

Diabète de type 1 et exercice

Elsa Heyman

Université de Lille, Université Artois, Université Littoral Côte d'Opale,
EA 7369 – URePSSS – Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, Lille

Martine Duclos

Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine ;
INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne ; CHU Clermont-Ferrand,
Service de Médecine du Sport et des Explorations Fonctionnelles, Clermont-Ferrand

Le diabète de type 1 (DT1) résulte de la destruction des cellules β du pancréas par un processus auto-immun et se caractérise par l'absence totale de sécrétion endogène d'insuline. La prise en charge du diabète de type 1 repose sur l'apport d'insuline, l'autosurveillance glycémique, une adaptation de l'alimentation et la pratique d'exercices physiques réguliers. En effet, la pratique d'une activité physique régulière est source d'épanouissement et induit de nombreux effets positifs sur la santé au long terme (Riddell et Iscoe, 2006 ; Chimen et coll., 2012). Pour pratiquer en toute sécurité et éviter les déséquilibres glycémiques, les patients devront néanmoins adopter certaines précautions (adaptations insuliniques, nutritionnelles et/ou en termes de choix d'activité) pour faire face aux particularités physiopathologiques de la maladie.

Particularités du diabète de type 1 à l'exercice musculaire

Particularités métaboliques

Risque hypoglycémique

Chez le sujet DT1 comme chez le sujet non diabétique, l'exercice musculaire augmente la captation du glucose par les GLUT-4¹¹⁸ du muscle squelettique via 3 mécanismes physiologiques :

- l'augmentation du débit sanguin local musculaire induisant un apport plus important d'insuline au muscle et donc une augmentation de translocation des GLUT-4 ;
- une augmentation de la sensibilité du récepteur à l'insuline musculaire ;

118. GLUT-4 : Protéine qui transporte le glucose du plasma au muscle et au tissu adipeux.

- la contraction musculaire elle-même qui, *via* une baisse du rapport ATP/AMP¹¹⁹ (effet AMPK¹²⁰-dépendant), une augmentation de Ca²⁺ cytoplasmique (effet CaMKII¹²¹-dépendant), et une production accrue de monoxyde d'azote, stimulerait la translocation des GLUT-4 indépendamment de l'insuline (Ploug et coll., 1992 ; Zorzano et coll., 2005 ; Richter et coll., 2013 ; Santos et coll., 2014).

Ces trois mécanismes permettent donc une augmentation de l'entrée de glucose du sang vers le muscle, où il est utilisé comme source d'énergie pour la contraction à l'exercice.

Un nouveau mécanisme, indépendant de l'insuline et qui se surajoute aux effets de la contraction musculaire (principalement effet de l'AMPK), a aussi été démontré : l'étirement de la fibre musculaire (*i.e.* contractions excentriques) stimulerait la translocation des GLUT-4 et donc la captation du glucose par un effet Akt- et p38 MAPK-dépendant (Ito et coll., 2006).

L'insulinémie du sujet non diabétique diminue de façon physiologique dès le début de l'exercice (Broderick et coll., 1990), *via* l'action inhibitrice du système nerveux sympathique sur les cellules β du pancréas (Houwing et coll., 1995), ce qui limite la diminution de la glycémie.

Or, dans le cas d'un diabète, l'insuline est d'origine exogène (injection ou pompe) et ne s'adapte pas de façon physiologique une fois administrée (Broderick et coll., 1990 ; Heyman et coll., 2007). Si la personne qui a un diabète réalise un exercice important (intense-long) au moment où son insuline (souvent celle à action rapide) présente son pic d'action, la présence de concentrations élevées d'insuline dans le sang stimule l'entrée de glucose dans les muscles par les GLUT-4 et inhibe la production hépatique de glucose (néoglucogénèse et glycogénolyse), induisant un risque d'hypoglycémie. Le risque hypoglycémique à l'exercice est accentué chez les patients sujets à des épisodes hypoglycémiques antérieurs répétés. Ces derniers bloqueraient les réponses neuroendocrines (augmentation des catécholamines et du glucagon), l'activité du système nerveux sympathique au niveau musculaire, et la réponse métabolique (lipolyse et cinétique du glucose) à l'exercice (Briscoe et coll., 2007).

Le risque hypoglycémique peut perdurer en post-exercice en raison de :

- l'amélioration de la sensibilité des récepteurs musculaires à l'insuline induite par la contraction, qui peut continuer jusque 24 h après l'exercice, surtout s'il était intense et de durée prolongée ;

119. ATP/AMP : Adénosine triphosphate/Adénosine monophosphate.

120. AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP.

121. CaMKII : Protéine kinases Ca²⁺/calmoduline-dépendantes.

- la déplétion des réserves de glycogène hépatique (surtout après des exercices longs et intenses type 1 h à 75 % de la consommation maximale d'O₂) (Ivy, 1991) ;
- une moindre capacité du patient à repérer la diminution glycémique car la réponse adrénergique à l'hypoglycémie peut être atténuée après un exercice (Sandoval et coll., 2004 ; McMahan et coll., 2007).

Risque hyperglycémique

L'hyperglycémie pré-exercice est souvent associée à une insulïnémie trop faible pour les besoins du moment. Il semble néanmoins qu'il faille une imprégnation suffisante en insuline pour que les 3 mécanismes stimulant la translocation des GLUT-4 se déclenchent efficacement à l'exercice. Brun et coll. (2012) ont montré que la glycémie diminuait à l'exercice d'intensité modérée (30 min à 50 % de la puissance maximale aérobie théorique) et que cette diminution était d'autant plus importante que la glycémie de départ était élevée, mais ceci uniquement à condition que l'insulïnémie de départ ne soit pas trop faible (> 25 µU/mL).

À côté de cela, l'exercice, surtout lorsqu'il est intense, ou stressant (comme en compétition), augmente la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes (catécholamines pour les exercices brefs et intenses, puis glucagon, cortisol et GH¹²² si l'exercice se prolonge) (Naveri et coll., 1985).

Au total, la carence relative en insuline (Brun et coll., 2012) ainsi que la sécrétion des hormones hyperglycémiantes peuvent conduire à l'aggravation de l'hyperglycémie pour les exercices intenses ou intermittents. S'il existe une hyperglycémie préexistante (le plus souvent dans un contexte de déséquilibre du diabète), les hormones hyperglycémiantes contre-régulatrices produites à l'exercice physique (surtout s'il est intense ou stressant), peuvent favoriser l'apparition ou l'aggravation d'une cétose (Dorchy, 2010). Ces hormones s'ajoutent à l'insulïnémie faible pour stimuler la lipolyse. Les acides gras arrivant en excès au foie sont transformés en acétylcoenzyme A. Ce dernier, alors en excès, ne sera pas suffisamment pris en charge par le cycle de Krebs : en effet, la production du précurseur de ce cycle, l'oxalo-acétate, est ralentie par l'inhibition de la glycolyse hépatique.

122. GH : Hormone de croissance.

Particularités cardiorespiratoires et musculaires

Lors de l'exercice physique, les systèmes cardiorespiratoire et vasculaire doivent s'adapter pour assurer l'apport en O₂ et en substrats énergétiques au muscle squelettique actif. Plusieurs étapes de l'apport en O₂ au muscle squelettique pourraient être affectées par le DT1, en particulier par l'intermédiaire de l'hyperglycémie chronique.

Au niveau cardiaque, des dysfonctions ventriculaires gauches ont été décrites à l'exercice dans certaines études chez le patient DT1 (Zola et coll., 1986 ; Borgia et coll., 1999 ; Chrapko et coll., 2006 ; Brassard et coll., 2009), même jeune (Baum et coll., 1987 ; Scognamiglio et coll., 2005 ; Nadeau et coll., 2010 ; Gusso et coll., 2012) et/ou indemne de complications (Scognamiglio et coll., 2005 ; Palmieri et coll., 2008).

À cause de leur vaste réseau vasculaire et de leur richesse en collagène et élastine, les poumons sont susceptibles d'être exposés aux perturbations liées à la glycation non enzymatique (van den Borst et coll., 2008). Ces perturbations peuvent se traduire par une moindre élasticité du tissu pulmonaire, une augmentation des distances de diffusion alvéolo-capillaire (par exemple par augmentation de l'épaisseur des membranes et de la perméabilité endothéliale) et une diminution du volume capillaire pulmonaire. Ainsi, quelques travaux rapportent une diminution des volumes pulmonaires ou des anomalies de la diffusion alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone et/ou d'azote au repos ou après un exercice maximal (Sandler et coll., 1987 ; Wanke et coll., 1992 ; Niranjana et coll., 1997 ; Villa et coll., 2004 ; Wheatley et coll., 2011), d'autant plus chez les patients mal équilibrés (Ramirez et coll., 1991 ; Niranjana et coll., 1997 ; Villa et coll., 2004 ; Wheatley et coll., 2011). Néanmoins, la présence possible de ces anomalies chez les patients mal équilibrés ne semblent pas se répercuter sur la saturation artérielle en O₂ et le contenu artériel en O₂, donc le transfert alvéolo-capillaire de l'O₂, même à l'exercice maximal (Wanke et coll., 1992 ; Wheatley et coll., 2011 ; Tagougui et coll., 2015), probablement en raison d'une certaine compensation par la plus forte affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ lorsqu'elle est glyquée (McDonald et coll., 1979 ; Roberts et coll., 1984).

