training in obese metabolic syndrome patients: A randomized controlled study. *Scientific Reports*, 11(1), 2836. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82372-4>

Reljic, D., Lampe, D., Wolf, F., Zopf, Y., Herrmann, H. J., & Fischer, J. (2019). Prevalence and predictors of dropout from high-intensity interval training in sedentary individuals : A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 29(9), 1288-1304. <https://doi.org/10.1111/sms.13452>

- Remely, M., Hippe, B., Zanner, J., Aumueller, E., Brath, H., & Haslberger, A. G. (2016). Gut Microbiota of Obese, Type 2 Diabetic Individuals is Enriched in Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila and Peptostreptococcus anaerobius after Weight Loss. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 16(2), 99-106. <https://doi.org/10.2174/1871530316666160831093813>
- Rettedal, E. A., Cree, J. M. E., Adams, S. E., MacRae, C., Skidmore, P. M. L., Cameron-Smith, D., ... Merry, T. L. (2020). Short-term high-intensity interval training exercise does not affect gut bacterial community diversity or composition of lean and overweight men. *Experimental Physiology*, 105(8), 1268-1279. <https://doi.org/10.1113/EP088744>
- Rhodes, R. E., Lubans, D. R., Karunamuni, N., Kennedy, S., & Plotnikoff, R. (2017). Factors associated with participation in resistance training : A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 51(20), 1466-1472. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096950>
- Ribeiro, F. M., Ribeiro, C. F. A., G, A. C. M., Castro, A. P., Almeida, J. A., Franco, O. L., & Petriz, B. A. (2019). Limited Effects of Low-to-Moderate Aerobic Exercise on the Gut Microbiota of Mice Subjected to a High-Fat Diet. *Nutrients*, 11(1), E149. <https://doi.org/10.3390/nu11010149>
- Richard, D., Carpentier, A. C., Doré, G., Ouellet, V., & Picard, F. (2010). Determinants of brown adipocyte development and thermogenesis. *International Journal of Obesity* (2005), 34 Suppl 2, S59-66. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.241>
- Richter, C., Park, J. W., & Ames, B. N. (1988). Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(17), 6465-6467. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.17.6465>
- Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., Lopetuso, L. R., Scaldaferri, F., Pulcini, G., ... Mele, M. C. (2019). Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/nu11102393>
- Rios, J. L., Bomhof, M. R., Reimer, R. A., Hart, D. A., Collins, K. H., & Herzog, W. (2019). Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity. *Scientific Reports*, 9(1), 3893. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40601-x>
- Ríos-Hoyo, A., & Gutiérrez-Salmeán, G. (2016). New Dietary Supplements for Obesity : What We Currently Know. *Current Obesity Reports*, 5(2), 262-270. <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0214-y>
- Rivière, D., Ruffel, L., & Pillard, P. (2015). Les bénéfices de l'activité physique chez les plus de 50 ans. *Revue bibliographique*, (30-31), 545-551.
- Robinson, M. M., Dasari, S., Konopka, A. R., Johnson, M. L., Manjunatha, S., Esponda, R. R., ... Nair, K. S. (2017). Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans. *Cell Metabolism*, 25(3), 581-592. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.009>
- Röhling, M., Kempf, K., Banzer, W., Berg, A., Braumann, K.-M., Tan, S., ... Acoorh Study Group, null. (2020). Prediabetes Conversion to Normoglycemia Is Superior Adding a Low-Carbohydrate and Energy Deficit Formula Diet to Lifestyle Intervention-A 12-Month Subanalysis of the ACOORH Trial. *Nutrients*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/nu12072022>

- Romijn, J. A., Coyle, E. F., Sidossis, L. S., Gastaldelli, A., Horowitz, J. F., Endert, E., & Wolfe, R. R. (1993). Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 265(3), E380-E391. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.265.3.E380>
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2014). What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell*, 156(1), 20-44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
- Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., ... Després, J.-P. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice : A Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews. Endocrinology*, 16(3), 177-189. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>
- Ross, R., Soni, S., & Houle, S. (2020). Negative Energy Balance Induced by Exercise or Diet : Effects on Visceral Adipose Tissue and Liver Fat. *Nutrients*, 12(4), 891. <https://doi.org/10.3390/nu12040891>
- Rugbeer, N., Constantinou, D., & Torres, G. (2021). Comparison of High-Intensity Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Cardiorespiratory Fitness and Body Fat Percentage in Persons With Overweight or Obesity : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Physical Activity & Health*, 1-14. <https://doi.org/10.1123/jpah.2020-0335>
- Russomando, L., Bono, V., Mancini, A., Terracciano, A., Cozzolino, F., Imperlini, E., ... Buono, P. (2020). The Effects of Short-Term High-Intensity Interval Training and Moderate Intensity Continuous Training on Body Fat Percentage, Abdominal Circumference, BMI and VO₂max in Overweight Subjects. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 5(2). <https://doi.org/10.3390/jfkm5020041>
- Ryan, B. J., Schleh, M. W., Ahn, C., Ludzki, A. C., Gillen, J. B., Varshney, P., ... Horowitz, J. F. (2020). Moderate-Intensity Exercise and High-Intensity Interval Training Affect Insulin Sensitivity Similarly in Obese Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(8). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa345>

-S-

- Sabag, A., Little, J. P., & Johnson, N. A. (2021). Low-volume high-intensity interval training for cardiometabolic health. *The Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/JP281210>
- Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Estruch, R., Ros, E., Covas, M.-I., Ibarrola-Jurado, N., ... Martínez-González, M. A. (2014). Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets. *Annals of Internal Medicine*, 160(1), 1-10. <https://doi.org/10.7326/M13-1725>
- Salpeter, S. R., Walsh, J. M. E., Ormiston, T. M., Greyber, E., Buckley, N. S., & Salpeter, E. E. (2006). Meta-analysis : Effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 8(5), 538-554. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>
- Samuel, V. T., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2010). Lipid-induced insulin resistance : Unravelling the mechanism. *Lancet (London, England)*, 375(9733), 2267-2277. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60408-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60408-4)
- San-Cristobal, R., Navas-Carretero, S., Martínez-González, M. Á., Ordovas, J. M., & Martínez, J. A. (2020). Contribution of macronutrients to obesity : Implications for precision nutrition. *Nature Reviews. Endocrinology*, 16(6), 305-320. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0346-8>

- Saper, R. B., Eisenberg, D. M., & Phillips, R. S. (2004). Common dietary supplements for weight loss. *American Family Physician*, 70(9), 1731-1738.
- Savage, D. B., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2007). Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiological Reviews*, 87(2), 507-520. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2006>
- Schaun, G. Z., Alberton, C. L., Ribeiro, D. O., & Pinto, S. S. (2017). Acute effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training sessions on cardiorespiratory parameters in healthy young men. *European Journal of Applied Physiology*, 117(7), 1437-1444. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3636-7>
- Scheepers, L. E. J. M., Penders, J., Mbakwa, C. A., Thijs, C., Mommers, M., & Arts, I. C. W. (2015). The intestinal microbiota composition and weight development in children : The KOALA Birth Cohort Study. *International Journal of Obesity*, 39(1), 16-25. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.178>
- Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(45), 26746-26749. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>
- Sénat. *La progression de l'obésité et la nécessité d'une réponse de grande ampleur*. <https://senat.fr/>
- Sergeev, I. N., Aljutaily, T., Walton, G., & Huarte, E. (2020). Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/nu12010222>
- Shaw, B. S., Gouveia, M., Mcintyre, S., & Shaw, I. (2016). Anthropometric and cardiovascular responses to hypertrophic resistance training in postmenopausal women. *Menopause*, 23(11), 1176-1181. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000687>
- Shin, H. E., Kwak, S. E., Lee, J.-H., Zhang, D., Bae, J. H., & Song, W. (2019). Exercise, the Gut Microbiome, and Frailty. *Annals of Geriatric Medicine and Research*, 23(3), 105-114. <https://doi.org/10.4235/agmr.19.0014>
- Shirvani, H., & Arabzadeh, E. (2018). Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. Moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1 α . *Eating and weight disorders : EWD*. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0491-4>
- Sim, A. Y., Wallman, K. E., Fairchild, T. J., & Guelfi, K. J. (2014). High-intensity intermittent exercise attenuates « ad-libitum » energy intake. *International Journal of Obesity*, 38(3), 417-422. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.102>
- Simoneau, J. A., & Kelley, D. E. (1997). Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 83(1), 166-171. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.1.166>
- Skelly, L. E., Andrews, P. C., Gillen, J. B., Martin, B. J., Percival, M. E., & Gibala, M. J. (2014). High-intensity interval exercise induces 24-h energy expenditure similar to traditional endurance exercise despite reduced time commitment. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 39(7), 845-848. <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0562>

- Song, E.-J., Lee, E.-S., & Nam, Y.-D. (2018). Progress of analytical tools and techniques for human gut microbiome research. *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)*, 56(10), 693-705. <https://doi.org/10.1007/s12275-018-8238-5>
- Sowers, M., Tomey, K., Jannausch, M., Eyvazzadeh, A., Crutchfield, M., Nan, B., & Randolph, J. (2007). Physical functioning and menopause states. *Obstetrics and gynecology*, 110(6), 1290-1296. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000290693.78106.9a>
- Spittal, M. J., & Frühbeck, G. (2018). Bariatric surgery : Many benefits, but emerging risks. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 6(3), 161-163. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30435-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30435-7)
- Steckling, F. M., Farinha, J. B., Figueiredo, F. da C., Santos, D. L. D., Bresciani, G., Kretzmann, N. A., ... Soares, F. A. A. (2019). High-intensity interval training improves inflammatory and adipokine profiles in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 125(1), 85-91. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1437750>
- Stein, E., Silva, I. M., Dorneles, G. P., Lira, F. S., Romão, P., & Peres, A. (2020). Reduced Fat Oxidation During Exercise in Post-Menopausal Overweight-Obese Women with Higher Lipid Accumulation Product Index. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 128(8), 556-562. <https://doi.org/10.1055/a-0801-8730>
- Støa, E. M., Meling, S., Nyhus, L.-K., Glenn Strømstad, null, Mangerud, K. M., Helgerud, J., ... Støren, Ø. (2017). High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes. *European Journal of Applied Physiology*, 117(3), 455-467. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3540-1>
- Stork, M. J., Banfield, L. E., Gibala, M. J., & Martin Ginis, K. A. (2017). A scoping review of the psychological responses to interval exercise : Is interval exercise a viable alternative to traditional exercise? *Health Psychology Review*, 11(4), 324-344. <https://doi.org/10.1080/17437199.2017.1326011>
- Stubbs, R. J., Hughes, D. A., Johnstone, A. M., Whybrow, S., Horgan, G. W., King, N., & Blundell, J. (2004). Rate and extent of compensatory changes in energy intake and expenditure in response to altered exercise and diet composition in humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286(2), R350-358. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00196.2003>
- Stull, A. J. (2016). Blueberries' Impact on Insulin Resistance and Glucose Intolerance. *Antioxidants*, 5(4), 44. <https://doi.org/10.3390/antiox5040044>
- Stutts, W. C. (2002). Physical Activity Determinants in Adults : Perceived Benefits, Barriers, and Self Efficacy. *AAOHN Journal*, 50(11), 499-507. <https://doi.org/10.1177/216507990205001106>
- Sultana, R. N., Sabag, A., Keating, S. E., & Johnson, N. A. (2019). The Effect of Low-Volume High-Intensity Interval Training on Body Composition and Cardiorespiratory Fitness : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 49(11), 1687-1721. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01167-w>
- Sun, L., Ma, L., Ma, Y., Zhang, F., Zhao, C., & Nie, Y. (2018). Insights into the role of gut microbiota in obesity : Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein & Cell*, 9(5), 397-403. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0546-3>

Suzumura, E. A., Bersch-Ferreira, Â. C., Torreglosa, C. R., da Silva, J. T., Coqueiro, A. Y., Kuntz, M. G. F., ... Cavalcanti, A. B. (2019). Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Nutrition Reviews*, 77(6), 430-450. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz001>

-T-

Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, 379(9833), 2279-2290. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9)

Tajik, N., Tajik, M., Mack, I., & Enck, P. (2017). The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: A comprehensive review of the literature. *European Journal of Nutrition*, 56(7), 2215-2244. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1379-1>

Talanian, J. L., Galloway, S. D. R., Heigenhauser, G. J. F., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2007). Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 102(4), 1439-1447. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01098.2006>

Talanian, J. L., Holloway, G. P., Snook, L. A., Heigenhauser, G. J. F., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2010). Exercise training increases sarcolemmal and mitochondrial fatty acid transport proteins in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 299(2), E180-E188. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00073.2010>

Tan R., Nederveen J.P., Gillen J.B., Joanisse S., Parise G., Tarnopolsky M.A., & Gibala M.J. (2018). Skeletal muscle fiber-type-specific changes in markers of capillary and mitochondrial content after low-volume interval training in overweight women. *Physiological Reports*, 6(5). <https://doi.org/10.14814/phy2.13597>

Taniguchi, H., Tanisawa, K., Sun, X., Kubo, T., Hoshino, Y., Hosokawa, M., ... Higuchi, M. (2018). Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. *Physiological Reports*, 6(23), e13935. <https://doi.org/10.14814/phy2.13935>

Thivel, D., Isacco, L., Montaurier, C., Boirie, Y., Duché, 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(1), e29840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029840>

Thivel, D., Tremblay, A., Genin, P. M., Panahi, S., Rivière, D., & Duclos, M. (2018). Physical Activity, Inactivity, and Sedentary Behaviors: Definitions and Implications in Occupational Health. *Frontiers in Public Health*, 6, 288. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00288>

