

Université de Lille

**Excursions (hypo- et hyperglycémiques) et variabilité glycémique en réponse à différents types d'exercices aigus chez des personnes qui n'ont pas de diabète ou vivant avec le diabète de type 1.**

*Par*

Cassandra PARENT

ULR 7369 – URePSSS Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport, Santé, Société dirigée par le Pr. Serge BERTHOIN. Équipe 1 'Activité physique, Muscle, Santé'. EURASPORT : 413, avenue Eugène Avinée 59120 Loos, France.

Thèse réalisée en cotutelle avec l'Université de Montréal présentée en vue de l'obtention des grades de **Docteur de l'Université de Lille, spécialité Physiologie de l'exercice** et **Docteur de l'Université de Montréal, spécialité Nutrition.**

19 décembre 2023

© Cassandra PARENT, 2023

Université de Lille

ULR 7369 – URePSSS Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport, Santé, Société. Équipe 1

‘Activité physique, Muscle, Santé’

---

*Cette thèse intitulée*

**Excursions (hypo- et hyperglycémiques) et variabilité glycémique en réponse à différents types d’exercices aigus chez des personnes qui n’ont pas de diabète ou vivant avec le diabète de type 1.**

*Présentée par*

**Cassandra PARENT**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Dr. Guillaume Walther**

Rapporteur

**Pr. David Thivel**

Rapporteur

**Pr. Valérie Marcil**

Examinatrice

**Dr. Sylvia Franc**

Examinatrice

**Pr. Anne-Sophie Brazeau**

Invitée

**Pr. Elsa HEYMAN**

Directrice de recherche

**Pr. Rémi RABASA-LHORET**

Codirecteur de recherche

---

## Résumé

---

**Le diabète de type 1 (DT1)** se caractérise par la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas productrices d'insuline, entraînant un état d'hyperglycémie chronique. Malgré une prise en charge très fine de la maladie, s'appuyant sur l'insulinothérapie fonctionnelle, les personnes vivant avec le DT1 sont fréquemment sujettes à des épisodes hypoglycémiques et hyperglycémiques en raison de difficultés à adapter le traitement insulinaire, notamment lors de l'activité physique. L'activité physique procure de nombreux bénéfices pour la santé que l'on ait ou non un diabète. Cependant, dans le cadre du DT1, les excursions glycémiques lors de l'activité physique peuvent conduire à des barrières à l'activité physique dans cette population ou peuvent limiter les performances sportives d'athlètes vivant avec le DT1.

**L'objectif de cette thèse était triple :** 1) Étudier les barrières à l'activité physique chez les enfants et adultes vivant avec le DT1 et à leurs liens avec les excursions glycémiques réellement vécues dans la vie quotidienne et d'autant plus autour de l'activité physique, 2) Chez des enfants vivant avec le DT1, comparer deux types d'exercice (exercice aérobie continu vs. intermittent intense), représentatifs de leur activité physique spontanée, et explorer leurs effets sur les variations glycémiques à l'exercice et à la récupération précoce et tardive et, 3) Mesurer la glycémie en continu, à l'exercice et à la récupération, chez des sportifs en endurance qui n'ont pas de diabète, afin de comprendre les mécanismes impliqués dans la régulation de la glycémie lors d'épreuves d'ultra-endurance et de transposer ces résultats chez des sportifs vivant avec le DT1.

**Les résultats montrent que :** 1) Chez les enfants, plus le temps passé  $<54 \text{ mg.dL}^{-1}$  les nuits suivant les séances d'activités physiques augmente, plus la peur de l'hypoglycémie est importante. Chez les adultes, étonnamment, ceux qui déclarent le moins l'hypoglycémie comme une barrière à l'activité physique sont ceux qui ont le plus grand pourcentage de séances d'activités physiques entraînant une baisse de glycémie; 2) Le risque hypoglycémique n'est pas supérieur lors d'un exercice continu modéré représentatif de l'activité physique spontanée des enfants et, cet exercice semble efficace pour diminuer l'hyperglycémie retrouvée les jours inactifs sur la même période de temps; 3) Un risque hyperglycémique existe lors des phases intenses de la course et pendant 48 heures de récupération lors d'un ultra-trail réalisé chez des athlètes qui n'ont pas de diabète. Ce risque hyperglycémique à la récupération pourrait être en lien avec les dommages musculaires.

**Mots-clés :** diabète de type 1, activité physique, exercice, excursions glycémiques, régulation de la glycémie, hypoglycémie, hyperglycémie.

---

## ***Abstract***

---

**Type 1 diabetes** (T1D) is characterized by the autoimmune destruction of the insulin-producing  $\beta$ -cells of the islets of Langerhans in the pancreas, leading to a state of chronic hyperglycemia. Despite very sophisticated management of the disease, based on functional insulin therapy, people living with T1D are frequently subject to hypoglycemic and hyperglycemic episodes because of difficulties in adapting insulin treatment, particularly during physical activity. Physical activity has many health benefits, whether or not you have diabetes. However, in the context of T1D, glycemic excursions during physical activity may lead to barriers to physical activity in this population or may limit the sporting performance of athletes living with T1D.

**The aim of this thesis was threefold:** 1) Investigate the barriers to physical activity in children and adults living with T1D and their links with the glycemic excursions actually experienced in daily life and all the more so around physical activity, 2) In children living with T1D, compare two exercise modalities (continuous aerobic exercise vs. intense intermittent), representative of their spontaneous physical activity, and explore their effects on glycemic variations during exercise and early and late recovery and, 3) Measure glycemia continuously, during exercise and recovery, in endurance athletes without diabetes in order to understand the mechanisms involved in regulating glycaemia during ultra-endurance events and transpose these results to athletes living with T1D.

**The results show that:** 1) In children, the greater the time spent  $<54 \text{ mg.dL}^{-1}$  on the nights following physical activity sessions, the greater the fear of hypoglycemia. Surprisingly, among adults, those who least reported hypoglycemia as a barrier to physical activity were those who had the highest percentage of physical activity sessions resulting in a drop in blood glucose levels; 2) The risk of hypoglycemia is no greater during continuous moderate exercise representative of the spontaneous physical activity of children, and this exercise appears to be effective in reducing the hyperglycemia found on inactive days over the same period of time; 3) A hyperglycemic risk exists during the intense phases of the race and during 48 hours of recovery during an ultra-trail run carried out in athletes who do not have diabetes. This hyperglycemic risk during recovery could be related to muscle damage.

**Keywords:** type 1 diabetes, physical activity, exercise, glycemic excursions, blood glucose regulation, hypoglycemia, hyperglycemia.

---

## ***Publications et communications***

---

### **Publications dans des revues nationales et internationales (à venir ou publiées)**

**Parent C**, Lespagnol E, Berthoin S, Tagougui S, Heyman J, Stuckens C, Gueorguieva I, Balestra C, Tonoli C, Kozon B, Fontaine P, Weill J, Rabasa-Lhoret R, Heyman E. *Barriers to physical activity in children and adults living with type 1 diabetes: a complex link with real-life glycemic excursions. Can J Diab*, 2023.

**Parent C\*** & Lespagnol E\*. \*Implication égale. *Diabète de type 1 et pratiques sportives : Quel accompagnement ? Synthèse de conférences. ASDIAB'ACTU – La lettre d'information by ASDIA*. N3\_Mars23r01\_v07 - 2023

**Parent C**, Lespagnol E, Berthoin S, Tagougui S, Heyman J, Stuckens C, Tonoli C, Dupire M, Dewaele A, Dereumetz J, Dewast C, Gueorguieva I, Rabasa-Lhoret R, Heyman E. *Continuous moderate and intermittent high-intensity exercise in youth with type 1 diabetes: which protection for dysglycemia? En révisions, MSSE*.

**Parent C**, Mauvieux B\*, Lespagnol E\*, Hingrand C, Vauthier J-C, Noirez P, Hurdiel R, Martinet Q, Delaunay PL, Besnard S, Heyman J, Gabel V, Baron P, Gamelin F-X, Maboudou P, Rabasa-Lhoret R, Jouffroy R, Heyman E. \*Implication égale. *A 156-km ultra-trail exposes athletes to persistent hyperglycaemia – putative influence of running intensity and muscle damage. Soumis, Sports Medicine*.

Vauthier J-C, Touze C, Mauvieux B, Hingrand C, Delaunay P-L, Besnar S, Jouffroy R, Noirez P, Maboudou P, **Parent C**, Heyman E, Poussel M. *Exercise-induced acute kidney injury: pre, per and post effort assays during Multidisciplinary Protocol of the First Trail Scientifique de Clécy 2021. Soumis, Scand J Med Sci Sports*.

## Communications affichées et discutées lors de congrès nationaux

**Parent C**, Lespagnol E, Berthoin S, Tagougui S, Coquart A, Stuckens C, Gueorguieva I, Balestra C, Tonoli C, Kozon B, Weill J, Fontaine P, Rabasa-Lhoret R, Heyman E. *La peur de l'hypoglycémie et du déséquilibre du diabète : des freins à l'activité physique chez les enfants et adultes vivant avec un diabète de type 1. Quels liens réels avec les excursions glycémiques dans la vie quotidienne ? RESULTATS PRELIMINAIRES.* Congrès de la Société Francophone du Diabète, Strasbourg, 23-26 mars 2021.

Jlali I, Heyman E, Berthoin S, Lespagnol E, **Parent C**, Combes A, Gueorguieva I, Baquet G, Tagougui S. *Effets d'un programme d'entraînement individualisé et adapté à des adolescents en situation d'obésité sur la condition physique aérobie : répercussions sur les barrières à l'activité physique et le niveau d'activité physique spontanée.* Congrès de la Société Francophone du Diabète, Strasbourg, 23-26 mars 2021.

**Parent C**, Lespagnol E, Berthoin S, Tagougui S, Heyman J, Stuckens C, Gueorguieva I, Balestra C, Tonoli C, Kozon B, Weill J, Fontaine P, Savina Y, Rabasa-Lhoret R, Heyman E. *Les freins à l'activité physique chez les enfants et adultes avec un diabète de type 1 : Quels liens réels avec les excursions glycémiques lors de l'activité physique ?* Congrès de la Société Francophone du Diabète, Nice, 22-25 mars 2022.

**Parent C**, Lespagnol E\*, Mauvieux B\*, Hingrand C, R. Hurdiel, Delaunay P-L, Gabel V, Baron P, Vauthier J-C, Heyman E. \*Co-deuxièmes auteurs. *Évaluation de l'impact d'un ultra trail de 156km sur l'équilibre glycémique de coureurs non diabétiques : résultats préliminaires.* Congrès de la Société Francophone du Diabète, Montpellier, 21-24 mars 2023.

Lespagnol E, Balestra C, **Parent C**, Boissière J, Tagougui S, Dereumetz J, Leveque C, Walther G, Hermans M, Feelisch M, Maboudou P, Zerimech F, Meeusen R, Tonoli C, Dias Soares D, Heyman E. *Vasoréactivité à l'exercice chez des hommes DT1 suite à une prise unique de cacao : quel impact réel des flavanols?* Congrès de la Société Francophone du Diabète, Montpellier, 21-24 mars 2023.

## Communications orales lors de congrès ou séminaires nationaux

**Parent C**, Lespagnol E, Berthoin S, Tagougui S, Heyman J, Stuckens C, Gueorguieva I, Balestra C, Tonoli C, Kozon B, Fontaine P, Weill J, Rabasa-Lhoret R, Heyman E. *Barriers to physical activity in children and adults living with type 1 diabetes: a complex link with real-life glycemic excursions*. Journée André Verbert, Lille, 15 novembre 2022.

**Parent C**, Lespagnol E\*, Mauvieux B\*, Hingrand C, R. Hurdiel, Delaunay P-L, Gabel V, Baron P, Vauthier J-C, Heyman E. \*Co-deuxièmes auteurs. *Évaluation de l'impact d'un ultra trail de 156km sur l'équilibre glycémique de coureurs non diabétiques : résultats préliminaires* Symposium diabète de type 1 & exercice physique, Lille, 29-30 mars 2023.

Duriez L\*, Lespagnol E\*, **Parent C**, Dereumetz J, Dewast C, Melin A, Heyman J, Lemaitre M, Vambergue A, Fontaine P, Berthoin S, Heyman E. \*Equally participated. *Impact of 4-month training on glycaemic excursions in daily life in adults living with type 1 diabetes*. Symposium diabète de type 1 & exercice physique, Lille, 29-30 mars 2023.

## Organisation de manifestations scientifiques

- Préparation des maquettes sur le diabète de type 1 et du stand pour la participation à la Fête de la Science, Lille, 02-03 octobre 2021.

- Organisation de la Journée de la recherche de l'URéPSSS, Lille, 05 mai 2023.

- Organisation du stand sur le projet Xperium avec élaboration des maquettes sur le diabète de type 1 dans la cadre d'un projet de vulgarisation scientifique mené par l'Université de Lille, Lille, Année scolaire 2023-2024.

---

## ***Table des matières***

---

Résumé .....	3
Abstract.....	4
Publications et communications.....	5
Table des matières.....	8
Liste des tableaux .....	13
Liste des figures .....	14
Liste des sigles et abréviations.....	15
Remerciements.....	17
PARTIE I – REVUE DE LITTÉRATURE.....	20
Chapitre 1 – Régulation de la glycémie à l’exercice aigu chez les personnes qui n’ont pas de diabète .....	21
1. La glycémie : définition, régulation et organes impliqués .....	21
1.1 L’homéostat glycémique .....	21
1.2 Les organes responsables de l’homéostat glycémique .....	22
Le pancréas .....	22
Le foie.....	25
Le tissu adipeux blanc .....	29
Le muscle squelettique .....	30
Le rein .....	30
2. Adaptations métaboliques et hormonales à l’exercice aigu .....	32
2.1 Métabolisme énergétique lors de l’activité physique.....	32
Voie anaérobie alactique .....	32



Voie anaérobie lactique .....	33
Voie aérobie .....	33
2.2 Régulation de la glycémie à l'exercice aigu .....	35
3. Excursions glycémiques lors de sports extrêmes chez des athlètes qui n'ont pas de diabète .....	38
3.1 Particularités physiologiques des sports d'ultra-endurance .....	39
3.2 Nutrition et sports d'ultra-endurance .....	41
3.3 Excursions glycémiques lors de sports d'ultra-endurance .....	42
Chapitre 2 – Excursions glycémiques à l'exercice aigu et diabète de type 1 .....	55
1. Le diabète de type 1 .....	55
1.1 Définition, étiopathogénie et diagnostic .....	55
1.2 Prise en charge du diabète de type 1 .....	55
Insulinothérapie .....	56
Autosurveillance glycémique .....	57
Activité physique .....	61
2. Risques hypoglycémique et hyperglycémique à l'exercice aigu chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 .....	67
2.1 Mécanismes du risque hypoglycémique à l'exercice et à la récupération chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 .....	67
2.2 Mécanismes du risque hyperglycémique à l'exercice et à la récupération chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 .....	70
2.3 Conséquences possibles des variations glycémiques à l'exercice sur les barrières et l'adhésion à l'activité physique .....	71
2.4 Prévention du risque hypoglycémique : adaptation de l'insuline et de l'alimentation .....	82

2.5 Impact du type, de l'intensité, de la durée, et de la modalité d'exercice sur les risques hypoglycémique et hyperglycémique.....	86
Renforcement musculaire et combinaison renforcement musculaire/exercice aérobic .....	87
Exercice aérobic .....	88
Objectifs principaux de la thèse.....	103
PARTIE II – TRAVAUX DE RECHERCHE .....	105
Etude 1 - Article 1 – Barriers to physical activity in children and adults living with type 1 diabetes: a complex link with real-life glycemic excursions. ....	106
Résumé .....	109
Abstract.....	111
Introduction .....	112
Methods.....	113
Results.....	117
Discussion .....	119
Conclusion.....	123
References .....	125
Tables.....	130
Figures.....	135
Etude 2 - Article 2 – Continuous moderate and intermittent high-intensity exercise in youth with type 1 diabetes: which protection for dysglycemia? .....	138
Résumé .....	140
Abstract.....	142
Introduction .....	144
Methods.....	145

Results.....	150
Discussion .....	152
Conclusion.....	155
References .....	157
Tables.....	165
Figures.....	174
Etude 3 - Article 3 – A 156-km ultra-trail exposes athletes to persistent hyperglycaemia – putative influence of running intensity and muscle damage.....	181
Résumé .....	184
Abstract.....	186
Introduction .....	187
Methods.....	188
Results.....	191
Discussion .....	193
Conclusion.....	195
References .....	197
Tables.....	203
Figures.....	214
PARTIE III – DISCUSSION GENERALE.....	239
PARTIE IV – PERSPECTIVES .....	252
Perspective 1 – Compréhension de l’impact des caractéristiques de l’exercice et de ses conditions de réalisation sur les variations glycémiques, à l’entraînement et en compétition, chez des coureurs vivant avec le diabète de type 1.....	253
1. Introduction de l’étude .....	253
2. Objectifs .....	255

3. Méthodologie.....	256
Perspective 2 – Impact des excursions glycémiques et de la variabilité glycémique lors d’un semi-marathon sur la fonction endothéliale post-exercice chez des athlètes vivant avec le diabète de type 1 .....	275
1. Introduction de l’étude .....	275
2. Objectifs .....	277
3. Méthodologie.....	278
Références bibliographiques .....	281
Annexes .....	310

---

## *Liste des tableaux*

---

<b>Tableau 1.</b> – Glycemia during ultra-endurance events in people without diabetes. ( <i>En anglais : pour revue en cours</i> ) .....	45
<b>Tableau 2.</b> – Principales caractéristiques des dispositifs de mesure du glucose en continu utilisés dans nos différentes études (d’après Joubert et <i>al.</i> (113)).....	58
<b>Tableau 3.</b> – Mesures objectives du contrôle glycémique dérivées des capteurs de glucose en continu pour l’interprétation clinique (d’après Battelino et <i>al.</i> (107)). .....	60
<b>Tableau 4.</b> – Barrières à l’activité physique chez les adultes et les enfants/adolescents vivant avec le diabète de type 1. ....	75
<b>Tableau 5.</b> – Stratégies recommandées de prise de glucides en fonction de la glycémie de départ chez les adultes et les enfants/adolescents vivant avec le diabète de type 1 ( <i>D’après Riddell et al.</i> (132) & Moser et <i>al.</i> (206)). .....	83
<b>Tableau 6.</b> – Recommandations générales en termes d’insuline et de prise de glucides pour les exercices aérobies d’une durée de 30 minutes ou plus chez les enfants et adolescents vivant avec le DT1 ( <i>Adaptée d’après Moser et al.</i> (206)).....	84
<b>Tableau 7.</b> – Impact de l’exercice CONT vs. EIHI sur l’équilibre glycémique à l’exercice et la récupération chez des enfants et adolescents vivant avec le diabète de type 1.....	92
<b>Tableau 8.</b> – Caractéristiques des participants.....	261
<b>Tableau 9.</b> – Études s’intéressant à l’activité physique et la glycémie chez des sportifs vivant avec le DT1 – Études observationnelles de terrain ( <i>i.e.</i> sans intervention).....	262

---

## ***Liste des figures***

---

<b>Figure 1. –</b>	Mode d'action de l'insuline sur les GLUT-4 d'une cellule musculaire ( <i>Adaptée d'après Zorzano et al. 2005 (13) et Saltiel et al. 2001 (9)</i> ).....	24
<b>Figure 2. –</b>	Étapes de la glycogénogenèse ( <i>D'après Heeketsweiler, BP. 2006 (19)</i> ).....	27
<b>Figure 3. –</b>	Étapes de la glycogénolyse ( <i>D'après Heeketsweiler, BP. 2006 (19)</i> ).....	29
<b>Figure 4. –</b>	Mécanismes généraux impliqués dans la régulation de la glycémie. ....	31
<b>Figure 5. –</b>	Représentation des courbes d'Howald permettant d'expliquer l'enchaînement des différentes filières énergétiques ( <i>D'après Howald, H. 1974 (41)</i> ). ....	35
<b>Figure 6. –</b>	Variations physiologiques de l'insuline au cours d'une journée ( <i>Adaptée d'après Kruszynska et al. (105)</i> ). ....	56
<b>Figure 7. –</b>	Mécanismes du risque hypoglycémique à l'exercice chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 ( <i>Adaptée d'après Heyman et al. 2018 (177)</i> ). ....	69
<b>Figure 8. –</b>	Arbre de décision pour les exercices aérobies d'une durée de 30 minutes ou plus chez les adultes vivant avec le DT1 ( <i>Adaptée d'après Riddell et al. (132)</i> ). ....	84
<b>Figure 9. –</b>	Variabilité de la réponse glycémique en fonction de différentes formes d'exercice chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 ( <i>Extraite de Riddell et al. (132)</i> ) .....	87

---

## *Liste des sigles et abréviations*

---

**Acétyl-CoA** : Acétyl-coenzyme A

**Acyl-CoA** : Acyl-coenzyme A

**ADP** : Adénosine diphosphate

**AMP** : Adénosine monophosphate

**AMPK** : AMP-activated protein kinase

**ATP** : Adénosine triphosphate

**BAPAD-1** : Barriers to physical activity in type 1 diabetes scale

**CONT** : Exercice aérobie continu modéré

**CPK** : Créatine phosphokinase

**DT1** : Diabète de type 1

**FC<sub>max</sub>** : Fréquence cardiaque maximale

**FMD** : Flow mediated dilation

**FOXO1** : Forkhead box O1

**GH** : Growth hormone (Hormone de croissance)

**GK** : Glucokinase hépatique

**GSK-3** : Glycogène synthase kinase-3

**GTP** : Guanosine triphosphate

**G6P** : Glucose-6-phosphate

**HbA<sub>1c</sub>** : Hémoglobine glyquée

**HBGI** : High blood glucose index

**EIHI** : Exercice intermittent à haute intensité

**IL-6** : Interleukine 6

**IPAQ** : International Physical Activity Questionnaire

**IRS-1** : Insulin receptor substrate 1

**LBGI** : Low blood glucose index

**MAQ** : Modifiable Activity Questionnaire

**MARD** : Mean Absolute Relative Difference

**NO•** : Monoxyde d'azote

**PCr** : Phosphocréatine

**PDK** : Phosphoinositide-dependent kinase

**PGC-1 $\alpha$**  : Peroxisome proliferator activator receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$

**PI3-kinase** : Phosphatidylinositol 3-kinase

**POMS** : Profile of Mood States

**PWC<sub>170</sub>** : Physical Working Capacity 170

**RPAQ** : Recent Physical Activity Questionnaire

**STAI** : State-Trait Anxiety Inventory

**TNF- $\alpha$**  : Tumor necrosis factor  $\alpha$



---

## **Remerciements**

---

Ces remerciements commenceront par toi **Elsa**, quelle chance de t'avoir eue comme directrice de thèse! Merci pour ta disponibilité, merci pour tes conseils, merci pour ta bonne humeur quotidienne, merci pour tous ces moments de rire alors que l'on rédigeait nos articles, merci pour tous ces beaux moments partagés ensemble pendant ces 3 années! Merci de m'avoir initiée à l'escalade, je me souviendrais de toutes ces chutes pour réussir à grimper en haut de ces fichus blocs!!! Je suis très heureuse de continuer avec toi l'année prochaine!

**Rémi**, merci de m'avoir accompagnée pendant toute la durée de la thèse. Merci pour cette belle expérience passée dans votre laboratoire ce printemps et pour ce week-end très sympa dans votre chalet! Montréal m'a conquise!

**Serge**, merci de m'accueillir dans votre laboratoire depuis maintenant 6 ans! Un grand merci pour votre implication quotidienne au laboratoire afin que tout se passe pour le mieux. Nous avons de la chance d'avoir un directeur comme vous, plein de qualités humaines et toujours avec de bons conseils!

**Professeur David Thivel et Docteur Guillaume Walther**, je vous remercie beaucoup d'avoir accepté de juger mon travail et de siéger dans ce jury en tant que rapporteurs.

**Professeur Valérie Marcil et Docteur Sylvia Franc**, je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse et de siéger en tant qu'examineurs dans mon jury. Cela sera un réel plaisir d'échanger avec vous.

**Professeur Anne-Sophie Brazeau**, un grand merci d'avoir accepté d'être invitée dans ce jury de thèse. Cela me fera très plaisir de recevoir vos commentaires toujours très intéressants.

Un grand merci également à **toutes les personnes d'Eurasport** :

**Elodie**, voilà maintenant 6 ans que l'on se connaît! Et oui, ça passe vite!!! Que dire? A part que les souvenirs qui me viennent le plus en pensant à toi sont nos nombreux fou-rires partout et pour n'importe quoi et, je pense que c'est ce qui nous représente le plus! Pauvre Elsa, lorsqu'en zoom nous ne pouvions plus nous retenir!!! Merci pour ta disponibilité et pour tes conseils!

**Sémah**, merci pour tous ces moments partagés! Merci pour tes conseils, merci également pour ces beaux souvenirs en congrès (d'ailleurs le meilleur restera celui de la plage à Nice où, avec Elsa, tout d'un coup vous avez décidé de vous baigner dans cette eau vraiment pas chaude ^^!).

**Justine et Julien**, premièrement MERCI pour votre implication et la gestion administrative! Sans vous, nous serions bien perdus...! Merci pour tout le travail que vous fournissez pour nous, toujours avec beaucoup d'efficacité et de gentillesse. Merci également pour votre bonne humeur quotidienne qui fait du bien! Merci aussi pour votre bienveillance et vos conseils!

**A tous mes collègues de bureau : Charlotte, Maxime, Nathan, Orlane, Islem, Antoine, Mélanie, Capucine, Angéline, Léo...** Que de souvenirs avec vous!!! Entre nos moments potins dans notre bureau et ces soirées inoubliables! Et pour Charlotte, ce voyage à Budapest bien mémorable! Merci d'avoir rendue cette thèse aussi joyeuse et merci de m'avoir permis de travailler toujours dans la joie et la bonne humeur!

Un très grand merci également à **tous mes collègues d'Eurasport** pour cette ambiance toujours agréable!

**A mes amis**, merci pour votre soutien, votre compréhension et merci également pour tous ces souvenirs ensemble et ces soirées si importantes à rire, danser, papoter!!! **Louise**, merci pour tes messages de motivation, merci pour ta bonne humeur quotidienne et merci d'être TOI. Tu es une personne en or et au grand cœur <3.

**Guillaume**, premièrement, merci d'avoir relu cette thèse et MERCI de m'avoir supportée ces derniers mois avec le stress de la soutenance ^^ . Merci d'être compréhensif et d'être toujours à l'écoute quand, pendant des heures, je te parle de cette thèse! Vivement le prochain voyage

après la soutenance, il sera bien mérité ☀!!!! Merci également pour tous ces moments de rire ensemble et tous ces beaux souvenirs <3!

Je terminerai ces remerciements par **mes parents et ma sœur, Manuella** :

Sans vous, je n'en serai pas là. C'est certain! Vous avez toujours été là dans toutes les situations, vous m'avez toujours soutenue et vous m'avez toujours écoutée. **Cette thèse est la vôtre** sans aucun doute!

**Maman**, tout simplement MERCI, merci pour tout. Merci de m'avoir toujours poussée vers le haut! Merci pour ton soutien quotidien, merci d'être fière de moi. Merci pour les valeurs que tu nous as inculquées. Et enfin, merci d'être la femme forte que tu es! Merci également pour ta relecture approfondie de cette thèse <3.

**Papa**, Merci de toujours essayer de comprendre ce que je fais même si c'est bien loin de ton domaine ^^ . Merci d'être fier de moi!

Ma petite sœur, **Manuella**, merci d'être la sœur que tu es et de nous permettre d'avoir une si jolie relation. Merci d'être cette petite tornade pleine de vie à la maison! Tu deviens une femme incroyable et pleines d'ambitions. Je n'ai aucun doute sur le fait que tu obtiendras ce que tu souhaites, tu es pleine de détermination!

**Terry et Grégoire, nos anges, mes frères**, c'est grâce à vous si ma vie est si paisible, je sais que vous veillez sur nous de la meilleure des façons. Je sais aussi que vous serez là, en ce 19 décembre, pour me soutenir et que tout se passera pour le mieux grâce à vous.

*Je vous aime!*

*Merci à tous d'avoir rendu ces 3 années de thèse aussi belles!*

---

## ***PARTIE I – REVUE DE LITTÉRATURE***

---

# Chapitre 1 – Régulation de la glycémie à l'exercice aigu chez les personnes qui n'ont pas de diabète

## 1. La glycémie : définition, régulation et organes impliqués

### 1.1 L'homéostat glycémique

Le glucose est le principal carburant de l'organisme, il joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire. Lors de la digestion, grâce à l'action d'enzymes présentes dans la salive et dans le tube digestif, les glucides sont transformés en glucose. Une fois dans le sang, la majeure partie du glucose est utilisée par notre cerveau, nos muscles et nos cellules comme source d'énergie, sa dégradation fournissant de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) (1). L'autre partie est stockée sous forme de réserves dans le foie et les muscles sous forme de glycogène ou dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides. Ces stocks sont mobilisables à tout moment en fonction des besoins de l'organisme (1). La concentration de glucose dans le sang (glycémie) varie alors entre les périodes postprandiales (suite à l'ingestion d'un repas) et les périodes de jeûne.

Chez les personnes qui n'ont pas de diabète, les valeurs de glycémie sont comprises entre 100 et 140 mg.dL<sup>-1</sup> (i.e. 5.6 et 7.8 mmol.L<sup>-1</sup>. *Dans ce manuscrit, nous utiliserons les valeurs conventionnelles pour les patients en France qui sont les mg.dL<sup>-1</sup>*) en période postprandiale et entre 63 et 100 mg.dL<sup>-1</sup> en période post absorptive (période suivant la digestion, début de période de jeûne) (2). Maintenir une glycémie normale est crucial pour notre organisme. En effet, une grande variété de cellules dépend du glucose et est sensible à sa présence (3). Une chute importante de la glycémie peut se caractériser par un dysfonctionnement métabolique, une neuroglycopénie, des convulsions (3). A l'inverse, une élévation persistante de la glycémie entraîne une "toxicité du glucose". Cette toxicité contribue au dysfonctionnement cellulaire et pourrait conduire à diverses complications, notamment retrouvée chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 (3).

## ***1.2 Les organes responsables de l'homéostat glycémique***

La régulation de la glycémie repose sur des interactions entre un système réglé (la glycémie) et un système réglant (pancréas, foie, tissu adipeux, muscles squelettiques, reins, messagers hormonaux, transporteurs de glucose). La variation de la glycémie déclenche alors automatiquement une réaction du système réglant afin de revenir à une valeur de référence (glycémie aux alentours de  $100 \text{ mg.dL}^{-1}$ ).

### ***Le pancréas***

Le pancréas est l'organe clé de la régulation de la glycémie. C'est une glande qui possède une fonction exocrine qui aide à la digestion et une fonction endocrine qui permet la production d'hormones. C'est cette fonction endocrine qui va nous intéresser dans le cadre de la régulation de la glycémie.

Le pancréas endocrine est constitué d'amas de cellules très spécialisées appelés îlots de Langerhans (1 à 2 % de la masse totale du pancréas) (4). Ces îlots de Langerhans sont au centre de la régulation de la glycémie puisqu'ils produisent deux hormones en réponse aux variations de glycémie : l'insuline, produite par les cellules  $\beta$  situées au centre des îlots de Langerhans et le glucagon, produit par les cellules  $\alpha$  situées à la périphérie de ces îlots. Ces deux hormones se coordonnent et entraînent soit une baisse (insuline), soit une augmentation (glucagon) de la glycémie (5).

Le pancréas possède également des transporteurs de glucose GLUT-2 lui permettant de détecter une augmentation de la glycémie et de réagir en activant la libération de l'insuline qui y est produite (6).

### ***L'insuline***

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Elle est produite en réponse à l'augmentation de la glycémie, par exemple suite à un repas, afin de permettre à celle-ci de retourner vers des valeurs physiologiques. Une fois dans la circulation sanguine, elle agit sur différents tissus cibles, dont les principaux sont le foie, le muscle ou le tissu adipeux, en se liant à

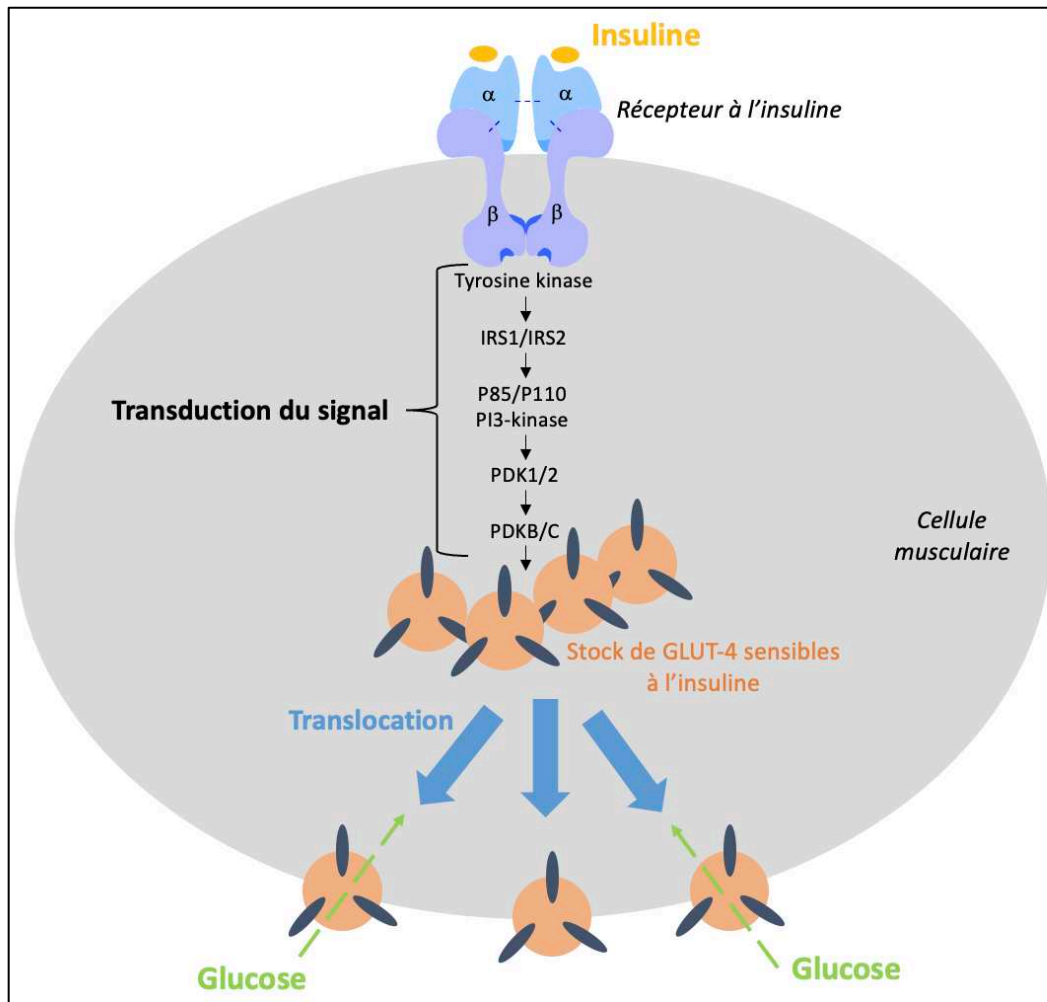
son récepteur spécifique (7, 8). Le récepteur à l'insuline est un récepteur à activité tyrosine kinase (7, 9) (cf. Figure 1). Une fois liée à son récepteur, l'insuline a de nombreux rôles (5, 10, 11, 12) :

- Au niveau des muscles squelettiques et cardiaque, elle stimule le transport transmembranaire du glucose par diffusion facilitée en causant la translocation des transporteurs de glucose GLUT-4 afin de favoriser l'entrée du glucose dans les cellules et son utilisation (cf. Figure 1). Elle stimule la synthèse protéique et inhibe la glycogénolyse (dégradation du glycogène pour libérer le glucose).

- Au niveau du tissu adipeux, elle stimule également le transport transmembranaire du glucose par les GLUT-4 qui sera stocké sous forme de triglycérides. Elle stimule alors la lipogenèse et inhibe la lipolyse ainsi que l'action lipolytique des hormones hyperglycémiantes (catécholamines, hormone de croissance (GH)...

- Au niveau du foie, elle stimule la glycogénogenèse et la lipogenèse. Elle inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse (production de glucose à partir de composés non glucidiques).

Notons aussi que la sécrétion d'insuline peut être inhibée par les catécholamines via les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques (5).



**Figure 1.** – Mode d'action de l'insuline sur les GLUT-4 d'une cellule musculaire (*Adaptée d'après Zorzano et al. 2005 (13) et Saltiel et al. 2001 (9)*)

Le récepteur à l'insuline est composé de 2 sous-unités  $\alpha$  extracellulaires et de 2 sous-unités  $\beta$ . La liaison de l'insuline à la sous-unité  $\alpha$  entraîne l'autophosphorylation des résidus tyrosine des sous-unités  $\beta$  suivie de l'activation d'une tyrosine kinase intrinsèque à la sous-unité  $\beta$ . Ceci permet de recruter, en les phosphorylant, des protéines adaptatrices comme les « insulin receptor substrate » 1 et 2 (IRS1 et IRS2). La phosphorylation de leur tyrosine crée de nouveaux sites de fixation. Ainsi, la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) peut se fixer sur IRS1, ce qui entraîne son activation. PI3-kinase peut alors activer des protéines comme les 3'-phosphoinositide-dependent kinase (PDK) 1 et 2 et PDK-B et C qui aboutissent à la translocation des GLUT-4.

(Notons tout de même que l'utilisation du glucose *in vivo* est régulée par deux types de mécanismes : l'utilisation médiée par l'insuline dans les tissus insulino-sensibles (muscles



*squelettiques, tissu adipeux) et l'utilisation non médiée par l'insuline dans les tissus non insulino-dépendants comme le cerveau mais aussi, en partie, le muscle squelettique (cf. Chapitre 1, Partie 1.2 – Le muscle squelettique).*

### *Le glucagon*

Le glucagon est une hormone hyperglycémisante sécrétée en réponse à une baisse de glycémie. À l'état basal, la concentration en glucagon dans le sang est assez faible mais elle est multipliée par 2 ou 3 en cas de glycémie trop basse (14).

Le récepteur spécifique du glucagon, récepteur couplé aux protéines G, est fortement exprimé dans le foie mais il est également retrouvé au niveau des reins, du cerveau, de la rate, du cœur, du tissu adipeux, du tissu musculaire lisse intestinal (8).

Le glucagon, lié à son récepteur, agit au niveau du foie en stimulant la production de glucose par la glycogénolyse et la néoglucogenèse (15). En revanche, il inhibe la glycolyse et la glycogénogenèse (5, 16). Au niveau du tissu adipeux, il stimule la lipolyse et augmente l'oxydation des acides gras (14). Ces actions induisent une augmentation de la glycémie permettant ainsi le maintien d'une glycémie normale dans des conditions entraînant une baisse de glycémie telles que l'activité physique ou le jeûne.

L'insuline et le glucagon sont deux hormones antagonistes. L'insuline a la capacité d'inhiber l'action du glucagon (8).

### *Le foie*

Le foie joue un rôle fondamental dans la régulation de la glycémie. Il est capable de stocker et de redistribuer d'importantes quantités de glucose dans l'organisme et maintien alors la glycémie à un niveau homéostatique.

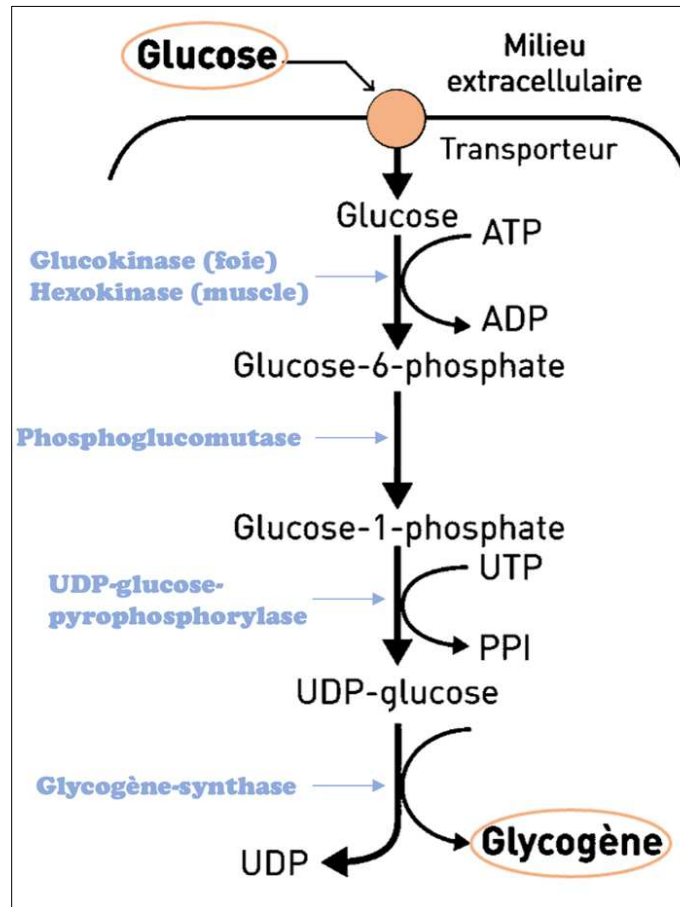
Le glucose est absorbé au niveau de l'intestin grêle et va rencontrer comme premier organe le foie après son passage dans la veine porte hépatique. Le glucose traverse alors la membrane des hépatocytes grâce aux transporteurs de glucose GLUT-2 (15). Le transport se fait par diffusion facilitée et le sens dépend du gradient de concentration du glucose entre sa concentration intracellulaire (dans les hépatocytes) et extracellulaire (15). Les GLUT-2 possèdent une grande

capacité de transport malgré une affinité modérée pour le glucose, ce qui accroît leur efficacité (15).