Au niveau du muscle actif, quelques études suggèrent un apport sanguin compromis au cours de l'exercice musculaire (Johansson et coll., 1992 ; Pichler et coll., 2004 ; Nadeau et coll., 2010 ; Tagougui et coll., 2015), notamment en cas de mauvais équilibre du diabète (HbA1c¹²³ > 8 %) (Tagougui et coll., 2015). L'hyperglycémie chronique pourrait altérer la fonction endothéliale de manière précoce, c'est-à-dire avant les signes cliniques

de micro-angiopathie, compromettant alors l'augmentation de la perfusion musculaire locale et/ou de la répartition du flux sanguin musculaire entre zones nutritives et non nutritives à l'exercice (Tagougui et coll., 2015). Il se peut également que l'insulino-résistance périphérique joue un rôle dans ces problèmes de vasodilatation (Nadeau et coll., 2010) puisque l'action vasodilatatrice (NO¹²⁴-dépendante) de l'insuline est cruciale pour augmenter le débit sanguin musculaire local, à l'effort (Clerk et coll., 2004). La déficience en C-peptide (Johansson et coll., 1992) ou en L-Arginine (substrat pour la synthèse du NO) (Fayh et coll., 2013) pourrait également être impliquée dans ces troubles de la vasodilatation.

Enfin, l'extraction de l'O₂ par le muscle actif est réduite à l'exercice intense en cas de niveau d'HbA1c élevé (Tagougui et coll., 2015). Ceci pourrait s'expliquer en partie par une capacité de dissociation de l'oxyhémoglobine réduite lorsque l'hémoglobine est glyquée (McDonald et coll., 1979 ; Roberts et coll., 1984). D'autre part, une altération de la capacité d'utilisation de l'O₂ par les mitochondries pourrait aussi jouer un rôle : l'hyperglycémie, induite en seulement 8 h d'arrêt de traitement à l'insuline chez des patients DT1, diminue la transcription de gènes codant pour divers enzymes impliquées dans l'oxydation mitochondriale des substrats, probablement *via* l'induction d'un stress oxydant (Karakelides et coll., 2007). De plus, la typologie musculaire du DT1 pourrait s'orienter préférentiellement vers une activité glycolytique, en comparaison des sujets sains de même niveau d'aptitude aérobie, en cas de mauvais contrôle glycémique (Fritzsche et coll., 2008).

Conséquences sur les performances à l'exercice musculaire

Performance à l'exercice aérobie (exercice d'endurance)

Une bonne aptitude physique aérobie, reflétée par une consommation maximale d'oxygène (VO₂max) élevée, est associée à une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires (Aspenes et coll., 2011) mais aussi de la mortalité globale (Zhao et coll., 2014).

Les résultats des travaux ayant mesuré VO₂max lors d'un test incrémental exhaustif et dans lesquels les témoins non diabétiques sont appariés aux sujets DT1 sur le niveau d'activité physique (où au moins, le niveau d'activité physique est précisé et est *a posteriori* comparable entre les deux groupes comparés) sont présentés dans le tableau I.

124. NO : Nitric oxide ou monoxide d'azote.

Tableau I : Aptitude physique aérobie des enfants, adolescents et adultes DT1

| Références | Sujets DT1 | Aptitude physique des sujets DT1 vs. sujets non diabétiques | Remarques sur l'appariement |
|------------------------------------|--|---|--|
| Enfants et adolescents | | | |
| Poortmans et coll., 1986 | N = 17 H de 15-16 ans HbA1c : $9,2 \pm 0,7$ (SE) % Certains patients sont atteints de neuropathie subclinique, d'autres de rétinopathie | Si HbA1c < 8,5 % (n = 9) : $VO_2\text{max} : 40,6 \pm 1,3$ (SE) mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹ (b) pour FCmax comparable Si HbA1c > 8,5 % (n = 8) : $VO_2\text{max} : 38,5 \pm 1,0$ (SE) mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹ (b) mais pour FCmax inférieure | A <i>posteriori</i> , activité physique habituelle comparable entre les 2 groupes (aucun sujet ne pratique de sport intense ou de compétition) Sujets appariés au niveau anthropométrique |
| Heyman et coll., 2007 | N = 12 F de 13-18,5 ans Stades Tanner 4-5 HbA1c : $8,1 \pm 1,3$ (SD) % (min : 5,7-max : 11,0 %) Indemnes de complications microvasculaires | $VO_2\text{max} : 30,6 \pm 4,0$ mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹ (b) mais masse corporelle des DT1 supérieure aux témoins et pas de différences de $VO_2\text{max}$ DT1 versus témoin en valeur absolue (L/min) | A <i>posteriori</i> , activité physique habituelle comparable entre les 2 groupes (questionnaire) Sujets appariés au niveau stade pubertaire |
| Nguyen et coll., 2015 | N = 16 enfants DT1 | N = 8 enfants HbA1c $\leq 7,5$ % sur 9 mois : $VO_2\text{pic}$ (a) N = 8 enfants HbA1c ≥ 9 % sur 9 mois : $VO_2\text{pic}$ (b) | A <i>posteriori</i> groupes comparables au niveau activité physique (accélérométrie) |
| Adultes | | | |
| Wallberg-Henriksson et coll., 1984 | N = 10 H de 30 ans environ HbA1c : $9,8 \pm 0,6$ (SE) % Signes de rétinopathie chez 3 patients | $VO_2\text{max} : 42,2 \pm 1,3$ (SE) mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹ (a) | A <i>posteriori</i> les 2 groupes sont comparables au niveau activité physique (questionnaire) |
| Veves et coll., 1997 | H et F de 21-48 ans | Pour les sujets pratiquant au moins 3 fois 45 minutes d'activité physique hebdomadaire : Sans neuropathie autonome (n = 23) $VO_2\text{max} : 54,0 \pm 8,1$ (SD) mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹ (a) Avec neuropathie autonome (n = 7) $VO_2\text{max} : 42,2 \pm 11,6$ (SD) mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹ (b) (mais FCmax également inférieure) | Groupes appariés sur le niveau d'activité physique (questionnaire) |

Tableau I (fin) : Aptitude physique aérobie des enfants, adolescents et adultes DT1

| Références | Sujets DT1 | Aptitude physique des sujets DT1 vs. sujets non diabétiques | Remarques sur l'appariement |
|--|---|---|--|
| Baldi et coll., 2010 | N = 10 H et F DT1 HbA1c = 7,3 ± 0,8 (SD) % Tous non fumeurs Complications microvasculaires non indiquées | VO ₂ pic : 42 ± 7 mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ (a) | Groupes appariés sur le niveau d'activité physique : Sujets très entraînés en endurance |
| Brazeau et coll., 2012 | H (n = 39) et F (n = 36) : 43,5 ± 10,5 ans HbA1c = 7,5 ± 1,2 (SD) % (min : 5,2-max : 12 %) Divisés en 2 groupes avec (n = 37) et sans complications (n = 38) | VO ₂ max : 29,3 ± 9,2 mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ (b) VO ₂ max est inférieure chez les DT1, que les patients et leurs témoins respectif (n = 22 DT1) ou non (n = 18 DT1) les recommandations internationales en termes d'activité physique quotidienne. VO ₂ max est inférieure chez les H DT1 avec complications en comparaison des H DT1 indemnes de complications pour un niveau d'activité physique comparable. | Groupes appariés au niveau de la composition corporelle et du niveau d'activité physique (accéléromètre) Groupes appariés au niveau de la composition corporelle et du niveau d'activité physique (accéléromètre) |
| Hägglund et coll., 2012 Peltonen et coll., 2012 | N = 10 H (34 ± 7 ans) HbA1c : 7,7 ± 0,9 % Indemnes de complications micro et macrovasculaires | VO ₂ pic : 36 ± 4 mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ (b) Pour FCpic comparable | A posteriori, activité physique de loisir et composition corporelle comparables entre les groupes |
| Tagougui et coll., 2015 | H et F N = 11 DT1 avec HbA1c < 7,5 % N = 12 DT1 avec HbA1c > 8 % Indemnes de complications micro et macrovasculaires | DT1 avec HbA1c < 7,5 % : VO ₂ max : 40,9 ± 9,3 mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ (a) DT1 avec HbA1c > 8 % : VO ₂ max : 34,6 ± 7,2 mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ (b) | Strict appariement sur le niveau d'activité physique (questionnaire, accéléromètre), sur la composition corporelle et le tabagisme |

Dans le tableau sont présentées les valeurs des sujets DT1.

(a) : valeur non significativement différente des sujets non diabétiques ; (b) : valeur significativement inférieure aux sujets non diabétiques ; F : sujets de sexe féminin ; H : sujets de sexe masculin ; SE : standard error.

VO₂max est liée étroitement à l'apport et à l'extraction de l'oxygène au niveau musculaire et donc aux diverses étapes de la cascade de l'oxygène :

- la ventilation pulmonaire et la diffusion alvéolo-capillaire ;
- le transport à travers le système cardiovasculaire ;
- la diffusion au niveau des muscles actifs et enfin ;
- l'utilisation mitochondriale de l'oxygène.