Thomas, G., Songsorn, P., Gorman, A., Brackenridge, B., Cullen, T., Fitzpatrick, B., ... Volvaard, N. B. J. (2020). Reducing training frequency from 3 or 4 sessions/week to 2 sessions/week does not attenuate improvements in maximal aerobic capacity with reduced-exertion high-intensity interval training (REHIT). *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 45(6), 683-685. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0750>

Thum, J. S., Parsons, G., Whittle, T., & Astorino, T. A. (2017). High-Intensity Interval Training Elicits Higher Enjoyment than Moderate Intensity Continuous Exercise. *PloS One*, 12(1), e0166299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166299>

- Timar, O., Sestier, F., & Levy, E. (2000). Metabolic syndrome X : A review. *The Canadian Journal of Cardiology*, 16(6), 779-789.
- Tomeleri, C. M., Ribeiro, A. S., Souza, M. F., Schiavoni, D., Schoenfeld, B. J., Venturini, D., ... Cyrino, E. S. (2016). Resistance training improves inflammatory level, lipid and glycemic profiles in obese older women : A randomized controlled trial. *Experimental Gerontology*, 84, 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.09.005>
- Torabi, S., & DiMarco, N. M. (2016). Original Research : Polyphenols extracted from grape powder induce lipogenesis and glucose uptake during differentiation of murine preadipocytes. *Experimental Biology and Medicine*, 241(16), 1776-1785. <https://doi.org/10.1177/1535370216645213>
- Trapp, E. G., Chisholm, D. J., Freund, J., & Boutcher, S. H. (2008). The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *International Journal of Obesity*, 32(4), 684-691. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803781>
- Tsitkanou, S., Spengos, K., Stasinaki, A.-N., Zaras, N., Bogdanis, G., Papadimas, G., & Terzis, G. (n.d.). Effects of high-intensity interval cycling performed after resistance training on muscle strength and hypertrophy. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 27(11), 1317-1327. <https://doi.org/10.1111/sms.12751>
- Tucker, W. J., Angadi, S. S., & Gaesser, G. A. (2016). Excess Postexercise Oxygen Consumption After High-Intensity and Sprint Interval Exercise, and Continuous Steady-State Exercise. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 30(11), 3090-3097. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001399>
- Türk, Y., Theel, W., Kasteleyn, M. J., Franssen, F. M. E., Hiemstra, P. S., Rudolphus, A., ... Braunstahl, G. J. (2017). High intensity training in obesity : A Meta-analysis. *Obesity Science & Practice*, 3(3), 258-271. <https://doi.org/10.1002/osp4.109>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Tuso, P. (2014). Prediabetes and lifestyle modification : Time to prevent a preventable disease. *The Permanente Journal*, 18(3), 88-93. <https://doi.org/10.7812/TPP/14-002>

-V-

- Vacca, M., Celano, G., Calabrese, F. M., Portincasa, P., Gobbetti, M., & De Angelis, M. (2020). The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae. *Microorganisms*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040573>
- Vague, J. (1999). The degree of masculine differentiation of obesities : A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. 1956. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 15(1), 89-90; discussion 91. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(98\)00131-2](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(98)00131-2)
- Vandevijvere, S., Chow, C. C., Hall, K. D., Umali, E., & Swinburn, B. A. (2015). Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic : A global analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 93(7), 446-456. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.150565>

- Van Gemert, W. A., Peeters, P. H., May, A. M., Doornbos, A. J. H., Elias, S. G., van der Palen, J., ... Monninkhof, E. M. (2019). Effect of diet with or without exercise on abdominal fat in postmenopausal women—A randomised trial. *BMC public health*, *19*(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6510-1>
- Vella, C. A., Taylor, K., & Drummer, D. (2017). High-intensity interval and moderate-intensity continuous training elicit similar enjoyment and adherence levels in overweight and obese adults. *European Journal of Sport Science*, *17*(9), 1203-1211. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1359679>
- Venables, M. C., & Jeukendrup, A. E. (2009). Physical inactivity and obesity : Links with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *25* Suppl 1, S18-23. <https://doi.org/10.1002/dmrr.983>
- Verheggen, R. J. H. M., Maessen, M. F. H., Green, D. J., Hermus, A. R. M. M., Hopman, M. T. E., & Thijssen, D. H. T. (2016). A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet : Distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obesity Reviews*, *17*(8), 664-690. <https://doi.org/10.1111/obr.12406>
- VIDAL®. (2021, 12 juillet). Ménopause : traitement hormonal, recommandations. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/menopause-traitement-hormonal-1711.html>
- Vollaard, N. B. J., & Metcalfe, R. S. (2017). Research into the Health Benefits of Sprint Interval Training Should Focus on Protocols with Fewer and Shorter Sprints. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *47*(12), 2443-2451. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0727-x>
- W-**
- Wagner, R., Heni, M., Tabák, A. G., Machann, J., Schick, F., Randrianarisoa, E., ... Fritsche, A. (2021). Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nature Medicine*, *27*(1), 49-57. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>
- Wainstein, J., Ganz, T., Boaz, M., Bar Dayan, Y., Dolev, E., Kerem, Z., & Madar, Z. (2012). Olive Leaf Extract as a Hypoglycemic Agent in Both Human Diabetic Subjects and in Rats. *Journal of Medicinal Food*, *15*(7), 605-610. <https://doi.org/10.1089/jmf.2011.0243>
- Wang, G., Zhou, H., Zhang, L., Li, R., Luo, L., Yu, Z., & Wan, Z. (2020). Effects of high-intensity interval training on gut microbiota profiles in 12 months' old ICR mice. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *76*(4), 539-548. <https://doi.org/10.1007/s13105-020-00758-w>
- Wang, L., Mascher, H., Psilander, N., Blomstrand, E., & Sahlin, K. (2011). Resistance exercise enhances the molecular signaling of mitochondrial biogenesis induced by endurance exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *111*(5), 1335-1344. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00086.2011>
- Wang, Yao, Alkhalidy, H., & Liu, D. (2021). The Emerging Role of Polyphenols in the Management of Type 2 Diabetes. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(3). <https://doi.org/10.3390/molecules26030703>
- Wang, Yuxin, Ouyang, M., Gao, X., Wang, S., Fu, C., Zeng, J., & He, X. (2020). Phoceia, Pseudoflavonifractor and Lactobacillus intestinalis : Three Potential Biomarkers of Gut Microbiota That Affect Progression and Complications of Obesity-Induced Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, *13*, 835-850. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S240728>

- Wang, X., Yang, J., Qiu, X., Wen, Q., Liu, M., Zhou, D., & Chen, Q. (2021). Probiotics, Pre-biotics and Synbiotics in the Treatment of Pre-diabetes : A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Public Health*, 9, 645035. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.645035>
- Ward, L. J., Nilsson, S., Hammar, M., Lindh-Åstrand, L., Berin, E., Lindblom, H., ... Li, W. (2020). Resistance training decreases plasma levels of adipokines in postmenopausal women. *Scientific Reports*, 10(1), 19837. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76901-w>
- Wardle, J. (2007). Eating behaviour and obesity. *Obesity Reviews*, 8(s1), 73-75. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00322.x>
- Warren, A., Howden, E. J., Williams, A. D., Fell, J. W., & Johnson, N. A. (2009). Postexercise Fat Oxidation : Effect of Exercise Duration, Intensity, and Modality. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 19(6), 607-623. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.19.6.607>
- Wasenius, N., Venojärvi, M., Manderoos, S., Surakka, J., Lindholm, H., Heinonen, O. J., ... Aunola, S. (2014). Unfavorable influence of structured exercise program on total leisure-time physical activity. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 24(2), 404-413. <https://doi.org/10.1111/sms.12015>
- Wasenius, N., Venojärvi, M., Manderoos, S., Surakka, J., Lindholm, H., Heinonen, O. J., ... Mälkiä, E. (2014). The effect of structured exercise intervention on intensity and volume of total physical activity. *Journal of Sports Science & Medicine*, 13(4), 829-835.
- Washburn, R. A., Lambourne, K., Szabo, A. N., Herrmann, S. D., Honas, J. J., & Donnelly, J. E. (2014). Does increased prescribed exercise alter non-exercise physical activity/energy expenditure in healthy adults? A systematic review. *Clinical Obesity*, 4(1), 1-20. <https://doi.org/10.1111/cob.12040>
- Way, K. L., Sabag, A., Sultana, R. N., Baker, M. K., Keating, S. E., Lanting, S., ... Johnson, N. A. (2020). The effect of low-volume high-intensity interval training on cardiovascular health outcomes in type 2 diabetes : A randomised controlled trial. *International Journal of Cardiology*, 320, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.019>
- Wearing, S. C., Hennig, E. M., Byrne, N. M., Steele, J. R., & Hills, A. P. (2006). Musculoskeletal disorders associated with obesity : A biomechanical perspective. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 7(3), 239-250. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00251.x>
- Wei, Y., Liang, J., Su, Y., Wang, J., Amakye, W. K., Pan, J., ... Zhang, Z. (2020). The associations of the gut microbiome composition and short-chain fatty acid concentrations with body fat distribution in children. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.014>
- Welly, R. J., Liu, T.-W., Zidon, T. M., Rowles, J. L., Park, Y.-M., Smith, T. N., ... Vieira-Potter, V. J. (2016). COMPARISON OF DIET VS. EXERCISE ON METABOLIC FUNCTION & GUT MICROBIOTA IN OBESE RATS. *Medicine and science in sports and exercise*, 48(9), 1688-1698. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000964>
- Weston, K. S., Wisløff, U., & Coombes, J. S. (2014). High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease : A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 48(16), 1227-1234. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092576>

- Wewege, M., Berg, R. van den, Ward, R. E., & Keech, A. (2017). The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, *18*(6), 635-646. <https://doi.org/10.1111/obr.12532>
- Willoughby, D., Hewlings, S., & Kalman, D. (2018). Body Composition Changes in Weight Loss: Strategies and Supplementation for Maintaining Lean Body Mass, a Brief Review. *Nutrients*, *10*(12). <https://doi.org/10.3390/nu10121876>
- Winding, K. M., Munch, G. W., Iepsen, U. W., Van Hall, G., Pedersen, B. K., & Mortensen, S. P. (2018). The effect on glycaemic control of low-volume high-intensity interval training versus endurance training in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *20*(5), 1131-1139. <https://doi.org/10.1111/dom.13198>
- Wingfield, H. L., Smith-Ryan, A. E., Melvin, M. N., Roelofs, E. J., Trexler, E. T., Hackney, A. C., ... Ryan, E. D. (2015). The acute effect of exercise modality and nutrition manipulations on post-exercise resting energy expenditure and respiratory exchange ratio in women: A randomized trial. *Sports Medicine—Open*, *1*(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40798-015-0010-3>
- Wood, G., Murrell, A., van der Touw, T., & Smart, N. (2019). HIIT is not superior to MICT in altering blood lipids: A systematic review and meta-analysis. *BMJ open sport & exercise medicine*, *5*(1), e000647. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000647>
- Woolf, A. D., & Pfleger, B. (2003). Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*, *81*(9), 646-656.
- Wormgoor, S. G., Dalleck, L. C., Zinn, C., Borotkanics, R., & Harris, N. K. (2018). High-Intensity Interval Training Is Equivalent to Moderate-Intensity Continuous Training for Short- and Medium-Term Outcomes of Glucose Control, Cardiometabolic Risk, and Microvascular Complication Markers in Men With Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00475>
- Wronska, A., & Kmiec, Z. (2012). Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, *205*(2), 194-208. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x>
- Wu, J., Boström, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A.-H., ... Spiegelman, B. M. (2012). Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell*, *150*(2), 366-376. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>

-Y-Z-

- Yang, J., Eliasson, B., Smith, U., Cushman, S. W., & Sherman, A. S. (2012). The Size of Large Adipose Cells Is a Predictor of Insulin Resistance in First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patients. *Obesity*, *20*(5), 932-938. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.371>
- Yang, L., Lin, H., Lin, W., & Xu, X. (2020). Exercise Ameliorates Insulin Resistance of Type 2 Diabetes through Motivating Short-Chain Fatty Acid-Mediated Skeletal Muscle Cell Autophagy. *Biology*, *9*(8), E203. <https://doi.org/10.3390/biology9080203>
- Yoon, J.-R., Ha, G.-C., Kang, S.-J., & Ko, K.-J. (2019). Effects of 12-week resistance exercise and interval training on the skeletal muscle area, physical fitness, and mental health in old women. *Journal of Exercise Rehabilitation*, *15*(6), 839-847. <https://doi.org/10.12965/jer.1938644.322>

- Yu, C., Liu, S., Chen, L., Shen, J., Niu, Y., Wang, T., ... Fu, L. (2019). Effect of exercise and butyrate supplementation on microbiota composition and lipid metabolism. *The Journal of Endocrinology*, 243(2), 125-135. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0122>
- Yu, C., Chen, Y., Cline, G. W., Zhang, D., Zong, H., Wang, Y., ... Shulman, G. I. (2002). Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(52), 50230-50236. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200958200>
- Zhang, H., Tong, T. K., Kong, Z., Shi, Q., Liu, Y., & Nie, J. (2021). Exercise training-induced visceral fat loss in obese women: The role of training intensity and modality. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 31(1), 30-43. <https://doi.org/10.1111/sms.13803>
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425-432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>
- Zheng, Y., Gou, X., Zhang, L., Gao, H., Wei, Y., Yu, X., ... Li, M. (2020). Interactions Between Gut Microbiota, Host, and Herbal Medicines: A Review of New Insights Into the Pathogenesis and Treatment of Type 2 Diabetes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 360. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00360>
- Zhong, F., Wen, X., Yang, M., Lai, H.-Y., Momma, H., Cheng, L., ... Huang, C. (2020). Effect of an 8-week Exercise Training on Gut Microbiota in Physically Inactive Older Women. *International Journal of Sports Medicine*. <https://doi.org/10.1055/a-1301-7011>
- Zoll, J., Read, M. N., Heywood, S. E., Estevez, E., Marshall, J. P. S., Kammoun, H. L., ... Henstridge, D. C. (2020). Fecal microbiota transplantation from high caloric-fed donors alters glucose metabolism in recipient mice, independently of adiposity or exercise status. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 319(1), E203-E216. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00037.2020>
- Zouhal, H., Ben Abderrahman, A., Khodamoradi, A., Saeidi, A., Jayavel, A., Hackney, A. C., ... Jabbour, G. (2020). Effects of physical training on anthropometrics, physical and physiological capacities in individuals with obesity: A systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21(9), e13039. <https://doi.org/10.1111/obr.13039>

ANNEXES

Fiche méthodologique n° 1

Estimation de la masse grasse intra-abdominale

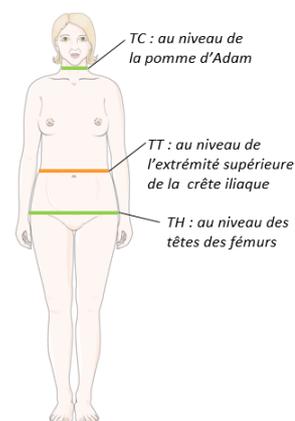
Principe :

Estimer la masse grasse intra-abdominale (viscérale) à partir des mesures anthropométriques et de l'analyse des mesures de composition corporelle obtenue par DXA.