En période postprandiale, la concentration de glucose dans le sang augmente, les GLUT-2 favorisent alors l'entrée du glucose dans les hépatocytes, où il sera stocké sous forme de glycogène, et la production hépatique de glucose diminue (15, 17).

Une fois dans les hépatocytes, le glucose est transformé en glycogène grâce à la glycogénogenèse (cf. Figure 2). La mise en réserve sous forme de glycogène est ici la voie privilégiée car celle-ci est stimulée par l'insuline dont la sécrétion augmente en période postprandiale.

La liaison de l'insuline sur son récepteur spécifique au niveau du foie entraîne une série de réactions. L'activation de la phosphoinositide-dépendant kinase B (PDK-B) inhibe l'activité de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) par phosphorylation. Comme GSK-3 inhibe la glycogène synthase par phosphorylation, la suppression de GSK-3 entraîne l'activation de la synthèse du glycogène (15, 18).



**Figure 2.** – Étapes de la glycogénogenèse (*D'après* Hecketsweiler, BP. 2006 (19))

Lors de la glycogénogenèse, la succession d'actions enzymatiques (en bleu) permet de transformer le glucose en glycogène. Le glucose passe du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire grâce au transporteur de glucose GLUT-2 par diffusion facilitée. **ATP**, Adénosine triphosphate; **ADP**, Adénosine diphosphate; **UTP**, Uridine triphosphate; **UDP**, Uridine diphosphate; **PPI**, Pyrophosphate.

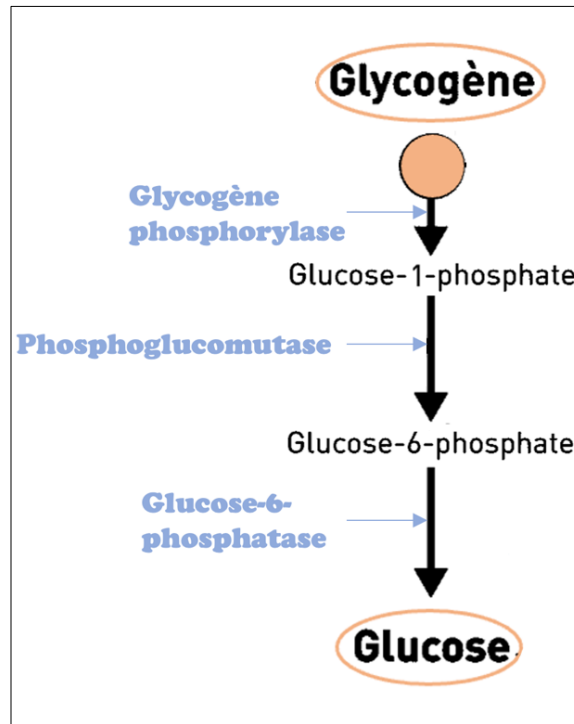
L'insuline est aussi capable d'inhiber la néoglucogenèse par des effets directs sur le foie et par des mécanismes indirects extra-hépatiques. Dans l'hépatocyte, PDK-B activée par l'insuline phosphoryle le facteur de transcription FOXO1 (forkhead box O1), ce qui perturbe son interaction avec le coactivateur transcriptionnel PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator activator receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ) et l'exclut du noyau. Cela inhibe l'expression de la phosphoénolpyruvate carboxykinase et de la glucose-6-phosphatase et inhibe la néoglucogenèse (20). La capacité de

l'insuline à supprimer la néoglucogenèse peut également être indirecte, par la suppression du glucagon et la réduction des précurseurs néoglucogéniques (15).

Le foie peut également stocker le glucose sous forme de lipides. En effet, lorsque le glucose est trop abondant, les capacités de réserve du foie sont saturées. Il transforme alors le surplus de glucose en triglycérides qui sont stockés au niveau des cellules hépatiques (21). C'est ce que l'on appelle la lipogenèse. En réponse aux besoins énergétiques du corps, ces triglycérides peuvent être divisés en acides gras et glycérol et être utilisés par l'organisme (22).

En période de jeûne ou lors d'une activité physique, il y a une nette production de glucose puisqu'il y a une diminution de la concentration de glucose dans le sang (15). Par exemple, en période de jeûne, cela est possible grâce à l'action du glucagon qui va stimuler la glycogénolyse (cf. Figure 3) une fois fixé sur son récepteur spécifique (15). La conséquence de cette stimulation est une augmentation de la concentration de glucose dans les hépatocytes. Le glucose va alors se retrouver dans la circulation sanguine par l'intermédiaire des GLUT-2.

Durant cette période, il y a aussi l'activation d'une autre voie : la néoglucogenèse. Elle permet la synthèse de glucose à partir de précurseurs non glucidiques comme le lactate, le glycérol ou certains acides aminés (15, 17). Le glucagon est un régulateur crucial de la néoglucogenèse hépatique (23). L'adrénaline et le cortisol jouent également un rôle important au niveau de la néoglucogenèse hépatique (5).



**Figure 3. – Étapes de la glycogénolyse (D’après Hecketsweiler, BP. 2006 (19))**

Lors de la glycogénolyse, la succession d’actions enzymatiques (en bleu) permet de transformer le glycogène en glucose. Le glucose se retrouve ensuite dans la circulation grâce au transporteur de glucose GLUT-2 par diffusion facilitée.

### Le tissu adipeux blanc

La lipogenèse devient l’activité principale du tissu adipeux lorsque le glucose est en excès (24). Le glucose est alors transporté dans les adipocytes en présence d’insuline et transformé en glycérol-3-phosphate qui permettra d’obtenir des triglycérides (24). Comme pour le foie, en réponse aux besoins énergétiques du corps, ces triglycérides peuvent être divisés en acides gras et glycérol et utilisés par l’organisme (22).

A l’inverse, l’adrénaline, le cortisol, la GH, et le glucagon dans une moindre mesure, stimulent la lipolyse dans le tissu adipeux, ce qui, en augmentant les acides gras libres circulants, favorise l’oxydation des lipides et épargne les glucides (5). De plus, le cortisol et la GH inhibent l’utilisation du glucose dans le tissu adipeux (5).

Les lipides représentent en moyenne 12 à 20 % de la masse corporelle et constituent la principale réserve énergétique de l'organisme (22, 25).

### Le muscle squelettique

Le muscle squelettique est le principal site de captation du glucose médiée par l'insuline (26). Il assure le stockage d'environ 80 % du glucose apporté par l'alimentation sous forme de glycogène (27). En effet, la glycogénogenèse est également présente dans le muscle. En revanche, certaines étapes de la glycogénogenèse musculaire diffèrent en comparaison de la glycogénogenèse hépatique. Par exemple, l'entrée du glucose dans les cellules musculaires se fait via le transporteur GLUT-1 ou via le transporteur GLUT-4. Le transporteur GLUT-1 permet l'entrée du glucose circulant directement dans les cellules musculaires alors que le transporteur GLUT-4 est transporté sur la membrane des cellules musculaires en présence d'insuline (11). Le glucose est ensuite phosphorylé dans les cellules musculaires en glucose-6-phosphate (G6P) par l'intermédiaire d'une hexokinase (28) (cf. Figure 2).

Malgré une réserve en glycogène importante (environ 400g de glycogène dans les muscles vs. 100g dans le foie chez un homme d'environ 70 kg) (3), le muscle ne libère pas de glucose dans le sang contrairement au foie. En effet, dans le muscle, la glycogénolyse (cf. Figure 3) transforme le glycogène en G6P (le muscle ne possédant pas la glucose-6-phosphatase permettant le passage du G6P en glucose) qui est alors oxydé par la voie de la glycolyse, source d'ATP immédiatement opérationnelle. Cela permet au muscle de couvrir ses propres besoins énergétiques en cas de jeûne pendant plusieurs jours (29).

Notons également que le cortisol et la GH inhibent l'utilisation et le captage du glucose stimulé par l'insuline dans le muscle (5).

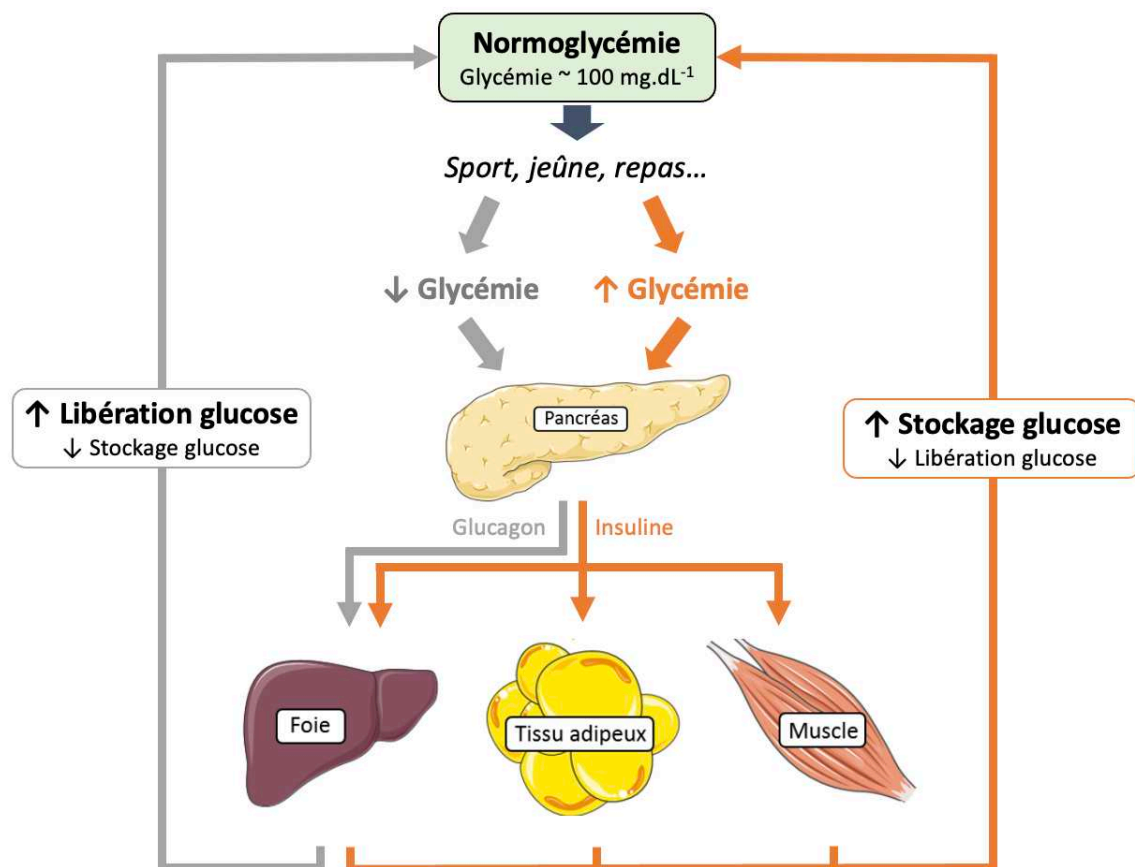
### Le rein

Le rein est capable de produire du glucose par néoglucogenèse au niveau du cortex rénal (30). Il participe également à la réabsorption du glucose présent dans le sang, par l'intermédiaire des GLUT-2, lors de la filtration glomérulaire (15, 31). Ainsi dans des conditions physiologiques, l'urine

ne contient pas de glucose (30). Ces mécanismes participent au maintien de la glycémie, notamment en période de jeûne (31).

Au niveau du rein, l'insuline supprime la production de glucose en agissant sur les enzymes de la néoglucogenèse et en réduisant l'apport de substrats (32). Les catécholamines, quant à elles, stimulent la production rénale de glucose (23). En ce qui concerne le glucagon, contrairement à son effet sur le foie, il n'a pas d'effet sur la néoglucogenèse rénale (23).

Le schéma ci-dessous résume les mécanismes généraux impliqués dans la régulation de la glycémie.



**Figure 4. – Mécanismes généraux impliqués dans la régulation de la glycémie.**

Chez une personne qui n'a pas de diabète, la glycémie se situe aux alentours de 100 mg.dL<sup>-1</sup>. Au cours de la journée, certains événements comme la pratique d'une activité physique ou un repas sont susceptibles de faire

varier la glycémie qui reste tout de même stable grâce à un système auto-régulé. Cette régulation est sous le contrôle hormonal du pancréas et fait intervenir d'autres organes tels que le foie, le tissu adipeux ou le muscle.

L'ensemble de ces organes se coordonne pour permettre à la glycémie de retrouver des valeurs normales.

L'insuline (en orange), sécrétée lorsque la glycémie augmente, favorise le stockage du glucose alors que le glucagon (en gris), libéré en réponse à une diminution de la glycémie, favorise la libération de glucose.

## **2. Adaptations métaboliques et hormonales à l'exercice aigu**

### ***2.1 Métabolisme énergétique lors de l'activité physique***

L'ATP est indispensable à la contraction musculaire. Cependant les réserves d'ATP dans le muscle sont très limitées et ne permettent pas de maintenir un effort (33). Notre organisme possède alors plusieurs filières énergétiques permettant la synthèse d'ATP et donc la prolongation d'un effort sur plusieurs heures. Parmi ces filières énergétiques, nous retrouvons la voie anaérobie alactique et la voie anaérobie lactique ne nécessitant pas d'oxygène et la voie aérobie dépendante de l'oxygène (*cf.* Figure 5). Leur fonctionnement dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice.

#### **Voie anaérobie alactique**

La voie anaérobie alactique est une filière énergétique intervenant lors d'efforts brefs et très intenses correspondant à des besoins énergétiques très importants, immédiats et de très courte durée (départs en sprint, sauts, lancers...). Dans ce cas, l'hydrolyse de la phosphocréatine (PCr) permet d'obtenir 1 ATP (34). La créatine produite lors de cette réaction par l'action de la créatine phosphokinase (CPK) rediffuse ensuite jusqu'aux mitochondries où elle est reconvertie en PCr par la CPK et l'ATP (34).

Enfin, l'enzyme myokinase (ou adénylate kinase) est capable de produire 1 ATP à partir de 2 adénosines diphosphates (ADP) (34). Cette réaction permet une rééquilibration partielle de l'ATP en cas d'hydrolyse rapide de celui-ci.



### Voie anaérobie lactique

Lorsque l'exercice se prolonge, les réserves en créatine phosphate ne sont plus suffisantes, la voie anaérobie lactique, utilisant d'autres substrats, se met alors en place. Dans ce cas, la production d'ATP se fera grâce à la glycolyse et à la glycogénolyse (glycogène intramusculaire) (34). Cette filière ne permet d'obtenir que 3 molécules d'ATP par molécule de glycogène (33), ce qui représente une faible quantité. Cependant, cette voie est essentielle car cette énergie est immédiatement disponible.

Cette filière énergétique entraîne la production et l'accumulation d'acide lactique surtout lors d'exercices réalisés à des intensités élevées. Le lactate produit via cette voie métabolique constitue un substrat important pour le métabolisme oxydatif (grâce à sa conversion en pyruvate) et la néoglucogenèse hépatique (35, 36).

### Voie aérobie

Lorsque la durée de l'exercice dépasse environ une minute et lors d'une activité physique modérée, la voie aérobie est la voie privilégiée et est la source principale d'ATP. Lorsque l'activité se prolonge (plusieurs minutes à plusieurs heures), le métabolisme des glucides et des lipides fournit la quasi-totalité de l'ATP nécessaire à la contraction (34, 37). Les principaux substrats sont le glycogène musculaire et les acides gras issus des triglycérides musculaires, ainsi que plusieurs sources extra-musculaires, dont le glucose circulant (glycogénolyse hépatique, néoglucogenèse, voire absorption intestinale), et les acides gras provenant des triglycérides du tissu adipeux (29, 34, 37). La contribution de ces substrats à l'apport énergétique durant l'exercice dépend en premier lieu de l'intensité et de la durée de l'exercice, mais aussi du niveau d'entraînement, de l'âge, du sexe et de l'alimentation préexercice (33).

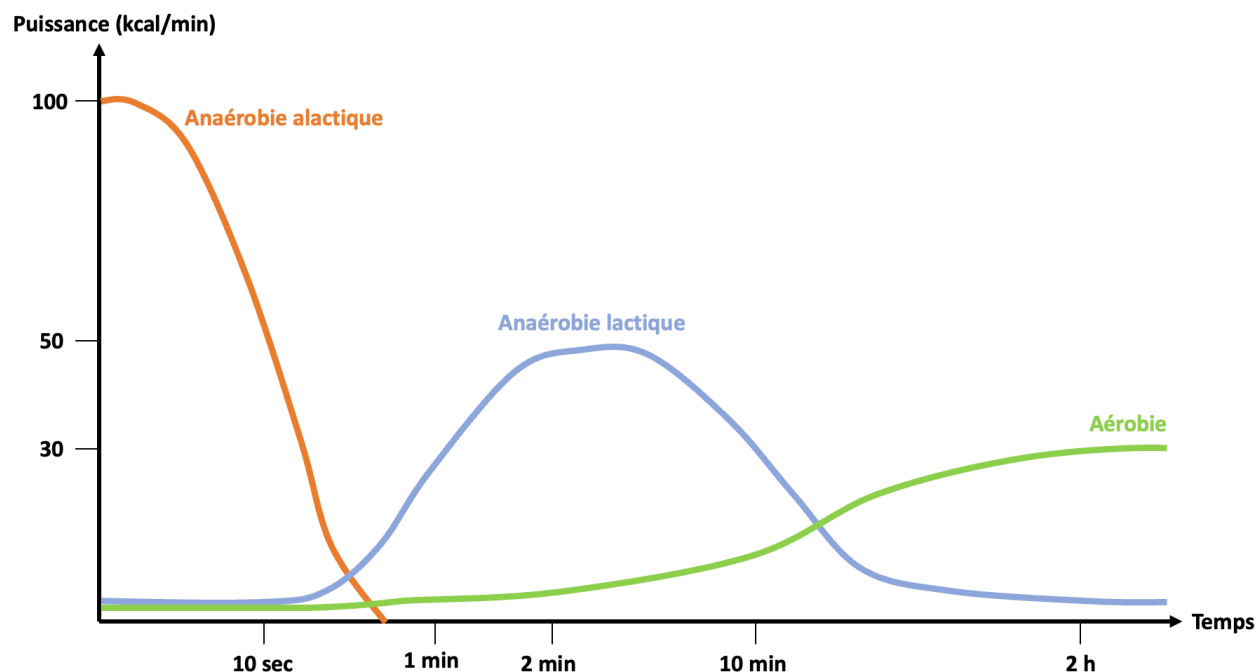
Notons que les glucides sont le substrat privilégié pour la contraction musculaire lors d'exercices intenses (même s'ils sont également utilisés lors d'exercices modérés) (29) et que l'oxydation des lipides diminue lorsque l'intensité de l'exercice dépasse 60 % de  $\dot{V}O_{2max}$  (utilisation des lipides pour des intensités faibles à modérées) (33, 38, 39). Précisons également que lorsque l'activité physique dure plus d'une heure, la proportion d'énergie provenant du glycogène musculaire

diminue fortement et la très grande majorité de l'énergie provient de l'oxydation des acides gras (40).

La voie aérobie correspond à la phosphorylation oxydative mitochondriale (34) et est capable de produire 36 ATP à partir du glucose et 130 ATP à partir des acides gras (palmitate) (33). C'est la plus grande source de production d'ATP.

Lorsque la filière aérobie est réalisée à partir du glucose, le pyruvate obtenu suite à la glycolyse va être transformé en acétyl-coenzyme A (Acétyl-CoA) dans la mitochondrie qui va alors être oxydé dans le cycle de Krebs. Le cycle de Krebs permet de produire de l'énergie de façon directe sous forme de guanosine triphosphate (GTP) (2 GTP produits) et de façon indirecte sous forme de cofacteurs réduits NADH,H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub>. Ces derniers seront ensuite oxydés au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale afin de produire de l'ATP. Cette dernière étape nécessite l'utilisation de 6 molécules d'O<sub>2</sub>.

Lorsque la filière aérobie est réalisée à partir des acides gras (palmitate), le palmitate va nécessiter l'utilisation d'1 ATP afin d'être transformé en acyl-coenzyme A (Acyl-CoA). Ce dernier va entrer dans la mitochondrie et va permettre d'obtenir des acétyl-CoA grâce à la β-oxydation (voie du catabolisme oxydatif aérobie des acides gras : 8 acétyl-CoA obtenus pour 1 Acyl-CoA) qui intégreront le cycle de Krebs. Comme pour le glucose, le cycle de Krebs permet de produire de l'énergie de façon directe sous forme de GTP (8 GTP produits ici) et de façon indirecte sous forme de cofacteurs réduits NADH,H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub>. Ces derniers seront, comme pour le cas du glucose, transférés au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale afin de produire de l'ATP. Dans le cas du palmitate, 23 molécules d'O<sub>2</sub> sont nécessaires à cette dernière étape, la production d'ATP étant plus importante.



**Figure 5.** – Représentation des courbes d’Howald permettant d’expliquer l’enchaînement des différentes filières énergétiques (D’après Howald, H. 1974 (41)).

La phosphocréatine est utilisée par les muscles jusqu’à 30 s d’effort environ (courbe orange). Dans le même temps, la voie anaérobie lactique s’active progressivement (15 s à 10 min d’effort environ, courbe bleue). Enfin, la contribution du métabolisme aérobie dans la fourniture d’énergie augmente progressivement au fur et à mesure que l’effort se prolonge (courbe verte).

**Précisons que, même si les filières énergétiques sont présentées ci-dessus de façon distincte, elles sont en réalité connectées et fonctionnent de manière coordonnée afin d’assurer l’approvisionnement en ATP (cf. Figure 5).**

## 2.2 Régulation de la glycémie à l’exercice aigu

Lors de l’activité physique, les transporteurs de glucose GLUT-4 sont surexprimés à la surface des cellules musculaires. En effet, au cours d’un exercice, des mécanismes s’ajoutent à l’action basale de l’insuline afin de stimuler la translocation des GLUT-4 dans les muscles actifs et, ainsi, de permettre une meilleure captation du glucose (42). Ces mécanismes sont l’augmentation du débit sanguin local qui va augmenter l’arrivée d’insuline et de glucose (43), l’augmentation de la

sensibilité des récepteurs musculaires à l'insuline qui perdure de nombreuses heures après l'arrêt de l'exercice (44) et la contraction musculaire en elle-même. La contraction du muscle va entraîner des modifications de concentrations d'ions ou de molécules clés dans le muscle (*i.e.* augmentation du calcium, baisse de l'ATP, baisse de l'oxygène). Ces modifications de concentrations sont des activateurs importants de la translocation des GLUT-4 indépendante de l'insuline (13). En effet, il existe deux types de vésicules intracellulaires de GLUT-4 dans la cellule musculaire. Sous l'action de l'insuline, les GLUT-4 sensibles à l'insuline vont migrer vers la membrane cellulaire (*cf.* Figure 1). L'exercice, quant à lui, stimule le transport du glucose par une voie différente qui implique la protéine kinase activée par l'AMP (AMP-activated protein kinase : AMPK) (45). Par exemple, l'AMPK est sensible à la modification du rapport ATP/AMP : la consommation d'ATP par la cellule musculaire lors de l'exercice va activer l'AMPK (il a été montré qu'un exercice aérobique d'intensité modérée mais aussi un exercice bref très intense (*e.g.* sprint) augmentaient l'activité de l'AMPK musculaire (46, 47)). L'activation de l'AMPK va entraîner la translocation vers la membrane plasmique d'un lot spécifique de transporteurs GLUT-4 indépendants de l'insuline, permettant l'entrée du glucose dans la cellule musculaire (48). La contraction musculaire joue également un rôle dans la stimulation de la glycogénolyse musculaire : l'augmentation du calcium intracellulaire, libéré du réticulum sarcoplasmique suite à l'impulsion électrique provoquant la contraction musculaire, stimule cette dernière (5).

Afin de compenser l'utilisation du glucose par les muscles actifs, d'éviter l'hypoglycémie et donc de maintenir l'euglycémie, l'insulinémie diminue (49, 50) et les hormones de contre-régulation augmentent (49, 50). Le pancréas va diminuer sa sécrétion d'insuline en réponse à l'inhibition des cellules  $\beta$  par le système nerveux sympathique dès le début de l'exercice et même parfois avant le début de l'exercice en cas de stress psychologique (38, 51). La baisse de l'insulinémie est particulièrement présente dans la veine porte hépatique qui émane du pancréas, ce qui facilite la libération hépatique de glucose. Concernant les hormones de la contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol, GH), elles augmentent dans le but de favoriser la production hépatique de glucose par la glycogénolyse et la néoglucogenèse (49, 50), de stimuler la lipolyse et d'inhiber l'absorption de glucose par le muscle squelettique (37). Le glucagon a un rôle central lors de l'exercice puisque, dans des conditions euglycémiques, la suppression du glucagon (inhibition via

la somatostatine) a entraîné une réduction de 61 % de la production hépatique de glucose chez des chiens au cours d'un exercice de 90 minutes sur tapis roulant (100 m/min, pente à 12°) (52, 53). Il est alors très important pour la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatique. En ce qui concerne les catécholamines et en particulier l'adrénaline, elles semblent jouer un rôle moins important au niveau de la production hépatique de glucose lors d'exercices modérés mais sont très impliquées dans la lipolyse et la glycogénolyse musculaire à l'exercice afin de limiter l'utilisation du glucose par le muscle (52, 54). En effet, la stimulation de la lipolyse provoque une utilisation accrue des acides gras par le muscle. L'oxydation des acides gras conduit à l'accumulation cellulaire d'Acétyl-CoA et de citrate. Ces métabolites intracellulaires diminuent les activités de la pyruvate déshydrogénase, de la phosphofructokinase et de l'hexokinase, ce qui entraîne une diminution importante de la glycolyse et de l'absorption du glucose (52). L'action du cortisol et de la GH sera plus importante à l'exercice prolongé. Le cortisol augmente à l'exercice et atteint son taux maximal après 30 à 45 minutes d'exercice et est proportionnel à l'intensité de l'exercice (*e.g.* augmentation de la concentration salivaire de cortisol de 75 % entre le début et la fin d'un match de rugby) (55, 56). Il diminue le captage du glucose stimulé par l'insuline au niveau du muscle et du tissu adipeux et stimule la lipolyse et la néoglucogenèse. Concernant la GH, son augmentation commence dans les 10 minutes qui suivent le début de l'exercice et dépend du type et de l'intensité de l'exercice. Cette augmentation est visible au cours d'un exercice à intensité légère (environ 30 % de  $\dot{V}O_{2max}$ ) (57) mais les niveaux peuvent être multipliés par 100 en cas d'exercice anaérobie ou en condition d'hypoxie (57, 58, 59). Elle stimule la lipolyse ainsi que la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatique. Notons également que la réponse de la GH à l'exercice est plus prononcée chez les enfants pubères que prépubères (60).

Notons que, pendant l'exercice, la production de glucose provient principalement de la glycogénolyse hépatique, et seule une petite partie (10 à 20 %) est expliquée par la néoglucogenèse (61, 62). Cependant, avec l'augmentation de la durée de l'exercice (plusieurs heures), la contribution de la néoglucogenèse s'élève à environ 50 % de la production hépatique totale de glucose (62). Cette augmentation se produit parallèlement à une diminution des réserves de glycogène hépatique et à une augmentation de l'apport de précurseurs néoglucogéniques au foie (62). Notons également que la proportion de glucides et de lipides

utilisés varie avec l'intensité et la durée de l'exercice (5). En effet, lorsque l'exercice se prolonge, les lipides sont utilisés comme substrat alternatif au glucose afin de retarder l'épuisement des réserves de glycogène (52).

Enfin, chez les sujets sains, la période post-exercice est caractérisée par une hyperinsulinémie transitoire (43) et une augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline pouvant perdurer jusqu'à 48 heures (63). Ainsi, une augmentation du transport et de la captation du glucose au niveau du muscle est observée pendant plusieurs heures après l'arrêt d'une simple séance d'exercice (quel que soit le type d'exercice : endurance, renforcement musculaire, sprints) (64). Ce phénomène, consacré aux muscles mobilisés pendant l'exercice, s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de glycogène musculaire induite par l'insuline, favorisant ainsi la réplétion des stocks de glycogène en récupération.

Ces réponses physiologiques sont représentatives de ce qu'il se passe chez le sportif tout venant. Nous allons désormais nous intéresser aux excursions glycémiques lors de sports extrêmes chez des sujets sains (**cf. Chapitre 1, Partie 3 & Article 3**) mais aussi à une condition pathologique, le diabète de type 1, qui engendre des problèmes d'hypo- et d'hyperglycémie à l'exercice (**cf. Chapitre 2 & Article 1 et 2**).

### **3. Excursions glycémiques lors de sports extrêmes chez des athlètes qui n'ont pas de diabète**

Chez les personnes qui n'ont pas de diabète, comme nous l'avons vu précédemment, la glycémie est très finement régulée. Cependant, la pratique de sports extrêmes pourrait impacter cette homéostasie.

Dans cette partie, nous nous intéresserons plus particulièrement aux exercices d'ultra-endurance qui sont de plus en plus pratiqués chez les athlètes qui n'ont pas de diabète mais qui attirent également de plus en plus les sportifs vivant avec le diabète de type 1.

### **3.1 Particularités physiologiques des sports d'ultra-endurance**

D'un point de vue général, les filières énergétiques ainsi que les substrats utilisés lors d'un exercice d'ultra-endurance (>4h (65) ou >6h (66)) sont les mêmes que ceux utilisés lors d'un exercice d'endurance mais les proportions relatives peuvent différer (*e.g.* l'oxydation des protéines est plus importante lors d'exercices d'ultra-endurance) (67).

La régulation de la glycémie se fait également globalement de la même façon. Au fur et à mesure que l'exercice se poursuit, cette régulation assure aux muscles un afflux de glucose et d'acides gras en fonction de leurs besoins. Plus l'exercice se prolonge, plus la proportion d'acides gras oxydés pour faire de l'énergie devient importante puisque les réserves de glucides et la capacité à les reconstituer pendant l'exercice sont limitées. L'oxydation des lipides est d'ailleurs considérée comme la source majeure d'énergie lors d'exercices d'ultra-endurance (67). Cependant, selon Gollnick. (68), il y a plusieurs inconvénients à se baser sur l'oxydation des acides gras pendant l'exercice : l'absorption d'oxygène est obligatoire pour libérer l'énergie, l'oxydation des lipides produit moins d'énergie par litre d'oxygène que le glycogène ou le glucose (*i.e.* 4,62 vs. 5,1 kcal.L<sup>-1</sup>, respectivement) et, elle ne peut servir de source principale d'énergie que pour des intensités d'exercice faibles à légères (30-50 %  $\dot{V}O_{2max}$ ) (67). Par conséquent, la dépendance totale vis-à-vis des lipides pour les exercices de longue distance compromettrait la performance sportive, d'où l'importance de consommer des glucides lors de ce type d'épreuves (*cf.* sous-partie « Nutrition et sports d'ultra-endurance » ci-dessous) puisqu'ils participent significativement à la fourniture d'énergie. Les glucides ingérés avant la course fourniraient de l'énergie jusqu'à 8 heures (69) et permettraient de repousser l'utilisation des lipides (70) en épargnant le glycogène musculaire et hépatique (67). La combinaison entre la néoglucogenèse et les ravitaillements faciliterait le maintien de la glycémie et la capacité de performance/d'endurance des athlètes (67).

Néanmoins, il faut noter que la libération excessive d'acides gras par le tissu adipeux présente un intérêt spécifique à souligner, notamment dans le cas de courses en auto-suffisance, lors desquelles l'athlète peut faire le choix de transporter moins de ravitaillements pour s'alléger. En effet, les acides gras en excès peuvent être transformés en corps cétoniques (*e.g.* 3- $\beta$ -hydroxybutyrate et acétoacétate) par le foie (71), particularité des efforts d'ultra-endurance (69).

Ceci représente une adaptation physiologique à l'insuffisance en apports glucidiques vs. la dépense énergétique (72). En effet, dans les mitochondries, les acides gras et le glucose peuvent être métabolisés en Acétyl-CoA, intermédiaire métabolique clé. Ce dernier peut alors se lier à l'oxaloacétate, dérivé du pyruvate issu de la glycolyse, pour former le citrate dans le cycle de Krebs. Néanmoins, en cas de concentration faible en glucose, la glycolyse est fortement ralentie entraînant alors une diminution des taux d'oxaloacétate (73). Ce dernier ne pourra alors plus se lier à l'Acétyl-CoA et sera préférentiellement utilisé comme substrat pour la néoglucogénèse hépatique. L'Acétyl-CoA produit à partir de la  $\beta$ -oxydation des acides gras sera dévié de sa voie métabolique principale, le cycle de Krebs, vers une voie secondaire : la cétogénèse (73). L'acétyl-CoA va être converti en un premier corps cétonique, l'acétoacétate, par une série de réactions enzymatiques. Cette molécule va pouvoir être réduite en un second corps cétonique, le 3- $\beta$ -hydroxybutyrate par l'enzyme 3-hydroxybutyrate déshydrogénase (73). Après leur synthèse, les corps cétoniques vont être libérés dans la circulation sanguine et peuvent diffuser librement à travers les membranes cellulaires pour rejoindre les différents organes cibles capables de les utiliser, tels que le cœur, le muscle squelettique et le cerveau (74). Le foie produit les corps cétoniques mais ne les utilise pas. Notons que l'insuline inhibe la cétogénèse, tandis que le glucagon la stimule.

Au niveau des tissus cibles, les corps cétoniques vont être convertis, par cétolyse, en énergie utilisable par les cellules. La cétolyse a lieu dans les mitochondries et permet d'obtenir de l'Acétyl-CoA à partir des corps cétoniques grâce à des réactions enzymatiques (73). L'Acétyl-CoA va alors pouvoir entrer dans le cycle de Krebs pour produire l'énergie nécessaire. Les corps cétoniques sont donc une source d'énergie alternative pour les muscles squelettiques, le cœur ou encore le cerveau (ils peuvent contribuer jusqu'à 60 % de la fourniture d'énergie au cerveau, le reste de son énergie provenant surtout du glucose issu de la néoglucogénèse (72)) (72, 75), permettant d'épargner d'autres sources comme les protéines musculaires (71). Il faut en effet savoir que les acides aminés, issus de la protéolyse (qui est inhibée par l'insuline – mais laquelle diminue à l'exercice – et qui est stimulée par le cortisol), représentent une source d'énergie non négligeable pour les muscles puisque leur oxydation représente 3 à 15% de la fourniture d'énergie lors



d'épreuves de longues durées (67, 76). Les acides aminés sont également un substrat privilégié pour la néoglucogenèse hépatique lors d'exercices d'ultra-endurance.

### **3.2 Nutrition et sports d'ultra-endurance**

Lors d'épreuves d'ultra-endurance, la nutrition est fondamentale puisqu'elle permet d'aider à maintenir de bonnes valeurs de glycémie. Les glucides doivent être le principal carburant consommé afin de compléter les réserves endogènes de glycogène des muscles et du foie et de maintenir les concentrations de glucose dans le sang. La littérature montre que les glucides alimentaires quotidiens (3-12g/kg/jour) (77) et la consommation de glucides (30-110g/h) pendant les épreuves d'ultra-endurance peuvent améliorer les performances à des taux de consommation individuellement tolérables (65). La recommandation actuelle de l'American College Of Sports Medicine est de consommer 0,7g/kg/heure de glucides pendant une épreuve d'endurance (environ 50g/heure pour une personne de 70 kg).

A titre informatif, une étude récente (78), simulant un ultramarathon de 250 km sur 5 jours à 55 %  $\dot{V}O_{2max}$  en laboratoire, a montré que la consommation de 75g/h d'un mélange glucose-fructose 2:1 entraîne moins de temps de marche, une évaluation plus faible de l'effort perçu, de la fatigue subjective, et des réponses plus faibles aux hormones de stress et aux cytokines inflammatoires par rapport à 32,5g/h, malgré une charge de portage plus lourde (14 kg contre 9,2 kg de poids du sac, respectivement).

Néanmoins, la possibilité de consommer des glucides en quantité suffisante pour améliorer la performance peut être compromise lors d'épreuves d'ultra-endurance en auto-suffisance. A ce titre, l'adoption d'un régime pauvre en glucides et riche en lipides (*i.e.* régime « cétogène ») est en vogue actuellement, puisqu'il pourrait induire des adaptations chroniques telles que l'augmentation de la capacité d'oxydation des acides gras (plus d'acides gras oxydés à des plus hautes intensités) (79). Notons que ce type de régime reste tout de même contraignant et rigoureux et peut amener à des effets secondaires dans certains cas allant de l'intolérance digestive à la formation de calculs rénaux, en passant par des cas d'hyperlipémie ou de pancréatites (80).

### **3.3 Excursions glycémiques lors de sports d'ultra-endurance**

Le glucose étant un substrat fondamental pour la contraction musculaire, plusieurs équipes se sont intéressées à la glycémie (capillaire ou veineuse) lors d'épreuves d'ultra-endurance (études incluant de 1 – étude de cas – à 30 participants) réalisées sur une journée (épreuves d'une durée variant entre ~ 6 h 45 et 24 h) ou sur plusieurs jours (jusque 8,5 jours) (*cf.* Tableau 1). Dans la majorité des études (69, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87) ainsi que dans une étude de cas (88), la glycémie était mesurée seulement ponctuellement, avec des résultats divergents. Parmi ces études, la seule qui fait acte d'une baisse de glycémie se réfère à une épreuve de surfski paddle (sans informations sur l'alimentation pendant l'épreuve) (81), alors que toutes les autres études concernaient des épreuves de course à pied ou de triathlon (distance à parcourir allant de 54 à 1005 km), avec ou sans dénivelé (9500 m de montées et descentes au maximum). Dans ces dernières, les auteurs observent parfois une glycémie ne variant pas significativement (69, 84, 86) et plus fréquemment une augmentation de la glycémie (82, 83, 85, 87, 88) entre le début et la fin de l'épreuve ou au fil des jours de course. Néanmoins, les glycémies mesurées ponctuellement lors de ces études, à des moments rarement standardisés (*e.g.* mesure initiale à jeun, puis mesures pendant la course sans contrôle du statut prandial de l'athlète (81, 82, 83, 84, 85, 87)), souvent sans informations sur les apports glucidiques pendant la course (recueil des données alimentaires pour seulement 2 études (69, 86) sur 8), limitent notre compréhension du métabolisme des glucides spécifique aux épreuves d'ultra-endurance.

Peu d'études (89, 90, 91) ont exploré la glycémie en continu (toutes les 15 min, à l'aide d'un capteur de glucose interstitiel) lors d'un ultra trail (90), d'un ultramarathon (89) ou d'une course au cours de laquelle l'objectif était de parcourir le plus de kilomètres en 24 heures (91). Néanmoins, le capteur de glucose utilisé était en mode ouvert et non caché (possibilité de voir les résultats par les participants) ce qui a pu influencer les coureurs dans leurs stratégies de prise de glucides pendant la course. La glycémie moyenne augmentait pendant la course pour les deux études d'Ishihara (89, 90) et, les auteurs précisent que les valeurs de glycémie variaient mais sans indications sur les temps passés en hyperglycémie (*i.e.*  $>140 \text{ mg.dL}^{-1}$ ) ou à des glycémies basses (*i.e.*  $<70 \text{ mg.dL}^{-1}$ ) (90). François et *al.* (92) ont également mesuré la glycémie en continu (toutes les 5 min, à l'aide d'un capteur de glucose interstitiel) mais l'épreuve était de moindre intensité

(allure de randonnée et non de course à pied). Ils montrent une augmentation de la variabilité glycémique qui n'aurait pas pu être mise en avant avec des glycémies ponctuelles. L'augmentation de la variabilité glycémique pourrait être favorisée par l'augmentation des besoins énergétiques et de l'absorption de glucose qui accompagnent les exercices d'ultra-endurance. En outre, de mauvaises habitudes alimentaires peuvent expliquer en partie l'augmentation de la variabilité glycémique d'où l'importance d'avoir un régime alimentaire adapté avant, pendant et après ce type d'épreuves.

L'impact éventuel de ces périodes de variabilité glycémique, ou de périodes de glycémies trop faibles ou trop élevées, sur les performances sportives (93, 94) reste à explorer dans le cadre de ces épreuves d'ultra-endurance.