Comme décrit dans la partie « Particularités cardiorespiratoires et musculaires », certaines de ces étapes peuvent être altérées par l'hyperglycémie chronique. Il n'est pas alors étonnant d'observer une corrélation inverse entre VO₂max et HbA1c dans de nombreux travaux (Niranjan et coll., 1997 ; Veves et coll., 1997 ; Wallymahmed et coll., 2007 ; Brazeau et coll., 2012), parfois même chez des patients indemnes de complications diabétiques cliniques. En accord avec ces résultats, à travers le tableau I, se dessine une tendance à une puissance maximale aérobie des patients diminuée en comparaison de témoins non diabétiques présentant pourtant un niveau d'activité physique comparable, et ce d'autant plus que les patients présentent un contrôle glycémique inadéquat (HbA1c > 8 ou 8,5 %) et/ou des complications microvasculaires.

Il faut également noter que les oscillations rapides entre hypo- et hyperglycémies pourraient aussi avoir un effet délétère sur l'aptitude aérobie : ainsi Singhvi et coll. (2014) ont montré que l'amplitude des variations glycémiques sur 3-5 jours était inversement corrélée à VO₂max.

Les glycémies du moment, lors de l'exercice (voir partie « Particularités métaboliques »), pourraient également avoir un impact ponctuel sur les performances aérobie du patient.

Les quelques études ayant utilisé un clamp hyperglycémique pour étudier le lien éventuel entre performance et hyperglycémie ne montrent pas d'effet délétère net de l'hyperglycémie (Wanke et coll., 1996 ; Stettler et coll., 2006). Néanmoins, dans ces études, les clamps utilisés sont euinsulinémiques, alors que dans la réalité, les patients en hyperglycémie sont souvent en situation d'hypoinsulinémie pour les besoins du moment. Or, l'action vasodilatatrice (NO-dépendante) de l'insuline est cruciale pour augmenter le débit sanguin musculaire local, au cours de l'exercice musculaire (Clerk et coll., 2004) et permettre alors un apport en nutriments et O₂ adéquat. Ainsi, chez des adolescents DT1, Nadeau et coll. (2010) montrent que la capacité de vasodilatation réactive de l'avant-bras est un des deux facteurs les plus importants prédisant indépendamment la VO₂pic des patients. Il se peut donc que dans la condition hyperglycémique hypoinsulinémique, les patients

présentent une altération de la vasodilatation musculaire en réponse à l'exercice avec une répercussion négative sur leur performance aérobie. D'ailleurs, des travaux montrent des corrélations inverses entre niveau d'hyperglycémie et $VO_2\text{pic}$ (Heyman et coll., 2007) ou performance dans différentes activités sportives (Kelly et coll., 2010).

Notons également qu'une chute rapide de glycémie (sans pour autant aboutir à l'hypoglycémie) à l'exercice pourrait être préjudiciable à la tolérance à l'exercice musculaire et altérer momentanément les fonctions cognitives (Heyman et coll., 2006 ; Kelly et coll., 2010).

Conséquences sur la force musculaire

Chez les adultes ayant un diabète évoluant depuis longtemps (plus de 20 ans de DT1), la force musculaire maximale isocinétique de certains groupes musculaires (extenseurs et fléchisseurs de la cheville et des genoux) est réduite par rapport aux sujets non diabétiques (Andersen, 1996 et 1998 ; Andreassen et coll., 2009). Cette faiblesse musculaire semble associée à la présence et la gravité des neuropathies mais ne dépend pas de la présence de néphropathie ou de rétinopathie (Andersen, 1996). Elle touche en général les muscles les plus distaux, lesquels sont atrophiés (Andersen, 1997). Ainsi, la force des fléchisseurs de la cheville est réduite chez les patients neuropathiques en comparaison des non-neuropathiques (Andreassen et coll., 2009). D'autre part, la force musculaire maximale isométrique des extenseurs du genou est diminuée chez les adultes DT1 en hyperglycémie, par rapport à ceux en normoglycémie (Andersen et coll., 1995) et Wallymahmed et coll. (2007) notent une corrélation inverse entre force de serrage de la main et HbA1c chez 141 adultes DT1 dont certains ont des complications dégénératives.

Conséquences sur la mobilité articulaire

Les adultes DT1 sont souvent l'objet d'une mobilité articulaire réduite, dont la prévalence de 49 % en moyenne, augmente avec la durée du diabète (Arkila et coll., 1994). L'un des mécanismes impliqués dans cette perte de mobilité pourrait être un changement de l'état d'hydratation de la matrice de collagène (Nomura et coll., 1977), les changements osmotiques étant induits par l'accumulation métabolique de polyols issus de l'action de l'aldose réductase sur le glucose en excès (Eaton et coll., 1996).

Conséquences sur l'adhésion à la pratique régulière d'activités physiques

La peur du risque hypo- et/ou hyperglycémique lors de l'exercice musculaire ou en post-exercice (en particulier, le risque d'hypoglycémie nocturne), ainsi que la perception d'une aptitude physique altérée, peuvent constituer des freins à l'adhésion des patients DT1 à l'activité physique, comme le révèlent les travaux présentés dans le tableau II.

Tableau II : Barrières à l'activité physique chez l'adulte DT1

| Références | Sujets DT1 | Barrières | Facteurs de motivation |
|---------------------------|--|--|---|
| Plotnikoff et coll., 2009 | N = 695 adultes | En comparaison de 829 sujets non diabétiques, les DT1 ont davantage de scores de barrières | |
| Dubé et coll., 2006 | H (n = 35) : 31,3 ± 9,6 (SD) ans F (n = 39) : 34,6 ± 12,7(SD) ans | Questionnaire : BAPAD 1 1 ^{re} et 2 ^e barrières : manque de temps libre et mauvais temps 3 ^e et 4 ^e barrières : peur d'hypoglycémie et statut physique 5 ^e barrière : perception d'une faible aptitude physique | Connaissance des effets positifs de l'exercice sur le contrôle du diabète |
| Brazeau et coll., 2008 | H (n = 50) et F (n = 50) : 43,5 ± 11,6 ans (SD) HbA1c = 7,7 ± 1,1 % (SD) | Questionnaire : BAPAD 1 1 ^{re} barrière : peur de l'hyperglycémie 2 ^e barrière : emploi du temps 3 ^e et 4 ^e barrières : perte du contrôle du diabète et perception d'une mauvaise aptitude physique | Connaissance de l'effet positif de l'exercice sur la morbidité et le risque de mortalité |
| Lascar et coll., 2014 | H (n = 14) et F (n = 12) 21-65 ans | Interview Identifications de 6 barrières principales : manque de temps et problème d'emploi du temps professionnel, accès aux infrastructures, manque de motivation, gêne au niveau image corporelle, météo, et barrières spécifiques au diabète (faible niveau de connaissance sur la gestion du diabète et de ses complications à l'exercice) | Identification de 4 motivations principales : effets bénéfiques physiques de l'exercice, amélioration de l'image corporelle, plaisir et interaction sociale dans les clubs et en groupe. Identification de 3 facteurs facilitants : tarifs réduits en clubs ou piscine, aide pour la gestion du temps, avis et encouragements autour de la gestion du diabète à l'exercice |

H : homme ; F : femme.

En lien avec ces freins à la pratique, les adultes DT1 remplissent rarement les recommandations en matière d'activité physique (souvent fixées à accumuler 60 min par jour d'activités physiques modérées à intenses) et pratiquent parfois moins que leurs pairs non diabétiques (tableau III).

Des séquences d'éducation thérapeutique du patient (ETP) orientées vers la connaissance des mécanismes physiologiques impliqués dans la régulation de la glycémie à l'exercice et sur l'accumulation de l'expérience personnelle

Tableau III : Niveau d'activité physique des adultes DT1

| Références | Sujets DT1 | Comp. à témoins non diabétiques | Méthode d'estimation du niveau d'activité physique | Niveau d'activité physique (AP) des adultes DT1 |
|------------------------|---|---------------------------------|--|---|
| Thomas et coll., 2004 | N = 30 âge : 31,9 ± 9,8 (SD) H et F | Non | Questionnaire | 34 % des DT1 ne sont pas actifs sur les deux dernières semaines (estimé par questionnaire) |
| Wadén et coll., 2008 | N = 1945 Âge : 37,5 ± 8,6 (SD) H et F HbA1c = 8,2 ± 1,9 % (SD) | Non | Questionnaire | Les DT1 qui présentent des complications microvasculaires sont plus inactifs et l'intensité de leur pratique physique est plus faible que les patients indemnes de complications. |
| Brazeau et coll., 2012 | N = 75 de 41,8 ± 11,8 (SD) ans HbA1c entre 5,2 et 12 % Complications diabétiques chez certains patients | Oui | Accélérométrie sur une semaine | Niveau activité physique non différent des sujets non diabétiques 43 % des femmes DT1 et 55 % des hommes DT1 respectent les recommandations d'un mode de vie actif. |

H : Hommes ; F : Femmes.

peuvent alors être d'un grand soutien pour aider le patient à s'investir dans une activité physique régulière. Ceci apparaît crucial compte tenu des nombreux bénéfices pour la santé que pourra leur apporter cette activité physique.