Déroulement :

1. Demander à la participante de se mettre en sous-vêtement.
2. Mesure des plis cutanés abdominaux avec une pince à plis à 7 et 12 cm à droite et à gauche du nombril.
↳ Calcul du pli cutané abdominal moyen.
3. Mesure du tour de taille (TT), du tour de hanche (TH) et du tour du cou (TC) avec un mètre ruban.
4. Mesure de la hauteur abdominale (en cm) allongée.



5. Positionnement de la participante sur le DXA, et lancement du scanner permettant d'obtenir :

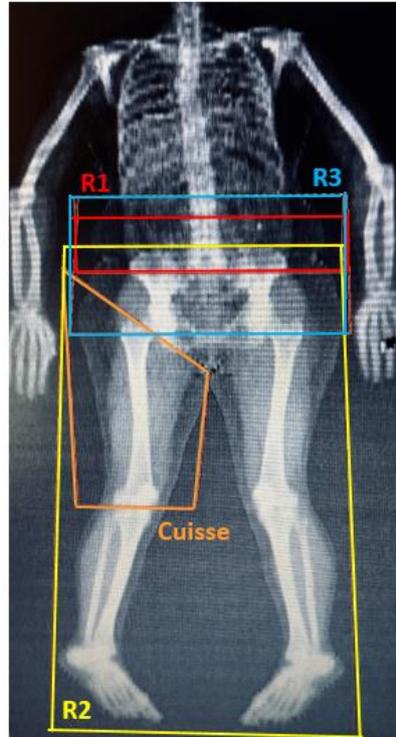
- la masse grasse (MG) totale et segmentaire (g, %) ;
- la masse maigre (MM) totale et segmentaire (g, %) ;
- le contenu minéral osseux (CMO)
- la masse musculaire (MMusc) totale et segmentaire (g, %) : $MMusc = MM - CMO$



6. Détermination de la MG de 3 régions spécifiques par une analyse manuelle faite par un même opérateur pour l'ensemble des sujets*.

- la MG centrale (R1)
- la MG des membres inférieurs (R2)
- la MG abdominale totale (R3)

7. Détermination de la MMusc de la cuisse droite*.



8. Estimation de la masse grasse intra-abdominale (viscérale)

- ↪ rayon (r) = $TT / 2 \times \pi$
- ↪ rayon corrigé abdominal (rc) = r - (pli cutané abdominal moyen)
- ↪ aire du tissu sous-cutané (A_{sc}) = $(r^2 \times \pi) - (rc^2 \times \pi)$
- ↪ volume sous-cutané (Vol_{sc}) = $A_{sc} \times$ hauteur abdominale
- ↪ MG abdominale sous-cutanée (MG_{sc}) = $Vol_{sc} \times 0,83 \times 0,9$
- ↪ **MG abdominale viscérale (MG_{visc}) = $R3 - MG_{sc}$**

* Sur les études 1 et 4, ces analyses ont été réalisées par Nathalie Boisseau pour des raisons de logiciel et de technicité.

Fiche méthodologique n° 2

Détermination de la part d'utilisation des substrats

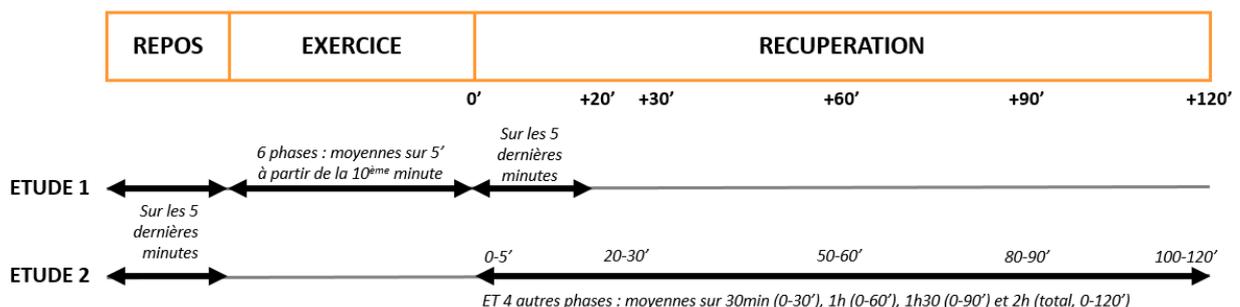
Principe :

Déterminer la contribution glucido-lipidique (en % et $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) dans la fourniture d'énergie au repos (ETUDE 1 et 2), lors d'un exercice d'intensité modérée (ETUDE 1) et en récupération (ETUDE 2) à partir de la mesure des échanges gazeux (VO_2 , VCO_2) avec un Métamax 3B® de chez Cortex.



Déroulement :

1. Calibration du Métamax® 3B.
 2. Positionnement du masque relié aux analyseurs de gaz sur le visage de la patiente.
 3. Mesures (toutes les 10 secondes) de la consommation d'oxygène (VO_2) et la production dioxyde de carbone (VCO_2).
 - ↪ *Au repos* : en position allongée pendant 10 à 15 min minimum pour une stabilisation du quotient respiratoire (QR).
 - ↪ *A l'exercice* (uniquement sur l'ETUDE 1) : lors d'un effort de 40 min à 50% de $\text{VO}_{2\text{max}}$ sur vélo.
 - ↪ *En récupération* :
 - ETUDE 1 : assis sur le vélo pendant 20 min après la fin de l'exercice
 - ETUDE 2 : assis dans un fauteuil en regardant la télévision pendant les 2 heures suivant l'exercice. Le masque a été remis immédiatement après l'exercice
 4. Extraction des données sous un tableau Excel et insertion des colonnes nécessaires aux calculs suivants :
 - ↪ Calcul du QR « aprotéique » = VCO_2/VO_2 .
 - ↪ Détermination de la part relative d'utilisation des substrats :
 - Lipides (%) = $((1 - \text{QR}) / 0,3) \times 100$
 - Glucides (%) = $100 - \% \text{ Lipides}$
 - ↪ Calcul de l'utilisation respective des glucides et des lipides (Frayn, 1983) :
 - Glucides ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) = $4,55 \times \text{VCO}_2 - 3,21 \times \text{VO}_2$
 - Lipides ($\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) = $1,67 \times \text{VO}_2 - 1,67 \times \text{VCO}_2$
 - ↪ Normalisation en grammes afin d'établir les dépenses énergétiques (en kcal) issues des lipides, des glucides et totale.
- L'ensemble des calculs a été moyenné sur des créneaux spécifiques selon les études.



Fiche méthodologique n° 3

Détermination des apports énergétiques journaliers

Relevé alimentaire

Code sujet : |_|_|-|_|_| N° de randomisation : |_|_|

Ne changez surtout pas vos habitudes alimentaires !

Quelques rappels :

◇ Vous devrez noter **TOUS** les aliments (solides et liquides) pris au cours de chaque repas ou collation, sans attendre la fin de la journée pour inscrire les renseignements.

◇ Indiquez la nature et l'origine des produits (frais, surgelés, industriels (marque), "fait maison" etc.)

Pour chaque aliment, notez la consommation selon les indications suivantes :

- en gramme (**g**) : le poids des produits bruts tels que viande, poisson, légumes, féculents, laitages, fromages, gâteaux, chocolat, etc.

Préciser s'il s'agit du poids cuit ou cru.

- en millilitre (**ml**) : le volume des liquides (eau, café, jus, bière, soupe, etc.)

- en cuillère à café (**càc**) ou à soupe (**càs**) : la confiture, le miel, etc.

- en taille de portion (**1/4, 1/6^{ème} de taule circulaire**) : quiche, pizza etc.

Repas	Produits	Indications / Précisions	Quantités
Exemple	<i>Pain grillé beurre confiture jus d'orange</i>	<i>sans sucres ajoutés (Krisprolls) demi-sel (Président) fraise (allégée) 100% pur jus (Tropicana)</i>	<i>3 (39g) 10g 2càc 1 verre 200mL</i>
	<i>cabillaud – huile d'olive riz ratatouille chocolat</i>	<i>cuisson papillote demi-complet surgelé Picard Noir 75% cacao</i>	<i>150g – 2càs 60g cru 200g 2 carrés</i>

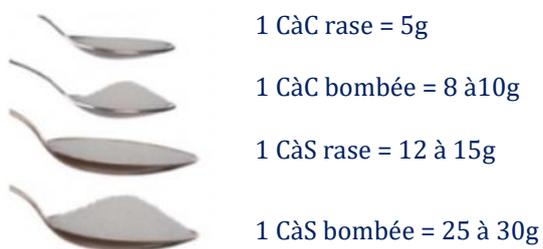
A remplir sur **5 jours**, incluant **3 jours de semaine et les 2 jours de week-end**.

(ex : jeudi-vendredi-samedi-dimanche-lundi).

Ne pas oublier :

- les snacks, goûters, grignotages quels qu'ils soient,
- les boissons entre les repas
 - pour l'eau, préciser la marque ou s'il s'agit de l'eau du robinet
 - pour le thé/café (etc.) préciser avec ou sans sucre
 - pour les jus de fruits (etc.) préciser 100% pur jus ou nectar ou à base de concentré
- les sauces (béchamel, ketchup, mayonnaise, vinaigrettes...)
 - préciser si elles sont faites maison ou achetées dans le commerce (indiquer aussi la marque et si elles sont allégées en matière grasse)
- mentionner l'utilisation ou non de corps gras pour la cuisson, sa marque et sa nature (beurre, beurre allégé, margarines, huile d'olive...)
- le mode de cuisson des aliments (vapeur, poêlé, grillé, à l'eau...)

Quelques photos pour vous aider





En cas de problèmes ou questions : Marine DUPUIT ☎ 07 87 27 85 26 ✉ etude-pacwoman.ame2p@uca.fr

Jour :

- Date :

Repas	Produits	Indications / Précisions	Quantités
Petit-déjeuner			
Déjeuner			
Diner			

Collations			
-------------------	--	--	--

Ce questionnaire a été utilisé dans les études 1, 2 et 4. Seule la durée sur laquelle les sujets devaient le remplir différait, respectivement 7 jours, 24 heures et 5 jours.

L'analyse s'est faite à partir du logiciel Nutrilog®, permettant de déterminer les apports énergétiques totaux et la part (en g et %) de chaque macronutriment, mais aussi de remarquer certains excès ou carences. Ces informations ont été transmises aux patientes en fin d'étude. Des conseils nutritionnels individuels ont été donnés à celles qui le souhaitaient.

Fiche méthodologique n° 4

Détermination du niveau d'activité physique et de la dépense énergétique

Estimation de la dépense énergétique

Code sujet : |_|_|-|_|_| N° de randomisation : |_|_|

Vous avez déjà répondu à un formulaire des apports alimentaires, il convient à présent d'établir vos dépenses énergétiques. En effet, nous devons encore connaître le détail des occupations de votre vie quotidienne et leur durée au cours de **5 jours** comportant **3 jours de semaine et 2 jours de week-end**. Ces demandes d'information sont reprises dans les pages suivantes.

A titre **d'exemple**, voici les informations notées par un individu pour une journée :

Catégories	Exemples d'activités	Calcul des heures	Total
A	Sommeil et sieste, repos en position allongée	Sieste : de 13.00h à 13.30h (1/2h) Sommeil : de 21h à 6h (9h)	9.30h
B	<u>Position assise</u> : repos, TV, lecture, ordinateur, jeu vidéo, jeux de société, couture, transports, repas	TV : 2.30h Transport : 2h Repas : 1/2h midi, 1/2h soir Ordinateur : 1h	6.30h
C	<u>Position debout</u> : toilette, petits déplacements dans la maison, marche, achats, travaux ménagers, travail de laboratoire	Magasin : 3/4h Maison et toilette : 3/4h	1.30h
D	<u>Activité modérée</u> : jardinage, gymnastique, yoga, activités professionnelles manuelles	Gymnastique : 1/2h	0.30h
E	Marche normale ou rapide, jeux actifs en groupe (loisirs), travaux manuels d'intensité élevée	Bricolage : 1h Danse : 1/2h	1.30h
F	Entraînement sportif, activités professionnelles intenses	Entraînement : 2h Travaux terrassement : 2.30h	4.30h
		TOTAL	24h

Indiquez précisément, dans chacune des catégories, **l'activité et la durée** que vous y consacrez. En cas de doute concernant sa catégorie, nous tâcherons de l'ajuster.