La prise en compte des mécanismes hormonaux et métaboliques est également importante pour comprendre les variations glycémiques induites par ces courses. L'augmentation de glycémie observée dans une grande proportion des études pourrait être favorisée par différents facteurs. Les dommages musculaires – tels que reflétés par l'augmentation, dans la circulation, de la myoglobine ou d'enzymes musculaires telles que la créatine kinase, la pyruvate déshydrogénase (82, 83, 85, 87) – pourraient altérer la sensibilité du muscle à l'insuline (95). De plus, les exercices d'ultra-endurance s'accompagnent d'une augmentation des concentrations circulantes de protéines pro-inflammatoires, telles que les interleukines 12 et 8 (83) et la protéine C réactive (82, 83, 87). Cette dernière pourrait diminuer la sensibilité à l'insuline (96). Notons que l'interleukine 6 (IL-6) est augmentée dans ces épreuves d'ultra-endurance (83), mais il a été suggéré que lorsqu'elle était produite par le muscle à l'exercice, sans augmentation concomitante du tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), l'IL-6 aurait plutôt un impact 'anti-inflammatoire' (97) et bénéfique sur la sensibilité à l'insuline, au contraire de l'impact délétère d'une élévation chronique de cette cytokine (98). Au final, l'IL-6 favoriserait la lipolyse (97), augmentant la disponibilité en acides gras pour les oxydations dans le muscle, et permettant alors probablement d'épargner le glucose sanguin (99). L'augmentation du cortisol lors des épreuves d'ultra-endurance (82, 83) pourrait aussi participer à l'augmentation de la glycémie, avec un effet insulino-résistant décrit – hors du contexte de l'exercice – dès 2 heures après l'imprégnation en cette hormone, alors que son impact stimulant sur la néoglucogenèse hépatique apparaîtrait plus

tardivement (100). Concernant le sommeil, les détails à ce sujet ne sont pas donnés dans les travaux sur la glycémie lors d'épreuves sportives durant plus de 24 heures, sauf pour l'étude de cas d'Abernethy et *al.* (88), bien que le manque de sommeil soit connu pour diminuer la sensibilité à l'insuline (101), Enfin, l'insuline circulante n'a jamais été prise en compte dans les études bien qu'elle soit essentielle à la compréhension des variations glycémiques induites par ces courses.

**Au vu du peu d'études s'étant intéressées à la mesure en continu de la glycémie lors d'épreuves d'ultra-endurance, de l'utilisation de capteurs de glucose en mode ouvert, et de la non analyse des temps passés à des glycémies basses ou élevées, il nous semblait important de s'intéresser à l'impact d'une course d'ultra-endurance sur la glycémie, mesurée en continu (à l'aide d'un capteur de glucose en mode caché afin de ne pas influencer les coureurs dans leurs stratégies de prise de glucides) tout au long de la course et pendant les 10 jours suivants. Notre but est de comprendre les mécanismes métaboliques et hormonaux ainsi que certains facteurs de confusion : privation de sommeil (95, 101), intensité de la course (43), niveau de stress psychologique initial (102). L'objectif était également de voir si des variations extrêmes de la glycémie (hypoglycémie, hyperglycémie, variabilité glycémique) peuvent influencer des paramètres très importants pour la performance dans des événements sportifs aussi extrêmes, tels que la vigilance et le temps de course. Notons que l'étude des 10 premiers jours de récupération nous a semblé essentiel puisque la question de savoir si les excursions glycémiques éventuelles persistent pendant la récupération n'a pas encore été étudiée.**

**Le but était ici de comprendre ce qu'il se passe chez des personnes qui n'ont pas de diabète au niveau des variations glycémiques lors de ce type d'exercices extrêmes pour ensuite s'intéresser aux personnes vivant avec le DT1 pratiquant ces sports dans les perspectives de la thèse.**

**Tableau 1. – Glycemia during ultra-endurance events in people without diabetes. (*En anglais : pour revue en cours*)**

Authors (year)	Participants	Methods (Exercise and glycemia)	Glycemic metrics	Diet and sleep	Hormones, cytokines and metabolites
<i>One-shot studies</i>					
<b>Kinrade et al. (2021)</b> <i>Frontiers in physiology</i> (91)	11 males; 7 females Age: $41.5 \pm 5.1$ years BMI: $25.2 \pm 2.6$ kg/m <sup>2</sup>  Number of 24-hour races completed: 1 (0-3)	<a href="#">G24 trail: repeated laps of 46.4 km. The winner travels the furthest distance in 24-h (distance travelled of <math>129.7 \pm 25.3</math> km (min: 77.2 - max: 177.5))</a>  <a href="#">CGM (Abbott Freestyle-Libre, one value every 15min, no masked sensor)</a> at the back of the upper arm from the day before or at least 2h before the race until the end of the race (n = 14, due to disinsertion)  Participants read their glycemia on each lap using the glycemia meter associated with the sensor	Mean interstitial glucose level during the race: $124.3 \pm 21.6$ mg.dL <sup>-1</sup>  Average hourly glucose concentration for all participants ranged from 55.9 and 241.4 mg.dL <sup>-1</sup> , indicating times of both hypo- and hyperglycemia during the race  <a href="#">No correlation between mean interstitial glucose level and race distance</a>	<u><i>Diet</i></u> Refreshment point halfway through the lap  No association observed between mean interstitial glucose level and dietary CHO intake  Dietary intake: analyzed from 48h before the race (participants weighed the food and indicated the time + description or pictures) and during the race (recorders assigned to each participant)  Consumption of CHO·kg <sup>-1</sup> over the 2 days pre-race: $4.0 \pm 1.4$ g·kg <sup>-1</sup> per 24-h ( $42 \pm 9\%$ of total energy)  Consumption of food and fluid in the 1–4h pre-race: energy intake, $878 \pm 349$ kcal;	Not studied

Authors (year)	Participants	Methods (Exercise and glycemia)	Glycemic metrics	Diet and sleep	Hormones, cytokines and metabolites
				<p>CHO intake, <math>1.5 \pm 0.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}</math> (<math>49 \pm 15\%</math> of total energy). Fluid intake: <math>940 \pm 397 \text{ ml}</math></p> <p>During the race: energy intake composed of 69% CHO (<math>721 \pm 326 \text{ g}</math>), 8% protein (<math>78 \pm 49 \text{ g}</math>), 21% fat (<math>90 \pm 55 \text{ g}</math>)</p> <p>Hourly intake of CHO: <math>33 \pm 12 \text{ g} \cdot \text{h}^{-1}</math></p> <p><u>Sleep</u> 6 participants slept between 3 and 8h</p>	
<b>Ishihara et al. (2020)</b> <b>Nutrients (90)</b>	<p>4 males Age: <math>4.5 \pm 6.2</math> years BMI: <math>22.2 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2</math></p> <p>3 females Age: <math>42.6 \pm 1.2</math> years BMI: <math>18.9 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2</math></p> <p>All runners have completed 2 to 3 races certified by the International Trail Running Association</p>	<p>Ultramarathon: 165 km, total elevation of 7942 m, divided into 11 segments by 10 timing gates with each runner's time recorded. Distance between each gate: <math>13.69 \pm 5.3 \text{ km}</math> (min: 5.9 – max: 26.8) (running time between each time gate: <math>1\text{h } 58\text{min} \pm 48\text{min}</math> and <math>2\text{h } 18\text{min} \pm 52\text{min}</math> for the top 5 male and female finishers, respectively)</p> <p>CGM (Abbott Freestyle-Libre, one value every 15min, no masked sensor) at the back of the upper arm from the day</p>	<p>During the race: normoglycemic range (<math>72\text{--}252 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}</math>). 1 participant with lower value (<math>61.9 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}</math>)</p> <p>Mean interstitial glucose level differed from the start to the end of the race (<math>104 \pm 15</math> to <math>164 \pm 30.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}</math>)</p> <p>Use of <math>\Delta</math>glucose: the glucose concentration of each runner during the race was standardized by subtracting the resting</p>	<p><u>Diet</u> Athletes carried their own snacks and fluid</p> <p>Replenishment possible + pictures of the food at each timing gate</p> <p>During the race: CHO = <math>77.6 \pm 8.58\%</math> of total energy intake</p> <p>Food taken more than 1h before the start of the race is not taken into account</p>	Not studied

Authors (year)	Participants	Methods (Exercise and glycemia)	Glycemic metrics	Diet and sleep	Hormones, cytokines and metabolites
		before the race until the end of the race	<p>fasting glucose concentration of the runner and was expressed as an increase from resting fasting glucose level</p> <p>Lowest and mean levels of <math>\Delta</math>glucose: positive correlation with running speed (male only - trend for female)</p> <p>Highest levels of <math>\Delta</math>glucose: no correlation with running speed (male only - trend for female)</p> <p>Difference between highest and lowest levels of <math>\Delta</math>glucose: inverse correlation with running speed (male only - trend for female)</p>	<p>Energy intake (86.2 to 226.7 kcal/h) and CHO (16.3 à 52.9 g/h): positive correlation with running speed</p> <p><i>Sleep</i> Not studied</p>	
<b>Hoppel et al. (2019)</b> <i>Frontiers in physiology</i> (85)	<p>8 males</p> <p>Age: 41.5 years (26-45)</p> <p>BMI: 24 kg/m<sup>2</sup> (20.7-28.1)</p> <p>Training: 8.5h/week (4-15)</p>	<p>Mountain ultramarathon: 67 km, total elevation of 4500 m (distance travelled in 10h 24min to 16h 6min)</p> <p>Participants could choose their starting time between 3:00 and 5:00 am; cut off for finishing the race: 9:00 pm at the same day</p>	<p>↑ Glycemia between before and after the race of 22%:</p> <p>- Before: 99.8 ± 10.2 mg.dL<sup>-1</sup> (min: 86 – max: 112)</p> <p>- After: 122 ± 17.6 mg.dL<sup>-1</sup> (min: 95 – max: 157) : 3 participants in hyperglycemia (&gt;140 mg.dL<sup>-1</sup>)</p>	<p><i>Diet</i> Not studied</p> <p>Refreshment points every 5 km</p> <p><i>Sleep</i> Not studied</p>	<p><u>Blood muscle damage markers</u></p> <p>At the end of the race: ↑ CK (+1289%), LDH (+87%)</p>

Authors (year)	Participants	Methods (Exercise and glycemia)	Glycemic metrics	Diet and sleep	Hormones, cytokines and metabolites
		Blood samplings: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 to 12h before</li> <li>- At the end of the race (10min after)</li> <li>- 24h after the end of the race</li> </ul>	- After 24h of recovery: $99.2 \pm 6.1 \text{ mg.dL}^{-1}$ (min: 89 – max: 107)		
<b>Ramos-Campo et al. (2016)</b> <i>Appl. Physiol. Nutr. Metab.</i> (86)	11 participants Age: $29.7 \pm 10.2$ years BMI: $23.7 \pm 2.3 \text{ kg/m}^2$ Training: $10.8 \pm 2.4$ h/week	Ultra-endurance race: 54 km, total elevation of 5391 m (distance travelled in 6h 44min $\pm$ 28min) Blood samplings: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 day before the race (fasting sampling)</li> <li>- At the end of the race (5 min after)</li> </ul>	No significant change in glycemia between before and after the race: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Before: <math>91.8 \pm 8.3 \text{ mg.dL}^{-1}</math></li> <li>- After: <math>104.7 \pm 25.2 \text{ mg.dL}^{-1}</math></li> </ul>	<u>Diet</u> Water points <i>ad libitum</i> at various points in the race. Athletes carry their snacks  Food and water consumed during the race recorded in an individual logbook (total energy intake $1493.1 \pm 491.5 \text{ kcal}$ )  Distribution of total energy intake: 24.2 g CHO, 2,7g proteins, 19.9g fat, 1.7g sodium  <u>Sleep</u> Not studied	<u>Blood muscle damage markers</u> At the end of the race: $\uparrow$ myoglobine (x80), CK (x3), lactate dehydrogenase (x2), troponine I (x5)
<b>Vassalle et al. (2014)</b> <i>Biomarkers Med</i> (83)	12 males; 2 females Age: $37 \pm 7$ years Weight: $74 \pm 5 \text{ kg}$	The race: 3.8-km swim + 180-km cycle + 42.2-km marathon run (distance travelled in 11h 16min $\pm$ 2h)  Blood samplings: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 day before the race (fasting sampling)</li> </ul>	$\uparrow$ Glycemia between before and after the race of 10%: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Before: <math>78.1 \pm 5.6 \text{ mg.dL}^{-1}</math></li> <li>- After: <math>85.6 \pm 4.5 \text{ mg.dL}^{-1}</math></li> </ul>	<u>Diet</u> Not studied  <u>Sleep</u> Not studied	<u>Blood inflammatory markers</u> At the end of the race: $\uparrow$ CK (+501%), CRP (+588%), IL-6 (+86116%), IL-8 (+908%), IL-12 (+25%); $\downarrow$ IL-5 (-16%)  <u>Blood hyperglycemic hormones</u>



Authors (year)	Participants	Methods (Exercise and glycemia)	Glycemic metrics	Diet and sleep	Hormones, cytokines and metabolites
		- At the end of the race (20min after)			At the end of the race: ↑ norepinephrine (+966%), epinephrine (+156%), cortisol (+207%)
<b>Waskiewicz et al. (2012)</b> <i>Eur J Appl Physiol</i> (84)	14 males Age: 43 ± 10.3 years Weight: 64.3 ± 7.2 kg $\dot{V}O_{2max}$ : 57.8 ± 6.1 ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> Training: 81 ± 43 km/week - training history 8 ± 9 years	<b>Ultramarathon: travel the furthest distance in 24-h (distance travelled: 168.5 ± 23.1 km (min: 125.2 – max: 218.5))</b>  Blood samplings: - 3h before the race - After 42.195 km (marathon distance) - After 12h of run - At the end of the race (10 min after maximum)	No significant change in glycemia between before and after the race: - Before: 118.9 ± 18.02 mg.dL <sup>-1</sup> (min: 91.9 – max: 160.4) - After: 108.1 ± 18.02 mg.dL <sup>-1</sup> (min: 90.1 – max: 138.8)	<u>Diet</u> Not studied  No information about refreshment points  Free access to food and liquids throughout the race  <u>Sleep</u> Not studied	<u>Blood inflammatory markers</u> At the end of the race: ↑ IL-6 (x30), CRP (x20)  <u>Blood muscle damage markers</u> At the end of the race: ↑ CK (x70)  <u>Blood lipids</u> After the marathon distance: ↑ FFA (x3.1), glycerol (x3.8) After 12h of run: ↑ FFA (x3.2), glycerol (x3.4) At the end of the race: ↓ TG (÷2.16); ↑ FFA (x3), glycerol (x3.1)  <u>Blood ketone bodies</u> After 12h of run: ↑ β-hydroxybutyrate (x2,1) At the end of the race: ↑ β-hydroxybutyrate (x3,4)  <u>Blood lactates</u> Stable
<b>Multi-days studies</b>					
<b>Ishihara et al. (2021)</b>	1 female Age: 44 years	<b>Mountain ultramarathon: 438 km in 7 days, total elevation of</b>	During the race: normoglycemic range	<u>Diet</u>	<u>Blood inflammatory markers</u>

Authors (year)	Participants	Methods (Exercise and glycemia)	Glycemic metrics	Diet and sleep	Hormones, cytokines and metabolites
<i>Int. J. Environ. Res. Public Health</i> (89)	BMI: 18,2 kg/m <sup>2</sup> Annual mileage: 4440 km Training: 720 h/year	28300 m, divided into 32 segments by 33 timing gates with each runner's time recorded. Distance between each gate: 13.69 ± 5.3 km (min: 5.9 – max: 26.8) (distance travelled in 155h 42min)  CGM (Abbott Freestyle-Libre, one value every 15min, no masked sensor) at the back of the upper arm from the day before the race until 3 days after the race  Blood samplings: - 1 month before the race (fasting sampling) - 1 week after the race (off-training period)	(86-185 mg.dL <sup>-1</sup> ). No extreme hyper- or hypoglycemia  Mean interstitial glucose level during the race (~ 130 mg.dL <sup>-1</sup> ) > vs. before the race (~ 80 mg.dL <sup>-1</sup> ) and after (~ 100 mg.dL <sup>-1</sup> ) the race  Daytime interstitial glucose level: 130 ± 16.2 mg.dL <sup>-1</sup> Nighttime interstitial glucose level: 124.7 ± 17.3 mg.dL <sup>-1</sup>  No correlation between interstitial glucose level and running pace	No correlation between nutrient intake and interstitial glucose level  The athlete carried her own snacks and fluid  Replenishment possible + pictures of the food at each timing gate  Hourly intake of energy: 170.8 kcal, 29.7g CHO, 5.9g proteins, 3.1g de lipids, 263g water, 1.1g salt  Food taken more than 1h before the start of the race is not taken into account  <u>Sleep</u> 16h of rest and sleep: each day = 0:20, 1:55, 1:40, 4:00, 3:30, 2:45, 1:50 h:min + 2 h of fragments of sleep during running	After the race: ↑ IL-6 (x30), CRP (x20)  <u>Blood muscle damage markers</u> After the race: ↑ CK (x12.9), LDH (x2.3)  <u>Blood lipids</u> After the race: ↓ TG (÷4.2)
Edwards et al. (2019) <i>Journal of Sports Sciences</i> (69)	8 males; 5 females Age: 40 ± 8 years Weight: 73.1 ± 11.8 kg	Multi-stage ultramarathon: 250 km in 5 days (distance travelled in 39h 54min ± 7h 6min)	No difference between baseline capillary glycemia (91.9 ± 17.5 mg.dL <sup>-1</sup> ) and race days	<u>Diet</u> Athletes carry their own snacks (no refreshment points):	<u>Capillary ketones</u> ↑ β-hydroxybutyrate on day 2 (x5,4) and 3 (x6,4)

Authors (year)	Participants	Methods (Exercise and glycemia)	Glycemic metrics	Diet and sleep	Hormones, cytokines and metabolites
		<p>Day 1: 38 km Day 2: 42 km Day 3: 42 km Day 4: 41 km Day 5: 77 km</p> <p>Capillary samplings (CardioChek analyzers):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 day before the race</li> <li>- At the end of each stage</li> <li>- Minimum 12h after the end of the race</li> </ul>	<p>(mean capillary glycemia at the end of each stage: <math>86.5 \pm 18 \text{ mg.dL}^{-1}</math>)</p> <p>1 hypoglycemia (<math>&lt;57.7 \text{ mg.dL}^{-1}</math>) on day 5</p>	<p>Food is limited to what they chose to take on the 1<sup>st</sup> day</p> <p>No correlation between daily energy intake and capillary glycemia</p> <p>Food diary during the race: <math>301 \pm 106 \text{ g}\cdot\text{day}^{-1}</math> CHO (53% of total energy intake), <math>85 \pm 33 \text{ g}\cdot\text{day}^{-1}</math> fat, <math>85 \pm 35 \text{ g}\cdot\text{day}^{-1}</math> proteins</p> <p><u>Sleep</u></p> <p>2 participants took ~20h to complete the 77 km (day 5). In this instance, the assumptions are 20 h racing + 1h of rest post-racing + 3h of sleep for the 24-h period</p> <p>All other participants took less than 15h = estimated to have 8h of sleep and at least 1h of rest on this day</p>	<p>Ketosis observed in 4 participants on day 1 and in all participants on days 2, 3 and 5</p>
François et al. (2018)	6 males; 2 females Age: $40 \pm 7$ years Weight: $75 \pm 11 \text{ kg}$	GODZone adventure race: 500 km in 5 days, 8 stages (distance travelled in ~ 116h)	No significant difference between interstitial glucose level before the race and during the race:	<p><u>Diet</u></p> <p>Not studied</p>	<p><u>Urine ketones</u></p> <p>Traces of ketones in urine for 3 participants</p>

Authors (year)	Participants	Methods (Exercise and glycemia)	Glycemic metrics	Diet and sleep	Hormones, cytokines and metabolites
<i>Journal of Exercise Science &amp; Fitness</i> (92)		<p>Day 1: 15 km kayaking, 49 km cycling, 36 km canoeing  Day 2: 54 km trekking  Day 3: 81 km cycling  Day 4: 48 km trekking, 21 km cycling  Day 5: 46 km kayaking</p> <p>CGM (Carelink, iPro Medtronic, one value every 5min, masked sensor) on the abdomen from the day before the race until the end of the race (n = 5, due to disinsertion)</p> <p>Urine samples for glucose and ketones before and after the race</p>	<p>- Before: 88.3 ± 5.4 mg.dL<sup>-1</sup>  - Day 1: 90.1 ± 9.01 mg.dL<sup>-1</sup>  - Day 2: (86.5 ± 9.01 mg.dL<sup>-1</sup>  - Day 3: 90.3 ± 12.6 mg.dL<sup>-1</sup>  - Day 4: 84.7 ± 5.4 mg.dL<sup>-1</sup>  - Day 5: 86.5 ± 10.8 mg.dL<sup>-1</sup></p> <p>24-h glucose variability (SD) during the race (21.6 ± 9 mg.dL<sup>-1</sup> on day 3) &gt; vs. before the race (9 ± 1.8 mg.dL<sup>-1</sup>)</p> <p>Minimum interstitial glucose level on day 5 (66.7 ± 3.6 mg.dL<sup>-1</sup>) &lt; vs. before the race (73.9 ± 5.4 mg.dL<sup>-1</sup>)</p> <p>Urine glucose: normal range before and after the race</p>	<p>No information about refreshment points</p> <p><u>Sleep</u> Not studied</p>	
Baur et al. (2016) <i>Eur J Appl Physiol</i> (82)	14 males; 4 females Age: 40 ± 7 years Weight: 75 ± 11 kg	<p>Ultraman triathlon: 514.6 km (distance travelled in 29h 53min ± 2h 56min)  Day 1: 10 km swim, 144.8 km cycling  Day 2: 275.4 km cycling  Day 3: 84.4 km running</p>	<p>↑ Glycemia during the race:  - Stage 1: 78.7 ± 10 mg.dL<sup>-1</sup>  - Stage 2: 89.6 ± 13.3 mg.dL<sup>-1</sup>  - Stage 3: 117.4 ± 18.8 mg.dL<sup>-1</sup></p>	<p><u>Diet</u> Not studied</p> <p>No information about refreshment points</p> <p><u>Sleep</u> Not studied</p>	<p><u>Blood muscle damage markers</u> At the end of the race: ↑ CK (x29), CRP (x25)</p> <p><u>Blood hyperglycemic hormones</u></p>

Authors (year)	Participants	Methods (Exercise and glycemia)	Glycemic metrics	Diet and sleep	Hormones, cytokines and metabolites
		<p>Capillary glycemia (OneTouch UltraMini®; LifeScan, Inc., Milpitas, CA) before each stage</p> <p>Blood samplings:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 days before the race (time vs. breakfast non indicated)</li> <li>- Before each stage (in the morning, after the same breakfast)</li> </ul>	<p>Correlation between change in blood glucose (pre-stage 1 to pre-stage 3) and race finish</p>		<p>At the end of the race: ↑ cortisol (x3,5)</p>
<p><b>Millet et al. (2011)</b> <i>PLoS ONE</i> (87)</p>	<p>22 males Age: 40.2 ± 7.4 years Weight: 73.4 ± 6.4 kg</p> <p><math>\dot{V}O_{2max}</math>: 54.1 ± 4.3 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> Training: 9 ± 3.8 h/week</p>	<p>Ultra-trail: 166 km, total elevation of 9500 m (distance travelled in ~ 37h 30min)</p> <p>Blood samplings :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Before the race (n = 22)</li> <li>- Immediately after the race (n = 22)</li> <li>- D+2 (n = 11)</li> <li>- D+5 (n = 11)</li> <li>- D+9 (n = 11)</li> <li>- D+16 (n = 11)</li> </ul>	<p>↑ Glycemia between before and after the race:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Before: 88.29 ± 9 mg.dL<sup>-1</sup></li> <li>- After: 136.9 ± 27 mg.dL<sup>-1</sup></li> </ul> <p>No hypoglycemia</p>	<p><u>Diet</u> Not studied</p> <p>Warm salted soups served at every refreshment point but no information on the number of refreshment points or the quantity of soup</p> <p><u>Sleep</u> Not studied</p>	<p><u>Blood inflammatory markers</u> At the end of the race: ↑ CRP (x23), increase persists until day+5</p> <p><u>Blood muscle damage markers</u> At the end of the race: ↑ myoglobin (x62), CK (x127), increase persists until day+5; LDH (x4,4), increase persists until day+9</p>
<p><b>Abernethy et al. (1992)</b> <i>Br J Sports Med</i> (88)</p>	<p>1 male Age: 38 years Weight: 55.5 kg</p> <p><math>\dot{V}O_{2max}</math>: 70.6 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> Training: 240-320 km/week during the last 6 months</p>	<p>Running race: 1005 km, 8.5 days</p> <p>Capillary glycemia (Glucometer, Ames, Australia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 days before the race</li> <li>- Every 8h during the race (before the meals)</li> </ul>	<p>Glycemia during the race (over the whole race: &gt;104.5 mg.dL<sup>-1</sup>) &gt; vs. initial fasting glycemia (3 days before the race: 91.9 mg.dL<sup>-1</sup>) (imprecise relationship between the times at which samples were taken and food ingested)</p>	<p><u>Diet</u> No information about refreshment points</p> <p>600 ml of a glucose polymer (Maximum, Bio-Organics, Australia; 70g carbohydrate L<sup>-1</sup>)</p>	<p><u>Urine ketones</u> Ketonuria on day 5 after the more important glycemia (day 4)</p>

Authors (year)	Participants	Methods (Exercise and glycemia)	Glycemic metrics	Diet and sleep	Hormones, cytokines and metabolites
		Urine samples (Multistix Reagent Strips, Ames, Australia): - Every 12h during the race - Glucose, ketones, pH levels	No hypoglycemia <45 mg.dL <sup>-1</sup> Highest glycemia on day 4: 142.36 mg.dL <sup>-1</sup>  Urine glucose: always in normal range	every hour during the race  Diet for the run preplanned: 65% CHO, 26% fat, 9% protein  <u>Sleep</u> 31.5h of sleep over the whole race	
<b>Noakes et al. (1985)</b> <b>South African Medical Journal (81)</b>	30 participants No indication of their characteristics	<b>Surf-ski marathon: 4 stages in 4 days, 80, 46, 68 et 50 km</b>  Blood samplings: Glucose, FFA: - At the end of the first stage - At the end of the last stage  CK: - 1 day before the race - After each day's paddling	No change in glycemia  After the first 80 km: 11/15 participants with glycemia <70 mg.dL <sup>-1</sup> (lowest value: 44 mg.dL <sup>-1</sup> , required resuscitation with intravenous glucose)  After the last stage: 10/15 participants with glycemia <70 mg.dL <sup>-1</sup>	<u>Diet</u> Not studied  No information about refreshment points  <u>Sleep</u> Not studied	<u>Blood inflammatory markers</u> ↑ CK after the 1 <sup>st</sup> day (~ x400), after the 2 <sup>nd</sup> day (~ x1100), after the 3 <sup>rd</sup> day (~ x800), after the 4 <sup>th</sup> day (~ 500) (n = 13)  CRP were slightly elevated above normal resting levels of 3 mg/L

Legend: Data expressed as mean ± standard deviation or as mean (minimum-maximum) or as mean ± standard deviation (minimum-maximum) when available. ↑ Increase; ↓ Decrease; **BMI**, Body Mass Index; **SD**, Standard Deviation; **CGM**, Continuous Glucose Monitor; **CHO**, Carbohydrates; **CK**, Creatine Kinase; **LDH**, Lactate Dehydrogenase; **CRP**, C-Reactive Protein; **FFA**, Free-Fatty Acids; **TG**, Triglycerides; **IL-5**, Interleukin-5; **IL-6**, Interleukin-6; **IL-8**, Interleukin-8; **IL-12**, Interleukin-12.

## **Chapitre 2 – Excursions glycémiques à l'exercice aigu et diabète de type 1**

### **1. Le diabète de type 1**

#### **1.1 Définition, étiopathogénie et diagnostic**

L'Organisation Mondiale de la santé (OMS) définit le diabète par une glycémie à jeun supérieure à 126 mg.dL<sup>-1</sup> lors de deux dosages successifs ou bien par une glycémie supérieure à 200 mg.dL<sup>-1</sup> à n'importe quel moment de la journée.

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie chronique qui représente 10 % des cas de diabète en France. Il se caractérise par la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas productrices d'insuline. En un an, 85 % de ces cellules sont détruites. La production d'insuline, seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, n'est alors plus assurée et les personnes se retrouvent en état d'hyperglycémie chronique diagnostiquée, par exemple, par le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) (103). Pour pallier à ces hyperglycémies, un apport exogène en insuline est indispensable et vital.

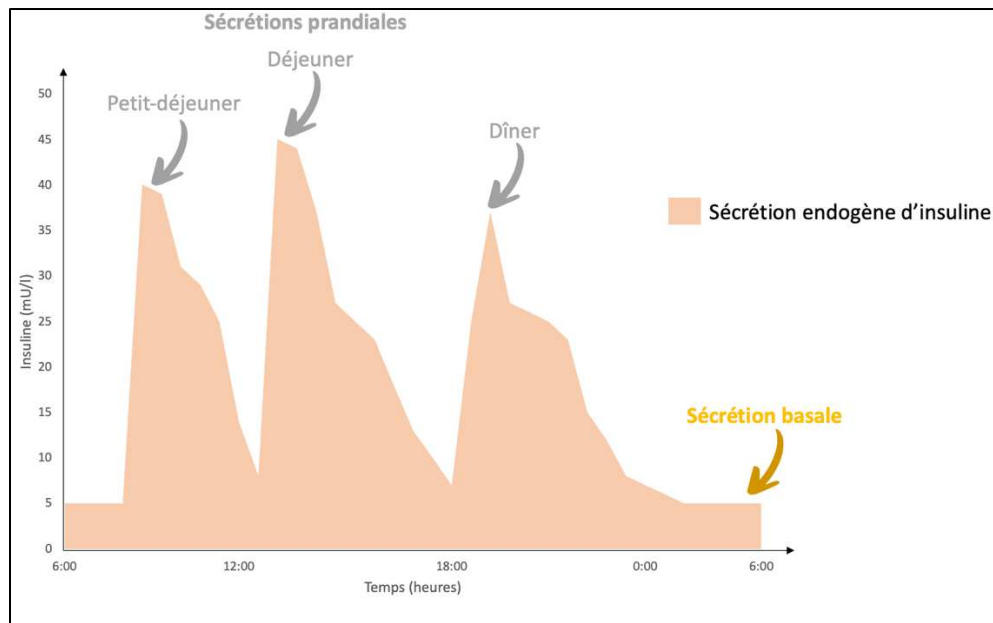
Les causes exactes de l'apparition du DT1 restent peu connues à l'heure actuelle, la littérature étant encore maigre à ce sujet. Parmi les facteurs pouvant être à l'origine de cette maladie, nous retrouvons le stress psychologique, certains facteurs environnementaux, les virus (plus particulièrement les entérovirus), certaines modifications au niveau intestinal (augmentation de la perméabilité ou diminution du nombre de bactéries), l'alimentation et probablement certaines prédispositions génétiques (104).

#### **1.2 Prise en charge du diabète de type 1**

L'insulinothérapie, indispensable à la prise en charge du DT1, doit être accompagnée d'une autosurveillance glycémique stricte afin de limiter l'apparition de complications liées au diabète. Par ailleurs, l'activité physique est également recommandée dans la prise en charge pour ses bénéfices sur la santé et la qualité de vie.

## Insulinothérapie

Chez les personnes qui n'ont pas de diabète, l'insulinémie suit le schéma suivant :



**Figure 6.** – Variations physiologiques de l'insuline au cours d'une journée (*Adaptée d'après Kruszynska et al. (105)*).

L'insuline est sécrétée en continu (sécrétion basale) afin de maintenir l'euglycémie (valeurs de glycémie comprises entre 63 et 140 mg.dL<sup>-1</sup>) avec un pic au moment des repas afin d'éviter l'hyperglycémie.

Chez les personnes vivant avec le DT1, la production d'insuline n'est plus assurée, elle est donc amenée de manière exogène. Deux modes de traitement sont couramment utilisés pour ces patients :

- Les multi-injections d'insuline : injections d'insuline à action lente (permettant de mimer l'insuline basale physiologiquement présente) et d'insuline à action rapide au moment des repas (permettant de mimer les pics d'insuline physiologiquement présents au moment des repas). Notons ici que la vitesse d'absorption de l'insuline peut varier selon le site d'injection (106) (*e.g.* la vitesse d'absorption sera plus importante lors d'une activité physique sollicitant la zone du corps utilisée pour l'injection).



- Les pompes à insuline (infusion d'insuline dans les tissus sous-cutanés en continu) : ces pompes à insuline contiennent uniquement de l'insuline rapide délivrée à faible dose tout au long de la journée afin de mimer l'insuline basale physiologique et des bolus d'insuline sont réalisables au moment des repas afin de mimer les pics d'insuline physiologiques.

La gestion du traitement insulinaire dépend de plusieurs facteurs comme la glycémie du moment, la consommation de glucides lors des repas, la pratique d'une activité physique et son intensité, la survenue d'événements stressants... Pour ajuster au mieux leurs doses d'insuline, les patients doivent alors régulièrement surveiller leur glycémie.

### Autosurveillance glycémique

Pour surveiller leurs glycémies, les personnes vivant avec le DT1 ont plusieurs possibilités à plus ou moins long terme.

A court terme, les glycémies capillaires (réalisées au bout du doigt grâce à un auto piqueur et un glucomètre) permettent d'obtenir les valeurs de glycémie sur le moment, à l'instant  $t$ . C'est une mesure précise permettant aux patients de savoir s'ils se trouvent dans la cible glycémique (*i.e.* 70-180 mg.dL<sup>-1</sup> (107)), en hypo- ou en hyperglycémie et ainsi d'ajuster leurs doses d'insuline et leurs repas.

A long terme, la mesure de l'HbA<sub>1c</sub> permet, par un dosage sanguin, d'évaluer l'équilibre glycémique sur deux à trois mois. L'HbA<sub>1c</sub> résulte de la glycation de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine A : au plus la concentration de glucose dans le sang est élevée (et donc au plus l'hémoglobine fixe du glucose), au plus l'HbA<sub>1c</sub> sera élevée. La Haute Autorité de Santé a émis des recommandations et considère qu'un DT1 est équilibré si les valeurs d'HbA<sub>1c</sub> se situent entre 7 et 7,5 % chez les adultes. Chez les enfants, l'HbA<sub>1c</sub> devrait être <7 % ou <7,5 % chez les enfants qui ont une hypoglycémie non ressentie, les enfants qui ne peuvent pas exprimer les symptômes de l'hypoglycémie et les enfants qui n'ont pas accès aux technologies du diabète (108, 109). Au-delà, le risque de développer des complications à long terme augmente.

L'inconvénient de la mesure de l'HbA<sub>1c</sub> est qu'elle ne permet pas d'apprécier les fluctuations aiguës de la glycémie. En ce sens, la variabilité glycémique, mesurée grâce aux systèmes de

mesure du glucose en continu, fait aujourd’hui partie intégrante de la surveillance glycémique et est l’un des principaux paramètres de la mesure continue du glucose. A long terme, elle serait même un facteur de risque cardiovasculaire indépendamment des valeurs d’HbA<sub>1c</sub> (110, 111).

- **Mesure du glucose en continu**

Le système de mesure du glucose en continu permet de mesurer la concentration de glucose dans le liquide interstitiel et non dans le sang. Cette mesure repose sur différents dispositifs portés par trois industriels majeurs (Medtronic, Dexcom, Abbott).

Les dispositifs de mesure comportent généralement :

- Un capteur à placer sous la peau et à remplacer régulièrement. Il mesure le glucose interstitiel en émettant un signal électrique dont l’intensité est variable selon la concentration de glucose. La détection du glucose se fait généralement grâce à l’enzyme glucose oxydase qui oxyde le glucose dans le liquide interstitiel (112).
- Un transmetteur qui communique le signal électrique du capteur au récepteur à intervalles réguliers (de 5 à 15 min).
- Un récepteur qui reçoit le signal et affiche les données. Le récepteur peut être un lecteur de glycémie, une pompe à insuline ou un moniteur spécifique comme un téléphone.

Le Tableau 2 résume les principales caractéristiques des dispositifs de mesure du glucose en continu utilisés dans nos différentes études.

**Tableau 2.** – Principales caractéristiques des dispositifs de mesure du glucose en continu utilisés dans nos différentes études (d’après Joubert et *al.* (113))

Dispositif	rt-CGM	retro-CGM	Durée du capteur (jours)	Calibration <sup>a</sup>	Réception des données	Utilisation en aveugle
iPro2	non	oui	6	oui (3/jour)	Une donnée toutes les 5 minutes	oui

<b>Freestyle Libre</b>	oui <sup>b</sup>	oui <sup>c</sup>	14	non	Une donnée toutes les 15 minutes	non
<b>Freestyle Libre Pro</b>	non	oui	14	non	Une donnée toutes les 15 minutes	oui

Légende : **CGM**, Continuous Glucose Monitoring ; **rt-CGM**, Mesure continue du glucose à but thérapeutique/en temps réel (*real-time* CGM) ; **retro-CGM** : Mesure continue du glucose à but diagnostic/rétrospectif; <sup>a</sup>, la calibration se fait grâce à des mesures de glycémie capillaire; <sup>b</sup>, accès intermittent au rt-CGM : système flash glucose monitoring; <sup>c</sup>, possibilité d'exploiter les données à posteriori mais système non conçu spécifiquement pour effectuer du retro-CGM.

Il faut noter qu'en cas de variations glycémiques, il existe un décalage temporel d'environ 10 minutes entre les valeurs du glucose interstitiel et celles de la glycémie (114). Ce phénomène est très important à comprendre afin de bien interpréter les valeurs qui s'affichent. Dans des conditions normales d'utilisation des dispositifs, lorsque la glycémie est stable, le niveau de glucose interstitiel est très proche de celui de la glycémie capillaire. En revanche, lorsque la glycémie augmente, la concentration de glucose interstitiel sera généralement plus basse que la glycémie capillaire au même instant. À l'inverse, en cas de chute de la glycémie, la valeur affichée par le récepteur sera plus élevée que la glycémie au même instant. Le patient pourrait alors présenter des symptômes d'hypoglycémie alors que les valeurs affichées sont encore normales (114). Ces écarts observés sont d'autant plus importants que les variations glycémiques sont fortes et rapides.

Les évolutions technologiques permettent de diminuer au fur et à mesure le délai de latence entre la glycémie capillaire et le glucose interstitiel au repos. En revanche, il augmente beaucoup en cas d'activité physique et le MARD (Mean absolute relative difference - indice de la précision du capteur - moyenne des valeurs absolues des différences entre le glucose interstitiel mesuré par le capteur et la glycémie de référence) est alors moins bon (115).

En ce sens, les flèches de tendance affichées sur les récepteurs apportent des informations essentielles (114). Elles renseignent sur le sens et la rapidité de variation du taux de glucose

interstitiel et sont générées à partir de la pente des valeurs de glucose des 15 dernières minutes pour la plupart des systèmes (114). Elles permettent une meilleure interprétation des valeurs affichées et, la valeur affichée associée aux flèches de tendance forment alors un couple indissociable pour déterminer l'action à apporter.

Un consensus international très récent (107) indique les mesures objectives du contrôle glycémique dérivées des capteurs de glucose en continu pour l'interprétation clinique et le suivi des personnes vivant avec le DT1 (*cf.* Tableau 3).

**Tableau 3. – Mesures objectives du contrôle glycémique dérivées des capteurs de glucose en continu pour l'interprétation clinique (d'après Battelino et *al.* (107)).**

Nombre de jours de port du système de mesure du glucose en continu	<b>14 jours</b>
% de temps avec capteur actif pour analyse fiable	<b>70 % du temps minimum</b>
% de temps dans la cible (70-180 mg.dL <sup>-1</sup> ) recommandé	<b>&gt;70 % du temps chaque jour</b>
% de temps <70 mg.dL <sup>-1</sup>	<b>&lt;4 % du temps chaque jour</b>
% de temps en niveau 1 d'hypoglycémie : 54-69 mg.dL <sup>-1</sup>	<b>Pas de recommandations</b>
% de temps en niveau 2 d'hypoglycémie : <54 mg.dL <sup>-1</sup>	<b>&lt;1 % du temps chaque jour</b>
% de temps en niveau 1 d'hyperglycémie : 181-250 mg.dL <sup>-1</sup>	<b>Pas de recommandations</b>
% de temps en niveau 2 d'hyperglycémie : >250 mg.dL <sup>-1</sup>	<b>&lt;5 % du temps chaque jour</b>
Glucose moyen	<b>Pas de recommandations</b>
Coefficient de variation (variabilité glycémique)	<b>≤36 %</b>
Ecart-type (SD) du glucose moyen (variabilité glycémique)	<b>Pas de recommandations</b>

## Activité physique

### 1) Mesure de l'activité physique

L'exploration des effets de l'activité physique habituelle peut être réalisée de deux manières : soit par la mise en place d'études longitudinales proposant un entraînement supervisé ou non supervisé sur une période définie, permettant ainsi de comparer les effets avant et après l'entraînement, soit par la mise en place d'études transversales s'intéressant au niveau d'activité physique habituel, lequel peut être mesuré grâce à des questionnaires (116) (méthode subjective mais peu coûteuse) ou de manière objective grâce à l'utilisation d'accéléromètres (116) comme cela sera le cas dans notre *Article 1* et notre *Article 2*.