Plusieurs études, dont l'étude DAWN-2, ont mis aussi l'accent sur le rôle de l'entourage et des professionnels de santé dans la gestion de l'activité physique des personnes avec diabète (participation à l'ETP pour les premiers et formation sur l'activité physique pour les seconds) (Reach et coll., 2015).

Effets de l'activité physique sur le contrôle glycémique

Effets aigus de différents types d'exercice sur la glycémie

L'exercice aérobie chez le sujet DT1 favorise, en général, une baisse de la glycémie, tout au moins lorsqu'il est entrepris en normoglycémie initiale (voir partie « Particularités métaboliques »). Notons que les études, décrites ci-après, sont réalisées chez des patients dont la glycémie initiale et donc l'insulinémie sont correctes. Au contraire, si la glycémie initiale se situe

entre 2,1 et 3 g/L, l'effet de l'exercice peut devenir hyperglycémiant (Szmi-giel et coll., 1996).

Effet de la modalité et de l'intensité de l'exercice aérobie

Lorsque l'exercice aérobie est continu, Rabasa-Lhoret et coll. (2001) obser-vent chez des adultes DT1 une diminution de glycémie d'autant plus impor-tante que l'exercice est plus intense et/ou plus long (exercices variant de 30 à 60 min et de 25 à 75 % de VO_2 max).

Le tableau IV présente les études évaluant l'effet, sur la glycémie, de l'ajout de sprints ou d'exercices aérobies de haute intensité lors d'exercices aérobies continus modérés.

Un des principaux intérêts des protocoles étudiés dans le tableau est d'éviter le risque hypoglycémique liés aux exercices aérobies, d'endurance, prolongés, d'intensité modérée. En effet, des études récentes soulignent l'intérêt de pra-tiquer en alternance des exercices brefs et intenses, avec un risque moins important d'hypoglycémies pendant l'exercice et durant l'heure qui suit. L'ajout d'un seul sprint de 10 sec suite à un exercice modéré aérobie pourrait aussi atténuer la baisse de glycémie lors de la récupération précoce, bien que ceci ait été remis en cause récemment (Davey et coll., 2013).

Le tableau IV montre que lorsque l'exercice est réalisé en état post-absorptif, donc lorsque l'insulinémie est relativement faible, l'ajout de séquences intenses d'exercice à un exercice modéré continu ne modifie pas la baisse de glycémie induite par l'exercice ni l'augmentation de glycémie lors de la récupération précoce (Maran et coll., 2010 ; Iscoe et Riddell., 2011) mais pourrait limiter le risque hypoglycémique lors de la récupération tardive (Iscoe et Riddell., 2011). Lorsque l'exercice est réalisé en période post-prandiale, donc lorsque les concentrations d'insuline sont élevées, l'ajout de séquences intenses d'exercice permet d'atténuer la baisse de glycémie à l'exer-cice (Guelfi et coll., 2005 ; Adolfsson et coll., 2012) et lors de la récupération précoce (Guelfi et coll., 2005).

Les hypothèses actuelles pour expliquer l'atténuation de la baisse de glycémie par l'ajout de séquences d'exercice très intenses sont les suivantes :

- la sécrétion plus importante de noradrénaline et d'adrénaline qui stimu-leraient la production hépatique du glucose ; de façon surprenante, à l'exer-cice, la noradrénaline augmenterait parallèlement l'utilisation musculaire du glucose mais ceci ne serait pas le cas pour l'adrénaline, cette dernière per-mettant au final une augmentation plus importante de la production *versus* l'utilisation du glucose à l'exercice (Kreisman et coll., 2001) ;

Tableau IV : Effets, sur la glycémie, de l'ajout de sprints ou d'exercices aérobies de haute intensité lors d'exercices aérobies continus modérés chez l'adulte DT1

| Références | Protocoles d'exercice | Moment de l'exercice | Evolution de la glycémie lors de l'exercice | Glycémies récup. précoce (1-2 h) | Glycémies récup. tardive (8 h) |
|---|--|---|--|---|---|
| Guelfi et coll., 2005, 2007 | Ajout de sprints de 4 à 5 sec chaque 2 min lors d'un exercice continu de 30 min à 40 % VO_{2max} | Post-prandial – matin (2005) À jeun : clamp euglycémique euinsulinémique (2007) | Atténue ↘ glucose Ra glucose < NA, lactate > | Atténue ↘ glucose Rd glucose < NA (1 ^{re} h), GH et lactate > | |
| Maran et coll., 2010 | Ajout de sprints de 4 à 5 sec chaque 2 min lors d'un exercice continu de 30 min à 40 % VO_{2max} | Post-absorptif vers 14 h | Pas d'effet sur ↘ glucose NA, lactate > | Pas d'effet sur ↗ glucose | ↗ du risque hypoglycémique (repas du soir non contrôlé) |
| Davey et coll., 2013 Bussau et coll., 2006 Davey et coll., 2014 | Ajout d'un sprint de 10 sec après 30 min à 40 % VO_{2max} | Clamp euglycémique hyperinsulinémique en post-absorptif (Davey et coll., 2013) Post-prandial – matin (Bussau et coll., 2006) | | Empêche ↘ glucose Pas d'effet sur Ra, Rd glucose A, NA, GH, cortisol, lactate > Evolution comparable en cas d'hypoglycémie versus normoglycémie précédant l'exercice | Pas d'effet Ra et Rd glucose |
| Bussau et coll., 2007 | Ajout d'un sprint de 10 sec avant un exercice de 20 min à 40 % VO_{2max} | Postprandial - matin | Pas d'effet sur ↘ glucose | Empêche ↘ glucose (les 45 premières min) NA, lactate > | |
| Fahey et coll., 2012 | Un seul sprint de 10 sec | À jeun – matin Clamp euglycémique euinsulinémique | | ↗ glucose Ra stable Rd ↗ A, NA et GH élevées | |
| Iscoe et Riddell, 2011 | Ajout de 9 séquences de 15 sec à 100 % PMA chaque 5 min lors d'un exercice continu 45 min à 55 % PMA ; 2 Exercices à charge mécanique totale similaire | Post-absorptif – fin après midi | Pas d'effet sur ↘ glucose Lactate > A, NA = | Pas d'effet sur ↗ glucose | ↘ du risque hypoglycémique ↗ hyperglycémies |

Ra : production de glucose hépatique ; Rd : captage du glucose par les tissus périphériques ; A : adrénaline ; NA : noradrénaline ; GH : hormone de croissance ; PMA : puissance maximale aérobie ; ↘ : diminution ; ↗ : augmentation ; > : supérieur ; < : inférieur ; = égal.

- l'augmentation du lactate sanguin qui inhibe l'action de l'insuline sur le captage périphérique de glucose par le muscle et sert de substrat pour la néoglucogenèse hépatique ;
- l'augmentation de GH lors de la récupération précoce qui stimule la glyco-génolyse hépatique et inhibe le captage du glucose stimulé par insuline.

Exercices de renforcement musculaire et combinaison musculation-exercice aérobie

Chez des adultes DT1, une session de musculation à environ 70 % d'une répétition maximale, réalisée à jeun (avec omission de l'insuline rapide) augmente la glycémie à la récupération précoce quand la durée de l'exercice est relativement faible (14 min ou 28 min) alors que la glycémie de récupération précoce ne diffère pas de celle pré-exercice quand l'exercice dure plus longtemps (42 min) (Turner et coll., 2015), probablement en raison d'une augmentation accrue de l'interleukine 6 lors de cette dernière modalité (Turner et coll., 2014).

Yardley et coll. (2013) utilisent des charges d'exercice plus intenses (3 séries de 7 exercices comprenant 7 répétitions maximales) lors d'un exercice de 45 min de musculation et montrent que si cet exercice suscite une moindre diminution de glycémie pendant l'exercice en comparaison d'un exercice aérobie de 45 min (à 60 % VO_2 max), les glycémies lors de la récupération tardive sont au contraire plus faibles. Ceci est un argument en faveur de l'amélioration possible de l'HbA1c en réponse à l'entraînement de musculation.

Quelques travaux essaient de combiner exercice de musculation et exercice aérobie. Ainsi, chez l'adulte DT1, Yardley et coll. (2014) suggèrent que le fait de réaliser 45 min d'exercice de renforcement musculaire, avant au lieu de après un exercice continu de 45 min à 60 % de VO_2 pic, empêcherait la baisse de glycémie observée durant les 90 min d'exercice, probablement en raison d'une augmentation plus importante de GH dès le début d'exercice dans le 1^{er} cas (Yardley et coll., 2014).