Le total de chaque journée doit être égal à 24h. Si celui-ci est inférieur à 24h, les minutes oubliées sont généralement du temps passé assis ou debout (catégories B et C).

Jour : (date : _/_/__)

Catégories	Exemples d'activités	Calcul des heures	Total
A	Sommeil et sieste, repos en position allongée		
B	<u>Position assise</u> : repos, TV, lecture, ordinateur, jeu vidéo, jeux de société, lecture, couture, transports, repas		
C	<u>Position debout</u> : toilette, petits déplacements dans la maison, marche, achats, travaux ménagers, travail de laboratoire		
D	<u>Activité modérée</u> : jardinage, gymnastique, yoga, activités professionnelles manuelles		
E	Marche normale ou rapide, jeux actifs en groupe (loisirs), travaux manuels d'intensité élevée		
F	Entraînement sportif, activités professionnelles intenses		
		TOTAL	h

Ce questionnaire a été utilisé dans les études 1, 2 et 4. Seule la durée sur laquelle les sujets devaient le remplir différait, respectivement 7 jours, 24 heures et 5 jours.

L'analyse s'est ensuite faite à partir d'un fichier Excel.

Fiche méthodologique n ° 5

Echelle visuelle analogique (VAS) et appétit

Echelle d'appétit

Code sujet :

Date :

Session :

→ Placer une croix sur l'échelle allant de 0 à 100.

Juste AVANT l'exercice :

Heure :

	Avez-vous faim ?			
Pas du tout	0	—————	100	Enormément
		Vous sentez-vous repue (rassasiée) ?		
	0	—————	100	
		Pourriez-vous encore manger ?		
	0	—————	100	
		Désirez-vous encore manger ?		
	0	—————	100	

Des échelles visuelles analogiques similaires ont été données juste après l'exercice, 60 et 120 min après l'exercice puis juste après le petit déjeuner standardisé.

Pour chaque question, représentant respectivement la sensation de faim, de satiété, la projection de ce que l'on pourrait manger et le désir de manger, comme l'échelle mesure 10 cm, la distance entre le 0 et la croix a été mesurée et multipliée par 10 pour correspondre à un pourcentage.

Le score d'appétit a ensuite été déterminé à partir de la formule suivante :

$$\text{Appétit} = (\text{désir de manger} + \text{faim} + (100 - \text{satiété}) + \text{projection de consommation}) / 4.$$

Sans utiliser les données de l'échelle remplie après le petit déjeuner, les aires sous la courbe (AUC) ont également été calculées.

Fiche méthodologique n° 6

PAES (Physical Activity Enjoyment Scale) et plaisir perçu

A la fin de l'exercice, directement après avoir remis le masque du Métamax et s'être assises dans le fauteuil, les participantes ont répondu à ce questionnaire traduit de l'anglais composé de 18 items. Chaque item oppose 2 adjectifs sur une échelle allant de 1 à 7. Tous les items ne sont pas cotés dans le même sens. Afin qu'un score élevé (somme de tous les items) signifie que l'exercice a été perçu comme plaisant, nous avons inversé la cotation sur Excel des items dont la valeur 1 était associée à l'adjectif/intitulé positif et la valeur 7 associée à l'adjectif/intitulé négatif (exemple item 1, items indiqués par un fond orange sur l'image ci-dessous). Le score était alors compris entre 18 et 126.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	Valeurs répondues HIIE 1																		
2	Sujets	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
3	01-FS	5	5	2	3	3	3	4	4	4	5	3	2	6	4	3	6	3	3
4	02-JMO	4	1	3	4	2	6	6	1	4	2	3	4	3	4	2	1	1	7
5	03-CE	3	6	6	4	2	6	5	5	5	5	2	6	3	2	6	2	2	6
6	05-LC	4	2	4	4	3	5	2	5	3	3	2	5	3	2	6	3	4	7

T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL
Cotation HIIE 1																		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Moyenne
3	5	2	5	5	3	4	4	4	3	5	2	2	4	3	2	5	3	64.0
4	1	3	4	6	6	2	1	4	6	5	4	5	4	2	7	7	7	78.0
5	6	6	4	6	6	3	5	3	3	6	6	5	6	6	6	6	6	94.0
4	2	4	4	5	5	6	5	5	5	6	5	5	6	6	5	4	7	89.0

Echelle de plaisir

Code sujet:

Date:

Session :

1. J'adore	1	2	3	4	5	6	7	Je déteste
2. Je m'ennuie	1	2	3	4	5	6	7	Cela m'intéresse
3. Je n'aime pas	1	2	3	4	5	6	7	J'aime bien
4. Je trouve cela plaisant	1	2	3	4	5	6	7	Je ne trouve pas cela plaisant
5. Je suis très absorbé(e) par cette activité	1	2	3	4	5	6	7	Je ne suis pas du tout absorbé(e) par cette activité
6. Ce n'est pas du tout amusant	1	2	3	4	5	6	7	C'est très amusant
7. Je trouve cela énergisant	1	2	3	4	5	6	7	Je trouve cela fatiguant
8. Cela me déprime	1	2	3	4	5	6	7	Cela me rend joyeux
9. C'est très agréable	1	2	3	4	5	6	7	C'est très désagréable
10. Je me sens physiquement bien quand je pratique	1	2	3	4	5	6	7	Je ne me sens pas bien physiquement quand je pratique
11. C'est revigorant	1	2	3	4	5	6	7	Ce n'est pas revigorant
12. C'est très frustrant	1	2	3	4	5	6	7	Ce n'est pas du tout frustrant
13. C'est très gratifiant	1	2	3	4	5	6	7	Ce n'est pas du tout gratifiant
14. C'est très exaltant	1	2	3	4	5	6	7	Ce n'est pas du tout exaltant
15. Ce n'est pas du tout stimulant	1	2	3	4	5	6	7	C'est très stimulant
16. Cela me donne un fort sentiment de satisfaction	1	2	3	4	5	6	7	Cela ne me donne pas un fort sentiment de satisfaction
17. C'est très rafraîchissant	1	2	3	4	5	6	7	Ce n'est pas du tout rafraîchissant
18. J'ai eu le sentiment de ne pas être à ma place, cette activité n'est pas faite pour moi	1	2	3	4	5	6	7	J'ai l'impression que cette activité est faite pour moi

Fiche méthodologique n°7

Entraînements et suivi (ETUDE 1 et 4)

Afin de suivre l'intensité atteinte lors du MICT (ETUDE 1) et du HIIT (ETUDE 1 et 4), la fréquence cardiaque (FC) était mesurée au minimum tous les 15 jours.

Code Sujet : I_I-I-I_I_I

⇒ Suivi de la Fréquence Cardiaque (FC) à réaliser tous les 15 jours.

$$FC_{\text{Cible}} = \sim 85\% FC_{\text{max}} = \dots\dots\dots$$

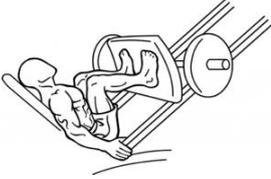
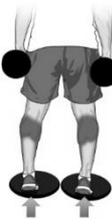
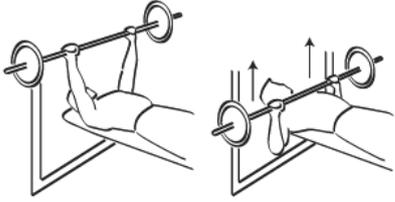
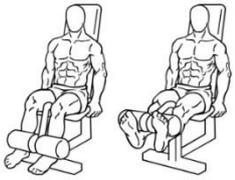
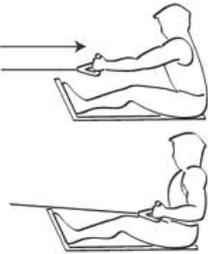
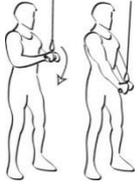
DATE	FC moyenne (20min)	Zone cible	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pour suivre l'évolution et la progression sur les différents exercices de musculation nous disposons d'un cahier de suivi des entraînements pour chaque patiente dans lequel nous notons ce qui avait été réalisé en termes de charges et de répétitions (ou non réalisé, et dans ce cas-là pourquoi) durant la séance, les adaptations éventuelles en raison de douleurs (etc.), afin d'ajuster ces paramètres pour les séances suivantes.

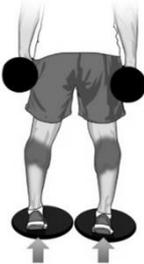
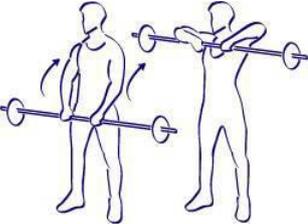
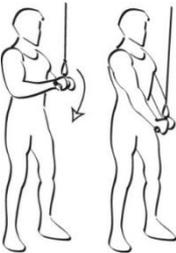
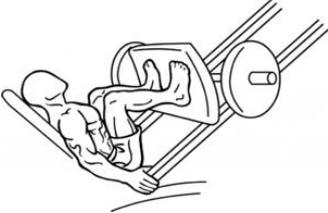
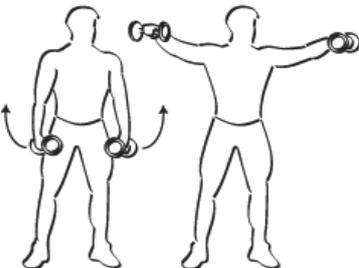
CARNET D'ENTRAINEMENT

Code Sujet : I_I_I-I_I_I

Circuit 1

<p>Presse à jambes</p> 	<p>Mollets avec haltères</p> 	<p>Gainage (planche)</p> 
<p>Développé-Couché</p> 	<p>Flexion de bras à la barre (biceps)</p> 	<p>Fessiers</p> 
<p>Extension des genoux Quadriceps à la machine</p> 	<p>Abdominaux</p> 	
<p>Tirage horizontal</p> 	<p>Triceps à la poulie haute</p> 	

Circuit 2

<p style="text-align: center;">Extension des genoux Quadriceps à la machine</p> 	<p style="text-align: center;">Mollets avec haltères</p> 	<p style="text-align: center;">Tirage "menton"</p> 
<p style="text-align: center;">Pectoraux aux haltères : pull-over</p> 	<p style="text-align: center;">Triceps à la poulie haute</p> 	<p style="text-align: center;">Gainage (planche)</p> 
<p style="text-align: center;">Presse à jambes</p> 	<p style="text-align: center;">Lombaire : relevé de bassin</p> 	<p style="text-align: center;">Tirage "nuque"</p> 
<p style="text-align: center;">Élévation latérale des épaules avec haltères</p> 		

⇒ Dans le cas où le sujet ne réalise pas l'exercice prévu, indiquer dans la case l'exercice de remplacement

Code Sujet : I_I_I-I_I_I

Dates									
Circuit 1	Charges								
Presse à jambes									
Développé-Couché									
Leg extension									
Tirage horizontal									
Mollets avec haltères									
Flexion de bras à la barre (biceps)									
Abdominaux									
Triceps à la poulie haute									
Gainage (planche)									
Fessiers									

Code Sujet : I_I_I-I_I_I

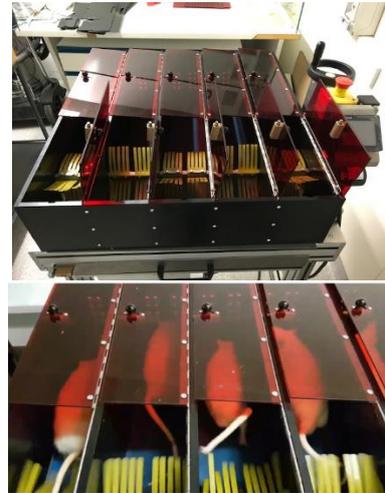
Dates									
Circuit 2	Charges								
Leg extension									
Pectoraux aux haltères : pull-over									
Presse à jambes									
Elévation latérale des épaules avec haltères									
Mollets avec haltères									
Triceps à la poulie haute									
Lombaire : relevé de bassin									
Tirage "menton"									
Gainage (planche)									
Tirage "nuque"									

Fiche méthodologique n° 8

Entraînements et suivi (ETUDE 3)

Principe :

Après une période d'induction d'obésité avec un régime riche en graisses (HFD) de 16 semaines, les animaux devaient réaliser 12 semaines d'entraînement de type HIIT à raison de 4 séances par semaine.



Habituat

Durant 2 semaines (8 jours), avant le début de la première semaine d'entraînement, les rats ont été familiarisés de manière progressive avec le tapis.

Semaine 1	Jour 1	Habituat
	Jour 2	Contact avec le tapis (à l'arrêt)
	Jour 3	Marche sur le tapis 5' à 6m.min ⁻¹
	Jour 4	Découverte progression de la vitesse et des variations d'allures Total 8min : 2' à 6m.min ⁻¹ + 5' à 8m.min ⁻¹ + 1' à 10m.min ⁻¹
Semaine 2	Jour 1	Total 10min : 2' à 8m.min ⁻¹ + 5' à 10m.min ⁻¹ + 2' à 10m.min ⁻¹ + 2' à 12m.min ⁻¹
	Jour 2	Total 10min : 2' à 8m.min ⁻¹ + 3' à 10m.min ⁻¹ + 2' à 12m.min ⁻¹ + 2' à 14m.min ⁻¹ + 1' à 15m.min ⁻¹
	Jour 3	Total 10min : 1' à 10m.min ⁻¹ + 2 × (3' à 12m.min ⁻¹ + 1' à 18m.min ⁻¹) + 1' à 12m.min ⁻¹
	Jour 4	Total 16min : 4 × (3' à 11m.min ⁻¹ + 1' à 18m.min ⁻¹)

Entraînement :

Durant les 3 premières semaines, les paramètres (durée et intensité) ont été modulés de manière progressive afin d'arriver à la séance type prévue, c'est-à-dire 6 × (3' à 10m.min⁻¹ + 4' à 18m.min⁻¹) soit une durée totale de 42 min.