Les accéléromètres permettent le recueil objectif de l'activité physique des participants sur plusieurs jours. Leur utilisation dans le domaine de la recherche ne fait qu'augmenter au cours de ces dernières années passant de 1 seule publication en 1997 (117) à plus de 45 publications sur l'année en 2022 (*recherche sur Pubmed : « Physical activity and accelerometry » - Title/Abstract*). Ces appareils fournissent des données objectives sur le niveau d'activité physique en mesurant les accélérations du corps (*i.e.* un changement de vitesse sur une certaine période de temps) (116). Chaque accéléromètre peut posséder jusqu'à trois capteurs afin de représenter le mouvement selon trois axes orthogonaux : ils peuvent être uniaxiaux, mesurant les accélérations verticales, biaxiaux, mesurant les accélérations verticales et antéropostérieures ou médiolatérales, et triaxiaux, mesurant les accélérations verticales, antéropostérieures et médiolatérales (118). Les données enregistrées sont ensuite converties en *counts* qui seront utilisés pour classifier le niveau d'activité physique ou de sédentarité des participants ayant porté un accéléromètre. A l'heure actuelle, plusieurs compagnies produisent des accéléromètres et plusieurs études montrent des différences de valeurs calculées entre différents modèles (119), les procédés de fonctionnement (*e.g.* type de filtre, traitement des données, stockage de l'information) étant différents d'une compagnie à l'autre. Il faut donc rester vigilant quant à l'analyse des résultats lorsque l'on compare des études n'ayant pas utilisé le même matériel. L'accéléromètre a, en revanche, l'avantage de fournir le profil quotidien de l'activité sédentaire et des mouvements d'intensité légère, modérée et intense.

Même si ces appareils offrent des possibilités d'utilisation intéressantes et qu'ils sont très présents dans le domaine de la recherche, ils présentent tout de même quelques limites qu'il est important de souligner afin d'interpréter de la meilleure façon les résultats obtenus. Parmi ces limites, nous retrouvons, par exemple, une utilisation limitée dans l'eau, une diminution de la précision des données dans le cas de la marche à faible vitesse ou encore l'impact du positionnement de l'appareil.

En effet, dans le cas des modules ActiGraph utilisés dans nos études (*cf. Article 1 et 2*), ils ne sont pas ou peu étanches (uniquement jusqu'à 1 m de profondeur et pendant au maximum 30 minutes), ce qui limite l'analyse de l'activité physique réalisée dans l'eau.

En ce qui concerne la marche qui est l'une des composantes les plus importantes à considérer dans l'activité physique quotidienne de tout individu, les accéléromètres rapportent souvent des données peu précises sur le nombre de pas effectués lors de vitesses de marche inférieures à environ 3 km/h (120, 121). Ce manque de précision proviendrait du fait que les accélérations verticales à la hanche, zone de port privilégiée des accéléromètres, sont moins prononcées que lors de la marche à plus haute vitesse (120). Il est alors probable que lors d'activités de la vie quotidienne, ces dispositifs sous-estiment l'activité réalisée.

Le positionnement de l'accéléromètre a une grande importance dans le calcul du niveau d'activité physique des individus. En effet, les accéléromètres portés à la hanche ne peuvent pas capter les mouvements impliquant les membres supérieurs (*e.g.* exercices statiques de port de charges) ainsi que les activités non fondées sur le pas telles que le vélo ou la natation (122). Dans ce cas, un accéléromètre porté à la cheville serait un meilleur choix (122) mais l'accéléromètre porté à la hanche permet, de façon générale, une meilleure collecte de données pour la plupart des activités telles que la marche, la course, la corde à sauter (122)...

Le fait de ne pas pouvoir enregistrer la globalité des mouvements constitue la principale limite des mesures par accélérométrie. L'activité physique engendrée par des tâches quotidiennes telles que laver la vaisselle, transporter un objet ou laver le sol n'étant pas enregistrée, l'activité globale des individus est sous-estimée (123).

Concernant le traitement des données d'accélérométrie, la prise en compte de caractéristiques individuelles comme le poids pourrait amener une meilleure validité quant à la prise en compte des mouvements (124). De plus, pour qu'un jour soit valide, l'accéléromètre devait être porté pendant au moins 10 heures/jour pour un jour de semaine, ou 8 heures/jour pour un jour de week-end (125). De la même façon, pour un accéléromètre porté pendant une semaine, 4 jours valides au minimum sont nécessaires afin d'améliorer la précision des résultats (125).

## 2) Effets bénéfiques de l'activité physique dans le DT1

Il est largement reconnu, dans la population générale, que l'activité physique régulière offre de très nombreux bénéfices (santé cardiovasculaire, capacités fonctionnelles, masse corporelle, sommeil, qualité de vie et bien d'autres...). Cette dernière est désormais un élément clé dans la prise en charge du DT1 que ce soit chez les enfants ou les adultes car, là aussi, les bénéfices établis sont nombreux :

- **Amélioration de l'estime de soi et de la qualité de vie**

Une amélioration de l'estime de soi, du développement de la relation à l'autre, de la qualité de vie et une réduction du risque de dépression ont été mis en avant dans différentes études (126, 127, 128, 129).

- **Amélioration de la condition physique**

Une amélioration de la composition corporelle comprenant une diminution de la masse grasse (130), de la masse corporelle (131), de l'indice de masse corporelle (130, 131) et de la circonférence de taille (130, 131) a été démontrée chez les enfants et/ou les adultes vivant avec le DT1 suite à des programmes d'entraînement. Les études ont également mis en avant une augmentation de la masse musculaire (127, 128, 129, 132). Cette augmentation serait d'ailleurs associée positivement au temps passé en activité physique modérée à intense (133).

Il en est de même pour l'aptitude aérobie : les études montrent une amélioration de celle-ci, estimée par exemple grâce au test de PWC<sub>170</sub> (Physical Working Capacity 170) chez les enfants (129), ou mesurée grâce à l'évaluation de la  $\dot{V}O_{2pic}$  chez les adultes (131).

- **Amélioration du profil lipidique**

Un effet bénéfique de l'activité physique sur les niveaux de lipides sanguins a été mis en évidence chez les enfants et adultes vivant avec le DT1 avec :

- Une augmentation du HDL-cholestérol, une diminution du LDL-cholestérol et des triglycérides (127, 131), mais aussi une diminution du rapport LDL-cholestérol/HDL-cholestérol (128, 134).
- Une réduction de l'apolipoprotéine B (athérogène), une augmentation de l'apolipoprotéine A1 (antiathérogène) (135, 136) et une diminution du rapport apolipoprotéine B/apolipoprotéine A1 (129, 135).

Bohn et *al.* (127) montrent d'ailleurs une relation inverse entre l'activité physique et les dyslipidémies et, ces bénéfices seraient plus prononcés chez les personnes ayant un profil lipidique plus défavorable, et semblent être indépendants des éventuelles améliorations du contrôle glycémique (126).

- **Amélioration du contrôle glycémique**

Bien que cette amélioration ne soit pas systématique, les résultats de plusieurs méta-analyses ont montré un effet bénéfique de l'entraînement sur le contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub>) des enfants (130, 137, 138), adolescents et adultes (138, 139) vivant avec le DT1.

Cet effet bénéfique de l'entraînement sur l'équilibre glycémique peut s'expliquer par la répétition de séances d'exercice dont l'effet aigu est généralement hypoglycémiant (128) mais aussi par l'amélioration durable de la sensibilité des récepteurs musculaires à l'insuline (140, 141, 142) d'environ 23 à 28 % (140, 143). Cette amélioration de la sensibilité à l'insuline serait favorisée par :

- La prise de masse musculaire (129, 140, 144, 145), les capacités oxydatives du muscle (142, 146) et sa capillarisation (142, 147), le muscle squelettique étant le principal consommateur de 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) (148, 149).



- La perte de masse grasse (134, 144), et ainsi de la sécrétion d'adipocytokines favorisant l'insulinorésistance, comme la leptine (129) ou la ghréline (150).

Les effets sur le contrôle glycémique sembleraient plus importants lorsque les programmes durent plus de 3 mois, avec une fréquence hebdomadaire au moins égale à 3 et une durée de séance de plus de 60 minutes, combinant aérobie et renforcement musculaire (137). Également, lorsque des recommandations structurées sur l'alimentation, l'insulinothérapie et l'autosurveillance glycémique sont associées à l'entraînement (128), et en cas de déséquilibre glycémique initial ( $HbA_{1c} > 8\%$ ), l'effet sur l' $HbA_{1c}$  semble plus important (128, 138).

L'étude de Riddell *et al.* (151), mesurant la glycémie de manière continue à l'aide d'un capteur de glucose lors de jours sédentaires et de jours d'exercice chez 44 participants DT1 âgés de 15 à 68 ans, montre que la pratique d'une activité physique régulière 2x30 minutes par semaine pendant 4 semaines (participants placés de façon aléatoire dans un groupe réalisant uniquement des entraînements aérobie - 70-80 % de la fréquence cardiaque maximale ( $FC_{max}$ ) -, uniquement des entraînements intermittents intense - intervalles à 80-90 % de  $FC_{max}$  - ou uniquement des entraînements de musculation - réalisés avec des bandes de résistance) permet d'obtenir une glycémie moyenne plus basse ( $150 \pm 45 \text{ mg.dL}^{-1}$  les jours d'exercice vs.  $166 \pm 49 \text{ mg.dL}^{-1}$  les jours sédentaires), un temps dans la cible plus élevé ( $62\% \pm 23\%$  vs.  $56\% \pm 25\%$ ) et un pourcentage de temps passé  $>180 \text{ mg.dL}^{-1}$  plus bas ( $28\% \pm 23\%$  vs.  $37\% \pm 26\%$ ). Les jours d'exercice présentent également une légère augmentation du pourcentage de temps passé  $<70 \text{ mg.dL}^{-1}$  par rapport aux jours sédentaires ( $9,3\% \pm 11\%$  vs.  $7,1\% \pm 9,1\%$ ) mais sans différence significative pour le pourcentage de temps passé  $<54 \text{ mg.dL}^{-1}$ . Aucune différence n'a été trouvée pour la variabilité glycémique mesurée par le coefficient de variation. De la même façon, une étude (152) proposant un programme sur 3 semaines à raison de 3 entraînements aérobie (30 min de vélo 65-70 %  $\dot{V}O_{2max}$ ) par semaine ou 3 entraînements intermittents intense (10 séquences de 30 s à 100-120 %  $\dot{V}O_{2max}$  suivies de 2 min de récup à 40-50 %  $\dot{V}O_{2max}$ ) selon le groupe, menée chez 30 adultes DT1 avec mesure en continu de la glycémie, met en avant une réduction de la glycémie moyenne grâce à l'entraînement dans les 2 groupes d'entraînement, passant de  $158 \pm 36,8 \text{ mg.dL}^{-1}$  avant entraînement à  $151,2 \pm 33,1 \text{ mg.dL}^{-1}$  après entraînement dans le groupe intermittent intense et de  $154,3 \pm 13 \text{ mg.dL}^{-1}$  avant entraînement à  $148,1 \pm 15,6 \text{ mg.dL}^{-1}$  après entraînement

dans le groupe aérobie. Quant à l'étude de Reddy et *al.* (153), mesurant également la glycémie de manière continue, chez 10 adultes DT1, pendant 1 semaine (*i.e.* 2 sessions d'exercice/semaine) d'exercice aérobie (45 min de tapis à 60 %  $\dot{V}O_{2max}$ ), 1 semaine d'exercice de musculation (3 séries de 8–12 répétitions à 60-80 % d'une répétition maximale) et 1 semaine contrôle sans exercice, les auteurs mettent en avant une amélioration du contrôle glycémique grâce aux exercices de musculation. En effet, l'amélioration du temps dans la cible était de 14,6 % pour la semaine d'exercices de musculation en comparaison de la semaine contrôle. Cette amélioration n'était que de 4,7 % pour la semaine d'exercice aérobie, sans résultat significatif en comparaison de la semaine contrôle. Concernant le pourcentage de temps passé  $>180 \text{ mg.dL}^{-1}$ , les auteurs ont observé une réduction significative du temps passé en hyperglycémie de 16 % pour la période de 24 heures suivant les exercices de musculation par rapport à la semaine contrôle. La réduction du temps passé en hyperglycémie après les exercices aérobies n'était que de 6,25 %, sans résultat significatif en comparaison de la semaine contrôle. Aucune différence n'a été relevée concernant le temps en hypoglycémie. Notons tout de même que cette étude a été réalisée avec un faible nombre de participants et qu'elle ne comporte que 2 séances d'exercices aérobies et 2 séances d'exercices de musculation (153).

- **Diminution du risque de complications liées au diabète**

Chez les enfants et les adultes vivant avec le DT1, l'entraînement est un facteur d'amélioration de la dyslipidémie, du contrôle glycémique et de la sensibilité à l'insuline comme nous l'avons montré juste avant. L'insulinorésistance et l'hyperglycémie chronique étant des facteurs impliqués dans le développement des complications micro- et macrovasculaires liées au diabète, l'amélioration de ces dysfonctions métaboliques par l'activité physique régulière pourrait se répercuter sur le risque de développer ce type de complications (128). D'ailleurs Bohn et *al.* (127) montrent une association inverse entre la pratique d'activité physique et le développement de rétinopathie et microalbuminurie chez des adultes vivant avec le DT1.

De plus, une réduction du risque cardiovasculaire et de la mortalité grâce à la pratique d'une activité physique régulière a largement été démontrée chez l'enfant et l'adulte vivant avec le DT1 (126, 127, 154, 155, 156, 157). Une étude (158) a d'ailleurs montré que le niveau d'activité

physique prédisait la mortalité à 6 ans : les adultes vivant avec le DT1 actifs présentent un risque de mortalité environ trois fois inférieur en comparaison des adultes vivant avec le DT1 sédentaires.

Comme énoncé ci-dessus, l'activité physique permet d'obtenir de nombreux bénéfices chez les personnes vivant avec le DT1. Cependant, dans cette population, la pratique d'une activité physique peut se révéler difficile puisqu'elle peut entraîner l'apparition d'hypo- ou d'hyperglycémies à l'exercice.

## **2. Risques hypoglycémique et hyperglycémique à l'exercice aigu chez les personnes vivant avec le diabète de type 1**

Chez les personnes vivant avec le DT1, les réponses glycémiques à l'exercice peuvent varier selon la concentration d'insuline circulante qui dépend de nombreux facteurs comme le moment de l'exercice par rapport au dernier bolus ou la dernière injection d'insuline rapide, le site d'injection d'insuline ou encore la température extérieure (132). La glycémie préexercice ainsi que la durée et l'intensité de l'exercice peuvent également impacter les réponses glycémiques à l'exercice (132).

### ***2.1 Mécanismes du risque hypoglycémique à l'exercice et à la récupération chez les personnes vivant avec le diabète de type 1***

L'activité physique, en particulier aérobie modérée à intense de durée suffisante, représente le plus grand risque d'hypoglycémies, à la fois pendant l'exercice (souvent après 45 min d'exercice (132)) mais aussi pendant les 12 à 24 h qui suivent (159, 160).

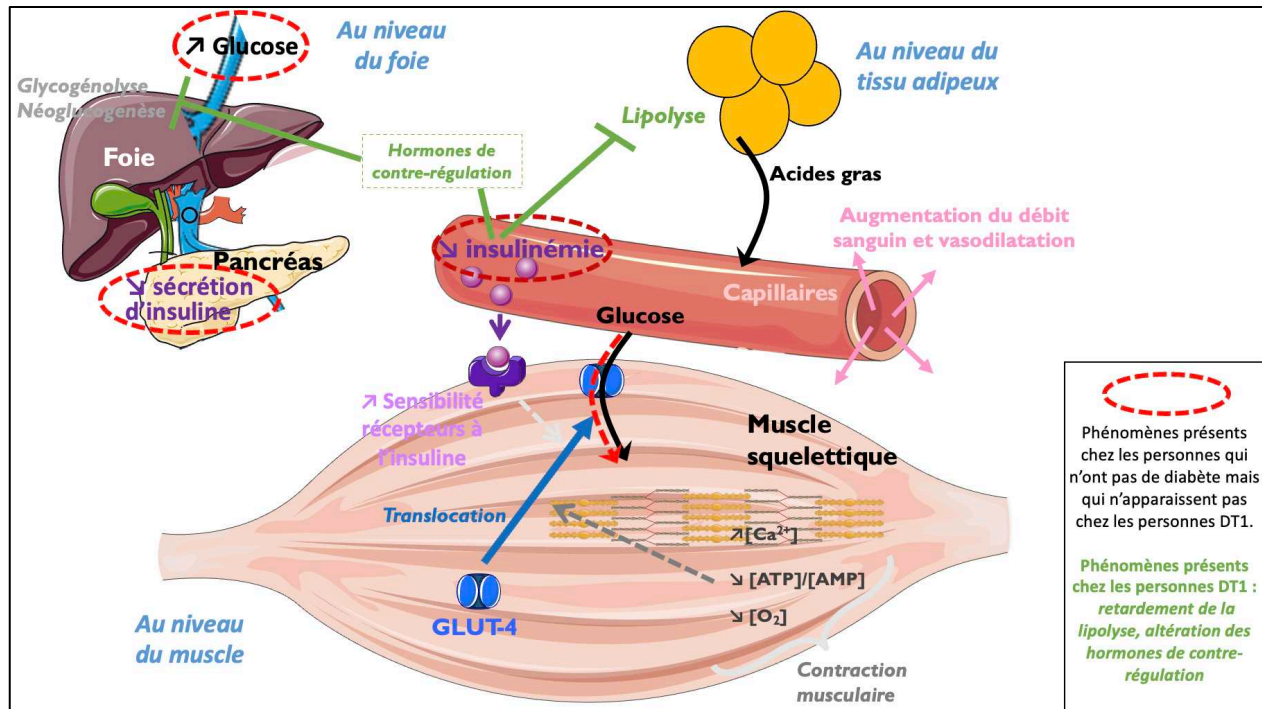
Chez les personnes vivant avec le DT1, l'insuline étant d'origine exogène, la diminution physiologique en début d'exercice ne se produit pas et, une fois administrée, l'insuline ne peut pas s'adapter pour assurer la normoglycémie (132). De plus, plusieurs facteurs peuvent augmenter l'absorption de l'insuline à l'exercice et ainsi influencer la baisse de glycémie (161). Parmi ces facteurs, nous retrouvons par exemple le site d'injection de l'insuline (106) (*i.e.* au niveau d'un muscle actif) et la profondeur de l'injection (162) (*i.e.* injection en intramusculaire vs.

sous cutanée), l'augmentation de la température corporelle (et donc la thermorégulation) (161) ou encore l'augmentation du flux sanguin (161).

Aux mécanismes impliqués dans la régulation de la glycémie à l'exercice (*i.e.* augmentation du débit sanguin local, augmentation de la sensibilité des récepteurs musculaires à l'insuline, contraction musculaire (*cf.* Chapitre 1, Partie 2.2)), s'ajoute alors une insulínémie qui reste élevée, et ce notamment au sein de la veine porte hépatique, entraînant (i) une diminution de la production hépatique de glucose (glycogénolyse et néoglucogenèse) (132, 163) et (ii) la potentialisation de la translocation membranaire du transporteur de glucose GLUT-4 et donc l'accélération de l'entrée de glucose dans les muscles actifs (132). L'insuline circulante élevée pourrait retarder la lipolyse, une autre caractéristique qui augmente la dépendance des muscles à l'égard du glucose comme carburant (132). Enfin, comme la réponse contre-régulatrice est souvent altérée chez les patients vivant avec le DT1 (164, 165), la baisse de la concentration de glucose peut ne pas être suffisamment compensée par la libération hépatique de glucose (35). De plus, l'étude de Galassetti et *al.* (164) montre que l'induction d'une hypoglycémie sévère la veille d'un exercice à intensité modérée de 90 minutes (*i.e.* hypoglycémie maintenue à 52 mg.dL<sup>-1</sup> par clamp sur 2 périodes de 2 h - le matin et l'après-midi), chez des adultes vivant avec le DT1, entraîne une défaillance de la réponse contre-régulatrice lors de l'exercice (*i.e.* la réponse du glucagon à l'exercice a été abolie et les réponses de l'adrénaline, de la noradrénaline, du cortisol, de la production endogène de glucose et de la lipolyse ont été réduites de 40 à 80 %) en comparaison du même exercice réalisé sans induction d'une hypoglycémie la veille (*i.e.* hypoglycémie remplacée par une euglycémie maintenue à 90 mg.dL<sup>-1</sup> par clamp sur 2 périodes de 2 h - le matin et l'après-midi). Les épisodes hypoglycémiques précédant un exercice semblent alors être un facteur aggravant de la défaillance de la réponse contre-régulatrice à l'exercice chez les personnes vivant avec le DT1. La gravité de l'hypoglycémie augmentant la défaillance de la réponse contre-régulatrice (166).

L'ensemble de ces mécanismes engendre alors un risque hypoglycémique à l'exercice et à la récupération chez les personnes vivant avec le DT1 (*cf.* Figure 7).

A la récupération, le risque accru d'hypoglycémies peut également être lié à la persistance d'une consommation importante de glucose, associée à une augmentation de la sensibilité des récepteurs musculaires à l'insuline (reconstitution des stocks de glycogène) (167) et à l'altération possible de la contre-régulation. Tout cela pourrait contribuer à la prolongation jusqu'à 24 h post-exercice du risque d'hypoglycémie (168), avec, en particulier, un risque accru d'hypoglycémies nocturnes quand l'activité physique est réalisée l'après-midi (169, 170). Notons que l'intensité de l'exercice augmente également le risque d'hypoglycémies nocturnes (*e.g.* 1 h d'activité physique modérée à intense augmente le risque de 58 %; 1 h d'activité physique intense l'augmente de 82 %) (171, 172) tout comme une glycémie au coucher  $<108 \text{ mg.dL}^{-1}$  (171, 172) ou un antécédant d'hypoglycémie dans la journée (172).



**Figure 7. – Mécanismes du risque hypoglycémique à l'exercice chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 (Adaptée d'après Heyman et al. 2018 (177)).**

Chez une personne vivant avec le DT1, l'insuline est exogène et ne s'adapte pas physiologiquement à l'exercice : l'exercice peut alors engendrer une diminution importante de la glycémie. Ce risque peut être accru par une absorption de l'insuline accentuée par la vasodilatation cutanée et l'augmentation du débit sanguin induits par l'exercice, notamment dans le cas où l'injection d'insuline a été réalisée près des muscles actifs. De plus, l'insulinémie reste particulièrement élevée (notamment au niveau de la veine porte hépatique) entraînant 1) une

diminution de la production hépatique de glucose (glycogénolyse et néoglucogenèse), 2) la potentialisation de la translocation membranaire du transporteur de glucose GLUT-4 et donc l'accélération de l'entrée de glucose dans les muscles actifs. Enfin, l'insulinémie élevée peut retarder la lipolyse, augmentant la dépendance du muscle pour les substrats glucidiques vs. lipidiques. Notons également que l'altération de la réponse contre-régulatrice chez les personnes vivant avec le DT1 limite la production hépatique de glucose et augmente alors le risque d'hypoglycémie à l'exercice. **ATP**, Adénosine triphosphate ; **AMP**, Adénosine monophosphate.

Notons que la glycémie initiale peut également influencer la survenue d'épisodes hypoglycémiques à l'exercice. En effet, une étude (173) a montré que 100 % des hypoglycémies étaient observées lorsque la glycémie initiale était inférieure à 120 mg.dL<sup>-1</sup>, vs. 44 % quand celle-ci était comprise entre 120 et 180 mg.dL<sup>-1</sup>, vs. 28 % quand elle était supérieure à 180 mg.dL<sup>-1</sup>. Dans cette étude, l'activité physique était pratiquée en période post-absorptive (4h après le dernier repas) et il n'y avait pas de modification du débit basal d'insuline habituel.

## ***2.2 Mécanismes du risque hyperglycémique à l'exercice et à la récupération chez les personnes vivant avec le diabète de type 1***

Plusieurs causes peuvent être à l'origine du risque hyperglycémique à l'exercice. L'hyperglycémie peut survenir à l'exercice dans le cas d'une hyperglycémie déjà présente avant l'exercice (128), accompagnée d'une imprégnation trop faible en insuline pour les besoins du moment et ce, plus particulièrement en cas d'exercice très intense ou stressant comme une compétition (174, 175). Ces situations s'accompagnent, en effet, d'une sécrétion importante de catécholamines, avec l'adrénaline stimulant la glycogénolyse hépatique (176). Lors d'exercices très intenses, la part de la voie anaérobie lactique va également être plus importante : le lactate produit peut alors être utilisé par les muscles actifs dans le cadre de la fourniture d'énergie, épargnant alors le glucose (177). La lipolyse est également stimulée par les catécholamines, de même que par les autres hormones de contre-régulation (cortisol, GH, glucagon) et les concentrations faibles en insuline, fournissant des acides gras pour la voie oxydative musculaire et permettant alors d'épargner encore le glucose (178).

Il existe aussi, dans certaines situations, un risque d'hyperglycémie transitoire à l'arrêt de l'exercice, en récupération précoce (dans les 2 h suivant l'activité physique). En effet, les exercices intenses (>85%  $\dot{V}O_{2max}$ ) induisent une augmentation de la glycémie pendant la récupération

précoce puisque les catécholamines et le glucagon mettent du temps (~30 min et 30-50 min, respectivement) à revenir aux valeurs de repos (175). Chez les personnes qui n'ont pas de diabète, l'augmentation de la glycémie au cours de la récupération précoce après un exercice intense est contrecarrée par une augmentation de deux fois de l'insuline plasmatique, alors que les personnes vivant avec le diabète de type 1 sont sujettes à une hyperglycémie transitoire en raison de l'absence de ce rebond d'insulinémie (43, 179). Ceci est particulièrement le cas lors d'exercices réalisés à distance des repas, en période post-absorptive (ex. en fin d'après-midi) et/ou si l'imprégnation insulinaire est basse (128).

Ces excursions hypo- et hyperglycémiques lors de l'activité physique sont souvent difficiles à gérer pour les personnes vivant avec le diabète de type 1 et peuvent conduire à des barrières à l'activité physique dans cette population.

### ***2.3 Conséquences possibles des variations glycémiques à l'exercice sur les barrières et l'adhésion à l'activité physique***

Plusieurs études montrent que les enfants/adolescents (180) ainsi que les adultes (181, 182) vivant avec le DT1 ne suivent pas les recommandations en termes d'activités physiques (*i.e.* pratiquer  $\geq 60$  min/jour ou  $\geq 150$  min/semaine, respectivement, d'activité physique aérobie modérée à intense, pratiquer des exercices de renforcement musculaire 2 ou 3 jours par semaine et limiter le temps passé assis (183)). Ceci s'explique en grande partie par le fait que, dans cette population, plusieurs barrières à l'activité physique spécifiques au diabète ont été identifiées, la plus importante étant la peur de l'hypoglycémie (182, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191). La peur de la perte de contrôle du diabète semble également avoir une place importante (182, 185, 187, 189, 190).

Si l'hypoglycémie est considérée comme la première barrière à l'activité physique c'est en premier lieu parce que les personnes vivant avec le DT1 sont souvent sujettes aux hypoglycémies lors des activités physiques aérobies qui sont les plus largement pratiquées (*cf.* Chapitre 2, Partie 2.1). De plus, les symptômes liés aux hypoglycémies sont très souvent craints par les personnes vivant avec le DT1. En effet, les hypoglycémies sont à l'origine de palpitations, de problème de concentration ou même de sensations de vertiges pouvant aller jusqu'à la perte de connaissance

(192, 193). La répétition d'épisodes hypoglycémiques peut également conduire à une altération de la perception des hypoglycémies, atteignant ainsi des seuils de glycémie plus bas et pouvant aggraver ces symptômes (193).

La Tableau 4 regroupe les études de la littérature s'étant intéressées aux barrières à l'activité physique chez les enfants/adolescents et les adultes vivant avec le DT1. Plusieurs équipes ont cherché à savoir si ces barrières étaient liées, par exemple, aux caractéristiques des participants (182, 184, 185, 188, 189, 191, 194) ou à leur niveau d'activité physique (182, 184, 188, 189, 190, 191, 194, 195, 196).

En ce qui concerne les caractéristiques des participants, les résultats montrent que la composition corporelle (184) ou l'âge (182, 187) semblent impacter les scores de barrières à l'activité physique chez les adultes ou les enfants/adolescents vivant avec le DT1. En revanche, chez les enfants/adolescents, les études de Michaud et *al.* (189) et Livny et *al.* (188) montrent que le traitement insulinaire (*i.e.* pompe à insuline ou multi-injections d'insuline) et le fait de porter ou non un capteur de glucose en continu ne semblent pas impacter les barrières à l'activité physique. Concernant l'HbA<sub>1c</sub>, les résultats sont plus divergents que ça soit chez les adultes ou les enfants/adolescents vivant avec le DT1, avec des associations positives (Brazeau et *al.* (185) - score BAPAD-1 (The barriers to physical activity in type 1 diabetes scale) total ; Huerta Uribe et *al.* (191), Roberts et *al.* (194) - peur de l'hypoglycémie), négatives (Livny et *al.* (188) - score BAPAD-1 total), voire pas d'association (Finn et *al.* (184) - score BAPAD-1 total) entre le niveau d'HbA<sub>1c</sub> et le score BAPAD-1 total ou la peur de l'hypoglycémie (évaluée par le questionnaire BAPAD-1 ou par d'autres questionnaires).

Si l'on s'intéresse désormais au lien entre le niveau d'activité physique ou l'aptitude physique et les barrières à l'activité physique (*cf.* Tableau 4), les résultats sont là aussi parfois difficiles à interpréter car divergents en fonction des études. Chez les adultes, les études montrent soit une corrélation négative entre le score BAPAD-1 total et le niveau d'activité physique, la dépense énergétique ou la  $\dot{V}O_{2pic}$  (195) soit aucune corrélation (184). Si l'on se focalise uniquement sur les barrières spécifiques au diabète, les études de Keshawarz et *al.* (182) et Huerta Uribe et *al.* (191) précisent que lorsque ces barrières augmentent, les adultes vivant avec le DT1 passent moins de



temps en activité physique modérée à intense (182) ou pratiquent simplement moins d'activités physiques (191), rejoignant alors les résultats de Brazeau et *al.* (195) sur le score BAPAD-1 total. Chez les enfants, pour Jabbour et *al.* (190), les barrières à l'activité physique sont associées à un temps passé en activité physique modérée à intense ou intense moins important alors que pour Livny et *al.* (188) lorsque le score BAPAD-1 total augmente, le temps d'activités physiques par semaine augmente également. Jabbour et *al.* (190) ajoutent que les enfants qui pratiquent moins d'activité physique intense déclarent davantage l'hypoglycémie comme une barrière à l'activité physique. En lien avec cela, Roberts et *al.* (194) montrent que les comportements d'évitement des hypoglycémies sont associés à une pratique d'activité physique intense plus importante. Les parents ayant une place importante dans la gestion du diabète de leur enfants, les auteurs (194) ajoutent que la peur des parents liée à l'hypoglycémie n'est pas associée à l'activité physique des enfants ou à leur pratique en clubs.

Concernant les rares travaux de la littérature sur le lien entre la peur de l'hypoglycémie et la fréquence des épisodes hypoglycémiques (*cf.* Tableau 4), ils s'appuient uniquement sur des données rétrospectives, rapportées par les patients (*e.g.* nombre d'épisodes hypoglycémiques au cours de la dernière année ou des 6 derniers mois...). Pour l'un de ces travaux (185), chez 100 adultes vivant avec le DT1, la peur de l'hypoglycémie était questionnée dans le contexte de l'activité physique (questionnaire BAPAD-1 (197) et était significativement associée au nombre, estimé par les patients, d'épisodes hypoglycémiques sévères au cours de l'année précédente (185). En revanche, aucune corrélation ne semble exister entre la fréquence des hypoglycémies et le score BAPAD-1 total (185). Dans les autres travaux, la peur de l'hypoglycémie perçue par les patients était évaluée sans référence à l'activité physique (*e.g.* Children's Hypoglycemia Fear Survey (198, 199), Hypoglycemia Fear Survey (200)). Une de ces études a montré que chez 325 parents dont les enfants ( $11,8 \pm 3,7$  ans) avaient vécu un épisode hypoglycémique sévère (évalué par le questionnaire de Clarke), le score de peur de l'hypoglycémie était plus élevé (198). En revanche, Jabbour et ses collaborateurs ont mis en évidence, chez 61 enfants et adolescents vivant avec le DT1, que ceux qui avaient un score de peur de l'hypoglycémie plus élevé, rapportaient moins d'épisodes d'hypoglycémie au cours des 12 mois précédents (199). La complexité de l'établissement d'un lien entre les scores de peur de l'hypoglycémie et le rappel

subjectif rétrospectif des épisodes hypoglycémiques est bien illustrée dans l'étude de Anderbro et *al.* (200) : dans cette étude, 43 % des 469 adultes vivant avec le DT1 ont constamment indiqué des scores faibles de peur de l'hypoglycémie ainsi qu'une faible fréquence d'hypoglycémie sévère rapportée (au cours des 12 mois précédents), tandis que 32 % avait étonnamment des scores faibles de peur de l'hypoglycémie avec une fréquence élevée d'épisodes d'hypoglycémie sévère rapportés (200). Il est difficile d'inférer si ces résultats controversés proviennent des caractéristiques spécifiques des patients ou des difficultés à rapporter avec précision les épisodes d'hypoglycémie sur des périodes rétrospectives relativement longues.

Une seule étude (191) (*cf.* Tableau 4) a mesuré les excursions glycémiques grâce à un capteur de glucose en continu chez des enfants vivant avec le DT1 mais les résultats ne montrent aucune différence entre les enfants/adolescents, ayant peur ou non de l'hypoglycémie, quant aux temps passé dans la cible, en hypoglycémie ou la variabilité glycémique.

**Au vu de ces éléments parfois divergents et du fait qu'aucune étude ne s'est intéressée aux excursions glycémiques réellement vécues autour de l'activité physique dans cette population et à leurs effets sur les barrières l'activité physique, il nous semblait important de mesurer ces fluctuations glycémiques et, d'explorer si les enfants/adolescents (et leurs parents) et les adultes vivant avec le DT1 déclarant avoir plus de barrières à l'activité physique sont davantage sujets aux variations glycémiques (excursions hypo- et hyperglycémiques et variabilité glycémique) dans la vie quotidienne et/ou pendant l'activité physique (*cf. Article 1*). Notons également que l'étude d'Huerta-Urbe et *al.* (191) a été publiée en 2023 après notre article à ce sujet. De plus, dans cette étude, les auteurs ne se sont intéressés qu'à la peur de l'hypoglycémie et uniquement chez les enfants et adolescents vivant avec le DT1.**

**Tableau 4. – Barrières à l’activité physique chez les adultes et les enfants/adolescents vivant avec le diabète de type 1.**

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Barrières à l’activité physique	Lien avec les caractéristiques des participants	Lien entre les barrières à l’activité physique et les excursions glycémiques
<b>Adultes vivant avec le diabète de type 1</b>				
<b>Alobaid et al. 2023 (201)</b>  <i>Publié après notre Article 1 Can J Diab - 2023</i>	N = 85 (43H + 42F) Age : 28,6 ± 5,4 ans HbA <sub>1c</sub> : 7,7 ± 1,2% Durée du diabète : 16,3 ± 2,9 ans Participants avec IR : 39/85 Participants sans IR : 46/85	<b>Questionnaire BAPAD-1</b> <u>Participants avec IR :</u> 1 <sup>ère</sup> barrière : Peur de l'hypoglycémie 2 <sup>ème</sup> barrière : Peur de l'hyperglycémie 3 <sup>ème</sup> barrière : Fait d'être diabétique  <u>Participants sans IR :</u> 1 <sup>ère</sup> barrière : Faible condition physique 2 <sup>ème</sup> barrière : État de santé excluant le diabète 3 <sup>ème</sup> barrière : Fait d'être diabétique	Participants avec IR vs. sans IR : - Score BAPAD-1 total ↑  Modèle statistique ajusté sur l'âge, le sexe et la durée du diabète : IR ↑ => sous-scores BAPAD ↑ pour : peur de la perte de contrôle du diabète, peur de l'hypoglycémie, fait d'être diabétique, peur de l'hyperglycémie, état de santé excluant le diabète, peur de se blesser et peur de faire une crise cardiaque  Modèle statistique ajusté sur l'âge, le sexe, la durée du diabète et pratique d'une AP : IR ↑ => sous-scores BAPAD ↑ pour : peur de la perte de contrôle du diabète, peur de l'hypoglycémie, fait d'être diabétique, peur de l'hyperglycémie, état de santé excluant le diabète, peur de se blesser, peur de faire une crise	Aucun

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Barrières à l'activité physique	Lien avec les caractéristiques des participants	Lien entre les barrières à l'activité physique et les excursions glycémiques
			cardiaque et conditions météorologiques	
<b>Finn et al. 2022 (184)</b>	N = 72 (34H + 38F) <u>Age moyen</u> : 39 ans <u>HbA<sub>1c</sub></u> : 8,0 ± 1,3% <u>Durée du diabète</u> : 18 ± 11,6 ans <u>Pompe</u> : 28/72 <u>Injections</u> : 44/72	<b>Questionnaire BAPAD-1</b> <i>1<sup>ère</sup> barrière</i> : Peur de l'hypoglycémie <i>2<sup>ème</sup> barrière</i> : Faible condition physique <i>3<sup>ème</sup> barrière</i> : Conditions météorologiques	Pas de corrélation entre - Le niveau d'AP (accélérométrie) - L'HbA <sub>1c</sub> Et le score BAPAD-1 total  % de masse grasse et masse grasse du corps ↑ => score BAPAD-1 total ↑	Aucun
<b>Keshawar et al. 2018 (182)</b>	N=44 (19H et 25F) <u>Age</u> : 49 ± 9 ans <u>HbA<sub>1c</sub></u> : 7,7 ± 1,4% <u>Durée du diabète</u> : 36 ± 8 ans <u>Pompe</u> : 17/44 <u>Injections</u> : 27/44	<b>Questionnaire BAPAD-1</b> <i>1<sup>ère</sup> barrière</i> : Peur de l'hypoglycémie <i>2<sup>ème</sup> barrière</i> : Peur de la perte de contrôle du diabète	Participants qui déclarent des barrières spécifiques au diabète vs. ceux qui n'en déclarent pas : - Temps en AP modérée à intense par semaine < (accélérométrie) - Plus jeunes	Aucun
<b>Kennedy et al. 2018 (186)</b>	N=15 (11H + 4F) <u>Age</u> : 16-60 ans <u>Durée du diabète</u> : <3 mois	<b>Interview</b> <i>Barrières identifiées</i> : peur des hypoglycémies, temps de travail, manque de connaissances pour gérer le diabète à l'effort	Aucun	Aucun
<b>Lascar et al. 2014 (202)</b>	N = 26 (14H + 12F) <u>Age</u> : H : 42,6 ± 13,3 ans F : 40,76 ± 13,9 ans <u>Durée du diabète</u> : 17,6 ± 15,7 ans <u>Pompe</u> : 5/24 (2 manquants) <u>Injections</u> : 19/24 (2 manquants)	<b>Interview</b> <i>Identifications de 6 barrières principales</i> : 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)	Aucun	Aucun

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Barrières à l'activité physique	Lien avec les caractéristiques des participants	Lien entre les barrières à l'activité physique et les excursions glycémiques
<b>Brazeau et al. 2012 (195)</b>	N = 77 (40H + 37F) <u>Age</u> : 43,5 ± 10,4 ans <u>HbA<sub>1c</sub></u> : 7,6 ± 1,3% <u>Durée du diabète</u> : 23,5 ± 12,3 ans <u>Pompe</u> : 67/77 <u>Injections</u> : 10/77	<b>Questionnaire BAPAD-1</b> Pas de classement des barrières à l'activité physique	Dépense énergétique, niveau d'AP (accélérométrie), $\dot{V}O_{2pic} \downarrow \Rightarrow$ score BAPAD-1 total $\uparrow$  Pas de corrélation entre le nombre de pas par jour et le score BAPAD-1 total	Aucun
<b>Brazeau et al. 2008 (185)</b>	N = 100 (50H + 50F) <u>Age</u> : 43,5 ± 11,6 ans <u>HbA<sub>1c</sub></u> : 7,7 ± 1,1% <u>Durée du diabète</u> : 23,3 ± 13,2 ans	<b>Questionnaire BAPAD-1</b> <i>1<sup>ère</sup> barrière</i> : Peur de l'hypoglycémie <i>2<sup>ème</sup> barrière</i> : Emploi du temps <i>3<sup>ème</sup> barrière</i> : Peur de la perte de contrôle du diabète	Barrières $\downarrow$ lorsqu'il y a : - Connaissance de la cinétique de l'insuline - Mise en place de stratégies pour diminuer le nombre d'hypoglycémies - Sensation de bien-être - Soutien social - Quelqu'un avec qui pratiquer l'AP  HbA <sub>1c</sub> $\uparrow \Rightarrow$ score BAPAD-1 total $\uparrow$  Pas de corrélation entre le nombre de stratégies utilisées pour réduire les hypoglycémies et la peur de l'hypoglycémie	Nombre épisodes hypoglycémies sévères dernière année $\uparrow \Rightarrow$ peur de l'hypoglycémie $\uparrow$  Pas de corrélation entre la fréquence d'hypoglycémies modérées ou sévères et le score BAPAD-1 total  <i>- Hypoglycémies (2 dernières semaines pour les hypoglycémies modérées, dernière année pour les hypoglycémies sévères) rapportées par les participants sur la base de leur souvenirs -</i>
<b>Dubé et al. 2006 (197)</b>	N = 74 (35H + 39F) <u>Age</u> : H : 31,3 ± 9,6 ans F : 34,6 ± 12,7 ans <u>Durée du diabète</u> : H : 14,9 ± 9,3 ans F : 17,6 ± 11,4 ans	<b>Questionnaire BAPAD-1</b> <i>1<sup>ère</sup> barrière</i> : Emploi du temps <i>2<sup>ème</sup> barrière</i> : Conditions météorologiques <i>3<sup>ème</sup> barrière</i> : Peur d'hypoglycémie	Aucun	Aucun