Effets chroniques de l'activité physique sur le contrôle glycémique

Bien que ce résultat ne soit pas systématique, de nombreux travaux ont montré un effet bénéfique de l'entraînement sur le contrôle glycémique des patients (amélioration de HbA1c, ou de marqueurs à moyen et court termes comme la fructosamine ou la glycémie/glycosurie) (Tonoli et coll., 2012) (Enfants/adolescents : Dahl-Jorgensen et coll., 1980 ; Campagne et coll.,

1984 ; Marrero et coll., 1988 ; Mosher et coll., 1998 ; Torres-Tamayo et coll., 1998 ; Sideraviciute et coll., 2006 ; Ruzic et coll., 2008 ; Michaliszyn et coll., 2010 ; Aouadi et coll., 2011 ; Quirk et coll., 2014 ; Adultes : Peterson et coll., 1980 ; Bak et coll., 1989 ; Durak et coll., 1990).

Cet effet bénéfique de l'entraînement sur l'équilibre glycémique peut s'expliquer d'une part par la répétition de séances d'exercice dont l'effet aigu est en général hypoglycémiant (voir parties « Particularités métaboliques » et « Effets aigus de différents types d'exercice sur la glycémie ») et d'autre part par l'amélioration durable de la sensibilité périphérique à l'insuline (Wallberg-Henriksson et coll., 1982 ; Yki-Jarvinen et coll., 1984 ; Landt et coll., 1985 ; Lehmann et coll., 1997). Cette dernière serait favorisée par plusieurs facteurs comme :

- l'augmentation de la masse musculaire (Landt et coll., 1985 ; Mosher et coll., 1998 ; Heyman et coll., 2007 ; Maggio et coll., 2012), des capacités oxydatives du muscle (Wallberg-Henriksson et coll., 1982 et 1984 ; Lithell et coll., 1985) et de sa capillarisation (Wallberg-Henriksson et coll., 1982 ; Lithell et coll., 1985). Le muscle squelettique représentant le principal site d'utilisation du glucose stimulée par l'insuline, et ce même au repos (consommation de 54,4 kJ/kg/j contre 18,8 kJ/kg/j pour le tissu adipeux) (Zurlo et coll., 1990 ; Heymsfield et coll., 2002 ; Abdul-Ghani et coll., 2010) ;
- la diminution de la masse grasse (Lehmann et coll., 1997 ; Mosher et coll., 1998 ; Sideraviciute et coll., 2006), et ainsi de la sécrétion d'adipocytokines favorisant l'insulino-résistance comme la leptine (Heyman et coll., 2007).

Néanmoins ces effets bénéfiques de l'entraînement ne font pas l'unanimité de la littérature et il est important de comprendre les mécanismes impliqués et les conditions nécessaires à leur obtention.

Ainsi, l'amélioration probable de la sensibilité des tissus à l'insuline avec l'entraînement (Wallberg-Henriksson et coll., 1982 ; Yki-Jarvinen et coll., 1984 ; Baevre et coll., 1985 ; Landt et coll., 1985 ; Lehmann et coll., 1997), ne s'accompagne pas forcément de l'amélioration d'au moins un des deux paramètres normalement influencés par la sensibilité à l'insuline, c'est-à-dire la diminution des doses d'insuline journalières (Baevre et coll., 1985 ; Landt et coll., 1985 ; Rowland et coll., 1985 ; Heyman et coll., 2007 ; Huber et coll., 2010 ; Tunar et coll., 2012) et l'amélioration du contrôle glycémique (enfants et adolescents : Baevre et coll., 1985 ; Landt et coll., 1985 ; Rowland et coll., 1985 ; Huttunen et coll., 1989 ; Roberts et coll., 2002 ; Heyman et coll., 2007 ; Faulkner et coll., 2010 ; Huber et coll., 2010 ; Woo et coll., 2010 ; Wong et coll., 2011 ; Tunar et coll., 2012 ; adultes :

Wallberg-Henriksson et coll., 1982 et 1986 ; Yki-Jarvinen et coll., 1984 ; Zinman et coll., 1984 ; Lehmann et coll., 1997 ; Laaksonen et coll., 2000 ; Wiesinger et coll., 2001 ; Fuchsjager-Mayrl et coll., 2002 ; Ramalho et coll., 2006).

Ceci pourrait s'expliquer en partie par la difficulté des patients à gérer les variations glycémiques importantes et variées, car dépendantes de nombreux facteurs (délai depuis le dernier repas et l'injection d'insuline, mode d'administration de l'insuline [injections sous-cutanées multiples ou pompe sous-cutanée], absorption de l'insuline, glycémie initiale, heure de la journée...). En réponse à ces variations et par peur des épisodes hypoglycémiques, les patients peuvent consommer, de façon excessive, des glucides (Zinman et coll., 1984) ou sous-doser leur insuline (études montrant une baisse des doses d'insuline journalière sans amélioration voire avec dégradation du contrôle glycémique : Ramalho et coll., 2006 ; D'Hooge et coll., 2011), ce qui en retour peut induire des hyperglycémies et limiter voire parfois même altérer (Huttunen et coll., 1989 ; Ramalho et coll., 2006) le contrôle glycémique.

Au contraire, lorsque les patients bénéficient, en parallèle de l'entraînement, de recommandations structurées sur les adaptations à la fois alimentaires, d'insulinothérapie et sur l'autosurveillance glycémique, le contrôle glycémique (HbA1c ou fructosamine) s'améliore significativement (Marrero et coll., 1988) et ce même après seulement deux semaines intensives d'activités physiques (Torres-Tamayo et coll., 1998 ; Ruzic et coll., 2008).

Au final, la combinaison des résultats de 12 études, sur 171 enfants, adolescents et adultes DT1, dans une méta-analyse récente, montre que l'entraînement aérobie diminue légèrement mais significativement l'HbA1c en particulier quand l'entraînement dure plus de 3 mois, lorsque des recommandations alimentaires ou insuliniques y sont associées et en cas de déséquilibre glycémique initial (HbA1c > 8 %) (Tonoli et coll., 2012). De même, la méta-analyse de Quirck et coll. (2014) incluant 11 études et un total de 345 enfants et adolescents DT1 montre une réduction légère mais significative d'HbA1c (équivalent à une baisse moyenne de -0,78 %) avec l'activité physique.

Effets sur les complications diabétiques et mécanismes associés

L'entraînement, chez l'enfant et l'adulte DT1, est source d'amélioration de la sensibilité à l'insuline et du contrôle glycémique (voir partie « Effets chroniques de l'activité physique sur le contrôle glycémique ») ainsi que du profil

lipidique (diminution du rapport LDL-C/HDL-C, du rapport ApoB/ApoA1, et des triglycérides) (Lehmann et coll., 1997 ; Mosher et coll., 1998 ; Torres-Tamayo et coll., 1998 ; Laaksonen et coll., 2000 ; Rigla et coll., 2000 ; Heyman et coll., 2007 ; Aouadi et coll., 2011 ; Quirck et coll., 2014). La dyslipidémie, l'insulino-résistance et l'hyperglycémie chronique sont autant de facteurs impliqués dans la genèse des complications micro- et macrovasculaires liées au diabète. Ainsi, l'amélioration de ces dysfonctions métaboliques par l'exercice chronique pourrait se répercuter sur les fonctions vasculaires.

Risques microvasculaires

Les travaux sur l'entraînement de patients DT1 rapportent une amélioration de la fonction endothéliale (artère brachiale) (enfants : Seeger et coll., 2011 ; adultes : Fuchsjager-Mayrl et coll., 2002), une diminution de l'épaisseur de la membrane basale des capillaires (adultes : Peterson et coll., 1980), une augmentation de la capillarisation musculaire (adultes : Wallberg-Henriksson et coll., 1982 ; Lithell et coll., 1985), et une amélioration de l'activité nerveuse autonome cardiaque (enfants : Shin et coll., 2014). Néanmoins, les données actuelles rétrospectives du DCCT¹²⁵ n'ont pas montré d'effet significatif du niveau d'activité physique basal sur l'apparition de complications microvasculaires quelques années plus tard (de 3 à 9 ans ; 6,5 ans en moyenne) chez 1 441 adultes DT1 (Makura et coll., 2013). Cependant, depuis les travaux du DCCT, les types d'insuline ont changé, ainsi que les possibilités d'administration (utilisation préférentielle de la pompe si activité physique et/ou sportive régulière, en particulier).

Risques macrovasculaires

Quelques travaux rapportent une amélioration de la conductance des artères et des résistances vasculaires (adultes : Fuchsjager-Mayrl et coll., 2002) et une augmentation du volume cardiaque (adolescents : Larsson et coll., 1964) en réponse à un programme d'entraînement chez le patient DT1.

Au long terme, l'exercice régulier pourrait alors diminuer le risque de développer des complications vasculaires. Laporte et coll. (1986) observent, chez 696 patients DT1, une incidence plus faible de maladie macrovasculaire et de mortalité prématurée chez ceux qui pratiquaient des sports en club lorsqu'ils étaient étudiants, en comparaison de ceux qui étaient sédentaires.

125. DCCT : *Diabetes Control and Complications Trial*.

De même, pour Kriska et coll. (1991), une activité physique habituelle plus importante entre l'âge de 14 et 17 ans est associée à une prévalence moindre de néphropathie et neuropathie chez des hommes DT1 adultes. Sur un large échantillon de femmes DT1, Tielemans et coll. (2013) montrent que la durée totale d'activité hebdomadaire est associée à une moindre prévalence de maladies cardiovasculaires.