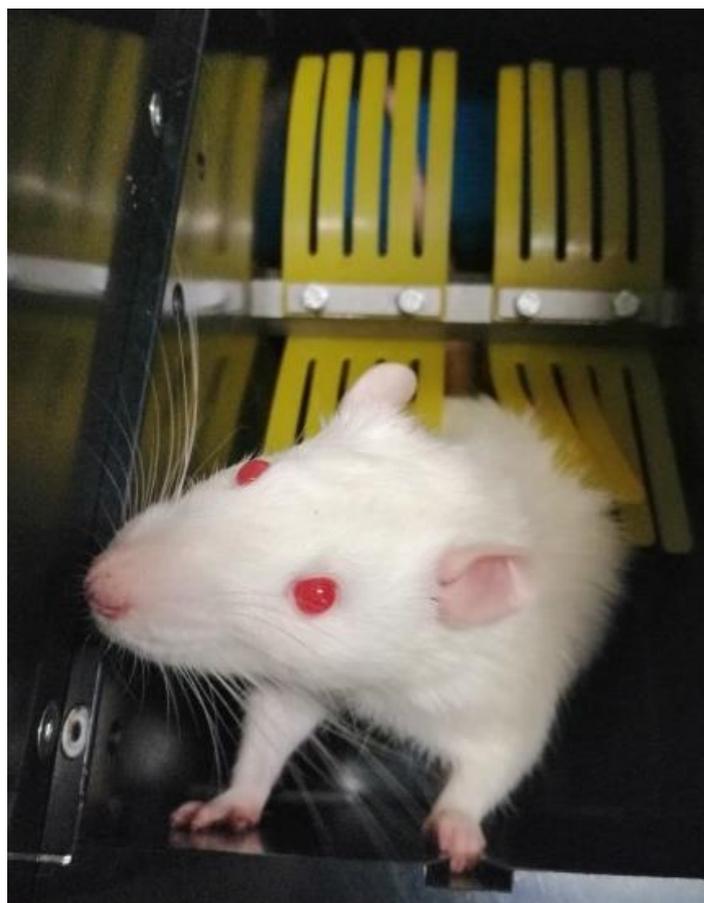
En débutant avec un intervalle de (3' à 11m.min⁻¹ + 2' à 18m.min⁻¹), les principes utilisés ont été dans l'ordre :

- d'augmenter la durée en ajoutant des répétitions (3 à 6 pour une durée totale de 15 à 30 min)
- de passer sur un ratio effort/récupération 1 :1 (3' à 11m.min⁻¹ + 3' à 18m.min⁻¹) en diminuant le nombre de répétitions (3), puis d'augmenter de nouveau la durée en ajoutant des répétitions (3 à 6 pour une durée totale de 18 à 36 min)
- de passer sur le ratio effort/récupération final en diminuant le nombre de répétitions (3), puis d'ajouter une répétition supplémentaire jusqu'à atteindre la séance type prévue.

A la fin des 3 premières semaines, certains rats n'arrivaient pas à tenir 4 min à 18m.min⁻¹. Les vitesses à faible et haute intensités ont donc été réduites respectivement à 10 et 16 (ou 14) m.min⁻¹ afin qu'ils réalisent les 42 min de séance.

Les observations en séance étaient notées sur des documents sources puis remis de façon lisible dans un tableau Excel dont un extrait (sur une semaine) est présenté ci-dessous.

CARNET D'ENTRAINEMENT



Semaine 4 - Séance 1			Semaine 4 - Séance 2			Semaine 4 - Séance 3				Semaine 4 - Séance 4			BILAN Suggestions / remarques
14/03/2019			15/03/2019			18/03/2019				19/03/2019			
Séance prévue	42min = 6 x [3min à 10m/min + 4min à 18m/min]		Séance prévue	42min = 6 x [3min à 10m/min + 4min à 18m/min]		Séance prévue	Séance prévue	42min = 6 x [3min à 10m/min + 4min à 18m/min]		Séance réalisée	42min = 6 x [3min à 10m/min + 4min à 18m/min]		
GROUPE AP	COMMENTAIRES / REMARQUES	DISTANCE PARCOURUE	GROUPE AP	COMMENTAIRES / REMARQUES	DISTANCE PARCOURUE	GROUPE AP	GROUPE AP	COMMENTAIRES / REMARQUES	DISTANCE PARCOURUE	GROUPE AP	COMMENTAIRES / REMARQUES	DISTANCE PARCOURUE	
37	V	510	37	V	510	37	37	V [3min à 14 + 1min à 16]	521	37	V [3min à 14 + 1min à 16 + 4 dernière min à 16]	528	HIIT à 14m/min
38	35min	464	38	V	557	38	38	V	558	38	V	558	HIIT à 16m/min
39	V	595	39	V	600	39	39	V	603	39	V	600	
40	V	595	40	V	600	40	40	V	603	40	V	600	
41	REPOS Queue	0	41	REPOS Queue	0	41	41	TEST = non coureur ?	0	41		0	Non coureur
42	REPOS Queue	0	42	REPOS Queue	0	42	42	OK (reprendre jeudi)	0	42	OK (reprendre jeudi)	0	HIIT à 14m/min
43	V	510	43	V	510	43	43	V [3min à 14 + 1min à 16]	521	43	V [3min à 14 + 1min à 16 + 4 dernière min à 16]	528	HIIT à 14m/min
44	V	595	44	V (40min)	577	44	44	V	603	44	V	600	
45	V	595	45	V	600	45	45	V	603	45	V	600	
46	V	595	46	V	600	46	46	V	603	46	V	600	
47	V	600	47	V	603	47	47	V	604	47	V	604	
48	REPOS Queue	0	48	REPOS Queue	0	48	48	OK (reprendre jeudi)	0	48	OK (reprendre jeudi)	0	HIIT à 16m/min
GROUPE AP + VBT	COMMENTAIRES / REMARQUES	DISTANCE PARCOURUE	GROUPE AP + VBT	COMMENTAIRES / REMARQUES	DISTANCE PARCOURUE	GROUPE AP + VBT	GROUPE AP + VBT	COMMENTAIRES / REMARQUES	DISTANCE PARCOURUE	GROUPE AP + VBT	COMMENTAIRES / REMARQUES	DISTANCE PARCOURUE	
49	V	600	49	V	603	49	49	V	604	49	V	604	
50	V	553	50	V	557	50	50	V	558	50	V	558	HIIT à 16m/min
51	V	600	51	V	603	51	51	V	604	51	V	604	
52	V	510	52	V	510	52	52	V [3min à 14 + 1min à 16]	521	52	V [3min à 14 + 1min à 16 + 4 dernière min à 16]	528	HIIT à 14m/min
53	V	600	53	V	603	53	53	V	604	53	V	604	HIIT à 16m/min
54	V	603	54	V	602	54	54	V	611	54	V	604	
55	V	603	55	V	602	55	55	V	611	55	V	604	
56	V	603	56	V	602	56	56	V	611	56	V	604	
57	V	510	57	33min	384	57	57	33min [3min à 14 + 1min à 16]	410	57	30min [3min à 14 + 1min à 16]	370	HIIT à 14m/min
58	V (41min)	590	58	V	602	58	58	18min (?)	258	58	V	604	
59	V	553	59	V (40)	532	59	59	V	558	59	V	558	HIIT à 16m/min
60	V	553	60	V (41)	548	60	60	V	558	60	V	558	HIIT à 16m/min

Fiche méthodologique n° 9

Analyses du microbiote fécal

Principe :

Analyser la composition bactérienne du microbiote à partir des selles prélevées pré- et post-intervention.

Déroulement :

1. A partir du prélèvement de selles effectué par la patiente, faire des aliquots dans des cryotubes et recouvrir de RNeasy Lysis Buffer et stocker à - 80 °C.

2. Extraction d'ADN à partir du kit Maxwell® RSC PureFood GMO & Authentification (Promega, Madison, WI, USA) :

- Prélever environ 100mg de selles dans un tube Eppendorf de 2mL taré.

- Peser le tube Eppendorf contenant la selle et noter son poids.

- Ajouter 200µL d'eau distillé. Vortexer. Ajouter 50µL de lysozyme (à 10mg.mL⁻¹) + 15µL de mutanolysine (à 10KU.mL⁻¹). Faire incuber 45min à 37 °C.

- Ajouter 1mL de CTAB Buffer. Transférer l'ensemble dans un tube à bille et mettre 30s au disruptor.

- Faire incuber 5min à 95 °C, puis refroidir 2min sur la paillasse avant de mettre 1 min au disruptor.

- Passer 2 × 30s au Precellys® à 5000 rpm avec 15s de pause.

- Ajouter 40µL de protéinase K + 20µL de RNase A. Vortexer. Faire incuber 10min à 70 °C puis centrifuger 5min à 14000 rpm.

- Placer les cartouches puis retirer le film en aluminium.

- Mettre 100 µL de tapon d'éluion dans les tubes de 0,5mL préalablement annotés pour identifier les échantillons. Placer les plongeurs.

- Mettre 300µL de tampon de lyse dans le puit 1 et ajouter 300µL du surnageant de l'échantillon.

- Lancer le programme (environ 40min). A la fin, récupérer les tubes échantillons et jeter les cartouches.

3. Contrôle qualitatif de l'ADN au NanoDrop.

4. Amplification et séquençage de la région V4 de l'ARNr 16S avec la technologie Illumina MiSeq, puis extraction, traitement et analyses des données*.

5. Visualisation avec le logiciel Qime2View et analyses complémentaires.



* Ces étapes ont été réalisées par Mr Benoit Chassaing et son équipe.

Fiche méthodologique n° 10

Analyses du microbiote intestinal associé à la muqueuse

Principe :

Analyser la composition bactérienne du microbiote associé à la muqueuse à partir du colon prélevé post-mortem après les 28 semaines d'intervention

Déroulement :

1. Post-mortem, prélèvement d'une partie du colon. Rincer délicatement avec du PBS.
2. Extraction d'ADN à partir du kit Nucleospin® Tissue Kit (Macherey-Nagel, Hoerd, France) :
 - Couper 25mg de colon en petits morceaux et mettre dans un tube Eppendorf identifié.
 - Ajouter 180µL de Buffer T1 + 25µL de protéine kinase K. Vortexer.
 - Faire incuber toute la nuit à 56°C.
 - Vortexer. Ajouter 200µL de Buffer B3. Vortexer et centrifuger 5min à 11000rpm.
 - Récupérer et mettre le surnageant (même volume pour chaque échantillon) dans un nouveau tube Eppendorf. Faire incuber 10min à 70°C.
 - Ajouter 210µL d'éthanol (96-100%). Vortexer.
 - Placer une NucleoSpin Tissu Column sur un Collection Tube et mettre l'ensemble du contenu du tube Eppendorf dans la NucleoSpin Tissu Column.
 - Centrifuger 1min à 11000rpm. Jeter le Collection Tube et placer la NucleoSpin Tissu Column dans un nouveau Collection Tube.
 - Ajouter 500µL de Buffer BW. Centrifuger 1min à 11000rpm. Jeter l'écoulement et replacer la NucleoSpin Tissu Column.
 - Ajouter 600µL de Buffer B5. Centrifuger 1min à 11000rpm. Jeter l'écoulement et replacer la NucleoSpin Tissu Column.
 - Centrifuger 1min à 11000rpm.
 - Placer la NucleoSpin Tissu Column dans un tube Eppendorf identifié.
 - Ajouter 100µL de Buffer BE. Attendre 1min. Centrifuger 1min à 11000rpm.
 - Enlever la NucleoSpin Tissu Column. L'ADN est dans le tube Eppendorf. Stocker les tubes à -20°C.
3. Contrôle quantitatif et qualitatif de l'ADN, respectivement au Qubit™ et au NanoDrop.
4. Amplification et séquençage de la région V4 de l'ARNr 16S avec la technologie Illumina MiSeq, puis extraction, traitement et analyses des données*.
5. Visualisation avec le logiciel Qime2View et analyses complémentaires.



* Ces étapes ont été réalisées par Mr Benoit Chassaing et son équipe.

Exemple de bilan donné aux patientes (ETUDE 4)



NOM Prénom

Effets d'un entraînement intermittent de haute intensité associé à du renforcement musculaire sur la composition corporelle, le profil métabolique et le microbiote intestinal chez la femme ménopausée en surpoids



Responsables du projet : Pr Nathalie BOISSEAU – Mélanie RANCE – Dr Claire MOREL – Marine DUPUIT

Stagiaires : Alban BONNET & Audrey BOSCARO



SEPTEMBRE 2019	
Poids DXA (kg)	82,6
IMC (kg/m ²)	33,5
Tour de taille (TT)	113,5 cm
Tour de hanche (TH)	119 cm
Tout de cou (TC)	36,5 cm



Glycémie à jeun = 1,11 g/L
 Cholestérol total = 2,92 g/L
 HDL-C = 0,52 g/L
 LDL-C = 2,00 g/L
 TG = 2,00 g/L
 CRPus = 5,50 mg/L



VO₂max = 14,1 ml/min/kg
 Puissance max aérobie = 80 W



Force isométrique	126 N/m
Puissance (à 60°/s)	89 Watts
Fatigabilité (nb de répétition)	22
Capacité à activer le muscle après un effort	97 %

Après 3 mois sans changement de vos habitudes ou d'entraînement...