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Barrières à l'activité physique	Lien avec les caractéristiques des participants	Lien entre les barrières à l'activité physique et les excursions glycémiques
<b>Thomas et al. 2004 (196)</b>	N = 77 (30 actifs + 47 inactifs) <u>Age</u> : Actifs : 31,9 ± 9,8 ans Inactifs : 35,9 ± 6,9 ans <u>HbA<sub>1c</sub></u> : Actifs : 8,1 ± 1,8% Inactifs : 8,3 ± 5,6% <u>Durée du diabète moyenne</u> : 10 ans	<b>Questionnaire sous forme d'interview</b> <i>Identification de plusieurs barrières</i> : mauvais temps, fatigue, manque de temps libre, barrière financière, vécu récent d'épisodes hypoglycémiques	Participants actifs vs. participants inactifs : - Continuent plus facilement l'AP même s'ils ont eu des épisodes hypoglycémiques précédemment - Pensent que l'AP aide à contrôler le diabète - Pensent moins que l'AP va engendrer des hypoglycémies  <i>- Hypoglycémies rapportées par les participants –</i>	Aucun
<b>Enfants vivant avec le diabète de type 1</b>				
<b>Huerta-Uribe et al. 2023 (191)</b>  <i>Publié après notre Article 1 Can J Diab - 2023</i>	N = 74 (41H + 33F) <u>Age</u> : 12,8 ± 2,8 ans <u>Durée du diabète</u> : 4,9 ± 3,4 ans <u>Pompe</u> : 27/74 <u>Injections</u> : 47/74	<b>Questions fixes :</b> <b>- La peur de l'hypoglycémie, due à la perte de contrôle glycémique liée à l'activité physique, vous empêche-t-elle de pratiquer cette activité ?</b>  <b>- Considérez-vous que vous ayez besoin de plus d'informations sur la façon de gérer votre diabète (régime et insuline) afin d'effectuer de l'AP ?</b>  20% des participants évitent l'AP par peur de l'hypoglycémie Aucune différence n'a observée entre la peur de l'hypoglycémie et la perception	Enfants ayant peur de l'hypoglycémie vs. ceux qui n'ont pas peur : - AP de manière générale ↓ (accélérométrie) - AP légère ↓ (accélérométrie) - Temps sédentaire ↑ (accélérométrie)  HbA <sub>1c</sub> ↑ => peur de l'hypoglycémie ↑	Enfants ayant peur de l'hypoglycémie vs. ceux qui n'ont pas peur, pas de différence pour : - Glucose moyen - Coefficient de variation - Temps dans la cible (70–180 mg.dL <sup>-1</sup> ) - Temps passé en hypoglycémie (54–69 mg.dL <sup>-1</sup> , <54 mg.dL <sup>-1</sup> et nombre d'épisodes hypoglycémiques par jour)  <i>- Capteur de glucose en continu porté pendant 9 jours (Freestyle 2</i>

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Barrières à l'activité physique	Lien avec les caractéristiques des participants	Lien entre les barrières à l'activité physique et les excursions glycémiques
		d'un manque d'information sur la prise en charge de l'AP et du DT1		<i>libre, Abbott Diabetes Care) porté de façon habituelle -</i>
<b>Roberts et al. 2020 (194)</b>	N = 1129 (546H, 583F) <u>Age</u> : 14,4 ± 2,2 ans <u>HbA<sub>1c</sub></u> : 9,2 ± 1,7% <u>Durée du diabète</u> : 7,5 ± 1,8 ans <u>Pompe</u> : 719/1129 <u>Injections</u> : 410/1129	<b>Questionnaires :</b> - <b>Child Hypoglycemia Fear Survey</b> - <b>Parent Hypoglycemia Fear Survey</b>	Comportement d'évitement de l'hypoglycémie ↑ => AP intense ↑ (pas retrouvé dans le cas de l'AP modérée) (AP mesurée par questionnaire)  Les scores de peur de l'hypoglycémie des parents ne sont pas associés à l'AP des enfants ou à leur participation à des sports en club  HbA <sub>1c</sub> ↑ => peur de l'hypoglycémie ↑	Aucun
<b>Jabbour et al. 2020 (190)</b>	N = 61 (28 enfants + 33 adolescents) <u>Age</u> : Enfants : 7,1 ± 0,6 ans Adolescents : 15,2 ± 0,3 ans <u>HbA<sub>1c</sub></u> : Enfants : 7,1 ± 1,9% Adolescents : 7,2 ± 2,2% <u>Durée du diabète</u> : >1 an	<b>Questionnaire BAPAD-1</b> <u>Enfants</u> : <i>1<sup>ère</sup> barrière</i> : Peur de l'hypoglycémie <i>2<sup>ème</sup> barrière</i> : Conditions météorologiques <i>3<sup>ème</sup> barrière</i> : Peur de la perte de contrôle du diabète  <u>Adolescents</u> : <i>1<sup>ère</sup> barrière</i> : Peur de l'hypoglycémie <i>2<sup>ème</sup> barrière</i> : Peur de la perte de contrôle du diabète <i>3<sup>ème</sup> barrière</i> : Conditions météorologiques / Emploi du temps scolaire	AP modérée à intense ou intense par jour ↓ (AP mesurée par questionnaire) => barrières à l'AP ↑  AP intense ↓ => peur de l'hypoglycémie ↑	Aucun

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Barrières à l'activité physique	Lien avec les caractéristiques des participants	Lien entre les barrières à l'activité physique et les excursions glycémiques
<b>Livny et al. 2020 (188)</b>	N = 96 (46H + 50F) <u>Age</u> : 13,7 ± 3,8 ans <u>HbA<sub>1c</sub></u> : 8,6 ± 1,7% <u>Durée du diabète</u> : 4,8 ± 3,6 ans <u>Pompe</u> : 61/96 <u>Injections</u> : 35/96	<b>Questionnaire BAPAD-1</b> <i>1<sup>ère</sup> barrière</i> : Peur de l'hypoglycémie <i>2<sup>ème</sup> barrière</i> : Faible condition physique <i>3<sup>ème</sup> barrière</i> : Conditions météorologiques	- Temps d'AP par semaine ↑ - Durée de scolarité des parents ↑ => Score BAPAD-1 total ↑  HbA <sub>1c</sub> ↑ => score BAPAD-1 total ↓  Pas de différence concernant les barrières à l'AP entre les participants portant un CGMS et ceux qui n'en portent pas	Aucun
<b>Michaud et al. 2017 (189)</b>	N = 188 (75 I, 113 P) <u>Age moyen</u> : I : 14 ans P : 13 ans <u>Durée du diabète moyenne</u> : I : 3 ans P : 5 ans <u>Pompe</u> : 113/188 <u>Injections</u> : 75/188	<b>Questionnaire BAPAD-1</b> <i>1<sup>ère</sup> barrière</i> : Peur de l'hypoglycémie <i>2<sup>ème</sup> barrière</i> : Emploi du temps scolaire <i>3<sup>ème</sup> barrière</i> : Peur de la perte de contrôle du diabète	Pas de différence en fonction du traitement insulinaire pour le score BAPAD-1 total	Aucun
<b>Jabbour et al. 2016 (187)</b>	N = 201 (58 enfants <12 ans, 143 enfants >12 ans) <u>Age</u> : <12 ans : 9,1 ± 1,6 ans >12 ans : 14,7 ± 1,7 ans	<b>Questionnaire BAPAD-1</b> <u>Enfants -12ans :</u> <i>1<sup>ère</sup> barrière</i> : Peur de la perte de contrôle du diabète <i>2<sup>ème</sup> barrière</i> : Peur de l'hypoglycémie <i>3<sup>ème</sup> barrière</i> : Emploi du temps scolaire <u>Enfants +12ans :</u> <i>1<sup>ère</sup> barrière</i> : Peur de l'hypoglycémie <i>2<sup>ème</sup> barrière</i> : Conditions météorologiques <i>3<sup>ème</sup> barrière</i> : Peur de la perte de contrôle du diabète	Enfants >12 ans : scores plus élevés pour peur de l'hypoglycémie et température extérieure  Manque de soutien des parents ↑ => score BAPAD-1 total ↑	Aucun



Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Barrières à l'activité physique	Lien avec les caractéristiques des participants	Lien entre les barrières à l'activité physique et les excursions glycémiques
Quirk et al. 2015 (203)	N = 11 <u>Age moyen</u> : 7,2 ans	<b>Interview</b> <i>Identification de plusieurs barrières</i> : gestion de la glycémie pendant l'exercice, difficulté à maintenir une glycémie stable lors de la natation ou d'activités spontanées, peur de l'hypoglycémie <i>Identification de barrières spécifiques aux parents</i> : crainte de l'hypoglycémie et des hypoglycémies nocturnes	Aucun	Aucun
Mackey et al. 2008 (204)	N = 85 (41H + 44F) <u>Age</u> : 10,8 ± 7,5 ans	<b>Questionnaires pour les enfants et leurs parents</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Diabetes Family Behavior Scale</b></li> <li>- <b>Diabetes Responsibility and Conflict Scale</b></li> </ul> Soutien parental à l'AP ↑ => plus grande AP chez les enfants Conflits parentaux autour de l'AP => AP ↓	Aucun	Aucun

Légende : **BAPAD-1**, The Barriers to Physical Activity in type 1 Diabetes scale ; **DT1**, Diabète de Type 1 ; **IR**, Insulinorésistance ; **CGMS**, Continuous Glucose Monitoring System; **I**, Multi-injections d'insuline ; **P**, Pompe à insuline ; **HbA<sub>1c</sub>**, Hémoglobine Glyquée ; **H**, Homme ; **F**, Femme ; **AP**, Activité Physique ; ↓, Diminution ; ↑, Augmentation ; <, Inférieur.

Étant donné la difficulté à gérer ces hypo- et hyperglycémies à l'exercice et leurs impacts sur les barrières à l'activité physique, plusieurs stratégies sont étudiées afin de prévenir et limiter ces excursions glycémiques à l'exercice.

## **2.4 Prévention du risque hypoglycémique : adaptation de l'insuline et de l'alimentation**

Les recommandations sur la gestion de la glycémie à l'effort des personnes vivant avec le DT1 préconisent soit une adaptation de la dose d'insuline, soit une prise de glucides supplémentaire, soit les deux. Les modalités d'ajustement de l'insuline et/ou de l'alimentation en cas d'activité physique nécessitent la prise en compte de plusieurs facteurs comme le type d'activité physique (aérobie, anaérobie, renforcement musculaire...), son intensité et sa durée, l'intervalle de temps entre le dernier repas et la séance d'activité physique, et donc l'insuline active, et la glycémie de départ.

Pour cette partie, nous nous intéresserons uniquement à la prévention des hypoglycémies car elles sont les plus fréquentes à l'exercice (les exercices aérobies étant les plus pratiqués (*INJEP, Ministère des Sports, 2018*)) et représentent la première barrière à l'activité physique chez les enfants/adolescents et les adultes vivant avec le DT1 (205). Des éléments clés seront alors abordés de façon synthétique car ces recommandations sont à tester, vérifier et adapter individuellement (128, 206). Par exemple, la concentration de glucose sanguin appropriée pour débuter un exercice peut être différente d'un individu à l'autre (132, 206).

Évidemment, la surveillance de la glycémie avant, pendant et après l'exercice reste indispensable pour adopter les bonnes stratégies et maintenir une glycémie stable et sans risque. Une glycémie située entre 126 et 180 mg.dL<sup>-1</sup> au début de l'exercice semble être correcte pour limiter les risques d'hypoglycémies (109, 132, 206). Riddel et *al.* (132) et Moser et *al.* (206) ont proposé quelques recommandations quant à la prise de glucides lorsque la glycémie de départ est inférieure à celle suggérée et que l'activité physique va être débutée (*cf.* Tableau 5). Les auteurs précisent que les quantités de glucides ingérées devront être supérieures si les concentrations d'insuline circulantes sont élevées au début de l'exercice (*e.g.* exercice proche d'un repas avec bolus d'insuline) (132).

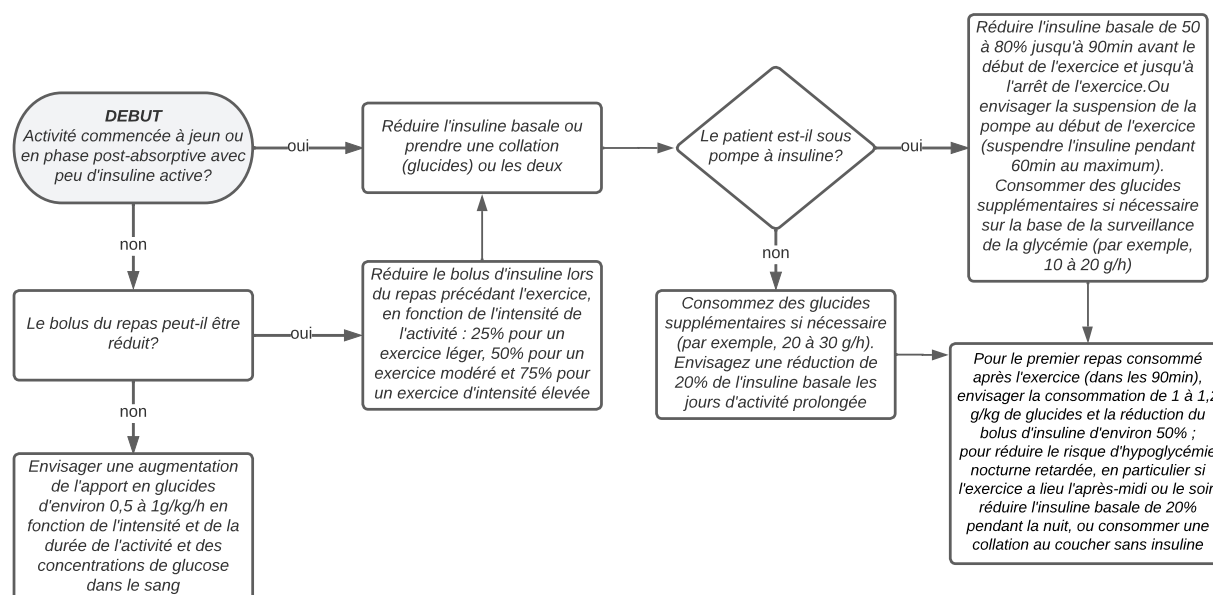
**Tableau 5.** – Stratégies recommandées de prise de glucides en fonction de la glycémie de départ chez les adultes et les enfants/adolescents vivant avec le diabète de type 1 (*D’après Riddell et al. (132) & Moser et al. (206)*).

	Adultes DT1	Enfants DT1
<b>Glycémie de départ sous la cible (&lt;90 mg.dL<sup>-1</sup>)</b>	<p>Ingérer 20 à 30g de glucides avant l’exercice</p> <p>Retarder l’exercice jusqu’à ce que la glycémie soit &gt;90 mg.dL<sup>-1</sup></p>	<p>Quantité de glucides à adapter de manière individuelle (~15g de glucides, <i>i.e.</i> 0,4g/kg)</p> <p>Retarder l’exercice jusqu’à ce que la glycémie soit &gt;90 mg.dL<sup>-1</sup></p>
<b>Glycémie de départ proche de la cible (90-124 mg.dL<sup>-1</sup>)</b>	<p>Ingérer 10 à 20g de glucides avant l’exercice aérobie</p> <p>Les exercices anaérobies et par intervalle à haute intensité peuvent être débutés</p> <p><i>(Ces exercices peuvent être débutés avec une glycémie de départ inférieure car la glycémie tend à rester relativement stable et à diminuer dans une moindre mesure que lors d’un exercice aérobie continu, ou à augmenter légèrement)</i></p>	<p>Ingérer 5 à 10g de glucides (<i>i.e.</i> 0,2 à 0,3g/kg)</p> <p>Les exercices anaérobies et par intervalle à haute intensité peuvent être débutés</p> <p><i>(Ces exercices peuvent être débutés avec une glycémie de départ inférieure car la glycémie tend à rester relativement stable et à diminuer dans une moindre mesure que lors d’un exercice aérobie continu, ou à augmenter légèrement)</i></p>
<b>Glycémie de départ dans la cible (126-180 mg.dL<sup>-1</sup>)</b>	<p>Les exercices aérobies peuvent être débutés</p> <p>Les exercices anaérobies peuvent être débutés mais il est possible que la glycémie augmente</p>	

Légende : **DT1**, Diabète de Type 1.

La figure et le tableau ci-dessous résument les recommandations en termes d’insuline et de prise de glucides et permet de donner un point de départ aux adultes (*cf.* Figure 8) et aux

enfants/adolescents (cf. Tableau 6) vivant avec le DT1 souhaitant pratiquer une activité physique aérobie d'une durée de 30 minutes ou plus.



**Figure 8.** – Arbre de décision pour les exercices aérobies d'une durée de 30 minutes ou plus chez les adultes vivant avec le DT1 (Adaptée d'après Riddell et al. (132)).

**Tableau 6.** – Recommandations générales en termes d'insuline et de prise de glucides pour les exercices aérobies d'une durée de 30 minutes ou plus chez les enfants et adolescents vivant avec le DT1 (Adaptée d'après Moser et al. (206)).

Type de traitement	Durée de l'exercice :	Durée de l'exercice :
	30 à 45 minutes	>45 minutes
<b>P/MI : réduction de la dose d'insuline du repas</b>	-25 % : exercice aérobie léger	-50 % : exercice aérobie léger
	-50 % : exercice aérobie modéré/intense	-75 % : exercice aérobie modéré/intense
	Jusqu'à -50 % après l'exercice	Jusqu'à -50 % après l'exercice
<b>MI : insuline à action lente</b> (La dose d'insuline peut être réduite la veille et le jour de l'activité physique)	-20 % : exercice réalisé le soir ou en fin d'après-midi	-20 % : exercice réalisé le soir ou en fin d'après-midi
		-30 à 50 % : exercice réalisé à tout moment de la journée

<b>P : insuline basale</b>	Jusqu'à -50 % 90 min avant l'exercice	Jusqu'à -80 % 90 min avant l'exercice
	Suspension de la pompe à insuline (<60 min)	Suspension de la pompe à insuline (<60 min)
	-20 % pour la nuit après l'exercice pour un exercice réalisé le soir ou en fin d'après-midi	-20 % pour la nuit après l'exercice pour un exercice réalisé le soir ou en fin d'après-midi
<b>Prise de glucides</b> <i>(Dans le cas où aucune réduction des doses d'insuline n'a été réalisée)</i>	10-15g de glucides en fonction de l'insuline active et de la glycémie	
	1,5g de glucides par kg/h pour un exercice intense	
	0,25g de glucides par kg/h pour un exercice intense (insuline active basse)	
	0,4 g de glucides/kg avant le coucher pour un exercice réalisé le soir ou en fin d'après-midi	

Légende : **P**, Pompe à insuline; **MI**, Multi-injections d'insuline.

En complément de cette figure et de ce tableau, il est important de préciser que les activités mixtes, comprenant des exercices anaérobies, peuvent nécessiter un apport en glucides plus faible ou une réduction moins importante de la dose d'insuline en comparaison des activités aérobies continues modérées (132, 206). De plus, dans certaines situations (*e.g.* ski nordique, marathon, cyclisme ou randonnée prolongée), une augmentation de l'apport en glucides plutôt qu'une réduction de la dose d'insuline pourrait contribuer à améliorer les performances lors d'activités prolongées (207). Dans d'autres situations, des réductions de bolus et d'insuline basale peuvent être nécessaires pour limiter ou réduire l'apport en glucides (132).

Concernant les hypoglycémies nocturnes, fréquentes chez les personnes vivant avec le DT1 et représentant un stress pour ces personnes, des études montrent que la sensibilité élevée à l'insuline après l'exercice peut être gérée par une réduction d'environ 50 % du bolus d'insuline lors du repas suivant l'exercice ainsi que par l'ingestion d'une collation à faible indice glycémique au coucher (208). L'étude de Taplin et *al.* (209) a montré qu'une réduction temporaire du débit

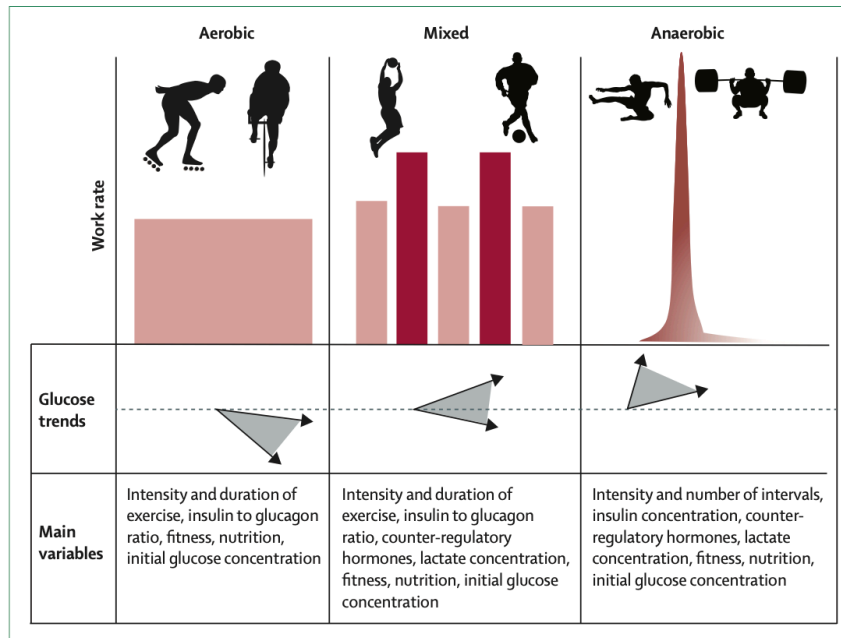
de base d'environ 20 % au coucher pendant 6 heures a réduit le risque d'hypoglycémie nocturne chez 16 jeunes traités par pompe à insuline. De même, l'étude de Campbell et *al.* (210) a mis en avant qu'une réduction de 20 % de l'insuline lente le jour de l'exercice associée à la consommation d'une collation à indice glycémique faible au coucher ont réduit le risque d'hypoglycémie nocturne chez 10 hommes traités par multi-injections d'insuline.

La modulation des doses d'insuline et de l'alimentation s'avèrent être des stratégies efficaces afin de réduire les risques d'hypoglycémies. Néanmoins, la modulation des doses d'insuline ne reste valable que dans le cadre d'exercices planifiés, ce qui n'est pas toujours le cas dans la vie quotidienne des patients vivant avec le DT1. En ce qui concerne l'adaptation de l'alimentation, elle peut effectivement s'avérer utile lors d'exercices imprévus. Toutefois, cette stratégie peut être à l'origine d'une prise de poids, surtout en cas d'activités physiques répétées, qui n'est pas souhaitable et peut également constituer un frein à la motivation des patients. De plus, certains patients ne souhaitent pas consommer de glucides supplémentaires par peur de développer des caries ou lors d'une activité physique pratiquée dans un but de perte de poids.

En ce sens, l'impact du type et de la modalité d'exercice pour limiter les variations glycémiques à l'exercice requiert de plus en plus d'attention, ayant l'avantage de ne pas nécessiter d'anticipation.

## ***2.5 Impact du type, de l'intensité, de la durée, et de la modalité d'exercice sur les risques hypoglycémique et hyperglycémique***

La Figure 9 illustre la variabilité des réponses glycémiques à l'exercice en fonction des trois types d'activités physiques les plus communes et auxquelles nous nous intéresserons dans ce paragraphe, avec une attention particulière pour l'exercice aérobic continu modéré (CONT) et intermittent à haute intensité (EIHI).



**Figure 9.** – Variabilité de la réponse glycémique en fonction de différentes formes d'exercice chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 (*Extraite de Riddell et al. (132)*)

### **Renforcement musculaire et combinaison renforcement musculaire/exercice aérobie**

Peu étudiées chez les personnes vivant avec le DT1, les activités physiques de type renforcement musculaire ont plutôt un effet hyperglycémiant (211). Toutefois, une étude (212) montre que lorsque ce type d'activité physique est réalisé de façon intense (45 min et 3 séries de 7 exercices avec 8 répétitions maximales), si la diminution de glycémie pendant l'exercice est moindre en comparaison d'un exercice aérobie de même durée (à 60 %  $\dot{V}O_{2max}$ ), les glycémies à la récupération tardive (*i.e.* 4,5 à 6 h post-exercice), elles, sont au contraire plus faibles. Une autre étude (213), proposant des exercices de 30 minutes, met également en avant une diminution de la glycémie pendant l'exercice plus faible pour l'exercice de renforcement musculaire (travail de l'ensemble des groupes musculaires grâce à des bandes de résistance dont le niveau de résistance est choisi par le participant) en comparaison d'un exercice aérobie continu (45 s d'activité interrompues par 15 s de transition pédagogique).

De plus, quelques études ont essayé de combiner un exercice de renforcement musculaire et un exercice aérobie. Ainsi, chez les adultes vivant avec le DT1, Yardley et *al.* (214) montrent que le fait de réaliser un exercice de renforcement musculaire de 45 minutes, avant plutôt qu'après un exercice continu de 45 minutes à 60 % de  $\dot{V}O_{2pic}$ , semble contrecarrer la baisse de glycémie observée durant l'ensemble de l'exercice (90 min), probablement en raison d'une augmentation plus importante de la GH dès le début de l'exercice dans le 1<sup>er</sup> cas (214).

Notons que certaines activités physiques mixtes, qui alternent séquences aérobies et brèves séquences intenses anaérobies, sont plutôt associées à une stabilité de la glycémie (*e.g.* sports de raquette, sports collectifs) (132). En effet, ce type d'exercice induit une forte production d'hormones de contre-régulation comme les catécholamines et, la diminution de glycémie souvent retrouvée lors des exercices aérobies, est donc contrecarrée par une augmentation de la glycémie, souvent de courte durée, lors des brèves séquences intenses (43).

### Exercice aérobie

Les activités physiques aérobies sont généralement les plus sujettes au risque d'hypoglycémies. Riddell et *al.* (160) ont étudié les réponses individuelles de la glycémie à un exercice prolongé d'intensité modérée pendant la période postprandiale, chez 120 jeunes vivant avec le DT1, dans une analyse secondaire de quatre études distinctes. L'exercice (vélo ou marche) a été effectué pendant 45-60 minutes à 55-65 % de  $\dot{V}O_{2max}$ . Les résultats indiquent que 93 % des participants ont connu une baisse significative de leur glycémie. De plus, plus la séance d'activité physique aérobie est longue et/ou intense plus la diminution de glycémie est marquée (étude menée chez des adultes DT1, exercice d'une durée de 30-60 min à 25-75 %  $\dot{V}O_{2max}$ ) (215).

Étant donné que l'activité physique fait partie intégrante de la prise en charge du DT1 et que les activités physiques aérobies sont les plus largement pratiquées (*INJEP, Ministère des Sports, 2018*), la prévention du risque hypoglycémique est centrale chez les enfants et les adultes vivant avec le DT1. En ce sens, la possibilité de jouer sur la modalité d'exercice a reçu une attention particulière ces dernières années même si les résultats ne sont pas toujours simples à comparer (*e.g.* exercices non équilibrés, pas de suivi de l'alimentation et/ou de l'insuline, horaires de tests différents).



Chez les adultes (*cf.* Annexe 1) et les enfants (*cf.* Tableau 7) vivant avec le DT1, très peu de travaux ont équilibré les deux exercices utilisés, EIHI et CONT, sur la dépense énergétique ou la charge mécanique totale (adultes : (216, 217) ; enfants : (218, 219)). Ces travaux semblent indiquer que l'EIHI pourrait protéger contre l'hypoglycémie pendant l'exercice en phase post-prandiale (216, 218) (pour l'étude de Bally et *al.* (216), chez les adultes, les glycémies sont semblables avec néanmoins un apport glucidique moins important pour l'EIHI) mais pas en phase post-absorptive, chez des adultes vivant avec le DT1 (baisse de glycémie comparable pour les 2 exercices, (217)). L'étude de Sarnblad et *al.* (219) ne montre pas non plus de différences entre les deux types d'exercices chez des enfants vivant avec le DT1 en phase post-prandiale. Cependant, dans cette étude (219), l'intensité de l'exercice choisie pour l'EIHI est très proche de celle choisie pour le CONT et, les intervalles pour l'EIHI sont plutôt longs (*i.e.* 60 % de  $\dot{V}O_{2pic}$ , pour CONT et des périodes « intenses » de 3 min à 70 % de  $\dot{V}O_{2pic}$  séparées par des périodes de récupération de 90 s à 30 % de  $\dot{V}O_{2pic}$  pour EIHI). Dans beaucoup d'autres études (adultes : (152, 213, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226) ; enfants : (227, 228)), l'EIHI semble tout de même limiter la baisse de glycémie à l'exercice même s'il faut noter que les exercices n'étaient pas équilibrés sur la dépense énergétique ou la charge mécanique totale ce qui rend plus difficile l'analyse des résultats. De plus, dans l'ensemble des études (exercices équilibrés ou non), le suivi de l'alimentation et/ou de l'insuline n'est pas toujours présent.

Cette baisse de glycémie moins importante grâce à l'EIHI pourrait s'expliquer par la mise en place de mécanismes métaboliques et hormonaux. En effet, selon des études utilisant des clamps et du glucose marqué pour distinguer la part de la production hépatique du glucose de celle du captage musculaire du glucose dans les variations glycémiques, l'effet protecteur de l'EIHI contre l'hypoglycémie serait lié à une production hépatique de glucose plus importante pendant l'exercice (225) et à un captage de glucose musculaire inférieur pendant l'exercice (216) ou à la récupération précoce (225). Ces résultats sont confirmés par le fait que même avec des concentrations d'insuline dans le sang élevées, une augmentation de la glycémie est observée après un effort intense (229). Cette production hépatique de glucose plus importante serait liée à la sécrétion accrue de catécholamines (adrénaline, noradrénaline) lors d'exercices intermittents intenses, stimulant la glycogénolyse hépatique (230). D'autres hormones et métabolites sont

impliqués dans ce phénomène tels que la GH dont la sécrétion pourrait diminuer la sensibilité du muscle à l'insuline (231). Le lactate plus élevé au niveau sanguin pourrait, quant à lui, servir de substrat alternatif pour les oxydations au niveau musculaire, épargnant alors le glucose sanguin (177). Les acides gras libres provenant de la lipolyse stimulée par les catécholamines pourraient également être davantage oxydés, diminuant alors la part d'oxydation du glucose dans le muscle (232).

Concernant la récupération, chez les adultes, les résultats semblent divergents. En effet, en récupération tardive, un risque hypoglycémique accru après l'EIH semble apparaître en phase post-prandiale (216, 222) ou post-absorptive (233) alors qu'il est réduit après l'EIH en phase post absorptive dans l'étude de Iscoe et Riddell (217). De plus, l'étude de Campbell et *al.* (220) n'observent aucune différence concernant le nombre d'hypoglycémies ou le temps passé en hypo- ou hyperglycémie en récupération tardive des exercices CONT et EIH. Néanmoins, les apports glucidiques et insuliniques n'étaient pas contrôlés ni indiqués pendant la récupération tardive dans ces études, excepté pour l'étude d'Iscoe et Riddell (217), limitant l'interprétation des résultats. Chez les enfants, la récupération tardive n'a jamais été étudiée.

Au vu de ces résultats parfois contradictoires, du fait que les glucides et l'insuline n'aient jamais été pris en compte dans les analyses, et du fait que la récupération tardive n'ait jamais été étudiée chez les enfants vivant avec le DT1 alors que l'hypoglycémie nocturne est la plus redoutée par les parents (234), il nous semblait important de s'intéresser à la comparaison d'un exercice aérobic continu modéré avec un exercice intermittent intense, équilibrés sur la charge mécanique, chez des enfants vivant avec le DT1, tout en prenant en compte l'insuline et l'alimentation dans nos modèles statistiques et en s'intéressant à la récupération tardive (*cf. Article 2*). Notons également que dans l'ensemble des études déjà publiées (*cf. Tableau 7*), les exercices étaient réalisés le matin alors que l'activité physique spontanée des enfants, ou organisée en club, a généralement lieu l'après-midi ou en fin d'après-midi, une période qui pourrait entraîner une baisse de la glycémie induite par l'exercice nettement plus importante (170, 235). C'est pour cela que nous avons choisi de réaliser nos exercices l'après-midi. De plus, seules deux études (219, 236) ont mis en place une condition contrôle afin de comparer leurs résultats pendant l'exercice à une période sans exercice mais cette condition correspondait à du repos en laboratoire. Nous avons donc également choisi d'inclure des journées sédentaires dans notre étude afin de s'assurer des bénéfices de l'exercice (*i.e.* journées de vie quotidienne habituelle pendant lesquelles les enfants ne pratiquaient pas d'activités physiques).

**Tableau 7. –** Impact de l'exercice CONT vs. EIHI sur l'équilibre glycémique à l'exercice et la récupération chez des enfants et adolescents vivant avec le diabète de type 1.

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
Mascarenhas et al. (2022) (228)	N = 31 (16H + 15F) Age : 13±1,88 ans Z-score IMC : 0,13±0,93 HbA <sub>1c</sub> : 9,74±1,59% Durée du diabète : 6,43±3,80 ans Multi-injections : 31/31  Pas d'information sur les complications liées au diabète  MVPA/jour : 27,35±6,95 min	Exercices sur BE  CONT : 30min à 60% de $\dot{V}O_{2max}$  EIHI : 30min à 60% de $\dot{V}O_{2max}$ entrecoupées avec 5 séquences de 10s à intensité maximale toutes les 5min  Non randomisé (CONT puis EIHI)	1 semaine entre chaque exercice  Mesures de glycémies capillaires pour calcul du RoC <sub>E</sub> et RoC <sub>R</sub>  <i>Pas de prise en compte de la glycémie initiale et des glucides dans les modèles statistiques + modèles avec prise en compte ou non de l'insuline</i>	Horaire de test non indiqué  Repas préexercice standardisé 30min avant l'exercice : entre 30 et 35% des besoins caloriques journaliers, dont 50 à 55% sont composés de glucides  Doses d'insuline habituelles	CONT vs. EIHI : - Glycémie : ↓ > - RoC <sub>E</sub> : ↓ > (ajusté avec la dose d'insuline prise avant l'exercice) - RoC <sub>R</sub> : > (ajusté avec la dose d'insuline prise avant l'exercice)	Récupération précoce (30min post-exercice) : EIHI : ↑ glycémie (tendance)	Non étudié	CONT : 333,14±69,5 mg.dL <sup>-1</sup>  EIHI : 211,36±91 mg.dL <sup>-1</sup>
Särnblad et al. (2021) (219)	N = 8H Age : 17,5±0,8 ans IMC : 20,8±2,2 kg/m <sup>2</sup>	Exercices sur BE (Monark Ergomedic 874°)	1 semaine minimum entre chaque exercice	Arrivée au laboratoire à 8h après un petit déjeuner	CONT et EIHI : - Glycémie : ↓ après 15min et jusqu'à la fin de	Récupération précoce (1h post-exercice) : CONT et EIHI :	Durant l'exercice : Lactates :	Glycémie entre 90 et 250 mg.dL <sup>-1</sup> pour

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
	<p>HbA<sub>1c</sub> : 7,2±0,5%</p> <p>Durée du diabète : 8,1±4,8 ans</p> <p>Pompe : 4/8</p> <p>Multi-injections : 4/8</p> <p>Indemnes de complications liées au diabète</p> <p><math>\dot{V}O_{2pic}</math> : 50,8±6,5 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup></p>	<p>Monark Exercise AB)</p> <p><b>CONT :</b> 5min échauffement à 30% <math>\dot{V}O_{2pic}</math> + 45min à 60% <math>\dot{V}O_{2pic}</math> + 5min retour au calme à 30% <math>\dot{V}O_{2pic}</math></p> <p><b>EIHI :</b> 5min échauffement à 30% <math>\dot{V}O_{2pic}</math> + 2x4 séquences de 3min à 70% <math>\dot{V}O_{2pic}</math> alternées avec 1min30 de récupération à 30% <math>\dot{V}O_{2pic}</math> (les 2 sets de 4 séquences sont séparés par 8min de récupération active à 30% <math>\dot{V}O_{2pic}</math>) + 5min retour au calme à 30% <math>\dot{V}O_{2pic}</math></p>	<p>Prélèvements sanguins pour glucose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Repos avant l'exercice</li> <li>- A 5, 10, 15min d'exercice</li> <li>- Puis toutes les 15min pendant l'exercice et la récupération</li> </ul> <p>Prélèvements sanguins pour insuline :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Début d'exercice</li> <li>- A 15 et 30min d'exercice</li> <li>- Fin d'exercice</li> <li>- 60min après le début de l'exercice</li> </ul> <p>Analyse du lactate dans le sang capillaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Repos avant l'exercice</li> <li>- 3min après la fin de l'exercice</li> </ul>	<p>préexercice standardisé entre 6h30 et 7h00</p> <p>Administration d'insuline ajustée pour obtenir des valeurs de glycémies = 145 mg.dL<sup>-1</sup> à l'arrivée au laboratoire</p> <p>Si injection insuline lente le matin : réduction de 10%</p> <p>Si pompe à insuline : réduction de 50% du débit de base 1h avant l'exercice et jusqu'à</p>	<p>l'exercice. Pas de différence entre les 2 exercices</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'hypoglycémies symptomatiques</li> <li>- RPE : pas de différence entre les 2 exercices</li> </ul>	<p>- Glycémie : ↓ continue durant la récupération</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'hypoglycémie dans les 4h suivant la fin de la récupération</li> </ul> <p>EIHI : 1 cas d'hypoglycémie dans les 30min suivant l'exercice</p>	<p>- CONT vs. EIHI : ↑ &lt; à la fin de l'exercice</p> <p>Insuline : - CONT et EIHI : ↓ pendant l'exercice (sans différence entre les 2 exercices)</p>	<p>commencer l'exercice</p> <p>CONT : 210,8±45,1 mg.dL<sup>-1</sup></p> <p>EIHI : 223,4±41,4 mg.dL<sup>-1</sup></p> <p>CONTROLE : 198,2±32,4 mg.dL<sup>-1</sup></p>

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
		<p><b>Exercices isocaloriques</b></p> <p><b>Session contrôle</b> : repos en laboratoire.</p>	<p>Report des hypoglycémies &lt;70 mg.dL<sup>-1</sup> durant les 4h après l'exercice</p> <p>Si glycémie à l'arrivée &lt;81 mg.dL<sup>-1</sup> → session reportée</p> <p>Si glycémie pendant l'exercice &lt;72 mg.dL<sup>-1</sup> → session arrêtée et reportée</p> <p>Pas d'AP intense le jour avant le test ainsi que le jour du test</p> <p>Mesure de la RPE</p> <p><i>Pas de prise en compte de la glycémie initiale, des glucides et de l'insuline dans les</i></p>	<p>105min après l'exercice</p> <p>Après prélèvements sanguins : barre de céréales (17g de glucides)</p>				

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
			modèles statistiques					
Soon et al. (2019) (237)	<p>N = 8 (3H + 5F)  <u>Age</u> : 18,8±3,6 ans  <u>IMC</u> : 25,9±3,2 kg/m<sup>2</sup>  <u>HbA<sub>1c</sub></u> : 7,7±0,9%  <u>Durée du diabète</u> : 10,5±1,4 ans  <u>Pompe</u> : 4/8  <u>Multi-injections</u> : 4/8</p> <p>Indemnes de complications liées au diabète</p> <p><u>VO<sub>2pic</sub></u> : 39,7±12,3 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup></p>	<p>Exercices sur BE</p> <p><b>CONT + eau</b> : 40min à 50% <u>VO<sub>2pic</sub></u></p> <p><b>CONT + glucides</b> : idem + supplémentation</p> <p><b>EIHI + eau</b> : 40min à 50% <u>VO<sub>2pic</sub></u></p> <p><b>EIHI + glucides</b> : idem + supplémentation</p> <p><b>Supplémentation liquide</b> : 3,5</p>	<p>5 jours minimum entre chaque exercice</p> <p>2 jours avant chaque exercice :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucomètre spécifique (Accu-chek Performa Nano, Roche Diagnostics, Castle Hill, Australia) à utiliser par les participants pour éviter les hypoglycémies</li> <li>- Accéléromètre (GT1M, ActiGraph, Pensacola, FL, USA) pour vérifier qu'il n'y a pas eu d'AP intense le jour précédent le test</li> <li>- Recueil de l'alimentation pour s'assurer que le même repas a été</li> </ul>	<p>Arrivée au laboratoire à 7h après une nuit à jeun</p> <p>Insuline basale habituelle</p> <p>Pas de bolus d'insuline le matin des tests</p>	<p><u>Avec glucides</u> :</p> <p>CONT et EIHI : Pas de ↓ de glycémie &gt;18 mg.dL<sup>-1</sup> pendant l'exercice vs. glycémie préexercice</p> <p><u>Sans glucides</u> :</p> <p>CONT et EIHI : Pas de différence entre la glycémie préexercice et la glycémie mesurée pendant et après l'exercice</p> <p>Pour 2 (CONT) et 1 (EIHI) participant(s) : ↓ de glycémie &gt;18 mg.dL<sup>-1</sup> pendant l'exercice vs.</p>	<p><b>Récupération précoce (2h post exercice) :</b></p> <p><u>Avec glucides</u> : Glycémie &gt; vs. glycémie préexercice jusqu'à 45 (CONT) ou 30min (EIHI) de récupération</p> <p>Fin de la récupération : Aucun (CONT) vs. 3 (EIHI) participant(s) avec glycémie &lt; de plus de 18 mg.dL<sup>-1</sup> vs. glycémie préexercice</p> <p><u>Sans glucides</u> : 1 (CONT) vs. 3 (EIHI) participant(s)</p>	<p><b>Durant l'exercice :</b></p> <p>Insuline basale : - CONT et EIHI : identique (pour les 4 exercices)</p> <p>Lactates : - CONT vs. EIHI : ↑ &lt; (pour les 4 exercices)</p>	<p>CONT + eau : 135,2±39,6 mg.dL<sup>-1</sup></p> <p>CONT + glucides : 140,6±37,8 mg.dL<sup>-1</sup></p> <p>EIHI + eau : 162,2±61,3 mg.dL<sup>-1</sup></p> <p>EIHI + glucides : 153,2±39,6 mg.dL<sup>-1</sup></p>

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
		mg/kg/min de glucides 15min avant l'effort (8% w/v maltodextrin, True Protein, Brookvale, NSW, Australia)	pris avant chaque exercice  Prélèvements sanguins pour glucose, lactates, insuline : - 30 et 15min avant l'exercice - Début d'exercice - A 10, 20, 30min d'exercice - Fin d'exercice - Puis toutes les 15min pendant la récupération  Si hypoglycémie <54 mg.dL <sup>-1</sup> dans les 48h avant le test → session reportée  Si glycémie en dehors de la cible (90-180 mg.dL <sup>-1</sup> ) → session reportée		glycémie préexercice  CONT vs. EIHI : - RPE : < pour les 2 conditions (eau ou glucides) - PACES : pas de différence pour les 2 conditions (eau ou glucides)	avec glycémie < de plus de 18 mg.dL <sup>-1</sup> vs. glycémie préexercice  EIHI : 1 hypoglycémie symptomatique . Pas d'information sur la gestion.		



Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
			Mesure de la RPE + PACES (plaisir perçu)  <i>Pas de prise en compte de la glycémie initiale, des glucides et de l'insuline dans les modèles statistiques</i>					
<b>Cockcroft et al. (2017) (236)</b>	N = 3 (2H + 1F)  Participant A (H) : Age : 14,8 ans MG : 23% HbA <sub>1c</sub> : 7,5% Pompe à insuline VO <sub>2max</sub> : 36,5 ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>  Participant B (H) : Age : 16,6 ans MG : 7,6% HbA <sub>1c</sub> : 5,5% Pompe à insuline VO <sub>2max</sub> : 58,7 ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	Exercices sur BE  <b>CONT : 30min à 90% au seuil ventilatoire</b>  <b>EIHI : 3min d'échauffement à 20W + 8 séquences de 1min à 90% de la puissance pic, alternées avec 1min25 de récupération à 20W + 3min de retour au calme à 20W</b>	Port d'un CGMS (iPro2, Medtronic) pendant les 4 jours d'étude (mode caché, 1 valeur toutes les 5min)  Chaque condition expérimentale = 4 jours d'analyses : - Jour 1 : habitude au CGMS - Jour 2 : port du CGMS - Jour 3 : test à 10h30 - Jour 4 : CGMS retiré l'après-midi	Arrivée au laboratoire à 8h après une nuit à jeun  Petit déjeuner préexercice standardisé à 8h30 : 64g glucides, 17g protéines, 8g lipides  Administration d'insuline 10 à 15min avant le petit-déjeuner	CONT et EIHI : - Participant C : ↑ glucose dans le liquide interstitiel après exercice - Participant A et B : ↓ glucose dans le liquide interstitiel après exercice  CONT vs. EIHI : - RPE : < - PACES : <	Non étudié	Non étudié	Participant A : CONT : 223,4 mg.dL <sup>-1</sup> EIHI : 100 mg.dL <sup>-1</sup> CONTROLE : 95 mg.dL <sup>-1</sup>  Participant B : CONT : 80 mg.dL <sup>-1</sup> EIHI : 60 mg.dL <sup>-1</sup> CONTROLE : 138,8 mg.dL <sup>-1</sup>

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
	Participant C (F) : <u>Age</u> : 17,1 ans <u>MG</u> : 18,8% <u>HbA<sub>1c</sub></u> : 7,8% <u>Pompe à insuline</u> <u>VO<sub>2max</sub></u> : 34,6 ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>  <u>Durée du diabète</u> > 3 ans pour les 3 participants  Pas d'information sur les complications liées au diabète	<b>Session contrôle</b> : repos en laboratoire	Recueil de l'alimentation et de l'insulinothérapie dans un journal  Si hypoglycémie <70 mg.dL <sup>-1</sup> dans les 24h avant le test → session reportée  Mesure de la RPE + PACES  <i>Pas de prise en compte de la glycémie initiale, des glucides et de l'insuline dans les modèles statistiques</i>	Gestion autonome de la glycémie				Participant C : CONT : 135 mg.dL <sup>-1</sup> EIHI : 105 mg.dL <sup>-1</sup> CONTROLE : 146 mg.dL <sup>-1</sup>
<b>Adolfsson et al. (2012) (227)</b>	N = 12 (6H + 6F) <u>Age</u> : 16,4±1,5 ans <u>IMC</u> : 22,9 kg/m <sup>2</sup> <u>HbA<sub>1c</sub></u> : 7,9% (6,6 – 9,6%) <u>Durée du diabète</u> : 6,3±4,4 ans	Exercices sur BE (Monark 839E, Monark Exercise AB, Vansbro, Sweden)  <b>CONT</b> : 60min à 40% VO <sub>2max</sub> .	24h entre chaque exercice  Port d'un CGMS (CGMS; Medtronic, Northridge, CA, USA; 40–400 mg.dL <sup>-1</sup> 1) depuis la veille du	Tests toujours le matin à la même heure, horaire de tests non indiqué  Petit déjeuner au laboratoire	CONT vs. EIHI : - Glycémie : ↓ >  CONT et EIHI : - DT1 et contrôle : glycémie ↓ au cours de l'exercice	Non étudié	<b>Durant l'exercice</b> : Insuline : - CONT : > DT1 vs. contrôle - EIHI : pas de différence  GH :	Pour DT1 :  CONT : environ 180 mg.dL <sup>-1</sup> (estimation sur figure)

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
	<p>Pas d'information sur les complications liées au diabète</p> <p><math>\dot{V}O_{2max}</math> : 49,8 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup></p> <p>Participants contrôle : N = 12 (6H + 6F) Age : 16,5 ans IMC : 22,5 kg/m<sup>2</sup></p> <p><math>\dot{V}O_{2max}</math> : 50,7 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup></p>	<p><b>EIHI : 5min d'échauffement + 6 séquences de 3min à 70% <math>\dot{V}O_{2max}</math> alternées avec 1min30 à intensité légère + 5min de retour au calme.</b></p> <p>Non randomisé (CONT puis EIHI)</p>	<p>1<sup>er</sup> test et jusqu'à la fin du 2<sup>ème</sup> test</p> <p>Prélèvements sanguins pour glucose, insuline, lactates, cortisol, GH, Glucagon, ADNL, NADNL : - Pour CONT : au repos juste avant l'exercice + à 20, 40, 60min d'exercice + 30min après la fin de l'exercice - Pour EIHI : au repos juste avant l'exercice + après 2, 4 et 6 séquences de 3min + 30min après la fin de l'exercice</p> <p>Recommandation d'éviter les hypoglycémies</p> <p>Pas d'AP les 24h avant les tests</p>	<p>2h avant le test</p> <p>Doses d'insuline habituelles + ajustement des doses d'insuline par le participant avant chaque exercice</p> <p>Gestion autonome de la glycémie</p> <p>Pour éviter l'hypoglycémie post-exercice : repas proposé avant la sortie</p>	<p>- DT1 : ↓ glycémie &gt; vs. contrôle</p>		<p>- CONT : pas de différence DT1 vs. contrôle - EIHI &gt; DT1 vs. contrôle Pas de différence pour CONT</p> <p>Glucagon, cortisol, ADNL, NADNL, lactates : - CONT et EIHI : pas de différence DT1 vs. contrôle</p>	<p>EIHI : environ 216 mg.dL<sup>-1</sup> (estimation sur figure)</p>

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
			<i>Pas de prise en compte de la glycémie initiale, des glucides et de l'insuline dans les modèles statistiques</i>					
<b>Sills et al. (1983) (218)</b>	<p>N = 5H  <u>Age</u> : 12,6±2,6 ans  <u>Durée du diabète</u> : 4±3,1 ans</p> <p>Indemnes de complications liées au diabète</p> <p><math>\dot{V}O_{2max}</math> : 32,7±4,68 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup></p> <p>Participants contrôle : N = 5H  <u>Age</u> : 13,4±1,5 ans</p> <p><math>\dot{V}O_{2max}</math> : 42,24±6,47 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup></p>	<p>Exercices sur BE (Quinton model 870)</p> <p><b>CONT</b> : 30min à 50% <math>\dot{V}O_{2max}</math></p> <p><b>EIHI</b> : 15 séquences de 1min à 100% <math>\dot{V}O_{2max}</math> alternées avec 1min de repos</p> <p><b>Exercices isocaloriques</b></p>	<p>2 semaines maximum entre les exercices</p> <p>Prélèvements sanguins pour glucose, Insuline, cortisol, GH, glucagon, B-hydroxybutyrate, acétoacétate :</p> <p>- Pour CONT : au repos juste avant l'exercice + à 15 et 30min d'exercice + 20min après la fin de l'exercice</p> <p>- Pour EIHI : au repos juste avant l'exercice + après 9-10, 19-20 et 29-30min d'exercice +</p>	<p>Horaire de test non indiqué</p> <p>Petit-déjeuner standardisé 90min avant l'exercice : 50% glucides, 20% protéines, 30% lipides</p> <p>Dose d'insuline habituelle reçue 30min avant l'exercice</p>	<p>CONT vs. EIHI :  - Glycémie : ↓ &gt; après 30min d'exercice</p> <p>Glycémie à chaque point : DT1 &gt; vs. contrôle</p>	<p><b>Récupération précoce (20min post-exercice) :</b>  Glycémie : DT1 &gt; vs. contrôle</p>	<p><b>Durant l'exercice :</b>  GH, glucagon :  - CONT et EIHI : pas de différence DT1 vs. contrôle</p> <p>Insuline :  - CONT vs. EIHI : pas de différence pour les contrôles</p> <p>Cortisol :  - CONT : &gt; DT1 vs. contrôle à 30min d'exercice  - EIHI : &gt; DT1 vs. contrôle à 20 et 30min d'exercice</p>	<p>Pour DT1 :</p> <p>CONT : environ 300 mg.dL<sup>-1</sup> (estimation sur figure)</p> <p>EIHI : environ 360-370 mg.dL<sup>-1</sup> (estimation sur figure)</p>

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
	Aucun participant ne fait partie d'un programme d'entraînement		20min après la fin de l'exercice  <i>Pas de prise en compte de la glycémie initiale, des glucides et de l'insuline dans les modèles statistiques</i>				<p>B- hydroxybutyrate :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CONT : &gt; DT1 vs. contrôle à 15min d'exercice</li> <li>- EIHI : &gt; DT1 vs. contrôle à 0 et 20min d'exercice</li> </ul> <p>Acétoacétate :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CONT : &gt; DT1 vs. contrôle à 15 et 30min d'exercice</li> <li>- EIHI : &gt; DT1 vs. contrôle à 0 et 30min d'exercice</li> </ul> <p><b>Récupération précoce (20min post-exercice) :</b> Cortisol, GH :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CONT et EIHI :</li> </ul> <p>pas de différence DT1 vs. contrôle</p> <p>Insuline :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CONT vs. EIHI :</li> </ul> <p>pas de différence pour les contrôles</p>	

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Autres précisions sur le protocole	Alimentation et insuline	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice (Et autres résultats : e.g. RPE, plaisir perçu...)	Résultats : Glycémies à la récupération	Résultats : Hormones et métabolites pouvant influencer la glycémie	Glycémie préexercice
							Glucagon : - CONT : > DT1 vs. contrôle - EIHI : pas de différence DT1 vs. contrôle  B- hydroxybutyrate : - CONT et EIHI : > DT1 vs. contrôle  Acétoacétate : - CONT : pas de différence DT1 vs. contrôle - EIHI : > DT1 vs. contrôle	

Légende : **H**, Homme; **F**, Femme; **DT1**, Diabète de Type 1 ; **CONT**, Exercice aérobie continu à intensité modérée ; **EIHI**, Exercice Intermittent à Haute Intensité ; **AP**, Activité Physique ; **MVPA**, Activité physique modérée à intense ; **BE**, Bicyclette Ergométrique ; **HbA<sub>1c</sub>**, Hémoglobine Glyquée ; **CGMS**, Continuous Glucose Monitoring System; **IMC**, Indice de Masse Corporelle ; **MG**, Masse Grasse; **RoC<sub>E</sub>**, Taux de variation du glucose à l'effort : (valeur de glucose fin exercice - valeur de glucose initiale) ; **RoC<sub>R</sub>**, Taux de variation du glucose à la récupération : (valeur de glucose 30 min après l'exercice - valeur de glucose fin exercice) ; **RPE**, Rating of Perceived Exertion (évaluation de l'effort perçu) ; **PACES**, Physical Activity Enjoyment Scale (évaluation du plaisir perçu), **ADNL**,Adrénaline ; **NADNL**, Noradrénaline, **GH**, Growth Hormone, ↓, Diminution ; ↑, Augmentation.

---

## ***Objectifs principaux de la thèse***

---

La revue de littérature ci-dessus a mis en évidence les défis auxquels sont confrontés les personnes vivant avec le DT1 souhaitant pratiquer une activité physique, bien que l'on sache que l'activité physique régulière apporte de nombreux bénéfices.

Cette revue de littérature a montré la présence de barrières à l'activité physique chez les personnes vivant avec le DT1, la peur de l'hypoglycémie étant la plus importante chez les adultes, les enfants et leurs parents. Cependant, aucune étude n'a vérifié l'association entre ces barrières et les mesures objectives du profil glycémique lors de l'activité physique au quotidien. Par conséquent, **le premier objectif de cette thèse** était d'explorer si les enfants/adolescents (et leurs parents) et les adultes vivant avec le diabète de type 1 qui déclarent avoir plus de barrières à l'activité physique sont ceux qui subissent les plus grandes variations de glycémie (excursions hypo- et hyperglycémiques et variabilité glycémique) dans la vie de tous les jours et/ou pendant l'activité physique (*cf. Article 1*).

Ensuite, la revue de littérature a mis en avant différentes stratégies pour limiter ces excursions glycémiques à l'exercice, comme la possibilité de jouer sur la modalité et l'intensité d'exercice. Les résultats de la comparaison d'exercices aérobies continus modérés et intermittents de haute intensité sur les glycémies sont étudiés chez les adultes et les enfants vivant avec le DT1. Cependant, la récupération suite à la comparaison de ces deux types d'exercices n'a jamais été étudiée chez les enfants et, dans les études précédentes, les exercices étaient réalisés le matin alors que l'activité physique spontanée ou en club des enfants a généralement lieu l'après-midi. **Le deuxième objectif de cette thèse** était donc de voir si un exercice aérobic intermittent de haute intensité, conçu pour imiter les schémas d'activité physique spontanée des enfants, offre une meilleure protection contre la chute de glycémie généralement retrouvée à l'exercice et à la récupération lors d'exercices aérobies continus modérés traditionnels (*cf. Article 2*).

Enfin, certains sportifs vivant avec le DT1 souhaitent réaliser des performances sportives, notamment sur des activités d'endurance de type semi-marathons, trails, ultra-trails... Cependant

il y a peu de données dans la littérature sur ce type de sport. C'est pour cela que **le troisième objectif de cette thèse** était d'évaluer l'impact d'une course d'ultra-endurance sur la glycémie de personnes qui n'ont pas de diabète, mesurée en continu tout au long de la course et pendant 10 jours de récupération, afin de comprendre certains mécanismes physiologiques ainsi que certains acteurs confondants (privation de sommeil, intensité de la course, niveau de stress psychologique initial). L'objectif était également de voir si des variations extrêmes de la glycémie (hypoglycémie, hyperglycémie, variabilité glycémique) pouvaient influencer des paramètres très importants pour la performance dans des événements sportifs aussi extrêmes, tels que la vigilance et le temps de course (*cf. Article 3*). Le but était ici de comprendre ce qu'il se passe chez des personnes qui n'ont pas de diabète au niveau des variations glycémiques lors de ce type d'exercices extrêmes pour ensuite s'intéresser aux personnes vivant avec le DT1 pratiquant ces sports (*cf. Perspectives 1 et 2*).



---

## ***PARTIE II – TRAVAUX DE RECHERCHE***

---

# **Etude 1 - Article 1 – Barriers to physical activity in children and adults living with type 1 diabetes: a complex link with real-life glycemic excursions.**

Accepté dans *The Canadian Journal of Diabetes*, octobre 2022.

## **TITLE**

**Barriers to physical activity in children and adults living with type 1 diabetes: a complex link with real-life glycemic excursions.**

## **Authors:**

Cassandra Parent<sup>a</sup>, Elodie Lespagnol, PhD<sup>a</sup>, Serge Berthoin, PhD<sup>a</sup>, Sémah Tagougui, PhD<sup>a</sup>, Joris Heyman, PhD<sup>b</sup>, Chantal Stuckens, MD<sup>c</sup>, Iva Gueorguieva, MD<sup>c</sup>, Costantino Balestra, PhD<sup>d</sup>, Cajsja Tonoli, PhD<sup>e</sup>, Bérengère Kozon<sup>f</sup>, Pierre Fontaine, MD, PhD<sup>f</sup>, Jacques Weill, MD, PhD<sup>c</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD<sup>g</sup>, Elsa Heyman, PhD<sup>a,h</sup>

## **Affiliations:**

<sup>a</sup>Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France

Address of affiliation<sup>a</sup>: 413 avenue Eugène Avinée 59120 LOOS

<sup>b</sup>CNRS, UMR 6118: Transferts d'eau et de matière dans les milieux hétérogènes complexes – Géosciences, Université Rennes 1, France

Address of affiliation<sup>b</sup>: Université de Rennes 1 Bat 15, Campus de Beaulieu - 263 avenue du Général Leclerc CS74205 35042 RENNES CEDEX

<sup>c</sup>Department of Pediatrics, Lille University Hospital, Lille, France

Address of affiliation<sup>c</sup>: 2 avenue Oscar Lambret 59000 Lille

<sup>d</sup>Laboratory of Environmental and Occupational (Integrative) Physiology, Haute Ecole Bruxelles-Brabant, Auderghem, 1160 Brussels, Belgium

Address of affiliation<sup>d</sup>: Chaussée de Waterloo 749 B-1180 Brussels

<sup>e</sup>Human Physiology Research Group, Faculty of Physical Education and Physical Therapy, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

Address of affiliation<sup>e</sup>: Pleinlaan 2 1050 Brussels

<sup>f</sup>Department of Diabetology, Lille University Hospital, Lille, France

Address of affiliation<sup>f</sup>: 2 avenue Oscar Lambret 59000 Lille

<sup>g</sup>Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; Department of Nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Address of affiliation<sup>g</sup>: 110 Av. des Pins, Montréal, QC H2W 1R7, Canada

<sup>h</sup>Institut Universitaire de France (IUF)

**Corresponding author:**

Elsa Heyman

URPSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France ULR 7369 'Physical Activity, Muscle, Health' team

EURASPORT, 413 avenue Eugène Avinée, 59120, Loos, France

Tel: +33-6-78959955

E-mail: [elsa.heyman@univ-lille.fr](mailto:elsa.heyman@univ-lille.fr)

**Key messages:**

*What is already known about this subject?*

- Physical activity (PA) induces glucose fluctuations that are difficult to manage in everyday-life and fear of hypoglycemia is a main perceived barrier to PA.

*What is the new information?*

- Children/adolescents who spend more time in hypoglycemia on nights following PA see more hypoglycemia as a barrier while in their parents this link does not appear.
- Surprisingly, adults with type diabetes having more exercise events associated with a drop in glycemia were less afraid of exercise-related hypoglycemia.

**Keywords:** Barriers to physical activity, Exercise, Hyperglycemia, Hypoglycemia, Outpatient study, Type 1 diabetes

**Word counts:**

Abstract: 247 words

Main text: 3998 words

1 figure and 2 tables

1 table as supplementary material

## Résumé

### Objectif

Depuis que les premières recherches sur les barrières à l'activité physique (AP) ont mis en évidence la peur de l'hypoglycémie comme une barrière principale, de nombreuses études ont tenté de comprendre leurs déterminants démographiques et comportementaux. Cependant, aucune recherche n'a été menée pour savoir si ces barrières à l'AP sont basées sur les excursions glycémiques réellement vécues lors de l'exercice et mesurées dans la vie quotidienne.

### Méthodes

Soixante-deux adultes et 53 enfants/adolescents vivant avec le diabète de type 1 ainsi que leurs parents, ont rempli le questionnaire BAPAD-1 sur les barrières à l'activité physique. Des données de mesure continue du glucose ont été recueillies pendant une semaine de vie quotidienne pour 26 adultes et 33 enfants/adolescents. Des régressions linéaires multiples ont été utilisées pour explorer les liens entre les scores au BAPAD-1 et les excursions glycémiques observées pendant et après les séances d'AP déclarées par les participants dans leur vie quotidienne, en tenant compte des facteurs comportementaux (accélérométrie) et démographiques.

### Résultats

Chez les enfants/adolescents, plus le temps passé en hypoglycémie les nuits suivant les séances d'AP était important, plus le risque hypoglycémique était considéré comme une barrière ( $\beta = +0,365$ ,  $P = 0,034$ ). Inversement, chez les adultes, plus la proportion de séances d'AP accompagnées d'une baisse de la glycémie était élevée, moins l'hypoglycémie était une barrière ( $\beta = -0,046$ ,  $P = 0,004$ ). Chez les parents, les scores BAPAD-1 n'étaient pas liés à l'hypo/hyperglycémie induite par l'exercice physique dans la vie quotidienne des enfants/adolescents.

## **Conclusion**

Chez les enfants/adolescents, la peur de l'hypoglycémie était prédominante chez ceux qui étaient exposés à l'hypoglycémie nocturne associée aux séances d'AP. Chez les adultes, moins de barrières peuvent signifier qu'ils acceptent une baisse plus importante de leur glycémie pendant l'AP. Cela montre l'importance de trouver et de promouvoir des solutions spécifiques à l'âge pour prévenir l'hypoglycémie induite par l'exercice.

## **Abstract**

### **Objective**

Ever since the first research on barriers to physical activity (PA) highlighting fear of hypoglycemia as a major barrier, many studies have attempted to understand their demographic and behavioral determinants. However, no research has been conducted on whether these perceived barriers towards PA are based on real life-experienced adverse glycemic effects of exercise.

### **Methods**

Sixty-two adults and 53 children/adolescents living with type 1 diabetes along with their parents, completed the BAPAD-1 questionnaire on barriers to PA. Continuous glucose monitoring data were collected during one week of everyday life for 26 adults and 33 children/adolescents. Multiple linear regressions were used to explore links between BAPAD-1 scores and glycemic excursions experienced during and after everyday life self-reported PA sessions, controlling for behavioral (accelerometry) and demographic confounders.

### **Results**

In children/adolescents, the more time spent in hypoglycemia on nights following PA sessions, the more they reported hypoglycemic risk as a barrier ( $\beta = +0.365$ ,  $P = 0.034$ ). Conversely, in adults, the higher the proportion of PA sessions accompanied by a drop in blood glucose, the less hypoglycemia was a barrier ( $\beta = -0.046$ ,  $P = 0.004$ ). In parents, BAPAD-1 scores were unrelated to children/adolescents' everyday life exercise-induced hypo/hyperglycemia.

### **Conclusion**

In children/adolescents, fear of hypoglycemia was predominant in those exposed to nocturnal hypoglycemia associated with PA sessions. In adults, fewer barriers may mean they accept a bigger drop in their glycemia during PA. This shows the importance of finding and promoting age specific solutions to prevent exercise-induced hypoglycemia.

## Introduction

Regular physical activity (PA) is a key component of type 1 diabetes management [1]. Regular PA is associated with improved quality-of-life, HbA<sub>1c</sub> levels, lipid profile, BMI, cardiovascular fitness and reduction in insulin requirements [2-5]. To obtain these benefits, children/adolescents and adults with type 1 diabetes are encouraged to engage respectively in  $\geq 60$  min/day or  $\geq 150$  min per week of aerobic moderate-to-vigorous physical activity (MVPA), to practice resistance exercise two or three days per week, and limit sitting time [6]. Unfortunately, a significant proportion of children/adolescents and adults with type 1 diabetes do not follow these guidelines [7, 8]. Individuals with type 1 diabetes seem less engaged in MVPA than those without diabetes [9, 10], most likely because of diabetes-specific barriers to PA [11, 12] in addition to general barriers. Type 1 diabetes and insulin treatment can indeed alter physiological responses to exercise, and trigger large glycemic variations outside the target range [1]. Several diabetes-specific barriers to PA have been identified with the major ones being fear of hypoglycemia and loss of control over diabetes [10-13].

However, whether or not these fears are based on the real life-experienced adverse effects of PA on actual glucose fluctuations has never been investigated. This is nevertheless an important issue, even in the current context of rapid development of new technologies (*e.g.* continuous glucose monitoring – CGM – systems) [14]; the latter indeed represent a financial burden on healthcare systems, thus making their access difficult in many countries [15]. In addition, some patients are reluctant to wear diabetes-related devices on their bodies [16]. If blood glucose variations are linked to perceived barriers to PA, it will be worth directing research towards elaborating effective strategies to reduce the likelihood of hypoglycemic and/or hyperglycemic risks related to exercise. Otherwise, it will be important to focus on therapeutic education in order to reduce the distortion between patients' subjective fears and blood glucose variations in everyday life. In adults with type 1 diabetes, Brazeau *et al.* showed that the number of severe hypoglycemic episodes in the previous year (assessed through patients' recall) was significantly associated with the score of hypoglycemia fear as a barrier to PA [11]. Another study found that parents whose children had experienced a severe hypoglycemic event, assessed by the Clarke questionnaire, had a higher fear of hypoglycemia score (assessed without reference to PA) [17].



In contrast, for Jabbour *et al.*, those children and adolescents with type 1 diabetes who had a higher hypoglycemia survey score (assessed overall, without reference to PA) reported fewer hypoglycemic episodes in the previous 12 months [18]. The complexity of linking scores of hypoglycemia fear to retrospective subjective recall of true hypoglycemic episodes is clearly illustrated in a study outside of the context of exercise [19]. In this study, 43% of 469 adults with type 1 diabetes consistently indicated low perceived hypoglycemia fear scores together with low frequency of reported severe hypoglycemia (over the 12 previous months), while another 32% surprisingly had low fear of hypoglycemia scores with high frequency of reported severe hypoglycemia episodes [19]. It is difficult to infer whether these controversial results come from patients' specific characteristics or difficulties in accurately reporting hypoglycemic episodes over relatively long retrospective periods.

Given the ambiguity of available data, the aim of this study is to explore whether children/adolescents (and their parents) and adults with type 1 diabetes who report having more barriers to PA are those who experience the greatest variations in blood glucose levels (hypoglycemic and hyperglycemic excursions and glycemic variability) in everyday life and/or during PA.

## **Methods**

This cross-sectional study is based on a secondary analysis of pooled data available from studies conducted in our laboratory, granted approval by the Lille University Ethics Committee (N°2018-319-S67), the North Western IV Regional Ethics Committee (no.EudraCT2009-A00746-51), and the Academic Ethical Committee Brussels Alliance for Research and Higher Education (N°B200-2017-039). Fifty-three children/adolescents ( $n=13$  children aged 6-10,  $n=40$  adolescents, aged 10-17 years [20]) and their parents, as well as 62 adults were included in this study. The inclusion criteria were age  $\geq 6$  years, diagnosis of type 1 diabetes for  $>1$  year and no change in insulin delivery method (*i.e.*, multiple daily injections, MDI or continuous subcutaneous insulin infusion,

CSII; none of the participants were treated with closed loop insulin delivery) over the last 3 months. Written consent was obtained from the three target groups (adults, children/adolescents, and their parents) before their inclusion in the study. Participants attended the laboratory once, during which anthropometric measurements were taken and questionnaires as well as devices (CGM sensor and accelerometer) provided. While the questionnaire on barriers to PA (BAPAD-1) was given to all participants and to children/adolescents' parents, a total of 39 adults and 34 children/adolescents agreed to wear a CGM sensor to follow glycemic excursions during one week of everyday life (Figure 1). Throughout the week of CGM recording, participants were asked to write a diary to report their PA sessions including PA at sports clubs, leisure time PA, and PA just getting around (Figure 1). They were asked to indicate the exact type of PA, its time, duration and subjective intensity (light, moderate, or intense). We then estimated energy expenditure in MET-hours (Metabolic Equivalent-hours) for each PA session by multiplying the duration (in hours) by the METs estimated from PA type and subjective intensity [21, 22]. Thirty-nine adults and 32 children/adolescents also accepted to wear an accelerometer to measure everyday life PA data for a period of one week (Figure 1).

### *Barriers to physical activity*

Perceived barriers to PA were assessed using the BAPAD-1 questionnaire [23], which has 11 questions, 4 of which specific to diabetes (loss of control over diabetes, risk of hypoglycemia, fact that you have diabetes, risk of hyperglycemia). Participants were asked to rate, using a 7-point Likert scale, the likelihood that each of the items would keep them from practicing regular PA (with 1 = extremely unlikely and 7 = extremely likely). The team was available if the children did not understand any questions. The BAPAD-1 total score (mean of the 11 questions) and the sub-scores related to glycemic excursions or variability induced by PA (*i.e.*, loss of control over diabetes, risk of hypoglycemia, risk of hyperglycemia) were taken into consideration.

### *Everyday life and exercise-induced glycemic excursions*

Fourteen adults and 29 children/adolescents agreed to wear, during one week of everyday life, a professional masked CGM sensor (Enlite iPro2, Medtronic, Inc; with a value every 5min) and to measure capillary blood glucose levels at least four times per day for subsequent CGM sensor calibration. Twenty-five other adults and 5 children/adolescents agreed to provide data from their intermittently scanned CGM sensor (FreeStyle Libre Flash, Abbott Diabetes Care; with a value every 15min) during one week of everyday life. Data from both types of sensors were combined in statistical analyses [24]. Glycemic excursions and variability were calculated from CGM recordings over several specific periods: (i) from the beginning to the end of the week (*i.e.*, 'week'); (ii) all day long each day (*i.e.*, 'days'); (iii) from bedtime until waking up each day (*i.e.*, 'nights'); (iv) during each reported PA session  $\geq 1.5$  MET-hours; (v) for 2 hours after each reported PA session  $\geq 1.5$  MET-hours and (vi) the nights subsequent to each reported PA session  $\geq 1.5$  MET-hours. The threshold of 1.5 MET-hours was chosen as an energy expenditure equivalent to at least a minimum of 30 min at moderate intensity [6]. Only data from participants with CGM values obtained over a minimum of 5 days out of 7, with at least 70% data for each day, were considered in the analyses [25]. Glycemic excursions taken into consideration were the percentage of time spent in range (between 3.9 and 10.0 mmol/L), the hypoglycemia alert glucose values  $< 3.9$  mmol/L, clinically significant hypoglycemia  $< 3.0$  mmol/L and clinically significant hyperglycemia  $> 13.9$  mmol/L [25, 26]. Glycemic variability was assessed through coefficient of variation (%CV) [25]. Hypoglycemia awareness was also assessed in all participants using the visual analogue scale of Gold et al. [27].

### *Usual physical activity levels*

As a possible confounder of the impact of everyday life glycemic variations on perceived barriers to PA, usual PA levels were objectively measured using an Actigraph GT1M or GT3X accelerometer (only accelerations in the vertical axis were extracted [28]), worn on the right hip for one week, from the moment participants got up to the moment they went to bed (times recorded in a diary). The acceleration signal was sampled at 30 Hz. For a day to be valid, the accelerometer had to be

worn for at least 10 hours a day for a weekday, or 8 hours a day for a weekend day [29]. Only participants wearing the accelerometer for a total of at least 4 valid days were included in the analysis [29]. Data were analyzed using ActiLife version 6.13.3 with periods of non-wear time defined using the algorithm proposed by Choi et al. [30] for the adults, and Troiano et al. [31] for the children/adolescents. Activity level thresholds chosen were those from Troiano et al. [31] for the adults, and from Evenson et al. [32] for the children/adolescents.

### *Statistics*

Statistical analyses were performed using the IBM SPSS v. 27.0 software. The quantitative data are described as the mean  $\pm$  SD. Multiple linear regressions (barrier scores as dependent variable) were used to evaluate the impact of everyday life glycemic excursions (covariate) on barriers to PA. All models were adjusted (by including covariates) for everyday life PA (MVPA) and sedentary time from accelerometry, as well as for participant characteristics (*i.e.*, age, gender, BMI in adults or Z-score BMI – calculated using WHO charts – in children/adolescents, HbA<sub>1c</sub>, diabetes duration, and treatment method ‘MDI vs. CSII’). For analyses performed during reported PA sessions  $\geq 1.5$  MET-hours, 2 hours after or during the night subsequent to these PA sessions (*i.e.*, analyses involving only participants practicing at least one reported PA session  $\geq 1.5$  MET-hours per week), MVPA and sedentary time were replaced by the number of reported PA sessions  $\geq 1.5$  MET-hours. The residuals of the estimated linear regressions were analyzed, with the normality assumption always being met. We also conducted unpaired and paired *t* tests or, in cases of non-parametric data (normality tested using the Shapiro-Wilk test), Mann-Whitney U and Wilcoxon tests for comparing non-matched target groups (*i.e.*, adults vs. children/adolescents) or subgroups (*e.g.* participants meeting PA guidelines vs. those not meeting PA guidelines...) and for comparisons between children/adolescents and their parents, respectively. Pairwise correlations between BAPAD-1 scores in children/adolescents and BAPAD-1 scores in their parents were tested using Pearson’s *r* or, for nonparametric data, Spearman’s  $\rho$ . *P* value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Of the participants who wore a CGM sensor, 13 CGM datasets from adults and 1 from children/adolescents could not be analyzed either because there were insufficient valid recording days or the sensor failed. Among participants with CGM data, 16 adults and 25 children/adolescents reported one or more PA session(s)  $\geq 1.5$  MET-hours in their diary. Only 1 adult was excluded from analyses including accelerometry data because he did not strictly follow recommendations to wear the accelerometer during all waking hours (Figure 1). Participant characteristics are presented in Table 1.

### *Barriers to physical activity (Figure 2, Supplementary Table 1)*

In all target groups, the risk of hypoglycemia was the most prevalent perceived barrier to PA. The second and third barriers were weather conditions and location of a gym/physical health status (equally placed) in adults, loss of control and fear of hyperglycemia ranked equal in children/adolescents, and loss of control and location of a gym in their parents. The factors least considered to be barriers to PA were the fear of suffering a heart attack for adults and for children's parents, and a low fitness level for children. Diabetes-specific barrier scores did not differ significantly between children/adolescents and adults, between children and adolescents, nor between children/adolescents and their parents. Fear of hypoglycemia score among children/adolescents positively correlated with fear of hypoglycemia score in their parents ( $r=0.39$ ,  $P=0.005$ ).

### *Influence of anthropometric and demographic participant characteristics on barriers to PA (results of regressions without glycemic excursions as covariates)*

In adults, women had higher total BAPAD-1 scores (women  $3.2 \pm 0.8$ , men  $2.4 \pm 0.8$ ,  $\beta=+0.861$ ;  $P=0.010$ ) as well more fear of hyperglycemia ( $\beta=+1.171$ ;  $P=0.029$ ) and of loss of diabetes control ( $\beta=+1.670$ ;  $P=0.008$ ) as compared with men. In children/adolescents, girls had higher fear of hypoglycemia scores (girls  $4.3 \pm 2.1$ , boys  $3.7 \pm 2.1$ ,  $\beta=+10.132$ ;  $P=0.021$ ). Diabetes duration

influenced barriers to PA only in adults, with a longer duration being associated with a lower total BAPAD-1 score ( $\beta = -0.050$ ;  $P=0.008$ ) and with lower fear of hypoglycemia score ( $\beta = -0.106$ ;  $P=0.003$ ). Adults using MDI had lower total BAPAD-1 scores than those using CSII ( $\beta = -0.639$ ;  $P=0.034$ ).

*Influence of usual PA levels and sedentary time on barriers to PA (results of regressions without glycemic excursions as covariates)*

In children/adolescents, the most active participants (time spent at MVPA  $\text{min} \cdot \text{day}^{-1}$ ) were those who most see fear of hypoglycemia as a barrier to PA ( $\beta = +0.071$ ;  $P=0.002$ ). Moreover, among the 29 children/adolescents who reported one or more PA session(s)  $\geq 1.5$  MET-hours in their diary, as the number of reported PA sessions increased, they had a higher BAPAD-1 total score ( $\beta = +0.164$ ,  $P=0.005$ ) and higher fear of hyperglycemia ( $\beta = +0.262$ ,  $P=0.002$ ) and fear of loss of diabetes control ( $\beta = +0.191$ ,  $P=0.013$ ). Accordingly, Mann-Whitney U tests showed that children/adolescents who meet PA guidelines [7, 8] were more likely to mention fear of hypoglycemia ( $P=0.001$ ).

Conversely, the parents of the less active children/adolescents had a higher fear of hyperglycemia score ( $\beta = -0.057$ ;  $P=0.012$ ). However, higher fear of hyperglycemia ( $\beta = -0.010$ ;  $P=0.037$ ) and total BAPAD-1 ( $\beta = -0.009$ ;  $P=0.006$ ) scores were simultaneously observed for the parents of the less sedentary children/adolescents.

In adults, no significant links between barriers to PA and usual PA levels or sedentary time were detected.

*Association between barriers to PA and everyday life glycemic excursions/variability*

Fear of hyperglycemia score was not significantly influenced by glycemic excursions in everyday life or in response to reported PA sessions  $\geq 1.5$  MET-hours in all target groups. In addition, no influence of everyday life hyperglycemic excursions on barriers to PA were detected, except for

children/adolescents who reported higher total BAPAD-1 scores in cases of more everyday life hyperglycemia (Table 2).

Among children reporting PA sessions  $\geq 1.5$  MET-hours, the more time spent  $< 3.0$  mmol/L on nights subsequent to these PA sessions, the more barriers to PA they reported, particularly for the fear of hypoglycemia (Table 2).

In parents, BAPAD-1 scores were not related to everyday life exercise-induced hypoglycemia. However, when looking at all days of the week, even those without reported PA sessions, parents whose children spent less time in hypoglycemia are those who reported more barriers to PA for their child (Table 2). Similarly, parents reporting more barriers to PA and especially the fear of loss of diabetes control had the children with the least glycemic variability in everyday life (BAPAD-1 total score:  $\beta = -0.063$ ,  $P = 0.033$ ; fear of loss of diabetes control score:  $\beta = -0.174$ ,  $P = 0.001$ ).

In the case of adults, those who reported less the fear of hypoglycemia as a barrier to PA surprisingly displayed a higher percentage of PA sessions  $\geq 1.5$  MET-hours involving a drop in blood glucose levels (Table 2). Accordingly, a lower total BAPAD-1 score was associated with more time spent  $< 3.0$  mmol/L during their reported PA sessions  $\geq 1.5$  MET-hours (Table 2).

In all target groups, there was no relationship between barriers to PA and hypoglycemia awareness score of the Gold questionnaire.

## Discussion

This study sheds new light on the understanding of barriers to PA in individuals with type 1 diabetes. To our knowledge, this work is the first of its kind to explore the link between barriers to PA with actual everyday life glycemic excursions, especially during PA. In all the target groups (adults, children, parents), the fear of hypoglycemia was the top barrier to PA in line with the literature [10-12, 33-35]. We show that the more time children/adolescents spent in hypoglycemia on the nights subsequent to everyday life PA sessions  $\geq 1.5$  MET-hours, the more they reported fear of exercise-induced hypoglycemia as a barrier. Conversely, in adults, the higher

the proportion of PA sessions with a drop in blood glucose levels, the less they perceived hypoglycemia as a barrier.

#### *Influence of participant characteristics on barriers to PA*

Adults with a shorter duration of diabetes perceived more barriers compared with those with a longer duration. This shows the importance of working to reduce barriers to PA from the onset of the disease.

As in a recent study [36], women perceived more barriers to PA than men. It is worth noting that gender-related differences may appear from childhood, with the current study underlying, for the first time, a higher fear of hypoglycemia score among girls.

Adults using CSII reported more barriers to PA than MDI users. CSII users may in fact have more barriers to PA than those not on insulin pumps because of the distorted expectation that pumps should address all types of glycemic control challenge in relation to exercise. In children and adolescents, scores for PA barriers did not differ between both insulin delivery methods in accordance with Michaud et al. [37].