Au final, il faut souligner l'effet bénéfique de l'activité physique régulière sur la qualité de vie des patients DT1, paramètre primordial dans la prise en charge de toute maladie chronique (Rowland et coll., 1985 ; Wiesinger et coll., 2001 ; Zoppini et coll., 2003 ; Heyman et coll., 2007 ; Faulkner et coll., 2010 ; D'Hooge et coll., 2011 ; Lukacs et coll., 2013 ; Naughton et coll., 2014).

Conclusion et recommandations pratiques

La glycémie de départ, la durée depuis la dernière injection d'insuline à action rapide, l'endroit de l'injection d'insuline, l'alimentation, le moment de la journée, le type d'exercice pratiqué, sont autant de facteurs à prendre en compte pour savoir si l'exercice va avoir un effet plutôt hypoglycémiant ou hyperglycémiant. De plus, la réponse à l'exercice peut être différente d'une personne à l'autre. Il est donc nécessaire et recommandé de tester, de façon individuelle, l'effet de différents types d'exercice, en prenant en compte les différents facteurs cités, afin de mieux se connaître et de pouvoir ainsi mieux anticiper l'évolution glycémique à l'effort et au cours de la récupération. Cette acquisition d'expérience sera plus efficace si on s'efforce, au moins dans un premier temps, de reproduire des conditions proches en termes d'horaires, de durée, d'intensité, de modalité d'exercice, de variations de doses et de nature de l'alimentation. Ces essais-tests sur les effets de l'exercice pourraient être réalisés lors des séances au cours desquelles sont dispensés les différents programmes d'ETP.

Le patient dispose de diverses solutions pour prévenir la baisse de glycémie à l'exercice et/ou à la récupération. Il pourra agir sur la consommation de glucides avant (10-15 g), pendant (notamment en cas d'exercice imprévu ; 0,3-0,9 g/kg/h) ou après (10-40 g) l'exercice. Si le patient est traité par multi-injections, il pourra également anticiper par une baisse du bolus d'insuline à action rapide (-25-75 %) du repas précédent si l'exercice est réalisé en période post-prandiale. Si le patient est traité par pompe à insuline, il pourra baisser le débit de base (e.g. -50 %), voire débrancher la pompe, pendant l'exercice (solution d'autant plus efficace si anticipée de 20 à 30 min avant

l'exercice), quelle que soit la période à laquelle est réalisée l'exercice (période post-prandiale ou post-absorptive). Pour prévenir les hypoglycémies nocturnes, il peut parfois être utile de diminuer la dose d'insuline à action lente ou le débit de base de la pompe (e.g. -20 %).

Dans tous les cas, l'autosurveillance glycémique avant, pendant et après l'exercice est cruciale.

Enfin, il importe de souligner que les variations glycémiques à l'exercice ne signifient pas que l'exercice régulier ne sera pas bénéfique : en effet, à chaque session d'exercice, la sensibilité tissulaire à l'insuline s'améliore et si on répète les exercices cet effet bénéfique peut se pérenniser. De plus, l'exercice régulier permet d'augmenter la masse musculaire. Le muscle étant un grand consommateur de glucose, et ce même au repos, ceci peut contribuer à améliorer le contrôle glycémique au long terme. Enfin, l'exercice régulier diminue les facteurs de risque vasculaires.

Les nouvelles modalités de traitement (pompe sous-cutanée) associées aux nouvelles insulines et aux possibilités d'autosurveillance glycémique continue (holter continu) devraient aider à gérer plus facilement les variations glycémiques liées à la pratique de l'activité physique, quelles que soient son intensité, sa durée, et ceci en per- et post-exercice. Il est probable que les prochaines données de la littérature apportent de nouveaux éléments confortant cet effet protecteur de l'activité physique régulière sur la morbi-mortalité des sujets présentant un DT1.

RÉFÉRENCES

Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol* 2010 ; 2010 : 476279.

Adolfsson P, Nilsson S, Albertsson-Wikland K, *et al.* Hormonal response during physical exercise of different intensities in adolescents with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes* 2012 ; 13 : 587-96.

Andersen H. Muscular endurance in long-term IDDM patients. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 604-9.

Andersen H, Mogensen PH. Disordered mobility of large joints in association with neuropathy in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997 ; 14 : 221-7.

Andersen H, Nielsen JF, Poulsen PL, *et al.* Motor pathway function in normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetologia* 1995 ; 38 : 1191-6.

Andersen H, Poulsen PL, Mogensen CE, *et al.* Isokinetic muscle strength in long-term IDDM patients in relation to diabetic complications. *Diabetes* 1996 ; 45 : 440-5.

Andreassen CS, Jakobsen J, Flyvbjerg A, *et al.* Expression of neurotrophic factors in diabetic muscle – relation to neuropathy and muscle strength. *Brain* 2009 ; 132 : 2724-33.

Aouadi R, Khalifa R, Aouidet A, *et al.* Aerobic training programs and glycemic control in diabetic children in relation to exercise frequency. *J Sports Med Phys Fitness* 2011 ; 51 : 393-400.

Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: correlation to other diabetic complications. *J Intern Med* 1994 ; 236 : 215-23.

Aspenes ST, Nilsen TI, Skaug EA, *et al.* Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc* 2011 ; 43 : 1465-73.

Baevre H, Sovik O, Wisnes A, *et al.* Metabolic responses to physical training in young insulin-dependent diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 1985 ; 45 : 109-14.

Bak JF, Jacobsen UK, Jorgensen FS, *et al.* Insulin receptor function and glycogen synthase activity in skeletal muscle biopsies from patients with insulin-dependent diabetes mellitus: effects of physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 69 : 158-64.

Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, *et al.* Glycemic status affects cardiopulmonary exercise response in athletes with type I diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2010 ; 42 : 1454-9.

Baum VC, Levitsky LL, Englander RM. Abnormal cardiac function after exercise in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1987 ; 10 : 319-23.

Borgia MC, Pellicelli AM, Medici F, *et al.* Left ventricular filling in young patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus: a stress Doppler echocardiography study. *Minerva Endocrinol* 1999 ; 24 : 97-102.

Brassard P, Poirier P. Left ventricular diastolic function and exercise capacity in diabetes. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 990-1 ; author reply 992-3.

Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, *et al.* Physical activity level and body composition among adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012 ; 29 : e402-8.

Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, *et al.* Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 2108-9.

Briscoe VJ, Tate DB, Davis SN. Type 1 diabetes: exercise and hypoglycemia. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007 ; 32 : 576-82.

Broderick TL, Pinsard D, Tancrede G, *et al.* Altered plasma free carnitine response to exercise in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Res* 1990 ; 13 : 187-93.

Brun JF, Marti B, Fédou C, *et al.* La baisse de la glycémie à l'exercice en plateau chez le diabétique insuliné est déterminée par la glycémie de départ et l'insulinémie. *Sciences Sport* 2012 ; 27 : 111-4.

Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, *et al.* A 10-s sprint performed prior to moderate-intensity exercise prevents early post-exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 1815-8.

Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, *et al.* The 10-s maximal sprint: a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 601-6.

Campagne BN, Gilliam TB, Spencer ML, *et al.* Effects of a physical activity program on metabolic control and cardiovascular fitness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984 ; 7 : 57-62.

Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, *et al.* What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012 ; 55 : 542-51.

Chrapko B, Kowalczyk M, Nocun A, *et al.* Evaluation of the left ventricular hemodynamic function and myocardial perfusion by gated single photon emission tomography, in patients with type 1 diabetes mellitus; prodromal signs of cardiovascular disease after four years. *Hell J Nucl Med* 2006 ; 9 : 90-3.

Clerk LH, Vincent MA, Lindner JR, *et al.* The vasodilatory actions of insulin on resistance and terminal arterioles and their impact on muscle glucose uptake. *Diabetes Metab Res Rev* 2004 ; 20 : 3-12.

Dahl-Jorgensen K, Meen HD, Hanssen KF, *et al.* The effect of exercise on diabetic control and hemoglobin A1 (HbA1) in children. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1980 ; 283 : 53-6.

Davey RJ, Bussau VA, Paramalingam N, *et al.* A 10-s sprint performed after moderate-intensity exercise neither increases nor decreases the glucose requirement to prevent late-onset hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 4163-5.

Davey RJ, Paramalingam N, Retterath AJ, *et al.* Antecedent hypoglycaemia does not diminish the glycaemia-increasing effect and gluoregulatory responses of a 10 s sprint in people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014 ; 57 : 1111-8.

D'Hooge R, Hellinckx T, Van Laethem C, *et al.* Influence of combined aerobic and resistance training on metabolic control, cardiovascular fitness and quality of life in adolescents with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2011 ; 25 : 349-59.

Dorchy H. Management of type 1 diabetes (insulin, diet, sport): "Dorchy's recipes". *Rev Med Brux* 2010 ; 31 : S37-53.

Dube MC, Valois P, Prud'homme D, *et al.* Physical activity barriers in diabetes: development and validation of a new scale. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 ; 72 : 20-7.

Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care* 1990 ; 13 : 1039-43.