DECEMBRE 2019	
Poids DXA (kg)	83,6
IMC (kg/m ²)	33,9
Tour de taille (TT)	111 cm
Tour de hanche (TH)	119 cm
Tout de cou (TC)	37 cm

Une prise de poids mais une diminution significative du tour de taille laissant suggérer une modification de la composition corporelle dont une perte de masse grasse abdominale



Glycémie à jeun = 1,02 g/L
 Cholestérol total = 2,07 g/L -29%
 HDL-C = 0,52 g/L
 LDL-C = 1,39 g/L
 TG = 0,89 g/L -30%
 CRPus = 2,10 mg/L -60%

Une diminution du cholestérol total due à une baisse des TG accompagnée d'une diminution de l'état inflammatoire.



VO₂max = 17,6 ml/min/kg +26%
 Puissance max aérobie = 110 W +30%



Force isométrique	124 N/m
Puissance (à 60°/s)	96 Watts
Fatigabilité (nb de répétition)	27 +27%
Capacité à activer le muscle après un effort	82 %

Une nette amélioration des capacités cardio-respiratoires et musculaires



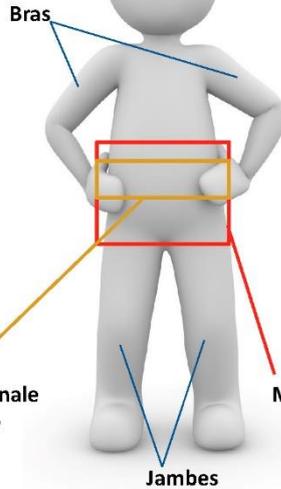
Le tour de cou est un indicateur des risques cardiovasculaires, tout comme le ratio tour de taille sur tour de hanches. (Un tour de cou élevé et/ou un ratio TT/TH supérieur à 0,85 augmentent les risques de développer des pathologies cardiovasculaires.)



Evolution de la composition corporelle



SEPTEMBRE 2019 (T0)	
Masse musculaire Bras (kg)	3,20
Masse Grasse abdominale centrale (kg)	3,65
Masse Grasse abdominale totale (kg)	9,40
Masse Grasse Jambes (kg)	13,2
Masse musculaire Jambes (%)	14,5
Masse musculaire Jambes (kg)	11,9
Contenu Minéral Osseux (kg)	1,76



DECEMBRE 2019 (T3)		
Masse musculaire Bras (kg)	3,81	+19%
Masse Grasse abdominale centrale (kg)	3,47	-5%
Masse Grasse abdominale totale (kg)	8,90	-5%
Masse Grasse Jambes (kg)	14,16	
Masse musculaire Jambes (%)	18,2	+3%
Masse musculaire Jambes (kg)	15,2	
Contenu Minéral Osseux (kg)	1,79	

MG abdominale centrale

MG abdominale totale

Jambes

Masse grasse viscérale = 4,61 kg (T0) / 4,44 kg (T3) -4%

(estimé à partir de la MG abdominale totale, des plis cutanés et du tour de taille)

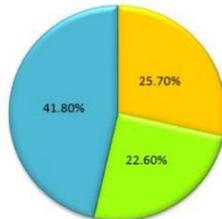
i La masse grasse abdominale et particulièrement la masse grasse intra-abdominale (viscérale) sont fortement corrélées aux risques de développer des pathologies cardiovasculaires. Une diminution de celles-ci est donc très important pour limiter ces risques. Avec l'âge il y a une fonte de la masse musculaire. Le maintien et/ou le développement de celle-ci est donc indispensable pour maintenir une autonomie dans les activités du quotidien.



Habitudes alimentaires et activité physique

Apports énergétiques journaliers
1101 kcal

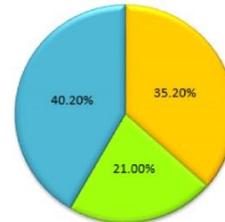
- Lipides
- Protides
- Glucides



Répartition de l'apport énergétique journalier
(% AET = % Apport Énergétique Total)

- i** % théoriques attendus:
- Protéines : 15 à 20 %
 - Lipides : 30 à 35 %
 - Glucides : 50 à 55 %

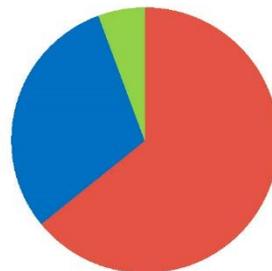
Apports énergétiques journaliers
1103 kcal



Les apports énergétiques journaliers à T0 et T3 ne sont pas différents mais ont dû être sous-estimés compte-tenu de la valeur inférieure à votre métabolisme de repos !



Ici votre niveau d'activité physique moyen (T3), à partir du temps (en heure) consacré à chaque type d'activité.



- Inactivité / Activités immobiles
- Activités légères
- Activités modérées
- Activités vigoureuses



Un temps de sédentarité trop important est néfaste pour la santé !
Quelques repères : 30min de marche active par jour ou 10 000 pas + faire des break de 10min toutes les 2 heures passées assis(e).



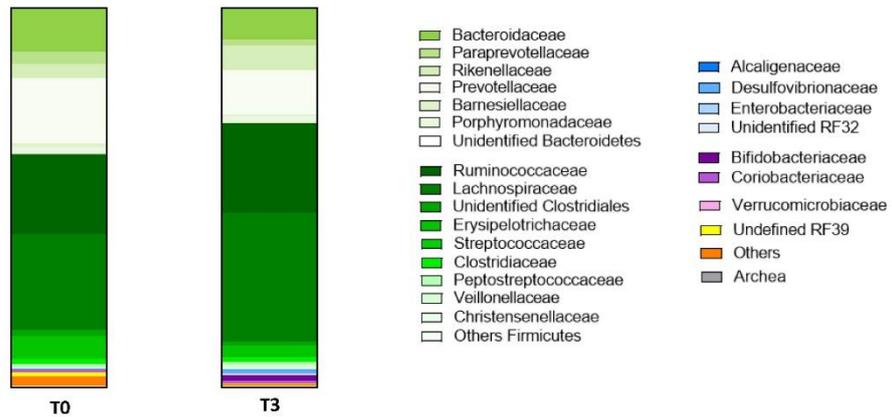
Le microbiote intestinal



Le microbiote intestinal constitue l'ensemble des micro-organismes vivants (bactéries, virus, archées et champignons) hébergés par l'intestin. Il regroupe près de 10^{14} millions de bactéries classées en phyla, classes, ordres, familles, genres et espèces. Près de 80 et 90% des bactéries appartiennent aux phyla Firmicutes et Bacteroidetes (vert clair et foncé sur l'histogramme). Le microbiote intestinal est impliqué dans le métabolisme énergétique et l'utilisation des nutriments. Plusieurs études ont mis en évidence son rôle dans la pathogénèse du surpoids et de l'obésité mais aussi dans les pathologies métaboliques associées. A l'âge adulte, la composition du microbiote intestinal est relativement stable et propre à chaque individu. Elle est principalement influencée par l'alimentation. Cependant de récentes études suggèrent que l'activité physique peut moduler favorablement la composition microbienne.



ici votre composition microbienne (au niveau des familles)

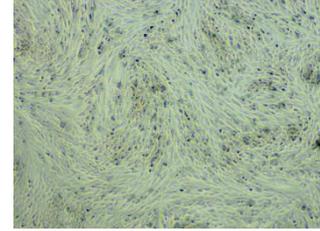


Protocoles réalisés en culture cellulaire

1) Détermination des conditions de différenciation (+/- insuline) des L6

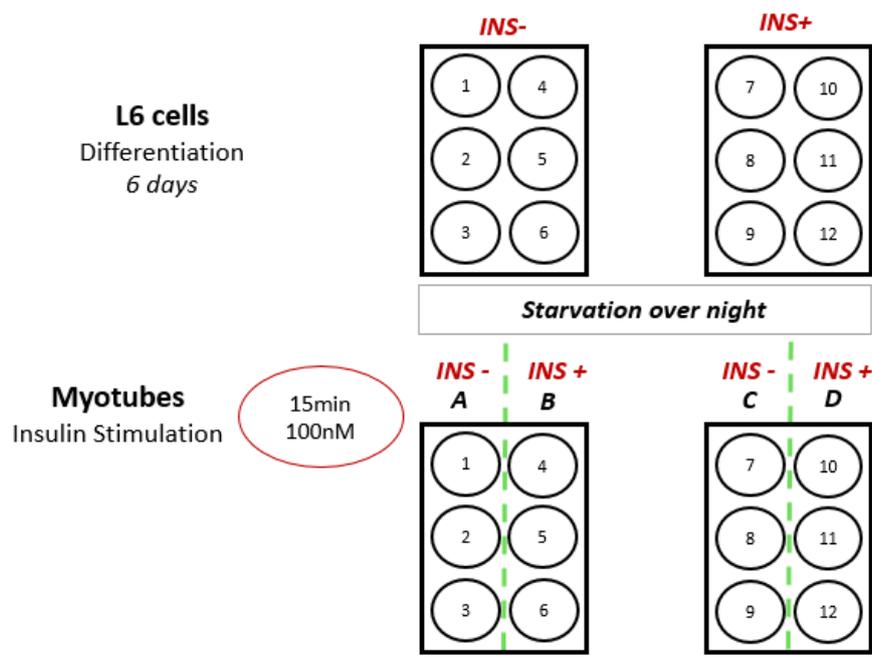
Objectif :

Mesurer l'effet de la présence d'insuline dans le milieu de différenciation de L6 sur la sensibilité à l'insuline (évaluée à partir du rapport pAkt Ser 473/Akt) de ces cellules, mesurée lors d'un test aigu de stimulation à l'insuline sur myotubes matures.



Déroulement :

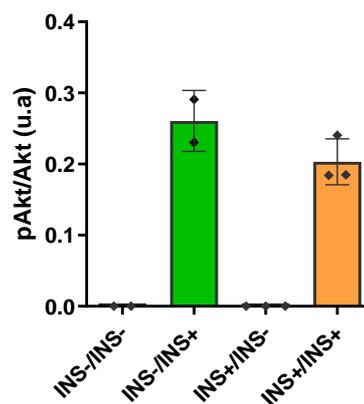
1. Ensemencement des cellules sur la base des paramètres utilisés pour les C2C12.
2. Plating (*ie.* mise en plaque) des cellules dans des plaques 6 puits (500 000C/puits)
3. Après 24h, remplacer le milieu de croissance par du milieu de différenciation (1.5mL). Renouveler ce milieu après 48h puis toutes les 24h durant 6 jours.
4. Le 6^{ème} jour, faire 3 lavages au PBS et priver les cellules de sérum (*ie.* starvation) sur la nuit en mettant le milieu de starvation (1.5mL)
6. Le lendemain matin, faire 3 lavages au PBS et mettre le milieu de stimulation sur les myotubes pendant 15min. Stopper la stimulation en mettant les plaques sur la glace pendant 1min.
7. Faire 3 rinçages au PBS froid puis ajouter 1mL de PBS froid dans les puits. Récolter les cellules avec un grattoir à cellules. Transférer les 1mL de PBS de chaque puits dans un nouveau tube Eppendorf de 1.5 mL gardé sur glace. Centrifuger les tubes pendant 10min à 5000 tours par minute à 4°C. Se débarrasser du surnageant. Ajouter 80µL de tampon RIPA avec ses inhibiteurs.
8. Faire l'extraction et le dosage des protéines puis stocker les tubes à -80°C pour réaliser les Western Blot ultérieurement.



Milieux	Croissance	Différenciation	Starvation	Stimulation
CONCENTRATIONS				
Solution de Glutamine	2 mM	2 mM	2 mM	2 mM
Pénicilline / Streptomycine	1X	1X	1X	1X
Plasmocine Prophylactique	5 µg/ml			
Sérum de veau fœtal	10%			
Sérum de cheval		2%		
Insuline (ou non)		100 nM		100 nM
DMEM 4.5g/L glucose	QSP au volume nécessaire			

Résultats & conclusions

Aux vues des résultats représentés sur le graphiques ci-contre, nous avons fait le choix de pas mettre d'insuline dans le milieu de différenciation.



Protocoles réalisés en culture cellulaire

2) Détermination de l'effet de TOTUM-63 sur des L6 rendues insulino-résistantes

Objectif :

Mesurer l'effet de T63 sur la sensibilité à l'insuline (évaluée à partir du rapport pAkt Ser 473/Akt) de L6 rendues insulino-résistantes avec du palmitate.