#### *Influence of usual physical activity levels and sedentary time on barriers to PA*

In addition to the characteristics of participants in our study, the exploration of the link between barriers to PA and everyday life glycemic excursions was also adjusted for PA level, as objectively assessed by accelerometry. This is crucial, since being more active (MVPA or reported PA sessions  $\geq 1.5$  MET-hours) in children/adolescents appeared to be associated with having more barriers related to exercise-induced glycemic variations. This result confirms the study of Jabbour et al. [18] showing that children with higher hypoglycemia fear survey behavior scores were those who engaged in more vigorous PA. It is therefore probably encouraging to find high barriers to PA scores among children/adolescents, since this reveals that children practice PA and are aware of potential related difficulties. It would be worth testing, in future interventional studies, whether by lowering the barriers to PA in active children we could still further increase their level of PA.



Of note, the link between children/adolescents' sedentary and active lifestyles and the barriers to PA reported by their parents seems more complicated to understand. Our results were indeed contradictory depending on whether one is interested in MVPA or sedentary time, and also differed from recent literature on younger children ( $\leq 6$  years old) [38]. In adults, no relationship between barriers to PA and PA level was found, whereas in the study of Keshawarz et al. [10] participants who reported more diabetes-specific barriers to PA were those who spent less time in MVPA. Our participants were probably more active than those in Keshawarz et al. [10] with a mean of 341.8 vs. 209 min/week of MVPA. Moreover, more than half (55,3%) of the adults in the current study met the international PA recommendations, unlike participants in other studies (e.g. 33% [39] ; 32% [33]). It is thus possible that the number of participants with low PA levels in our study was too small to highlight the link between low levels of PA and high scores of barriers to PA as detected by Keshawarz et al. [10]. Further studies will be needed to confirm the possibility that the relationship between commitment and barriers to PA develops from a rather positive relevance in childhood (*i.e.*, more barriers as a manifestation of being more active) to a negative impact of barriers on behaviors in adulthood.

#### *Association between barriers to PA and everyday life glycemic excursions/variability*

Whether or not diabetes-specific barriers to PA are triggered by glycemic excursions experienced by the participants when performing exercise in everyday life had never been investigated.

It is noteworthy that children/adolescents who experienced more clinically significant hypoglycemia on the nights subsequent to PA saw more hypoglycemia as a barrier to PA, and also perceived more general barriers. In the case of parents, we did not find any significant association between barriers to PA and exercise-induced glycemic excursions experienced by their children/adolescents. However, when everyday life glycemic excursions were regarded without reference to PA sessions, the parents stating more barriers were those whose children experienced less weekly time in hypoglycemia, and less glycemic variability. This result may illustrate the possibility that parents who are more careful about preventing hypoglycemia and

glycemic variability in their children in everyday life are also those who pay more attention to other general healthcare issues, including those related to PA practice.

Overall, it would appear clinically relevant to provide adapted therapeutic patient education sessions for children to help them acquire individual strategies for minimizing the risk of nocturnal hypoglycemia. Other teams of researchers are currently implementing work in this direction [40]. In addition to therapeutic education, new technologies, and specifically continuous-glucose monitoring systems with alarms, may represent promising solutions for reducing barriers to PA related to glycemic excursions while lightening the mental burden. The use of artificial pancreas is even suggested as effective for reducing the risk of hypoglycemia during exercise and especially at night [41, 42].

Contrary to our results in children/adolescents, the adults mentioning fewer barriers to PA (*i.e.*, total BAPAD-1 score and fear of hypoglycemia score) were those who experienced more hypoglycemia and decrease in glycemia during PA sessions  $\geq 1.5$  MET-hours. This initially rather odd association raises some points. It is possible that people who experience more glycemia drops during exercise get used to this type of adverse event and subsequently their fear of hypoglycemia falls over time. Besides, this association could also show that adults who are less afraid of suffering from hypoglycemia feel less stressful about an exercise-induced decrease in glycemia. A somewhat comparable association had been suggested in a recent study, in which adults with greater awareness of strategies for hypoglycemia prevention – a correlate of fewer barriers to PA [11] – mentioned more hypoglycemic episodes during exercise (subjectively reported, not measured with CGM) [43]. Our results raise the clinical issue of striking a balance between reducing barriers to PA in order to increase PA commitment [10] but at the expense of a certain risk-taking behavior towards glycemia management.

The strength of the current study lies in its unique approach to exploring the association between subjective '*barriers to PA*' and the objective measure of '*real-life interstitial glucose excursions*'. In addition, different target groups (children, adolescents and adults) were enrolled making our results potentially applicable to a wider population. A limitation of this study is the use, among

children, of the BAPAD-1 questionnaire, which is normally destined for adults [23]. Our study indeed initially began in 2014, whereas Livny *et al.* [34] proposed an adapted version of the questionnaire in 2020. However, care was taken to adapt the terminology of two items of the adult version to child respondents. It should also be noted that this is the first study assessing barriers to PA both among children with type 1 diabetes and their parents. Children/adolescents as well as their parents assigned “fear of hypoglycemia” and “fear of loss of diabetes control” as the first barriers to PA, meaning that the possibility of parents passing on their fears to their children [44] merits further attention. Another limitation lies in the use of CGM rather than capillary glycemia during exercise bouts when lag-time between interstitial and capillary glucose is increased and glucose concentrations may be overestimated in cases of low values [1].

## Conclusion

In conclusion, fear of hypoglycemia appears to be the main perceived barrier to PA among people living with type 1 diabetes whatever their age, and also among children’s parents. In children/adolescents fear of hypoglycemia as a barrier to PA was predominant in those actually exposed to nocturnal hypoglycemia in response to everyday life exercise. These results should encourage healthcare professionals to propose, especially for children, practical individual strategies, and/or novel technologies, for preventing exercise-induced hypoglycemia and engaging safely in PA. In adults with type 1 diabetes, further studies will be needed to explore whether perceiving fewer barriers is a result of more knowledge about strategies for hypoglycemia prevention thus triggering conscious-risk taking towards glucose variations during exercise.

**Acknowledgments.** The authors would like to thank the participants in this study. Experiments were performed at the EURASPORT facility of Lille University. We thank J. Lepoutre, J. Naturel, M. Lemoine and A. Meresse (Lille University) for their administrative support, J-L Tessier, P. Lefranc and A. Combes (Lille University) for their help with data protection and ethics procedures, C.

Dewast, A. Coquart, C. Delannoy and J. Dereumetz (Lille University) for their help with data collection and analyses, A. Bertrand (Statistical Methodology and Computing Service, SMCS, UCLouvain, Belgium) for her support with statistical analyses and S. Platt for revising the English. We also thank A. Vambergue, A. Watry, A. Lemahieu, M. Nunes-Leclercq, F. Baudoux, M-C. Vantghem (Diabetes Department Lille, University Hospital), C. Lefevre (pediatrics unit, Lille University Hospital), A. Descatoire, C. Fermon (CETRADIMN, Roubaix Regional Hospital), H. Mazoyer (Dunkerque Hospital), A. Inungu, P. Barreau, A. Gourdin (Valenciennes Hospital), MP. Hermans (Saint-Luc University Clinics, Brussels) for helping with the recruitment of participants with type 1 diabetes.

**Funding.** This study was undertaken as part of the project run by the International Joint Laboratory REGALE-1 – Glycemic regulation during exercise in type 1 diabetes – bringing together URePSSS (Lille University) and IRCM (Montreal) and involving an international ‘SPORT-1’ Chair for R. Rabasa-Lhoret (I-SITE ULNE, ‘WILL’ grant). This study was partly supported by a grant from Santélys Association (Lille), by a grant from USD (Union, Sports & Diabète, France) and by the French government through the *Programme Investissement d’Avenir* (I-SITE ULNE / ANR-16-IDEX-0004 ULNE). E.L. was recruited as a postdoctoral researcher thanks to a donation from Linde Homecare France and C.P. as a PhD student thanks to a grant from the Hauts-de-France Regional Authority.

**Duality of interest.** There are no potential conflicts of interest relevant to this article to report.

**Author contributions.** E.H. designed the experiments. S.B. and R.R.L. contributed to the design of the experiments. C.P, E.L., S.T., C.T., and E.H. carried out the experiments. E.H., C.P., and E.L. collected and analyzed data. J.H. created algorithms for analyses of glycemic excursions and variability. P.F., C.S., I.G., C.B., B.K., J.W. recruited participants with type 1 diabetes. E.H. and C.P. wrote the manuscript, which was reviewed in detail by S.T. All the other authors were also

involved in reviewing the manuscript. E.H. guaranteed the integrity of this study throughout its duration, and as such, had full access to data with responsibility for data integrity and the accuracy of the data analysis.

## References

- [1] Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(5):377-90.
- [2] Heyman E, Toutain C, Delamarche P, Berthon P, Briard D, Youssef H, et al. Exercise training and cardiovascular risk factors in type 1 diabetic adolescent girls. *Pediatr Exerc Sci* 2007;19(4):408-19.
- [3] Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med* 2014;31(10):1163-73.
- [4] Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes Care* 2015;38(8):1536-43.
- [5] Yardley J, Mollard R, MacIntosh A, MacMillan F, Wicklow B, Berard L, et al. Vigorous intensity exercise for glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37(6):427-32.
- [6] American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
- [7] de Lima VA, Mascarenhas LPG, Decimo JP, de Souza WC, Monteiro ALS, Lahart I, et al. Physical Activity Levels of Adolescents with Type 1 Diabetes Physical Activity in T1D. *Pediatr Exerc Sci* 2017;29(2):213-9.

- [8] Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, Courneya KS, Sigal RJ, Birkett N, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(8):1526-34.
- [9] Czenczek-Lewandowska E, Leszczak J, Baran J, Weres A, Wyszynska J, Lewandowski B, et al. Levels of Physical Activity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in Relation to the Healthy Comparators and to the Method of Insulin Therapy Used. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(18).
- [10] Keshawarz A, Piropato AR, Brown TL, Duca LM, Sippl RM, Wadwa RP, et al. Lower objectively measured physical activity is linked with perceived risk of hypoglycemia in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2018;32(11):975-81.
- [11] Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(11):2108-9.
- [12] Jabbour G, Henderson M, Mathieu ME. Barriers to Active Lifestyles in Children with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes* 2016;40(2):170-2.
- [13] Brennan MC, Albrecht MA, Brown JA, Leslie GD, Ntoumanis N. Self-Management Group Education to Reduce Fear of Hypoglycemia as a Barrier to Physical Activity in Adults Living With Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Can J Diabetes* 2021;45(7):619-28.
- [14] Pinsker JE, Kraus A, Gianferante D, Schoenberg BE, Singh SK, Ortiz H, et al. Techniques for Exercise Preparation and Management in Adults with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes* 2016;40(6):503-8.
- [15] Heinemann L, DeVries JH. Reimbursement for Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2016;18 Suppl 2:S248-52.
- [16] Nadeem S, Siddiqi U, Martins RS, Badini K. Perceptions and Understanding of Diabetes Mellitus Technology in Adults with Type 1 or Type 2 DM: A Pilot Survey from Pakistan. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15(5):1052-8.

- [17] Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabet Med* 2013;30(9):1126-31.
- [18] Jabbour G, Bragazzi NL. Continuous Blood Glucose Monitoring Increases Vigorous Physical Activity Levels and Is Associated With Reduced Hypoglycemia Avoidance Behavior In Youth With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:722123.
- [19] Anderbro T, Gonder-Frederick L, Bolinder J, Lins PE, Wredling R, Moberg E, et al. Fear of hypoglycemia: relationship to hypoglycemic risk and psychological factors. *Acta Diabetol* 2015;52(3):581-9.
- [20] Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(3):223-8.
- [21] Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(9 Suppl):S498-504.
- [22] Ridley K, Ainsworth BE, Olds TS. Development of a compendium of energy expenditures for youth. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008;5:45.
- [23] Dube MC, Valois P, Prud'homme D, Weisnagel SJ, Lavoie C. Physical activity barriers in diabetes: development and validation of a new scale. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72(1):20-7.
- [24] Haskova A, Radovnicka L, Petruzelkova L, Parkin CG, Grunberger G, Horova E, et al. Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020;43(11):2744-50.
- [25] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-603.
- [26] Lespagnol E, Bocock O, Heyman J, Gamelin FX, Berthoin S, Pereira B, et al. In Amateur Athletes With Type 1 Diabetes, a 9-Day Period of Cycling at Moderate-to-Vigorous Intensity

Unexpectedly Increased the Time Spent in Hyperglycemia, Which Was Associated With Impairment in Heart Rate Variability. *Diabetes Care* 2020;43(10):2564-73.

[27] Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17(7):697-703.

[28] Powell C, Carson BP, Dowd KP, Donnelly AE. Simultaneous validation of five activity monitors for use in adult populations. *Scand J Med Sci Sports* 2017;27(12):1881-92.

[29] Matthews CE, Hagstromer M, Pober DM, Bowles HR. Best practices for using physical activity monitors in population-based research. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44(1 Suppl 1):S68-76.

[30] Choi L, Liu Z, Matthews CE, Buchowski MS. Validation of accelerometer wear and nonwear time classification algorithm. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(2):357-64.

[31] Troiano RP, Berrigan D, Dodd KW, Masse LC, Tilert T, McDowell M. Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(1):181-8.

[32] Evenson KR, Catellier DJ, Gill K, Ondrak KS, McMurray RG. Calibration of two objective measures of physical activity for children. *J Sports Sci* 2008;26(14):1557-65.

[33] Finn M, Sherlock M, Feehan S, Guinan EM, Moore KB. Adherence to physical activity recommendations and barriers to physical activity participation among adults with type 1 diabetes. *Ir J Med Sci* 2021.

[34] Livny R, Said W, Shilo S, Bar-Yoseph R, Gal S, Oren M, et al. Identifying sources of support and barriers to physical activity in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020;21(1):128-34.

[35] Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Parental fear of hypoglycemia: young children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatr Diabetes* 2007;8(6):362-8.

[36] Prevost MS, Rabasa-Lhoret R, Talbo MK, Yardley JE, Curry EG, Brazeau AS. Gender Differences in Strategies to Prevent Physical Activity-Related Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: A BETTER Study. *Diabetes Care* 2022.



- [37] Michaud I, Henderson M, Legault L, Mathieu ME. Physical activity and sedentary behavior levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pump or injection therapy - The importance of parental activity profile. *J Diabetes Complications* 2017;31(2):381-6.
- [38] Patton SR, Monzon AD, Noser AE, Clements MA. Physical Activity, Glycemic Variability, and Parental Hypoglycemia Fear in Preschoolers With Type 1 Diabetes. *Pediatr Exerc Sci* 2022;1-6.
- [39] McCarthy MM, Whittemore R, Grey M. Physical Activity in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Educ* 2016;42(1):108-15.
- [40] Zaharieva DP, Addala A. Current and Novel Strategies to Reduce Fear of Hypoglycemia as a Barrier to Physical Activity in Adults and Youth With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes* 2022;46(1):1-2.
- [41] Tagougui S, Taleb N, Molvau J, Nguyen E, Raffray M, Rabasa-Lhoret R. Artificial Pancreas Systems and Physical Activity in Patients with Type 1 Diabetes: Challenges, Adopted Approaches, and Future Perspectives. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13(6):1077-90.
- [42] Molveau J, Rabasa-Lhoret R, Taleb N, Heyman E, Myette-Cote E, Suppère C, et al. Minimizing the Risk of Exercise-Induced Glucose Fluctuations in People Living With Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: An Overview of Strategies. *Can J Diabetes* 2021;45(7):666-76.
- [43] Paiement K, Frenette V, Wu Z, Suppère C, Messier V, Lasalle-Vaillancourt A, et al. Is a better understanding of management strategies for type 1 diabetes associated with a lower risk of developing hypoglycemia during and after physical activity? *Can J Diabetes* In press.
- [44] Rachman S. The conditioning theory of fear-acquisition: a critical examination. *Behav Res Ther* 1977;15(5):375-87.

## Tables

**Table 1**—Participant characteristics.

	Adults ( <i>n</i> = 62)	Children/Adolescents ( <i>n</i> = 53)
<b><i>Anthropometric and demographic data</i></b>		
Age (years)	32.9 ± 10.9 (18.0-68.0)	12.2 ± 2.9 (6.0-17.7)
Sex, <i>n</i> men/women	42/20	29/24
BMI (kg · m <sup>-2</sup> )	24.2 ± 3.6 (17.2-37.3)	NA
Z-score BMI	NA	0.4 ± 1.1 (−1.9-3.2)
Fat mass (%)	21.4 ± 9.9 (7.9-46.5) ( <i>n</i> = 58)	19.3 ± 5.3 (8.3-30.2) ( <i>n</i> = 43)
HbA <sub>1c</sub> (mmol · mol <sup>-1</sup> )	57.6 ± 12.7 (33.0-95.0)	60.7 ± 10.9 (43.0-92.0)
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.4 ± 1.2 (5.2-10.8)	7.7 ± 1.0 (6.1-10.6)
Diabetes duration (years)	13.9 ± 9.5 (1.0-38.0)	5.9 ± 3.8 (0.3-16.7)
Age at diabetes onset (years)	19.0 ± 11.2 (1.3-56.0)	6.3 ± 3.8 (0.5-14.0)
Insulin delivery (CSII/MDI)	24/38	25/28
Insulin dose (units · kg <sup>-1</sup> · day <sup>-1</sup> )	0.6 ± 0.2 (0.2-1.3)	0.9 ± 0.4 (0.3-2.0)
<i>n</i> used to wearing a CGM sensor/not used	35/27	8/45
<i>N</i> with diabetes complications/no complications	9/53	NA
Gold score [% with a score <4]	2.4 ± 1.2 [80.8] ( <i>n</i> = 52)	2.5 ± 1.4 [79.5] ( <i>n</i> = 39)
<b><i>Weekly continuous glucose monitoring data</i></b> (% time spent at specific thresholds; [ <i>n</i> meeting/not meeting the recommended targets] for each threshold)		
	N=26	N= 33
% time < 3.0 mmol/L	3.7 ± 4.2 (0-13.5) [9/17]	2.7 ± 3.1 (0-10.4) [16/17]
% time < 3.9 mmol/L	8.1 ± 7.1 (0-28.5) [8/18]	7.4 ± 5.8 (0-24.6) [12/21]
% time between 3.9-10.0 mmol/L	55.3 ± 14.5 (14.5-88.1) [4/22]	51.6 ± 12.8 (28.2-76.2) [3/30]
% time > 10.0 mmol/L	36.5 ± 16.6 (6.4-72.0) [6/20]	41.0 ± 16.0 (0.7-69.4) [4/29]
% time > 13.9 mmol/L	12.7 ± 11.2 (0-37.5) [7/19]	15.7 ± 10.5 (0-39.6) [4/29]
Coefficient of variation (%)	40.2 ± 7.5 (25.6-56.2) [7/19]	42.0 ± 7.2 (28.9-57.6) [7/26]
<b><i>Usual physical activity</i></b>		
Total time in MVPA (min · week <sup>-1</sup> )	341.8 ± 219.8 (33.0-1115.4) ( <i>n</i> = 38)	NA
Total time in MVPA (min · day <sup>-1</sup> )	NA	52.1 ± 22.6 (24.4-102.2) ( <i>n</i> = 32)
Total time in intense PA (min · week <sup>-1</sup> )	33.9 ± 62.2 (0-322.0) ( <i>n</i> = 38)	139.9 ± 87.5 (23.3-326.7) ( <i>n</i> = 32)
Total sedentary time (hours · day <sup>-1</sup> )	10.4 ± 2.1 (7.0-15.1) ( <i>n</i> = 38)	10.0 ± 1.8 (5.8-13.1) ( <i>n</i> = 32)
<i>n</i> meet PA guidelines/no meet*	21/17 ( <i>n</i> = 38)	10/22 ( <i>n</i> = 32)

Data are means ± SD (minimum-maximum) or number of participants. The number of subjects is indicated for outcomes where some data is lacking. Fat mass was assessed from bioelectric

impedance in adults and from bicipital, tricipital and subscapular skinfolds in children/adolescents. HbA<sub>1c</sub> is the last one performed within the 3 months prior to the laboratory visit. \* PA guidelines: 150 min/week of moderate to vigorous PA for adults and 60 min · day<sup>-1</sup> of moderate to vigorous PA for children/adolescents. CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; MDI, multiple daily insulin injections; MVPA, moderate to vigorous physical activity; NA, not applicable; PA, physical activity.

**Table 2**—Association between barriers to physical activity (dependent outcome) with everyday life hypoglycemic and hyperglycemic excursions, adjusting for physical activity, sedentary time and participant characteristics as other covariates.

Dependent variables: barriers to physical activity	Total score	Hypoglycemia score
<b>Glycemic excursions as covariates:</b>		
<b><u>During or after PA sessions <math>\geq 1.5</math> MET-hours*</u></b>		
<i>Effect of hypoglycemic excursions (% time)</i>		
Adults		
< 3.0 mmol/L, during PA	$\beta = -0.151$ ; $P=0.019$	
Children/Adolescents		
< 3.0 mmol/L, night subsequent to PA	$\beta = +0.158$ ; $P=0.023$	$\beta = +0.365$ ; $P=0.034$
<i>Percent of reported PA sessions <math>\geq 1.5</math> MET-hours involving a decrease in glycemia<sup>†</sup></i>		
Adults		$\beta = -0.046$ ; $P=0.004$
<i>Effect of normoglycemia (% time)</i>		
Adults		
3.9-10.0 mmol/L, during PA	$\beta = +0.023$ ; $P=0.006$	
3.9-10.0 mmol/L, 2h after PA	$\beta = +0.031$ ; $P=0.043$	
<b><u>During everyday life (without reference to PA sessions)</u></b>		
<i>Effect of hypoglycemic excursions (% time)</i>		
Parents		
< 3.0 mmol/L, Week	$\beta = -0.187$ ; $P=0.003$	
< 3.0 mmol/L, Week <sup>‡</sup>	$\beta = -0.840$ ; $P=0.021$	
< 3.0 mmol/L, Days <sup>‡</sup>	$\beta = -0.848$ ; $P=0.024$	
< 3.0 mmol/L, Nights	$\beta = -0.110$ ; $P=0.014$	
< 3.9 mmol/L, Week	$\beta = -0.099$ ; $P=0.009$	
< 3.9 mmol/L, Week <sup>‡</sup>	$\beta = -1.041$ ; $P=0.016$	
< 3.9 mmol/L, Days	$\beta = -0.068$ ; $P=0.040$	
<i>Effect of hyperglycemic excursions (% time)</i>		
Children/Adolescents		
> 13.9 mmol/L, Week	$\beta = +0.059$ ; $P=0.048$	NA

In this table, covariates are in rows and dependent outcomes are in columns.

Coefficients and corresponding *P*-values displayed in the table were estimated from multiple linear regressions, using  $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  as the unit for glycemic outcomes. Dependent outcomes are barriers to physical activity with everyday life or exercise-induced glycemic excursions/variability included as covariates. The results concerning the impact of other covariates included in the regressions (*i.e.*, physical activity, sedentary time and participant characteristics) are not shown in this table (their impact is already presented in the text, under the ‘Results’ section). The link between everyday life glycemic excursions and fear of hyperglycemia score is not presented in the table because the analyses appeared to be non-significant. An empty box means there is no significant effect.

\* Analysis carried out on the subset of participants reporting physical activity sessions  $\geq 1.5$  MET-hours during the week of everyday life. † We counted the total number of reported physical activity sessions  $\geq 1.5$  MET-hours for each participant and the number of sessions  $\geq 1.5$  MET-hours during which blood glucose levels decreased. With this, we were able to calculate the percentage of sessions during which blood glucose levels dropped. ‡ Refers to outcomes when hypoglycemic or hyperglycemic risk is expressed as achieving or not the international recommendations (SPSS software analyses compare those who don’t achieve the international recommendations with those who did). The international recommendations are as follows: % time  $<3.0$  mmol/L  $<1\%$ ; % time  $<3.9$  mmol/L  $<4\%$ ; % time  $>13.9$  mmol/L  $<5\%$  [25].

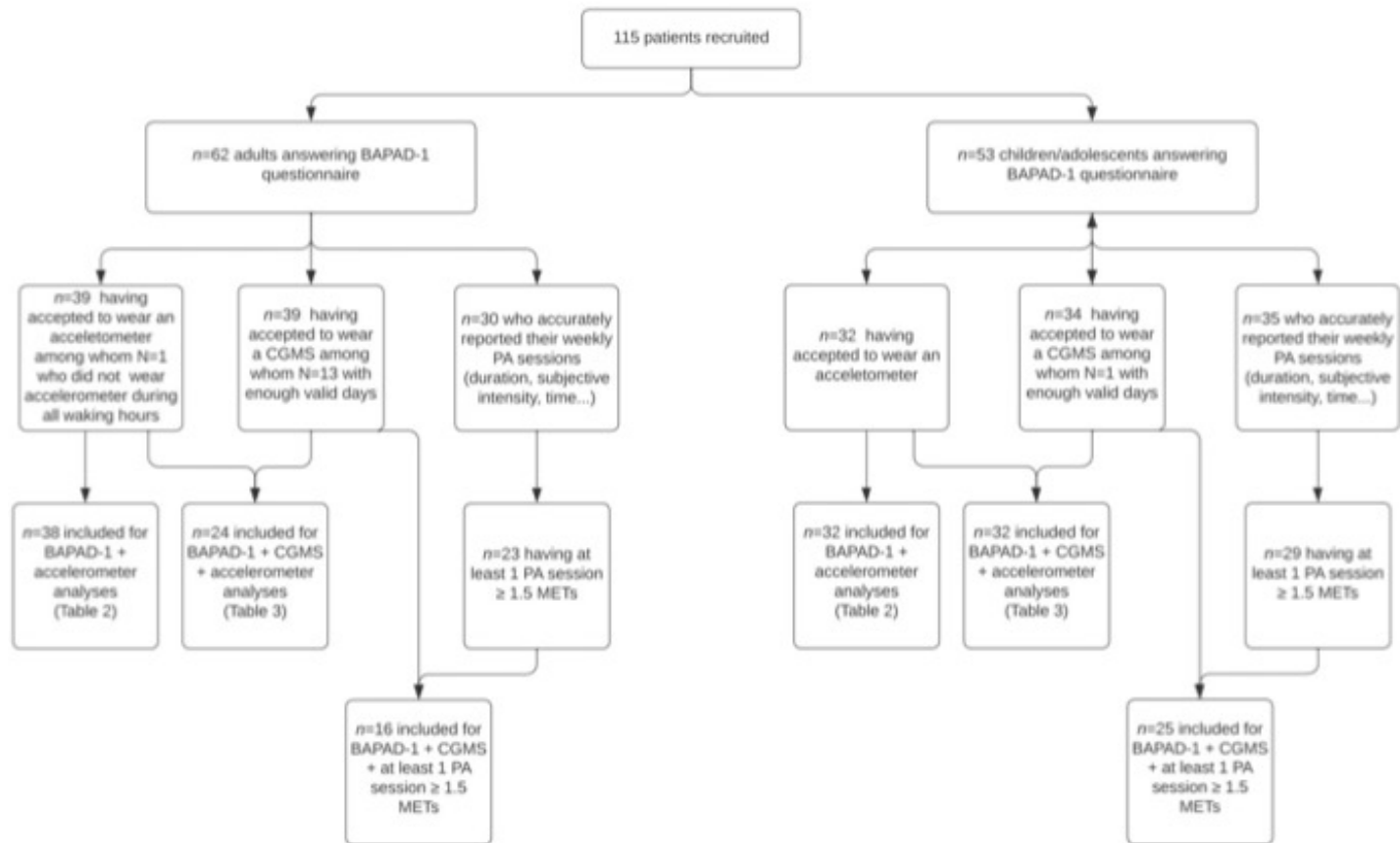
Days, measured during the daytime period; Nights, measured during the nighttime period; Week, measured throughout the usual week, including daytime and nighttime; NA, Non-applicable.

**Supplementary Table 1**—Barriers to physical activity assessed by BAPAD-1 questionnaire.

Barriers to active lifestyle	Adults	Children/Adolescents	Parents children/adolescents	of
1. The fear of loss of diabetes control	2.9 ± 1.7	<b>2.8 ± 1.9</b>	<b>3.2 ± 1.8</b>	
2. The fear of hypoglycemia	<b>3.5 ± 1.7</b>	<b>3.9 ± 2.1</b>	<b>3.8 ± 2.0</b>	
3. The fear of being tired	2.2 ± 1.3	2.5 ± 1.9	2.8 ± 1.6	
4. The fear of hurting yourself	2.1 ± 1.5	2.3 ± 1.8	2.6 ± 1.7	
5. The fear of suffering a heart attack	1.7 ± 1.2	2.4 ± 2	2.2 ± 1.5	
6. A low fitness level	2.9 ± 1.7	2.2 ± 1.4	2.3 ± 1.7	
7. The fact that you have diabetes	2.2 ± 1.3	2.4 ± 1.7	2.6 ± 1.8	
8. The fear of hyperglycemia	2.4 ± 1.3	<b>2.8 ± 2.0</b>	2.6 ± 1.7	
9. Your actual physical health status excluding your diabetes	2.5 ± 1.6	2.3 ± 1.6	2.2 ± 1.6	
10. Weather conditions	<b>3.1 ± 1.9</b>	2.6 ± 1.8	2.6 ± 1.6	
11. The location of a gym	2.9 ± 1.7	2.3 ± 1.6	2.6 ± 1.9	

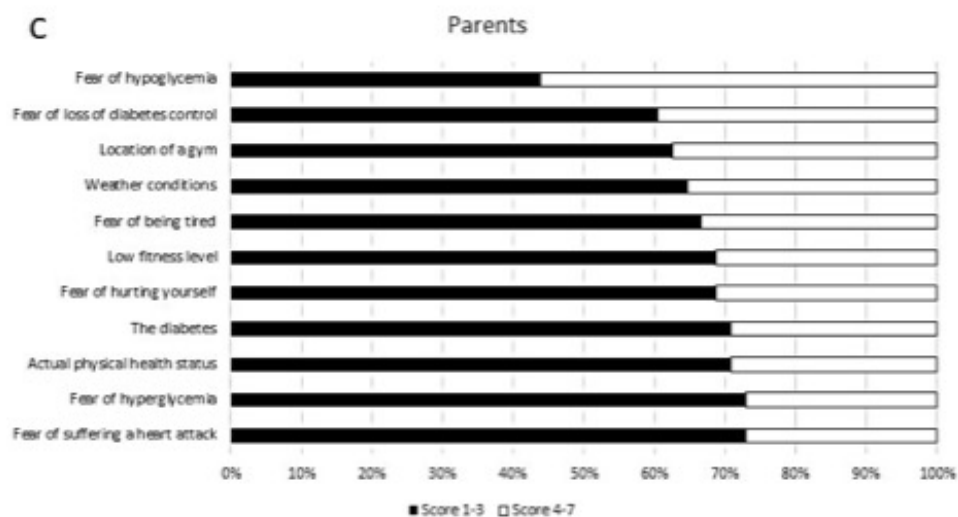
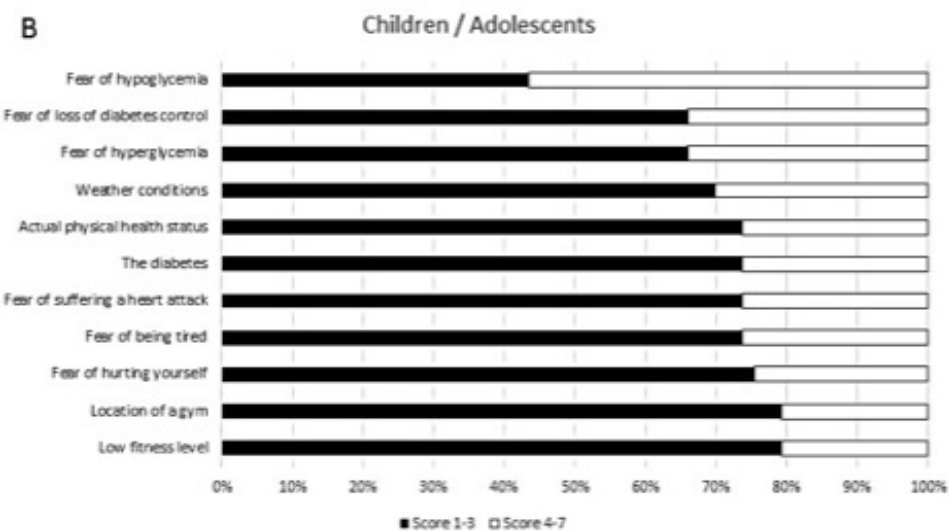
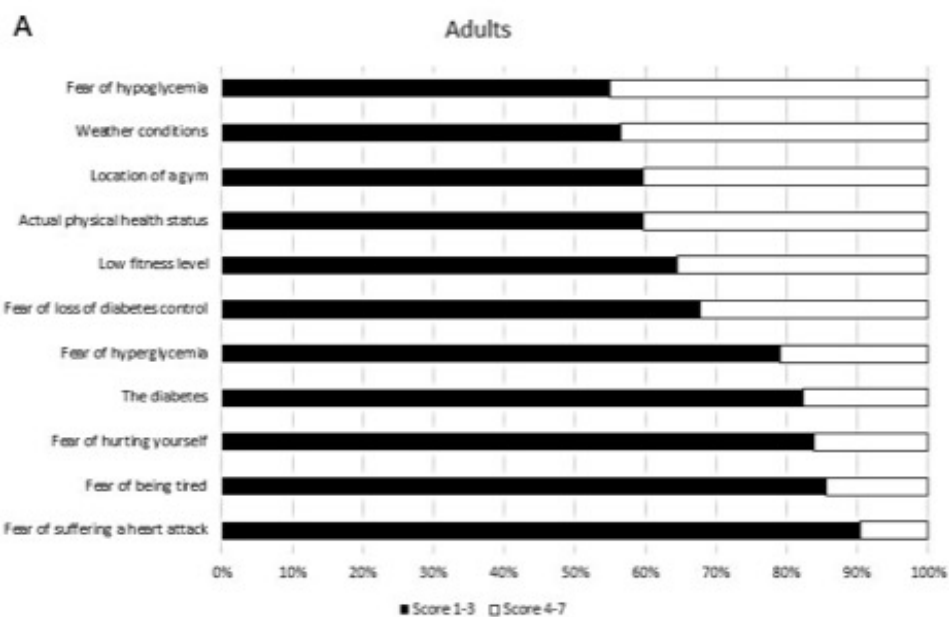
Data are means ± SD. The likelihood that each item would keep the participants from practicing regular physical activity is measured on a scale of 1 to 7 (1 = extremely unlikely to 7 = extremely likely). PA, physical activity. In bold, the top two barriers (or 3 barriers if 2 are equally ranked) for each sub-group.

## Figures



**Figure 1**—Flow chart of the study population.

BAPAD-1, questionnaire about perceived barriers to physical activity; CGMS, continuous glucose monitoring system; PA, physical activity; MET, metabolic equivalent of task.





**Figure 2**—BAPAD-1 questionnaire score.

1A. In adults

1B. In children/adolescents

1C. In children/adolescents' parents

The likelihood that each item would keep the participants from practicing regular physical activity is rated on a scale of 1 to 7 (1 = extremely unlikely to 7 = extremely likely). Scores were grouped from 1 to 3 in black, and 4 to 7 in white.

## **Etude 2 - Article 2 – Continuous moderate and intermittent high-intensity exercise in youth with type 1 diabetes: which protection for dysglycemia?**

En révisions mineures dans *Medicine & Science in Sports & Exercise (MSSE)*, septembre 2023.

### **TITLE**

**Continuous moderate and intermittent high-intensity exercise in youth with type 1 diabetes: which protection for dysglycemia?**

### **Authors:**

Cassandra Parent<sup>1,2</sup>, Elodie Lespagnol<sup>1</sup>, Serge Berthoin<sup>1</sup>, Sémah Tagougui<sup>1</sup>, Joris Heyman<sup>3</sup>, Chantal Stuckens<sup>4</sup>, Cajsa Tonoli<sup>1,5</sup>, Michelle Dupire<sup>6</sup>, Aline Dewaele<sup>6</sup>, Julie Dereumetz<sup>1</sup>, Chloé Dewast<sup>1</sup>, Iva Gueorgieva<sup>4</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret<sup>1,7</sup>, Elsa Heyman<sup>1,8</sup>.

### **Affiliations:**

<sup>1</sup>Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France.

<sup>2</sup>Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

<sup>3</sup>CNRS, UMR 6118, Transferts d'eau et de matière dans les milieux hétérogènes complexes - Géosciences, Université Rennes, Rennes, France.

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Lille University Hospital, Lille, France.

<sup>5</sup>Human Physiology Research Group, Faculty of Physical Education and Physical Therapy, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium.

<sup>6</sup>Santély Association, Loos, France.

<sup>7</sup>Department of Nutrition, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

<sup>8</sup>Institut Universitaire de France, Paris, France.

**Corresponding author:**

Elsa Heyman

URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France ULR  
7369 'Physical Activity, Muscle, Health' team

EURASPORT, 413 avenue Eugène Avinée, 59120, Loos, France

Tel: +33-6-78959955

E-mail: [elsa.heyman@univ-lille.fr](mailto:elsa.heyman@univ-lille.fr)

## Résumé

### Objectif

Dès le plus jeune âge, l'exercice est un élément clé de la gestion du diabète de type 1 (DT1). Cependant, l'hypoglycémie induite par l'exercice, qui survient particulièrement lors d'exercices aérobies, est une barrière majeure à l'activité physique chez les enfants atteints de DT1. Nous avons cherché à savoir si l'exercice aérobique intermittent de haute intensité (IHE), conçu pour imiter les schémas d'activité physique spontanés des enfants, offre une meilleure protection contre la chute de glycémie que l'exercice continu traditionnel d'intensité modérée (CME).

### Méthodes

Cinq garçons et 7 filles atteints de DT1 ( $9,8 \pm 1,4$  ans ;  $HbA_{1c}$   $7,5 \pm 0,7$  %) ont effectué de façon randomisée (visites  $>48$ h d'intervalle) un CME et un IHE de durée et de charge mécanique totale identiques [ $50\%PWC_{170}$  vs.  $15\text{sec}(150\%PWC_{170})/30\text{sec}$  de récupération passive ; les deux pendant deux séries de 10min, 5min entre les deux]. Les changements glycémiques (glycémie capillaire pendant l'exercice, glucose interstitiel pendant la récupération) ont été comparés entre les types d'exercice et une condition inactive, en contrôlant la glycémie initiale, les glucides et l'insuline (covariables, modèles mixtes linéaires).

### Résultats

La diminution de la glycémie capillaire induite par l'exercice a été atténuée de  $1,47\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  pour IHE par rapport à CME ( $P<0,05$ ), à partir de valeurs relativement élevées ( $9,9 \pm 4,3$  vs.  $10,7 \pm 2,2\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , respectivement). Aucun épisode hypoglycémique n'est survenu pendant la récupération précoce ou tardive des deux exercices par rapport aux mêmes périodes des jours inactifs. Cependant, CME a réduit le risque d'hyperglycémie de niveau 2 ( $16,7\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) pendant la récupération précoce par rapport aux jours inactifs ( $P<0,05$  ; CME : 0% ; IHE : 16,7% ; INACTIF : 41,7%).

## **Conclusion**

IHE semble limiter la baisse de glycémie par rapport à CME. La réalisation d'un CME ou d'un IHE de 20 minutes n'a pas été associée à un risque accru d'hypoglycémie par rapport à l'inactivité chez les enfants atteints de DT1 qui conservent leur mode de vie habituel. CME s'est même révélé transitoirement protecteur contre l'hyperglycémie sévère. Bien que les exercices effectués soient représentatifs de l'activité physique spontanée des enfants, d'autres études devraient également prendre en compte l'impact d'exercices de plus longue durée, tels qu'ils sont pratiqués dans les clubs de sport.

## Abstract

### Objective

From an early age, exercise is key to managing type 1 diabetes (T1D). However, exercise-induced hypoglycemia, which particularly occurs around aerobic exercise, is a major barrier to physical activity in children with T1D. We explore whether intermittent high-intensity aerobic exercise (IHE), designed to mimic spontaneous childhood physical activity patterns, offers better protection against glycemic drop than traditional continuous moderate-intensity exercise (CME).

### Methods

Five boys and 7 girls with T1D ( $9.8 \pm 1.4$  y;  $HbA_{1c}$   $7.5 \pm 0.7\%$ ) performed ergo cycle-based randomized (visits >48h apart) CME and IHE of identical duration and total mechanical load [50%PWC<sub>170</sub> vs. 15sec(150%PWC<sub>170</sub>)/30sec passive recovery; both during two 10-min sets, 5min in-between]. Glycemic changes (capillary glycemia during exercise, interstitial glucose during recovery) were compared between the exercise types and an inactive condition, controlling for baseline glycemia, carbohydrate and insulin (covariates, linear mixed models).

### Results

The exercise-induced decrease in capillary glycemia was attenuated by  $1.47 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  for IHE compared to CME ( $P < 0.05$ ), from relatively high values ( $9.9 \pm 4.3$  vs.  $10.7 \pm 2.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively). No further hypoglycemic episodes occurred during early or late recovery from both exercises compared with the same periods on inactive days. However, CME reduced the risk of level 2 hyperglycemia ( $16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) during early recovery compared with inactive days ( $P < 0.05$ ; CME: 0%; IHE: 16,7%; INACTIVE: 41,7%).