Eaton RP, Qualls C, Bicknell J, *et al.* Structure-function relationships within peripheral nerves in diabetic neuropathy: the hydration hypothesis. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 439-46.

Fahey AJ, Paramalingam N, Davey RJ, *et al.* The effect of a short sprint on post-exercise whole-body glucose production and utilization rates in individuals with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 4193-200.

Faulkner MS, Michaliszyn SF, Hepworth JT. A personalized approach to exercise promotion in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2010 ; 11 : 166-74.

Fayh AP, Krause M, Rodrigues-Krause J, *et al.* Effects of L-arginine supplementation on blood flow, oxidative stress status and exercise responses in young adults with uncomplicated type I diabetes. *Eur J Nutr* 2013 ; 52 : 975-83.

Fritzsche K, Bluher M, Schering S, *et al.* Metabolic profile and nitric oxide synthase expression of skeletal muscle fibers are altered in patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008 ; 116 : 606-13.

Fuchsjaeger-Mayrl, G, Pleiner, J, Wiesinger GF, *et al.* Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 1795-801.

Guelfi, K. J, Jones TW, Fournier PA. Intermittent high-intensity exercise does not increase the risk of early postexercise hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 416-8.

Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA, The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1289-94.

Guelfi KJ, Ratnam N, Smythe GA, *et al.* Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 ; 292 : E865-70.

Gusso S, Pinto TE, Baldi JC, *et al.* Diastolic function is reduced in adolescents with type 1 diabetes in response to exercise. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 2089-94.

Hagglund H, Uusitalo A, Peltonen JE, *et al.* Cardiovascular autonomic nervous system function and aerobic capacity in type 1 diabetes. *Front Physiol* 2012 ; 3 : 356.

Heyman E, Briard D, Dekerdanet M, *et al.* Accuracy of physical working capacity 170 to estimate aerobic fitness in prepubertal diabetic boys and in 2 insulin dose conditions. *J Sports Med Phys Fitness* 2006 ; 46 : 315-21.

Heyman E, Delamarche P, Berthon P, *et al.* Alteration in sympathoadrenergic activity at rest and during intense exercise despite normal aerobic fitness in late pubertal adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2007 ; 33 : 422-9.

Heyman E, Toutain C, Delamarche P, *et al.* Exercise training and cardiovascular risk factors in type 1 diabetic adolescent girls. *Pediatr Exerc Sci* 2007 ; 19 : 408-19.

Heymsfield SB, Gallagher D, Kotler DP, *et al.* Body-size dependence of resting energy expenditure can be attributed to nonenergetic homogeneity of fat-free mass. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 ; 282 : E132-8.

Houwing H, Frankel KM, Strubbe JH, *et al.* Role of the sympathoadrenal system in exercise-induced inhibition of insulin secretion. Effects of islet transplantation. *Diabetes* 1995 ; 44 : 565-71.

Huber J, Frohlich-Reiterer EE, Sudi K, *et al.* The influence of physical activity on ghrelin and IGF-1/IGFBP-3 levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2010 ; 11 : 383-5.

Huttunen NP, Lankela SL, Knip M, *et al.* Effect of once-a-week training program on physical fitness and metabolic control in children with IDDM. *Diabetes Care* 1989 ; 12 : 737-40.

Isoe KE, Riddell MC. Continuous moderate-intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2011 ; 28 : 824-32.

Ito Y, Obara K, Ikeda R, *et al.* Passive stretching produces Akt- and MAPK-dependent augmentations of GLUT4 translocation and glucose uptake in skeletal muscles of mice. *Pflugers Arch* 2006 ; 451 : 803-13.

Ivy JL. Muscle glycogen synthesis before and after exercise. *Sports Med* 1991 ; 11 : 6-19.

Johansson BL, Sjoberg S, Wahren J. The influence of human C-peptide on renal function and glucose utilization in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992 ; 35 : 121-8.

Karakelides H, Asmann YW, Bigelow ML, *et al.* Effect of insulin deprivation on muscle mitochondrial ATP production and gene transcript levels in type 1 diabetic subjects. *Diabetes* 2007 ; 56 : 2683-9.

Kelly D, Hamilton JK, Riddell MC. Blood glucose levels and performance in a sports cAMP for adolescents with type 1 diabetes mellitus: a field study. *Int J Pediatr* 2010 ; 2010 : 216167.

Kreisman SH, Ah Mew N, Halter JB, *et al.* Norepinephrine infusion during moderate-intensity exercise increases glucose production and uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 2118-24.

Kriska AM, LaPorte RE, Patrick SL, *et al.* The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the epidemiology of diabetes complications study-vii. *J Clin Epidemiol* 1991 ; 44 : 1207-14.

Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, *et al.* Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc* 2000 ; 32 : 1541-8.

Landt KW, Campaigne BN, James FW, *et al.* Effects of exercise training on insulin sensitivity in adolescents with type I diabetes. *Diabetes Care* 1985 ; 8 : 461-5.

LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, *et al.* Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus morbidity and mortality study: physical activity and diabetic complications. *Pediatrics* 1986 ; 78 : 1027-33.

Larsson Y, Persson B, Sterky G, *et al.* Functional adaptation to rigorous training and exercise in diabetic and nondiabetic adolescents. *J Appl Physiol* 1964 ; 19 : 629-35.

Lascar N, Kennedy A, Hancock B, *et al.* Attitudes and barriers to exercise in adults with type 1 diabetes (t1dm) and how best to address them: a qualitative study. *PLoS One* 2014 ; 9 : e108019.

Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, *et al.* Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1603-11.

Lithell H, Krotkiewski M, Kiens B, *et al.* Non-response of muscle capillary density and lipoprotein-lipase activity to regular training in diabetic patients. *Diabetes Res* 1985 ; 2 : 17-21.

Lukacs A, Mayer K, Torok A, *et al.* Better cardiorespiratory fitness associated with favourable metabolic control and health-related quality of life in youths with type 1 diabetes mellitus. *Acta Physiol Hung* 2013 ; 100 : 77-83.

Maggio AB, Rizzoli RR, Marchand LM, *et al.* Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2012 ; 44 : 1206-11.

Makura CB, Nirantharakumar K, Girling AJ, *et al.* Effects of physical activity on the development and progression of microvascular complications in type 1 diabetes: retrospective analysis of the DCCT study. *BMC Endocr Disord* 2013 ; 13 : 37.

Maran A, Pavan P, Bonsembiante B, *et al.* Continuous glucose monitoring reveals delayed nocturnal hypoglycemia after intermittent high-intensity exercise in non-trained patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010 ; 12 : 763-8.

Marrero DG, Fremion AS, Golden MP. Improving compliance with exercise in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: results of a self-motivated home exercise program. *Pediatrics* 1988 ; 81 : 519-25.

McDonald MJ, Bleichman M, Bunn HF, *et al.* Functional properties of the glycosylated minor components of human adult hemoglobin. *J Biol Chem* 1979 ; 254 : 702-7.

McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, *et al.* Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 963-8.

Michaliszyn SF, Faulkner MS. Physical activity and sedentary behavior in adolescents with type 1 diabetes. *Res Nurs Health* 2010 ; 33 : 441-9.

Mosher PE, Nash MS, Perry AC, *et al.* Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well-controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 1998 ; 79 : 652-7.

Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, *et al.* Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 513-21.

Naughton MJ, Yi-Frazier JP, Morgan TM, *et al.* Longitudinal associations between sex, diabetes self-care, and health-related quality of life among youth with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2014 ; 164 : 1376-83.e1.

Naveri H, Kuoppasalmi K, Harkonen M. Metabolic and hormonal changes in moderate and intense long-term running exercises. *Int J Sports Med* 1985 ; 6 : 276-81.

Nguyen T, Obeid J, Walker RG, *et al.* Fitness and physical activity in youth with type 1 diabetes mellitus in good or poor glycemic control. *Pediatr Diabetes* 2015 ; 16 : 48-57.

Niranjan V, McBrayer DG, Ramirez LC, *et al.* Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1997 ; 103 : 504-13.

Nomura S, Hiltner A, Lando JB, *et al.* Interaction of water with native collagen. *Biopolymers* 1977 ; 16 : 231-46.

Palmieri V, Capaldo B, Russo C, *et al.* Uncomplicated type 1 diabetes and preclinical left ventricular myocardial dysfunction: insights from echocardiography and exercise cardiac performance evaluation. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 ; 79 : 262-8.

Peltonen JE, Koponen AS, Pullinen K, *et al.* Alveolar gas exchange and tissue deoxygenation during exercise in type 1 diabetes patients and healthy controls. *Respir Physiol Neurobiol* 2012 ; 181 : 267-76.

Peterson CM, Jones RL, Esterly JA, *et al.* Changes in basement membrane thickening and pulse volume concomitant with improved glucose control and exercise in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980 ; 3 : 586-9.

Pichler G, Urlesberger B, Jirak P, *et al.* Reduced forearm blood flow in children and adolescents with type 1 diabetes (measured by near-infrared spectroscopy). *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1942-6.

Plotnikoff RC, Karunamuni N, Brunet S. A comparison of physical activity-related social-cognitive factors between those with type 1 diabetes, type 2 diabetes and diabetes free adults. *Psychol Health Med* 2009 ; 14 : 536-44.