Déroulement :

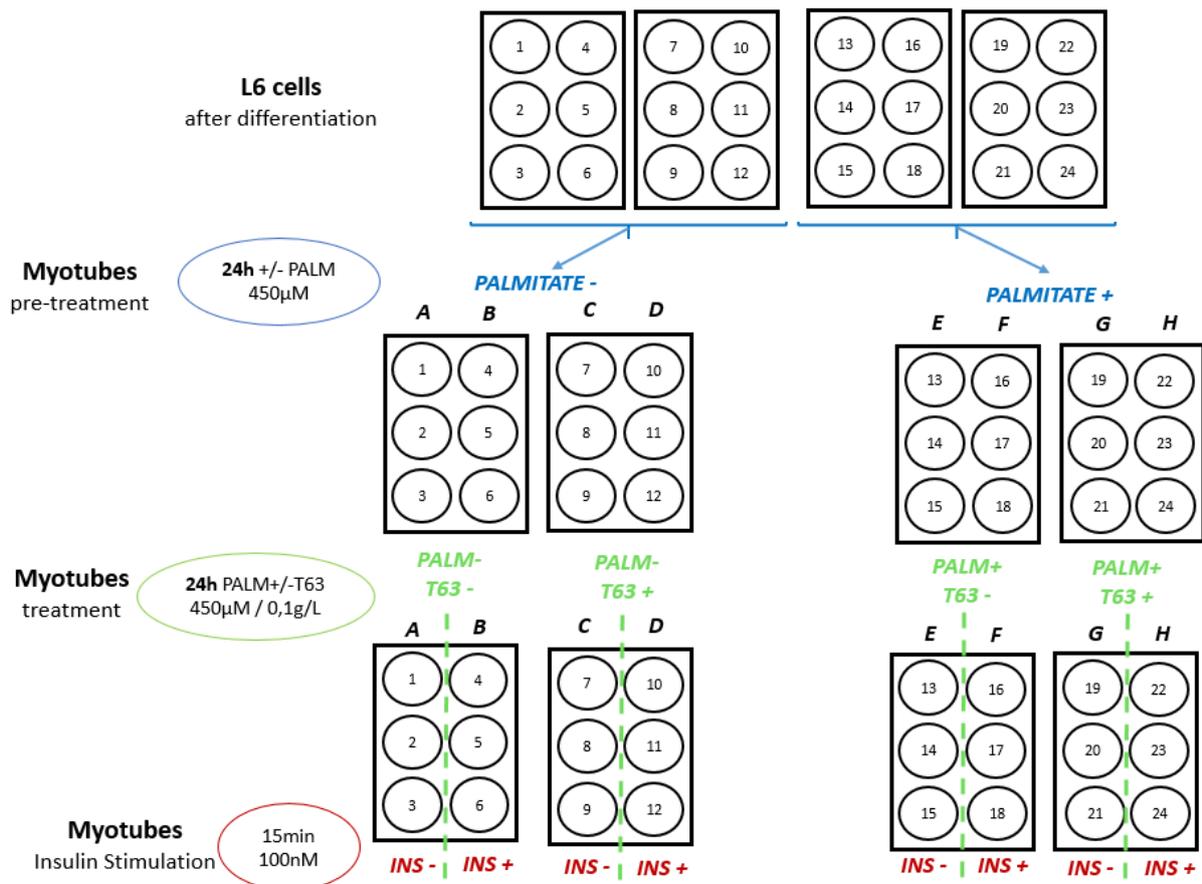
1, 2 et 3. cf. expérimentation 1)

4. Le 6^{ème} jour, faire 3 lavages au PBS, priver les cellules de sérum et débiter le prétraitement au palmitate en mettant le milieu de starvation (1.5mL).

5. Le lendemain matin, faire 3 lavages au PBS et débiter la supplémentation en T63 en mettant le milieu de traitement.

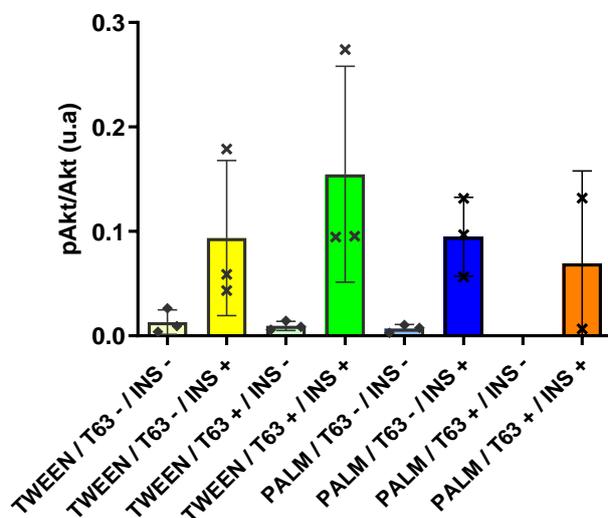
6. Après 24h de traitement, faire 3 lavages au PBS et mettre le milieu de stimulation sur les myotubes pendant 15min. Stopper la stimulation en mettant les plaques sur la glace pendant 1min.

7 et 8. cf. expérimentation 1)



Milieux	Croissance	Différenciation	Starvation Prétraitement	Traitement	Stimulation
CONCENTRATIONS					
Solution de Glutamine	2 mM	2 mM	2 mM	2 mM	2 mM
Pénicilline / Streptomycine	1X	1X	1X	1X	1X
Plasmocine Prophylactique	5 µg/ml				
Sérum de veau foetal	10%				
Sérum de cheval		2%			
Tween 20 (ou non)			1%	1%	1%
Palmitate (ou non)			450 µM	450 µM	450 µM
T63 (ou non)				0.1g/L	0.1g/L
Insuline (ou non)					100 nM
DMEM 4.5g/L glucose	QSP au volume nécessaire				

Résultats et conclusions :



Les résultats représentés sur le graphique ci-dessus ne montrent pas de différence entre les groupes TWEEN/T63-/INS+ et PALM/T63-/INS+. L'exposition de 48h au palmitate à une concentration de 450 µM n'a donc pas induit d'altération des voies de signalisation de l'insuline.

Il est nécessaire d'élaborer un plan d'étude pour trouver la concentration à partir de laquelle le palmitate induit une altération des voies de signalisation de l'insuline.

Protocoles réalisés en culture cellulaire

3) Détermination de la concentration de palmitate nécessaire pour induire une insulino-résistance.

Objectif :

Trouver la concentration de palmitate nécessaire ayant un effet suffisamment toxique pour induire une altération des voies de signalisation de l'insuline dans des L6 matures.

Tester 2 durées de traitement : 16h (*ie.* overnight) et 48h.

Déroulement :

1, 2 et 3. *cf.* expérimentation 1).

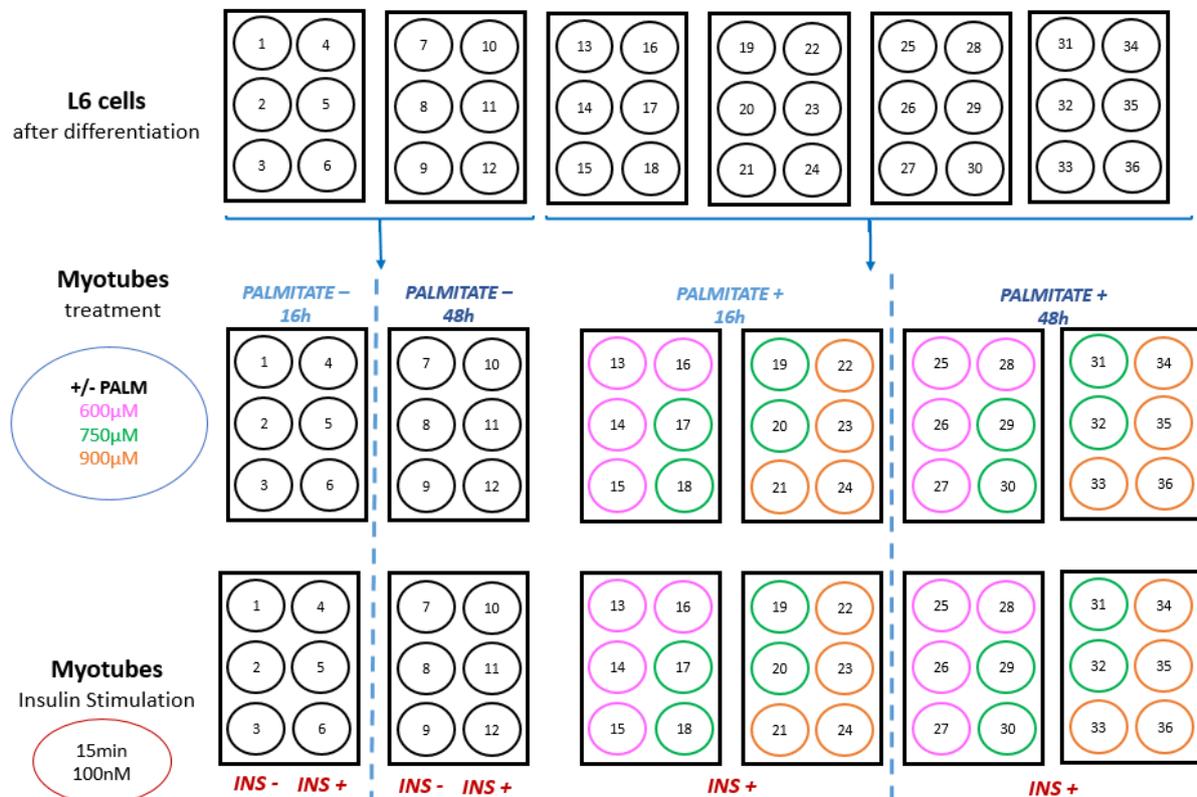
4. Le 6^{ème} jour en milieu d'après-midi, faire 3 lavages au PBS, priver les cellules de sérum et débiter le traitement avec les différentes doses de palmitate en mettant le milieu de traitement (1.5mL).

5. Le lendemain matin, pour les puits sous traitement pendant 48h, renouveler le milieu de traitement.

6. Pour les autres faire 3 lavages au PBS et mettre le milieu de stimulation sur les myotubes pendant 15min. Stopper la stimulation en mettant les plaques sur la glace pendant 1min.

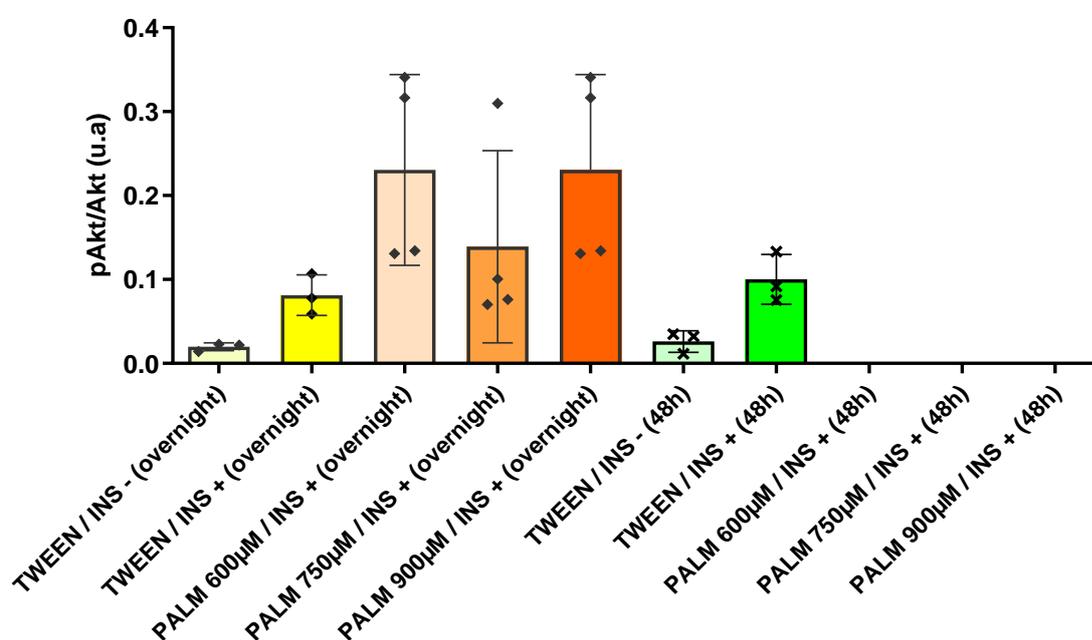
7 et 8. *cf.* expérimentation 1).

9. Le lendemain, faire les étapes 7 et 8 avec les puits ayant eu 48h de traitement.



Milieux	Croissance	Différenciation	Starvation Traitement	Stimulation
CONCENTRATIONS				
Solution de Glutamine	2 mM	2 mM	2 mM	2 mM
Pénicilline / Streptomycine	1X	1X	1X	1X
Plasmocine Prophylactique	5 µg/ml			
Sérum de veau fœtal	10%			
Sérum de cheval		2%		
Tween 20 (ou non)			1%	1%
Palmitate (ou non)			600 µM 750 µM 900 µM	600 µM 750 µM 900 µM
Insuline (ou non)				100 nM
DMEM 4.5g/L glucose	QSP au volume nécessaire			

Résultats et conclusions :



Les feedbacks visuels du tapis cellulaire et la très faible quantité de protéines totales obtenue ont montré que le traitement de 48h avec les doses testées a été toxique pour les cellules. De plus, de façon cohérente avec les observations visuelles, l'importante variabilité d'expression d'Akt totale laisse supposer que les cellules n'étaient probablement pas suffisamment différenciées.

Un nouveau plan d'étude permettant de déterminer les conditions optimales de différenciation a alors été élaboré.