Ploug T, Galbo H, Ohkuwa T, *et al.* Kinetics of glucose transport in rat skeletal muscle membrane vesicles: effects of insulin and contractions. *Am J Physiol* 1992 ; 262 : E700-11.

Poortmans JR, Saerens P, Edelman R, *et al.* Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type I diabetic adolescents. *Int J Sports Med* 1986 ; 7 : 232-5.

Quirk H, Blake H, Tennyson R, *et al.* Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med* 2014 ; 31 : 1163-73.

Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, *et al.* Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 625-30.

Ramalho AC, de Lourdes Lima M, Nunes F, *et al.* The effect of resistance versus aerobic training on metabolic control in patients with type-1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 ; 72 : 271-6.

Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, *et al.* Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991 ; 91 : 371-6.

Reach G, Consoli SM, Halimi S, *et al.* The multinational second diabetes, attitudes, wishes and needs study: results of the French survey. *Patient Prefer Adherence* 2015 ; 9 : 289-97.

Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev* 2013 ; 93 : 993-1017.

Riddell MC, Iscoe KE. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006 ; 7 : 60-70.

Rigla M, Sanchez-Quesada JL, Ordonez-Llanos J, *et al.* Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2000 ; 49 : 640-7.

Roberts AP, Story CJ, Ryall RG. Erythrocyte 2,3-bisphosphoglycerate concentrations and haemoglobin glycosylation in normoxic Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984 ; 26 : 389-91.

Roberts L, Jones TW, Fournier PA. Exercise training and glycemic control in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 ; 15 : 621-7.

Rowland TW, Swadba LA, Biggs DE, *et al.* Glycemic control with physical training in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Dis Child* 1985 ; 139 : 307-10.

Ruzic L, Sporis G, Matkovic BR. High volume-low intensity exercise camp and glycemic control in diabetic children. *J Paediatr Child Health* 2008 ; 44 : 122-8.

Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 223-9.

Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, *et al.* Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 ; 53 : 1798-806.

Santos JM, Benite-Ribeiro SA, Queiroz G, *et al.* The interrelation between aPKC and glucose uptake in the skeletal muscle during contraction and insulin stimulation. *Cell Biochem Funct* 2014 ; 32 : 621-4.

Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV, *et al.* Abnormal myocardial perfusion and contractile recruitment during exercise in type 1 diabetic patients. *Clin Cardiol* 2005 ; 28 : 93-9.

Seeger JP, Thijssen DH, Noordam K, *et al.* Exercise training improves physical fitness and vascular function in children with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011 ; 13 : 382-4.

- Shin KO, Moritani T, Woo J, *et al.* Exercise training improves cardiac autonomic nervous system activity in type 1 diabetic children. *J Phys Ther Sci* 2014 ; 26 : 111-5.
- Sideraviciute S, Gailiuniene A, Visagurskiene K, *et al.* The effect of long-term swimming program on glycemia control in 14-19-year aged healthy girls and girls with type 1 diabetes mellitus. *Medicina* 2006 ; 42 : 513-8.
- Sideraviciute S, Gailiuniene A, Visagurskiene K, *et al.* The effect of long-term swimming program on body composition, aerobic capacity and blood lipids in 14-19-year aged healthy girls and girls with type 1 diabetes mellitus. *Medicina* 2006 ; 42 : 661-6.
- Singhvi A, Tansey MJ, Janz K, *et al.* Aerobic fitness and glycemic variability in adolescents with type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2014 ; 20 : 566-70.
- Stettler C, Jenni S, Allemann S, *et al.* Exercise capacity in subjects with type 1 diabetes mellitus in eu- and hyperglycaemia. *Diabetes Metab Res Rev* 2006 ; 22 : 300-6.
- Szmigiel C, Dziadkowiak H, Jesionek D, *et al.* The influence of physical effort of variable intensity on glycemia in children with diabetes. *Pediatr Pol* 1996 ; 71 : 423-30.
- Tagougui S, Leclair E, Fontaine P, *et al.* Muscle oxygen supply impairment during exercise in poorly controlled type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2015 ; 47 : 231-9.
- Thomas N, Alder E, Leese GP. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2004 ; 80 : 287-91.
- Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, De Neve M, *et al.* Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2013 ; 56 : 82-91.
- Tonoli C, Heyman E, Roelands B, *et al.* Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med* 2012 ; 42 : 1059-80.
- Torres-Tamayo M, Perez-Pasten LE, Barron-Urbe C, *et al.* Improved metabolic control does not change plasma lipoprotein(a) levels in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 1998 ; 29 : 307-12.
- Tunar M, Ozen S, Goksen D, *et al.* The effects of Pilates on metabolic control and physical performance in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2012 ; 26 : 348-51.
- Turner D, Luzio S, Gray BJ, *et al.* Impact of single and multiple sets of resistance exercise in type 1 diabetes. *Scand J Med Sci Sports* 2015 ; 25 : e99-109.
- Turner D, Luzio S, Kilduff LP, *et al.* Reductions in resistance exercise-induced hyperglycaemic episodes are associated with circulating interleukin-6 in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2014 ; 31 : 1009-13.
- van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, *et al.* Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. *Chest* 2010 ; 138 : 393-406.

Veves A, Saouaf R, Donaghue VM, *et al.* Aerobic exercise capacity remains normal despite impaired endothelial function in the micro- and macrocirculation of physically active IDDM patients. *Diabetes* 1997 ; 46 : 1846-52.

Villa MP, Montesano M, Barreto M, *et al.* Diffusing capacity for carbon monoxide in children with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 1931-5.

Waden J, Forsblom C, Thorn LM, *et al.* Physical activity and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the Finnish diabetic nephropathy (FinnDiane) study. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 230-2.

Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, *et al.* Increased peripheral insulin sensitivity and muscle mitochondrial enzymes but unchanged blood glucose control in type I diabetics after physical training. *Diabetes* 1982 ; 31 : 1044-50.

Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, *et al.* Influence of physical training on formation of muscle capillaries in type I diabetes. *Diabetes* 1984 ; 33 : 851-7.

Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Rossner S, *et al.* Long-term physical training in female type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: absence of significant effect on glycaemic control and lipoprotein levels. *Diabetologia* 1986 ; 29 : 53-7.

Wallymahmed ME, Morgan C, Gill GV, *et al.* Aerobic fitness and hand grip strength in type 1 diabetes: relationship to glycaemic control and body composition. *Diabet Med* 2007 ; 24 : 1296-9.

Wanke T, Auinger M, Formanek D, *et al.* Defective endogenous opioid response to exercise in type I diabetic patients. *Metabolism* 1996 ; 45 : 137-42.

Wanke T, Formanek D, Auinger M, *et al.* Pulmonary gas exchange and oxygen uptake during exercise in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992 ; 9 : 252-7.

Wheatle CM, Baldi JC, Cassuto NA, *et al.* Glycemic control influences lung membrane diffusion and oxygen saturation in exercise-trained subjects with type 1 diabetes: alveolar-capillary membrane conductance in type 1 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2011 ; 111 : 567-78.

Wiesinger GF, Pleiner J, Quittan M, *et al.* Health related quality of life in patients with long-standing insulin dependent (type 1) diabetes mellitus: benefits of regular physical training. *Wien Klin Wochenschr* 2001 ; 113 : 670-5.

Wong CH, Chiang YC, Wai JP, *et al.* Effects of a home-based aerobic exercise programme in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Nurs* 2011 ; 20 : 681-91.

Woo J, Yeo NH, Shin KO, *et al.* Antioxidant enzyme activities and DNA damage in children with type 1 diabetes mellitus after 12 weeks of exercise. *Acta Paediatr* 2010 ; 99 : 1263-8.

Yardley JE, Kenny GP, Perkin BA, *et al.* Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 537-42.

Yardley JE, Sigal RJ, Riddell MC, *et al.* Performing resistance exercise before versus after aerobic exercise influences growth hormone secretion in type 1 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014 ; 39 : 262-5.

Yki-Jarvinen H, DeFronzo RA, Koivisto VA. Normalization of insulin sensitivity in type I diabetic subjects by physical training during insulin pump therapy. *Diabetes Care* 1984 ; 7 : 520-7.

Zhao G, Li C, Ford ES, Fulton JE, *et al.* Leisure-time aerobic physical activity, muscle-strengthening activity and mortality risks among US adults: the NHANES linked mortality study. *Br J Sports Med* 2014 ; 48 : 244-9.

Zinman B, Zuniga-Guajardo S, Kelly D. Comparison of the acute and long-term effects of exercise on glucose control in type I diabetes. *Diabetes Care* 1984 ; 7 : 515-9.

Zola B, Kahn JK, Juni JE, *et al.* Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 ; 63 : 208-14.

Zoppini G, Carlini M, Muggeo M. Self-reported exercise and quality of life in young type 1 diabetic subjects. *Diabetes Nutr Metab* 2003 ; 16 : 77-80.

Zorzano A, Palacin M, Guma A. Mechanisms regulating GLUT4 glucose transporter expression and glucose transport in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 2005 ; 183 : 43-58.

Zurlo F, Larson K, Bogardus C, *et al.* Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1423-7.