Protocoles réalisés en culture cellulaire

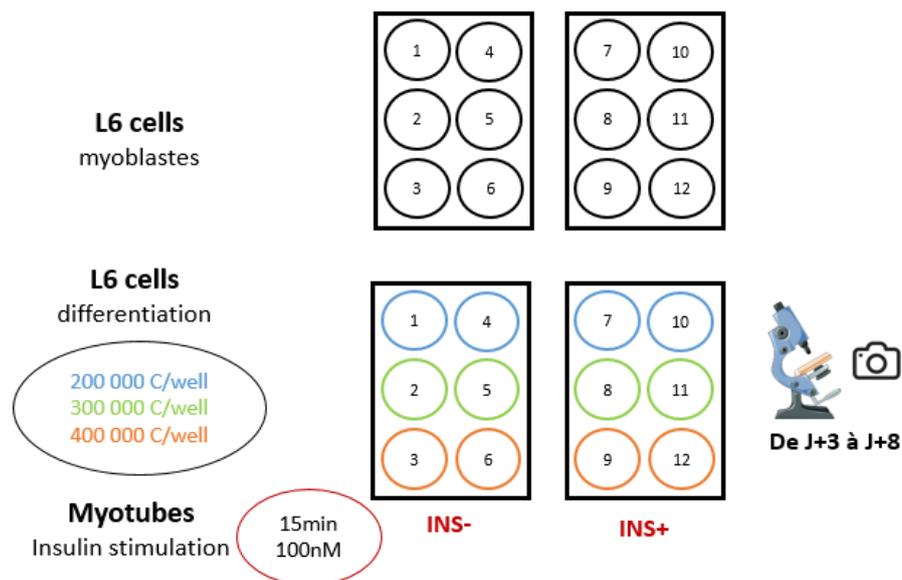
4) Détermination de conditions optimales de différenciation

Objectif :

Trouver la densité cellulaire d'ensemencement et la durée de différenciation optimales pour obtenir des L6 uniformément différenciées.

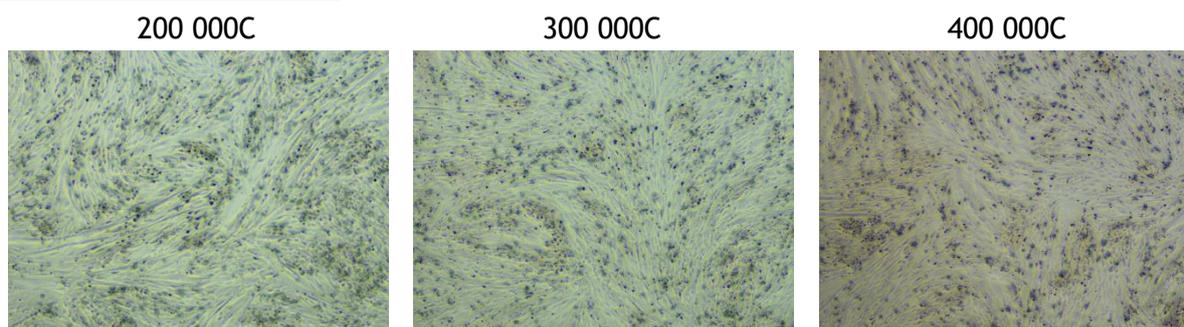
Déroulement :

1. Ensemencement et plating des cellules dans des plaques 6 puits avec différentes densités cellulaires : 200 000C, 300 000C ou 400 000C par puits.
2. Après 24h, remplacer le milieu de croissance par du milieu de différenciation (1.5mL). Renouveler ce milieu après 72h puis toutes les 24h durant 8 jours.
3. A partir du 3^{ème} jour, prendre quotidiennement des photos de chaque condition.
4. Le dernier jour, faire 3 lavages au PBS et priver les cellules de sérum (*ie.* starvation) sur la nuit en mettant le milieu de starvation (1.5mL)
5. Le lendemain matin, faire 3 lavages au PBS et mettre le milieu de stimulation sur les myotubes pendant 15min. Stopper la stimulation en mettant les plaques sur la glace pendant 1min.
- 6 et 7. cf. respectivement les étapes 7 et 8 de l'expérimentation 1).



Milieux	Croissance	Différenciation	Starvation	Stimulation
CONCENTRATIONS				
Solution de Glutamine	2 mM	2 mM	2 mM	2 mM
Pénicilline / Streptomycine	1X	1X	1X	1X
Plasmocine Prophylactique	5 µg/ml			
Sérum de veau fœtal	10%			
Sérum de cheval		2%		
Insuline (ou non)				100 nM
DMEM 4.5g/L glucose	QSP au volume nécessaire			

Résultats et conclusions :

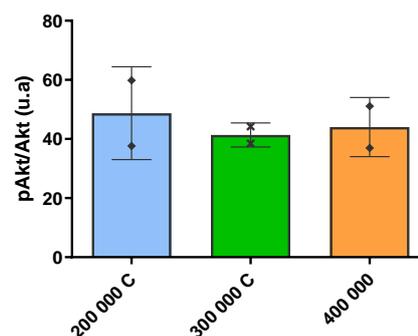


Visuellement pas de différence entre les conditions et entre les jours 6,7 et 8.

Les conditions à 200 000C n'ont pas permis d'avoir suffisamment de protéines pour faire les WB avec 12 µg de protéines dans 12 µL. Les WB ont donc été réalisés avec 8 µg de protéines dans 10 µL.

D'après ces résultats et observations les conditions suivantes ont été choisies :

- une densité d'ensemencement de 300 000C / puits ;
- une durée de 7 jours de différenciation
- un premier changement de milieu 72h post-induction de la différenciation (permettant de ne pas revenir le week-end).



A partir de ces conditions, nous avons décidé de reconduire l'expérimentation 3) visant à déterminer la dose de palmitate nécessaire pour induire une altération de la voie de signalisation de l'insuline dans les L6.

Protocoles réalisés en culture cellulaire

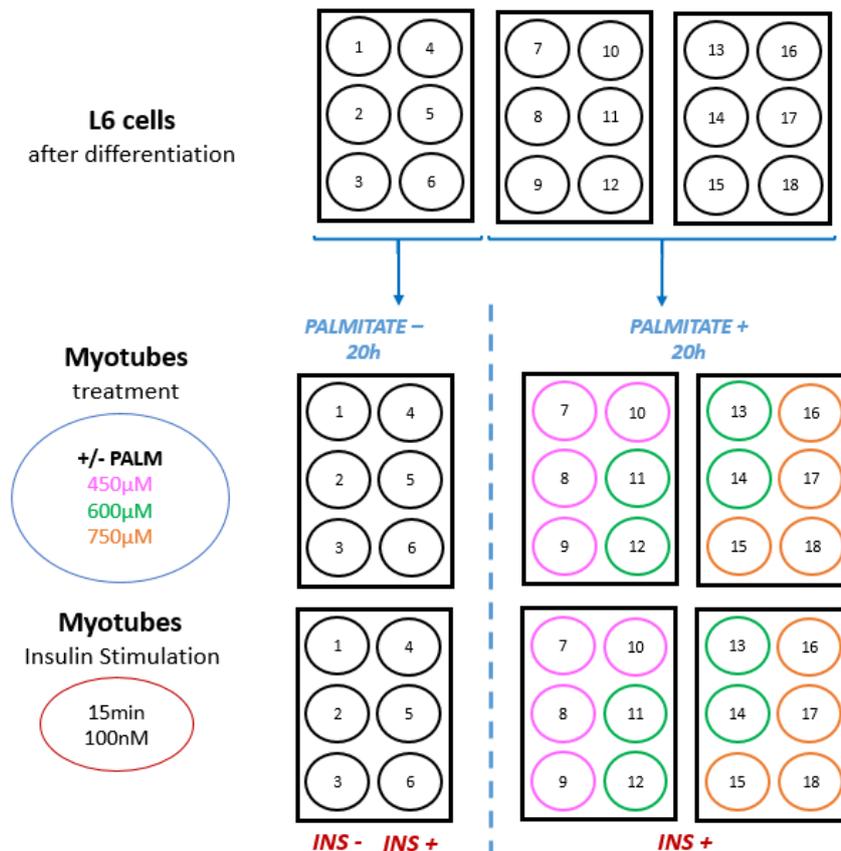
5) Détermination de la concentration de palmitate nécessaire pour induire une insulino-résistance.

Objectif :

Trouver la concentration de palmitate nécessaire ayant un effet suffisamment toxique pour induire une altération des voies de signalisation de l'insuline dans des L6 matures.

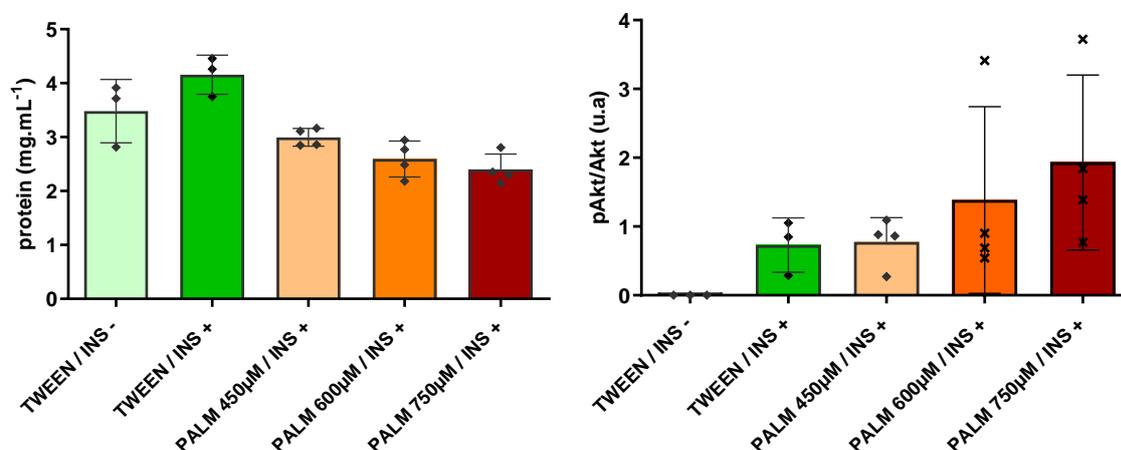
Déroulement :

1. Ensemencement et plating des cellules en plaque 6 puits selon les conditions déterminées précédemment (300 000C/puits)
3. Après 24h, remplacer le milieu de croissance par du milieu de différenciation (1.5mL). Renouveler ce milieu après 72h puis toutes les 24h durant 7 jours.
4. Le 7^{ème} jour en début d'après-midi, faire 3 lavages au PBS et priver les cellules de sérum et débiter le traitement avec les différentes doses de palmitate en mettant le milieu de traitement (1.5mL).
5. Le lendemain matin (soit 20h plus tard), faire 3 lavages au PBS et mettre le milieu de stimulation sur les myotubes pendant 15min. Stopper la stimulation en mettant les plaques sur la glace pendant 1min.
- 6 et 7. cf. respectivement les étapes 7 et 8 de l'expérimentation 1).



Milieux	Croissance	Différenciation	Starvation Traitement	Stimulation
CONCENTRATIONS				
Solution de Glutamine	2 mM	2 mM	2 mM	2 mM
Pénicilline / Streptomycine	1X	1X	1X	1X
Plasmocine Prophylactique	5 µg/ml			
Sérum de veau fœtal	10%			
Sérum de cheval		2%		
Tween 20 (ou non)			1%	1%
Palmitate (ou non)			450 µM 600 µM 750 µM	450 µM 600 µM 750 µM
Insuline (ou non)				100 nM
DMEM 4.5g/L glucose	QSP au volume nécessaire			

Résultats et conclusions :



Si la quantité de protéines est bien diminuée lorsque l'on augmente la concentration de palmitate, le rapport pAkt / Akt n'est pas diminué dans les conditions avec une concentration de 600 et 750 µM de palmitate. Compte-tenu de ces derniers résultats, qui ont soulevé de nombreuses interrogations, et du temps restant dont nous disposons, nous avons alors décidé d'arrêter momentanément ces expérimentations cellulaires.

RESUME

La prise en charge de l'obésité et/ou du pré-diabète, deux états pathologiques favorisant le développement d'un diabète de type 2 (DT2) et l'apparition de maladies cardiovasculaires, repose majoritairement sur des mesures hygiéno-diététiques incluant l'activité physique et l'alimentation. Dans ce cadre, les objectifs principaux de cette thèse étaient d'étudier les effets de plusieurs modalités d'entraînement - dont l'entraînement intermittent de haute-intensité (HIIT)-, associées ou non avec Totum-63 (T63, Valbiotis®), un mélange à base d'extraits végétaux, sur la perte de masse grasse totale et (intra-)abdominale et sur l'équilibre glycémique. Différentes pistes mécanistiques explicitant ces effets ont également été investiguées et en particulier le rôle du microbiote intestinal. Nos résultats indiquent qu'un programme de HIIT combiné ou non à du renforcement musculaire est une stratégie efficace et sans danger pour favoriser une perte de masse grasse totale et (intra-)abdominale. Par ailleurs, la prise concomitante de T63 lors d'un entraînement HIIT s'est révélée positive pour améliorer l'équilibre glycémique. Nos travaux ont également montré une modulation spécifique du microbiote intestinal en réponse à chacune de ces interventions. En conclusion, nos résultats indiquent que ces prises en charge novatrices pourraient être proposées à des patients à risque pour éviter l'apparition du DT2 ou autres conséquences métaboliques liées au surpoids ou à l'obésité. L'influence directe du microbiote dans ces adaptations restent toutefois à démontrer.

SUMMARY

The management of obesity and prediabetes, two pathologic states that promote type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular diseases development, is mainly based on lifestyle interventions, including physical activity and diet. In this context, the main objectives of this thesis were to study the effects of different training modalities, including high intensity interval training (HIIT), combined or not with Totum-63 (T63, Valbiotis®), a nutritional supplement based on plant extracts, on total and (intra-)abdominal fat mass loss and glucose homeostasis. Different mechanistic hypotheses to explain these effects were also investigated, particularly the role of gut microbiota. Our results indicate that the HIIT program, combined or not with resistance training, is a safe and effective strategy to promote total and (intra-)abdominal fat mass loss. Moreover, the combination of T63 and HIIT improved glycemic control. Our work also showed a specific modulation of gut microbiota in response to each of these interventions. In conclusion, our results indicate that these innovative management approaches could be proposed to at-risk patients to prevent T2DM and other overweight/obesity-induced metabolic consequences. The direct influence of the gut microbiota in these adaptations remains to be demonstrated.