## **Conclusion**

IHE appeared to limit the drop in glycemia compared to CME. Performing 20-min CME or IHE was not associated with increased risk of hypoglycemia compared to being inactive in children with T1D maintaining their usual lifestyle. CME appeared even transiently protective against severe hyperglycemia. While the exercises carried out were representative of children's spontaneous physical activity, further studies should also consider the impact of longer-duration exercises, as found in sports clubs.

## Introduction

Regular physical activity is a key component of type 1 diabetes (T1D) management [1]. In youth with T1D, exercise training is effective in improving aerobic fitness as well as other health outcomes including body composition, lipid profile, quality of life [1,2] and, albeit less systematically, HbA<sub>1c</sub> [3,4]. Encouraging active behavior from childhood is important as it sets the foundation for a healthy lifestyle in adult life [5]. However, many children with T1D do not meet physical activity guidelines [6] and are less active than their non-diabetic peers [7]. Fear of exercise-induced hypoglycemia has been identified as a major barrier to active lifestyle in children with T1D [8]. Continuous moderate-intensity aerobic exercise is the primary type of exercise exposing individuals to a high risk of hypoglycemia [9,10]. In people without T1D, the insulin secretion during physical activity is rapidly suppressed while counterregulatory hormones (e.g., glucagon, catecholamines, and cortisol) increase, compensating for the massive use of glucose by active skeletal muscles through increased production of hepatic glucose [11]. In people living with T1D, insulin is exogenous and even when preventive reduction in insulin dose is applied, a decrease in glycemia may occur during exercise due to several factors including increase in insulin absorption from subcutaneous depot into circulation [12], and possible defective counterregulatory hormone response [13]. Since physical activity enhances insulin sensitivity for more than 24 hours [11,14], and since sleep induces impairments in counterregulatory hormone responses [15], the risk of hypoglycemia is particularly common during the night following exercise [16]. Thus, much of the literature on exercise and T1D focuses on strategies for decreasing hypoglycemic risk during and after aerobic exercise. Besides insulin and diet adaptations [17,20], adapting the form of exercise has more recently received attention for its advantage of not needing to be anticipated contrary to insulin modulations, and for it being preferable for weight management by avoiding additional carbohydrate intake. In this respect, intermittent high-intensity exercise might attenuate an exercise-induced drop in glycemia through several mechanisms [21,22]. For example, this type of exercise is associated with increased epinephrine and growth hormone production, which can respectively increase hepatic glucose production and decrease muscle glucose uptake. These increased counterregulatory



hormones also stimulate lipolysis and hence increase circulating levels of free fatty acids. The latter may provide an extra source of ATP to active skeletal muscle, thus sparing blood glucose. Intermittent high-intensity exercise has been explored in a certain number of trials on children [23-28], without any information on late recovery, even though nocturnal hypoglycemia is the event that is the most feared by children's parents [29]. Diet was not controlled either in the analyses of glycemic results, despite the possibility of the modality/intensity of exercise altering satiety [30]. In addition, these studies were conducted in the morning [23-26,28], while children's spontaneous or club-organized physical activity usually takes place in the afternoon or early evening, a period which could elicit substantially higher exercise-induced glycemia decreases [31,32]. Lastly, only two studies ( $n = 5$  [25] or  $n = 8$  [28]), giving divergent results, matched intermittent high-intensity and continuous moderate-intensity exercises on total mechanical load [25] or on total energy expenditure (but without confirming it with oxygen uptake recordings) [28]. Their protocol for intermittent high-intensity aerobic exercise was unrepresentative of bouts of spontaneous physical activity in children (*i.e.*, 95% of spontaneous high-intensity bouts lasting less than 15 sec) [33].

The aim of this study was therefore to explore whether intermittent high-intensity aerobic exercise (IHE), designed to mimic spontaneous childhood physical activity patterns, offers better protection against glycemic drop than traditional continuous moderate-intensity exercise (CME). In addition to the use of exercise that was representative of spontaneous physical activity, no specific recommendations for preventive insulin or dietary adaptations were given to the children and their parents in order to put the participants under conditions that were similar to their everyday life.

## Methods

Twelve children, attending the Unit of Pediatric Endocrinology at Lille University Hospital (France), volunteered for this study. The sample size was justified by an a priori sample size computation carried out using SigmaStat. It was based on the F-test of a one-way ANOVA for 2 groups (with an alpha of 0.05 and a power of 0.90), for a minimum detectable difference in means of 1.0 mmol·L<sup>-1</sup>

<sup>1</sup> (i.e., the difference, between both exercises, of the delta of blood glucose calculated between post-exercise and pre-exercise glycemia values) and an expected standard deviation of residuals of 0.4 mmol·L<sup>-1</sup>, as based on results from the previous study of Soon et *al.*) [26]. The actual estimated sample size was 5. We then decided to recruit 12 children to obtain even more transposable results. The participants' characteristics are presented in Table 1. This study was part of a non-interventional educational therapeutic program entitled 'Mieux vivre avec son diabète' (Living better with diabetes) which received the agreement of the 'Agence Régionale de Santé' (Regional Health Authority) and was declared by the Data Protection Officer of the Lille University Hospital to the CNIL (Data Protection and Freedom of Information, declaration 026-03-13 - GC/VB). Written informed consent was obtained from all participants and their parents.

During a first visit, at least 2 days before the two physical exercises described below, aerobic fitness (Physical Working Capacity 170, PWC<sub>170</sub> [34] and anthropometric characteristics [35] were assessed. Time spent per usual week practicing supervised sports activities was recorded. Barriers to physical activity were assessed with the BAPAD-1 questionnaire [36] (completed by parents (or carers) and children), and hypoglycemia awareness assessed with the visual analogue scale of Gold et *al.* [37].

During a second visit, a continuous glucose monitoring (CGM) sensor (Enlite iPro2, Medtronic, Inc) was inserted, calibrated with concomitant capillary glycemia at 1 and 3 hours after the insertion, and then worn for 7 days. During this 7-day period, children were required to come to the hospital on 2 additional occasions separated by at least 48h to perform, in randomized order, the 2 types of aerobic exercises. Besides these 2 exercise visits, children were asked to refrain from physical activity (school, clubs, leisure-time) during the whole week they wore the CGM sensor. Compliance with this request was checked by wearing an ActiGraph GT1M accelerometer (activity level thresholds chosen were those from Evenson et *al.* [38]). Inactive days (INACTIVE) were chosen as the days either before the first aerobic exercise day and/or at least 24 hours after an exercise day, with at least 70% of CGM values for each day [39].

### *The two aerobic exercises*

Both exercises included 2 sets of 10 min of pedaling on a cycle ergometer (Monark 894E Peak Bike, Monark Exercise AB, Vansbro Sweden) at 60-70 rpm, separated by 5 min of passive recovery sitting on the bike. During CME, the pedaling periods were performed at a workload of 50%  $PWC_{170}$ , which corresponds to approximately 40% of estimated maximal aerobic power for a child aged 10 years [40].

For IHE, each pedaling period of 10 min was composed of 15-sec intervals at a workload of 150%  $PWC_{170}$  (which corresponds to approximately 120% of estimated maximal aerobic power [40]) interspersed with 30s of passive recovery [41]. The 10-min exercise duration was chosen based on observational studies of healthy children showing that periods of spontaneous physical activity generally do not exceed 10 min [33,42]. The total mechanical work achieved as well as the total duration of the test was therefore similar for the 2 exercises so as to better appreciate the effect of the intensity and the modality of exercise on glycemic variations.

Each child performed the two exercises in the afternoon after a snack or lunch, both meals being identical for both types of exercise. The dose of rapid-acting insulin, or bolus, injected at lunch time and optionally at snack time was chosen according to each child's habits, aiming for a blood glucose level of between 5.6 and 8.3 mmol·L<sup>-1</sup>. Exercise was performed only if capillary blood glucose was  $\geq 4.4$  mmol·L<sup>-1</sup> and, in case of hyperglycemia, only if no ketones were found in participants' urine.

### *Exercise-induced glycemic excursions*

For CME and IHE, capillary blood glucose (Accu-Check Performa Nano, Roche) was measured at rest, at 10, 15, 25 min of exercise, and at 15 min of subsequent passive recovery sitting on a chair. In addition, glycemia was continuously estimated from subcutaneous interstitial glucose values of the professional masked CGM sensor (Enlite iPro2, Medtronic, Inc; with a value every 5 min, placed on the lower abdomen or on the back of the arm), during CME and IHE recovery (1h, 2h, 8h of recovery and subsequent night) and during the same periods for inactive days. The glycemic

excursions from CGM taken into consideration were the percentage of time spent in range (between 3.9 and 10.0 mmol·L<sup>-1</sup>), in hypoglycemia (<3.0 mmol·L<sup>-1</sup>, <3.9 mmol·L<sup>-1</sup>) and in hyperglycemia (>10.0 mmol·L<sup>-1</sup>, >13.9 mmol·L<sup>-1</sup>, >16.7 mmol·L<sup>-1</sup>) [39]. Low Blood Glucose Index (LBGI) and High Blood Glucose Index (HBGI) were also calculated [43]. Glycemic variability was assessed through the coefficient of variation (CV) [39], standard deviation (SD) and mean amplitude of glycemic excursions (MAGE).

During the 7-day period, children were asked to fill in a diary for capillary blood glucose (recording time and values), which was measured before each meal and at bedtime when glucose levels are stable [44], for subsequent CGM sensor calibration. Capillary blood glucose was also taken in case of signs of hypoglycemia or hyperglycemia (in which case, the symptoms were noted).

#### *Dietary data and insulin treatment*

To take into account other factors that may influence blood glucose levels in the analysis of the results, the children were also asked to record information in the diary about insulin treatment (specific doses and times including corrections for hyperglycemia) and diet (including snacks for treating hypoglycemic episodes). Staff explained in detail how this information should be recorded in the diary. Parents received a booklet with pictures and examples for the reporting of the quantities and quality of food (SUIVIMAX book). On removal of the CGM sensor, the children and their parents had an in-person or telephone interview with the staff to complete the dietary details if necessary. In addition, in order to avoid the effects of exercise on blood glucose levels being masked by the diet, the children were asked to stick to fixed times and comparable carbohydrate quantities for lunch, afternoon snack and dinner throughout the exercise and inactive days.

### *Rating of Perceived Exertion and perceived pleasure*

Heart rate (Suunto 3 heart rate monitor) and Rating of Perceived Exertion (RPE) [45] were recorded every 2 min during both exercises. At the end of each exercise, the children filled in a questionnaire about the pleasure perceived during exercise [46].

### *Statistics*

Statistical analyses were performed using the IBM SPSS version 27.0 (IBM Corp, Armonk, New York, United States). Results are reported as means  $\pm$  SD, unless otherwise indicated.

Capillary glycemia (pre-exercise, at 10 min, 15 min, 25 min during exercise, and after 15 min recovery) and glycemia estimated from interstitial glucose (every 5 min from the beginning of recovery until 60 min of recovery) both expressed as relative changes from pre-exercise values, were compared between conditions (see immediately below) using linear mixed models for repeated measurements [random effects for intercept and time (min); fixed effects: 'condition' – *i.e.*, IHE vs. CME for capillary glycemia; IHE vs. CME vs. INACTIVE for glycemia estimated from interstitial glucose, 'time' (min), 'initial pre-exercise glycemia' ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), and 'time x condition' interaction]. Heart rates and RPE (every 2 min during exercise) were also compared between conditions using linear mixed models (random effects for intercept; fixed effects: condition, *i.e.*, IHE vs. CME; time (min); 'time x condition' interaction). Linear mixed models were also used for CV and SD (during 2h, 8h of recovery and subsequent night), for MAGE (8h post-exercise and subsequent night) as well as HBGI (during all recovery periods) [random effects for intercept; fixed effects: condition, *i.e.*, IHE vs. CME vs. INACTIVE; 'initial pre-exercise glycemia' ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )]. We performed a second set of analyses of glycemic outcomes during recovery from exercises or similar inactive periods in a subset of children ( $n = 10$ ) who accurately recorded their diet throughout IHE, CME and inactive days and nights. In these analyses, we added the carbohydrate (g) intake [divided by the insulin dose (U) in the case of concomitant insulin administration] as an additional fixed effect in the above-mentioned mixed models. For all the models, residuals were Gaussian and the results expressed as the mean estimation 'e'.

Non-parametric data (confirmed with Shapiro–Wilk test) as well as data for which linear mixed models showed non-Gaussian residuals were compared between the 3 conditions using either Friedman’s ANOVA (*i.e.*, percentage of time spent in range, above 10.0 and 13.9 mmol·L<sup>-1</sup> during early and late recovery, LBGI during late recovery, CV and SD during 1h of recovery) or Cochran’s Q test (for binary transformed data, *i.e.*, percentage of time spent below 3.0, 3.9, and above 16.7 mmol·L<sup>-1</sup>, during early and late recovery; LBGI during early recovery). Pairwise differences were further examined using the Dunn-Bonferroni post-hoc test.

Spontaneous physical activity levels (accelerometry), macronutrient intake, insulin administration, and carbohydrate intake optionally divided by insulin dose (in cases of insulin administration) were compared between conditions using repeated measures ANOVA (parametric data) or Friedman’s ANOVA (non-parametric data). Perceived pleasure was compared between CME vs. IHE using Wilcoxon’s matched pair test.

$P \leq 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Participants’ characteristics are presented in Table 1.

CME, IHE and INACTIVE periods started in the afternoon at about 16h57 ( $\pm 86$  min), 17h07 ( $\pm 84$  min) and 17h32 ( $\pm 81$  min) respectively, which corresponded to a time before 3 pm for 2 children and after 4 pm for the other 10 children. CME and IHE were separated by 48h for 11 participants and 72h for 1 participant. INACTIVE data were calculated over 1 ( $n = 3$  participants), 2 ( $n = 8$ ) or 3 ( $n = 1$ ) days.

The time spent in moderate to vigorous physical activity on inactive days, during the 25-min periods corresponding to the times of IHE and CME protocols, was short, *i.e.*,  $1.67 \pm 2.0$  min.

### *Psycho-physiological responses to CME and IHE*

Heart rates were significantly higher during periods of IHE vs. CME (Fig. 1A). However, no significant effect of 'exercise condition' was detected for RPE (Fig. 1B) and perceived pleasure ( $5.2 \pm 1.5$  vs.  $5.4 \pm 1$  after IHE vs. CME).

### *Capillary glycemia during CME and IHE*

Pre-exercise glycemia did not differ between CME and IHE conditions ( $10.7 \pm 2.2$ ; min: 7.5 - max: 15.3 vs.  $9.9 \pm 4.3$ ; min: 5.1 - max: 16.4 mmol·L<sup>-1</sup>, respectively). Among the 12 children, one before CME and three before IHE had a glycemia level above 13.9 mmol·L<sup>-1</sup>, but without ketosis (tested by urinary sample trips). Capillary glycemia expressed as relative change from initial (pre-exercise) concentrations are presented in Figure 2. Capillary glycemia drop was attenuated by 1.47 mmol·L<sup>-1</sup> during IHE vs. CME. No symptomatic hypoglycemic episode occurred during CME and IHE.

### *Glycemia and glycemic outcomes estimated from continuous interstitial glucose monitoring during early and late recovery from the 3 conditions*

No missing CGM data were identified for the recovery periods studied and this for the 12 children across the 3 conditions.

Figure 3 shows glycemia during the 60-min recovery period immediately following the 25-min experimental period. The higher the pre-exercise glycemia was, the more glycemia decreased during early recovery. While glycemia increased during the INACTIVE condition, it decreased during the IHE condition, and to a greater extent during the CME condition. Incorporating the carbohydrate intake, optionally divided by insulin administration, into the model (Figure 1 Supplemental data) did not change the above-cited results. There was also a significant main effect for carbohydrates/insulin ratio meaning that children whose glycemia decreased a lot probably subsequently took carbohydrate intake (Fig. 1 Supplemental data). No difference in carbohydrates (optionally divided by insulin) consumed during the hour following exercise was observed between the three 'conditions' (Table 2).

Consistent with these results of changes in glycemia, HBGI and time spent over  $16.7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  were different between the 3 conditions during early recovery, with lower values for CME vs. INACTIVE condition and to a lesser extent (only for HBGI) with lower values for IHE vs. INACTIVE condition (Table 3). HBGI also tended to be lower after CME vs. IHE condition. Higher pre-exercise glycemia was accompanied by a greater risk of high glycemia values (HBGI, Table 3). Time spent in hypoglycemia, LBGI, and glycemic variability did not differ between the 3 conditions during early recovery (Table 3).

During late recovery, no differences in time spent in hyperglycemia or hypoglycemia, nor in HBGI, LBGI and glycemic variability, appeared between conditions (Table 1 supplemental data; continuous glucose data displayed in Figure 2 Supplemental data).

#### *Diet, insulin and spontaneous physical activity*

For the 10 subjects with accurate dietary and insulin recordings, meals before each condition (optionally accompanied by insulin administration) and during late recovery were investigated: no significant differences in carbohydrate intake (quantity and quality) and insulin doses were observed (Table 2). There were also no differences in terms of percentage of time spent in moderate to vigorous activity before and after each condition (Table 2).

## **Discussion**

This study aimed to compare glycemic excursions and variability during and after intermittent high-intensity and continuous moderate-intensity aerobic exercise, and during inactive days in youth with T1D. The main result was that IHE, and to a greater extent CME, lasting 20 min, caused a drop in blood glucose that persisted during early recovery, without any increase in time spent in hypoglycemia or in incidence of symptomatic hypoglycemic episodes. Furthermore, we showed that IHE, and to a greater extent CME mitigated the risk of high blood glucose values at early recovery with lower values of HBGI, and for CME condition only, mitigated the risk of severe hyperglycemia (*i.e.*,  $>16.7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), in comparison to inactive days.



One of the advantages of the current study is that it closely resembled real-life conditions throughout the experimentation. Participants kept to their habits in terms of insulin and diet, thus performing their exercises under usual conditions. The results underline, for the first time, that including carbohydrate intake as a possible confounding factor in the analyses of glycemia during recovery could be a crucial methodological point, considering that the more the glycemia decreased during early recovery, the more the children consumed carbohydrates.

### *Hypoglycemic excursions*

In the current study, although glycemia decreased further during exercise and early recovery for the CME condition in comparison to the IHE condition, thus confirming the study of Sills *et al.* [25] on a smaller sample size ( $n = 5$ ), this format of 20-min moderate-intensity exercise did not lead to a greater hypoglycemic risk compared to the INACTIVE condition. Time spent in hypoglycemia, LBGI, and glycemic variability did not differ between the 3 conditions during early and late recovery, even though 42% of participants seemed to suffer from impaired awareness of hypoglycemia (Gold score).

However, we cannot rule out the possibility that with longer continuous moderate exercises, a risk of hypoglycemia will emerge. Fear of hypoglycemia remained the primary barrier to physical activity among the participants in the current study and recent research has shown that exercise duration is a predictor of hypoglycemic risk during the 24h post-exercise period [47]. Indeed, in a previous study of adolescents and adults performing 60-min of continuous moderate-intensity aerobic exercise, we found that the first hypoglycemic episodes occurred after a threshold of 20 min of exercise [18]. Riddell *et al.* [9] also concluded that when no strategies are put in place to limit the drop in glycemia, the incidence of exercise-associated hypoglycemia is  $\sim 44\%$  during prolonged ( $\sim 60$  min) continuous moderate-intensity aerobic exercise in adolescents with T1D. Nonetheless, the relatively short-duration CME used in our study, split into 2 bouts of 10 min, is representative of children's spontaneous physical activities during recess at school or in the late afternoon after school when they are relaxing at home: Baquet *et al.* [42] indeed showed that

the longest duration of moderate-intensity bouts was 10 min throughout a 7-day real life recording of 60 non-diabetic children.

From a methodological perspective, our results showing a bigger glycemic drop during early recovery in cases of higher pre-exercise glycemia underlines the importance of considering initial glycemia in the statistical analyses of exercise-induced glycemia change. To the best of our knowledge, this methodological point had until now never been considered in previous research exploring the pros and cons of high-intensity intermittent exercises in type 1 diabetes, except for a very recent study in adults, with however no indications about the duration of intervals composing the 30-min intermittent high-intensity exercise at 80-90% of age-predicted maximal heart rate [31].

### *Hyperglycemic excursions*

Our work showed that CME appeared to fully protect against level 2 hyperglycemia (*i.e.*,  $>16.7$  mmol·L<sup>-1</sup>), which occurred during early recovery from IHE in 17% of the participants, but which was especially evident, over the same period of time, in 42% of the participants during inactive days.

We also found that the risk of having elevated glycemia (HBGI) tended to be lower in early recovery from CME compared to IHE. This result can be interpreted in light of the results of a previous study which combined an euglycemic clamp with infusion of [6,6-<sup>2</sup>H]glucose in adults with T1D; this study demonstrated that glucose utilization rapidly declined during early recovery from a 30-min intermittent high-intensity exercise, concomitantly with persistent elevated lactate and growth hormone concentrations, while glucose utilization remained elevated after continuous moderate-intensity exercise [22]. Growth hormone is indeed known to have a rapid direct insulin antagonistic effect on glucose uptake [48], and circulating lactate may serve as an alternative substrate for muscle oxidations, thus sparing circulating glucose [49]. To our knowledge, the current study is the first to demonstrate a protective effect of continuous moderate-intensity aerobic exercise against hyperglycemia at early recovery in youth with T1D.

This property of continuous moderate-intensity exercise appears all the more relevant concerning dedication to physical activity given that the second main barrier to physical activity, among the children participating in the current study, was the fear of hyperglycemia in line with our previous study [8]. It should be noted, however, that the greater risk for high glucose values following IHE was only transient as no difference was observed between the 3 conditions in late recovery for time spent in hyperglycemia or HBGI. In addition, the INACTIVE condition in our study allowed us to prove that intermittent high-intensity exercise is still better than being inactive for limiting the risk of high glucose values. Ultimately, the CME and IHE protocols used in the current study elicited comparable levels of perceived exertion rates and perceived pleasure, which underlines the possibility of alternating these two forms of aerobic exercise in training programs for children with T1D in order to break monotony.

This study has several strong points, including its close resemblance to real-life conditions and the consideration of possible confounding factors such as carbohydrate intake and objectively measured spontaneous physical activity levels. While exercises were performed during the afternoon, a limitation lies in their specific timing, which varied according to the participants. However, for a same child, both exercises were performed at the same time. Another limitation is that we did not measure energy expenditure during IHE and CME, which were nonetheless matched with total mechanical workload. The higher heart rates observed during IHE vs. CME would probably not reflect a higher energy expenditure during IHE. It has indeed been shown that prediction of oxygen uptake from heart rates leads to an overestimation when using intermittent high-intensity exercises [50], probably due to the larger and longer heart rate overshoot in the cases of short bouts of high-intensity exercise [51].

## **Conclusion**

In conclusion, performing 20-min continuous moderate-intensity or intermittent (short bouts) high-intensity exercises in the afternoon is not associated with more hypoglycemic risk compared to being inactive in children with T1D who followed their usual diet and insulin habits. Interestingly, the continuous moderate-intensity form of exercise appeared to be even transiently

protective against level 2 hyperglycemia (during 2h after the activity). While the exercises performed in the current study were representative of spontaneous physical activity of children, further studies should also consider the impact of longer-duration exercises, as practiced in sports clubs.

**Acknowledgments.** The results of the study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification or inappropriate data manipulation. The results of the present study do not constitute endorsement by ACSM. This study was carried out as part of the project run by the International Joint Laboratory REGALE-1 – Glycemic regulation during exercise in type 1 diabetes – involving URePSSS (Lille University) and IRCM (Montreal). It was partly funded by a grant from Santélys Association (Lille), and by a grant from the French government through the *Programme Investissement d'Avenir* (I-SITE ULNE / ANR-16-IDEX-0004 ULNE). E.L. was recruited as a postdoctoral researcher thanks to a donation from Linde Homecare France and C.P. as a PhD student thanks to a grant from Hauts-de-France Region.

The authors would like to thank the participants in this study. Experiments were performed at the EURASPORT facility of Lille University and in the Department of Pediatrics of Lille University Hospital. We thank J. Lepoutre, J. Naturel, M. Lemoine and A. Meresse (Lille University) for their administrative support, C. Delannoy and G. Baquet (Lille University) for their help with data collection, A. Bertrand (Statistical Methodology and Computing Service, SMCS, UCLouvain, Belgium) for her support with statistical analyses, and S. Platt (International Eyes) for revising the English. We also thank J. Weill, M. Cartigny, and C. Lefevre (pediatrics unit, Lille University Hospital), and H. Derquenne (Douai Hospital) for helping with the recruitment of patients.

**Conflict of interest.** There are no potential conflicts of interest relevant to this article to report.

## References

- [1] Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:380-91. Epub 20171206. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.036. PubMed PMID: 29223408.
- [2] Heyman E, Toutain C, Delamarche P, Berthon P, Briard D, Youssef H, et al. Exercise training and cardiovascular risk factors in type 1 diabetic adolescent girls. *Pediatr Exerc Sci.* 2007;19(4):408-19. doi: 10.1123/pes.19.4.408. PubMed PMID: 18089908.
- [3] Petschnig R, Wagner T, Robubi A, Baron R. Effect of Strength Training on Glycemic Control and Adiponectin in Diabetic Children. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52(10):2172-8. doi: 10.1249/MSS.0000000000002356. PubMed PMID: 32301853.
- [4] Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31(10):1163-73. doi: 10.1111/dme.12531. PubMed PMID: 24965376; PubMed Central PMCID: PMC4232875.
- [5] Thivel D, Chaput JP, Duclos M. Integrating sedentary behavior in the theoretical model linking childhood to adulthood activity and health? An updated framework. *Physiol Behav.* 2018;196:33-5. Epub 20180726. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.07.026. PubMed PMID: 30056044.
- [6] de Lima VA, Mascarenhas LPG, Decimo JP, de Souza WC, Monteiro ALS, Lahart I, et al. Physical Activity Levels of Adolescents with Type 1 Diabetes Physical Activity in T1D. *Pediatr Exerc Sci.* 2017;29(2):213-9. Epub 20170104. doi: 10.1123/pes.2016-0199. PubMed PMID: 28050932.
- [7] Trigona B, Aggoun Y, Maggio A, Martin XE, Marchand LM, Beghetti M, et al. Preclinical noninvasive markers of atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes are influenced by physical activity. *J Pediatr.* 2010;157(4):533-9. Epub 20100617. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.023. PubMed PMID: 20826281.
- [8] Parent C, Lespagnol E, Berthoin S, Tagougui S, Heyman J, Stuckens C, et al. Barriers to Physical Activity in Children and Adults Living With Type 1 Diabetes: A Complex Link With Real-

life Glycemic Excursions. *Can J Diabetes*. 2022. Epub 20221026. doi: 10.1016/j.jcjd.2022.10.006. PubMed PMID: 36411182.

[9] Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, Tsalikian E, Admon G, Li Z, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(1):99-106. Epub 20181213. doi: 10.1111/pedi.12799. PubMed PMID: 30467929.

[10] Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Cheung SS, Berthoin S, 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(12):1059-80. doi: 10.1007/BF03262312. PubMed PMID: 23134339.

[11] Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):377-90. Epub 20170124. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30014-1. PubMed PMID: 28126459.

[12] Pitt JP, McCarthy OM, Hoeg-Jensen T, Wellman BM, Bracken RM. Factors Influencing Insulin Absorption Around Exercise in Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:573275. Epub 20201021. doi: 10.3389/fendo.2020.573275. PubMed PMID: 33193089; PubMed Central PMCID: PMC7609903.

[13] Galassetti PR, Iwanaga K, Crisostomo M, Zaldivar FP, Larson J, Pescatello A. Inflammatory cytokine, growth factor and counterregulatory responses to exercise in children with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(1):16-24. doi: 10.1111/j.1399-543X.2006.00140.x. PubMed PMID: 16489970.

[14] Nguyen TP, Jacobs PG, Castle JR, Wilson LM, Kuehl K, Branigan D, et al. Separating insulin-mediated and non-insulin-mediated glucose uptake during and after aerobic exercise in type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(3):E425-E37. Epub 20201228. doi: 10.1152/ajpendo.00534.2020. PubMed PMID: 33356994; PubMed Central PMCID: PMC7988786.

- [15] Diabetes Research in Children Network Study G. Impaired overnight counterregulatory hormone responses to spontaneous hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(4):199-205. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00248.x. PubMed PMID: 17659061; PubMed Central PMCID: PMC1986771.
- [16] Bachmann S, Hess M, Martin-Diener E, Denhaerynck K, Zumsteg U. Nocturnal Hypoglycemia and Physical Activity in Children With Diabetes: New Insights by Continuous Glucose Monitoring and Accelerometry. *Diabetes Care*. 2016;39(7):e95-6. Epub 20160513. doi: 10.2337/dc16-0411. PubMed PMID: 27208338.
- [17] Diabetes Research in Children Network Study G, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2200-4. doi: 10.2337/dc06-0495. PubMed PMID: 17003293; PubMed Central PMCID: PMC1584283.
- [18] Tagougui S, Legault L, Heyman E, Messier V, Suppere C, Potter KJ, et al. Anticipated Basal Insulin Reduction to Prevent Exercise-Induced Hypoglycemia in Adults and Adolescents Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(5):307-15. Epub 20220427. doi: 10.1089/dia.2021.0375. PubMed PMID: 35099281.
- [19] Lysy PA, Absil H, Gasser E, Boughaleb H, Barrea T, Moniotte S. Combined Algorithm-Based Adaptations of Insulin Dose and Carbohydrate Intake During Exercise in Children With Type 1 Diabetes: Results From the CAR2DIAB Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:658311. Epub 20210826. doi: 10.3389/fendo.2021.658311. PubMed PMID: 34512541; PubMed Central PMCID: PMC8427034.
- [20] Dube MC, Lavoie C, Galibois I, Weisnagel SJ. Nutritional strategies to prevent hypoglycemia at exercise in diabetic adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(8):1427-32. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182500a35. PubMed PMID: 22357303.
- [21] Bally L, Zueger T, Buehler T, Dokumaci AS, Speck C, Pasi N, et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals

with type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016;59(4):776-84. Epub 20160106. doi: 10.1007/s00125-015-3854-7. PubMed PMID: 26739816.

[22] Guelfi KJ, Ratnam N, Smythe GA, Jones TW, Fournier PA. 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(3):E865-70. doi: 10.1152/ajpendo.00533.2006. PubMed PMID: 17339500.

[23] Adolfsson P, Nilsson S, Albertsson-Wikland K, Lindblad B. Hormonal response during physical exercise of different intensities in adolescents with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(8):587-96. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00889.x. PubMed PMID: 23173876.

[24] Cockcroft EJ, Moudiotis C, Kitchen J, Bond B, Williams CA, Barker AR. High-intensity interval exercise and glycemic control in adolescents with type one diabetes mellitus: a case study. *Physiol Rep*. 2017;5(13). doi: 10.14814/phy2.13339. PubMed PMID: 28684638; PubMed Central PMCID: PMC5506526.

[25] Sills IN, Cerny FJ. Responses to continuous and intermittent exercise in healthy and insulin-dependent diabetic children. *Med Sci Sports Exerc*. 1983;15(6):450-4. PubMed PMID: 6361439.

[26] Soon WHK, Guelfi KJ, Davis EA, Smith GJ, Jones TW, Fournier PA. Effect of combining pre-exercise carbohydrate intake and repeated short sprints on the blood glucose response to moderate-intensity exercise in young individuals with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2019;36(5):612-9. Epub 20190213. doi: 10.1111/dme.13914. PubMed PMID: 30701617.

[27] Mascarenhas LPG, de Lima VA, Rebesco DB, Franca SN, Cordeiro GR, Mota J, et al. Acute changes in glucose induced by continuous or intermittent exercise in children and adolescents with type 1 diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(2):176-81. Epub 20220322. doi: 10.20945/2359-3997000000444. PubMed PMID: 35315983.

[28] Sarnblad S, Ponsot E, Lepretre PM, Kadi F. Acute effects of aerobic continuous, intermittent, and resistance exercise on glycemia in adolescents males with type 1 diabetes.



Pediatr Diabetes. 2021;22(4):610-7. Epub 20210319. doi: 10.1111/pedi.13194. PubMed PMID: 33650298.

[29] Michelle A. Van Name MEH, Claire T. Boyle, Kellee M. Miller, Daniel J. DeSalvo, Barbara J. Anderson, Lori M. Laffel, Stephanie E. Woerner, Linda A. DiMeglio, and William V. Tamborlane. Nighttime is the Worst Time: Parental Fear of Hypoglycemia in Young Children with Type 1 Diabetes (T1D). *Pediatr Diabetes*. 2018;19(1):114-20.

[30] Holmstrup ME, Fairchild TJ, Keslacy S, Weinstock RS, Kanaley JA. Satiety, but not total PYY, Is increased with continuous and intermittent exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(10):2014-20. Epub 20130525. doi: 10.1002/oby.20335. PubMed PMID: 23418154; PubMed Central PMCID: PMC3661741.

[31] Riddell MC, Li Z, Gal RL, Calhoun P, Jacobs PG, Clements MA, et al. Examining the Acute Glycemic Effects of Different Types of Structured Exercise Sessions in Type 1 Diabetes in a Real-World Setting: The Type 1 Diabetes and Exercise Initiative (T1DEXI). *Diabetes Care*. 2023. Epub 20230207. doi: 10.2337/dc22-1721. PubMed PMID: 36795053.

[32] Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Munoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(3):619-24. Epub 20150101. doi: 10.1177/1932296814566233. PubMed PMID: 25555390; PubMed Central PMCID: PMC4604526.

[33] Bailey RC, Olson J, Pepper SL, Porszasz J, Barstow TJ, Cooper DM. The level and tempo of children's physical activities: an observational study. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(7):1033-41. doi: 10.1249/00005768-199507000-00012. PubMed PMID: 7564970.

[34] Heyman E, Briard D, Dekerdanet M, Gratas-Delamarche A, Delamarche P. 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(2):315-21. PubMed PMID: 16823364.

- [35] Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol.* 1988;60(5):709-23. PubMed PMID: 3224965.
- [36] Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Dube MC, Weisnagel SJ, Lavoie C, et al. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: predictive validity and reliability. *Diabetes Metab.* 2012;38(2):164-70. Epub 20111220. doi: 10.1016/j.diabet.2011.10.005. PubMed PMID: 22192621.
- [37] Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care.* 1994;17(7):697-703. doi: 10.2337/diacare.17.7.697. PubMed PMID: 7924780.
- [38] Evenson KR, Catellier DJ, Gill K, Ondrak KS, McMurray RG. Calibration of two objective measures of physical activity for children. *J Sports Sci.* 2008;26(14):1557-65. doi: 10.1080/02640410802334196. PubMed PMID: 18949660.
- [39] Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(1):42-57. Epub 20221206. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00319-9. PubMed PMID: 36493795.
- [40] Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):153-6. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01054-8. PubMed PMID: 11153730.
- [41] Dupont G, Blondel N, Berthoin S. Performance for short intermittent runs: active recovery vs. passive recovery. *Eur J Appl Physiol.* 2003;89(6):548-54. Epub 20030507. doi: 10.1007/s00421-003-0834-2. PubMed PMID: 12734760.
- [42] Baquet G, Stratton G, Van Praagh E, Berthoin S. Improving physical activity assessment in prepubertal children with high-frequency accelerometry monitoring: a methodological issue. *Prev Med.* 2007;44(2):143-7. Epub 20061208. doi: 10.1016/j.ypmed.2006.10.004. PubMed PMID: 17157370.

- [43] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603. Epub 20190608. doi: 10.2337/dci19-0028. PubMed PMID: 31177185; PubMed Central PMCID: PMC6973648.
- [44] Riddell M, Perkins BA. Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):914-23. Epub 20090701. doi: 10.1177/193229680900300439. PubMed PMID: 20144341; PubMed Central PMCID: PMC2769951.
- [45] Coquart J LG, Garcin M. Exertion perception in children and teenagers : measure and interest. *Sciences & Sports* 2009;24:137-45.
- [46] Measuring Enjoyment of Physical Activity in Children: Validation of the Physical Activity Enjoyment Scale. *J Appl Sport Psychol*. 2009;21(S1):S116-S29. doi: 10.1080/10413200802593612. PubMed PMID: 20209028; PubMed Central PMCID: PMC2832302.
- [47] Mosquera-Lopez C, Ramsey KL, Roquemen-Echeverri V, Jacobs PG. Modeling risk of hypoglycemia during and following physical activity in people with type 1 diabetes using explainable mixed-effects machine learning. *Comput Biol Med*. 2023;155:106670. Epub 20230211. doi: 10.1016/j.compbimed.2023.106670. PubMed PMID: 36803791.
- [48] Moller N, Jorgensen JO, Schmitz O, Moller J, Christiansen J, Alberti KG, et al. Effects of a growth hormone pulse on total and forearm substrate fluxes in humans. *Am J Physiol*. 1990;258(1 Pt 1):E86-91. doi: 10.1152/ajpendo.1990.258.1.E86. PubMed PMID: 2405702.
- [49] Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA, Horning MA, Navazio F, Lindinger MI, et al. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *J Physiol*. 2002;544(3):963-75. doi: 10.1113/jphysiol.2002.027128. PubMed PMID: 12411539; PubMed Central PMCID: PMC2290635.
- [50] Balsom PD, Seger JY, Sjodin B, Ekblom B. Maximal-intensity intermittent exercise: effect of recovery duration. *Int J Sports Med*. 1992;13(7):528-33. doi: 10.1055/s-2007-1021311. PubMed PMID: 1459748.

[51] Yamaji K, Shephard RJ. Heart rate overshoot in running events. *Br J Sports Med.* 1986;20(2):62-5. doi: 10.1136/bjsm.20.2.62. PubMed PMID: 3730757; PubMed Central PMCID: PMC1478289.

## Tables

**Table 1**—Participants' characteristics.

	Children (n = 12)
<b><i>Anthropometric and demographic data</i></b>	
Age (years)	9.8 ± 1.4 (7.6-12.1)
Sex, n boys/girls	5/7
Z-score BMI (kg · m <sup>-2</sup> )	0.5 ± 0.97 (−1.9-1.4)
Fat mass (%)	19.1 ± 5.2 (8.1-25.7) (n = 11)
Waist to hip ratio	0.9 ± 0.1 (0.8-1.2)
HbA <sub>1c</sub> at the time of evaluation (% / mmol·mol <sup>-1</sup> )	7.5 ± 0.7 (6.4-8.7) / 58 ± 4.3 (46-72)
Mean HbA <sub>1c</sub> from the last 12 months (% / mmol·mol <sup>-1</sup> )	7.5 ± 0.4 (7.0-8.2) / 58 ± 7.5 (46-66)
Diabetes duration (years)	4.9 ± 3.1 (1-10.4)
Insulin delivery (CSII/MDI)	3/9
Daily insulin dose (units · kg <sup>-1</sup> · day <sup>-1</sup> )	1 ± 0.3 (0.4-1.6)
N with diabetes complications/no complications	0/12
Gold score	3 ± 2 (1-7)
Hypoglycemia unawareness <sup>‡</sup> , n with a Gold score ≥4/score <4	5/7
<b><i>Physical activity level and aerobic fitness data</i></b>	
Supervised sports activities <sup>†</sup> (h·week <sup>-1</sup> )	1.5 ± 1.5 (0-5) Among whom 0 h·week <sup>-1</sup> for n=4, between 1h and 2 h·week <sup>-1</sup> for n=5, between 2.5 and 3 h·week <sup>-1</sup> for n=2 and 5 h·week <sup>-1</sup> for n=1
PWC <sub>170</sub> (W.kg <sup>-1</sup> )	1.91 ± 0.4 (1.2-2.4)
<b><i>Scores for the three main barriers to physical activity<sup>§</sup></i></b>	
<b><i>Children</i></b>	
Fear of hypoglycemia	4.1 ± 1.6
Fear of hyperglycemia	3.7 ± 2
Fear of loss of diabetes control	3.3 ± 1.7
<b><i>Parents</i></b>	
Fear of hypoglycemia	4.3 ± 2.1
Fear of being tired	3.3 ± 2.1
Weather conditions	3.2 ± 2

Data are means ± SD (minimum-maximum) or number of participants.

Fat mass was assessed from bicipital, tricipital and subscapular skinfolds in children (35). ‡, based on the Gold Method (50). †, in addition to physical education at school. \$, assessed by BAPAD-1 questionnaire validated in adults with T1D, and adapted for the terminology of 2 items in order to improve children' understanding.

CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; MDI, multiple daily insulin injections; PWC<sub>170</sub>, physical working capacity 170.

**Table 2**—Macronutrient intake, insulin administration and spontaneous physical activity during early (1h, 2h) and late recovery (8h) following the three conditions (n=10).

	CME	IHE	INACTIVE
<i>Time of last meal before each condition</i>	14h20 ± 2h04	14h58 ± 1h40	14h45 ± 1h52
<i>Dinner time</i>	19h43 ± 43min	19h54 ± 46min	19h45 ± 39min
<i>N with exercise performed before 3pm/after 4pm (n=12)</i>	2/10	2/10	NA
<i>Rapid acting insulin or insulin bolus injected</i>			
Last meal before each condition (U)	3.6 ± 3.7	3.5 ± 3.1	4 ± 3
During 8h following each condition (U)	7.2 ± 5.5	7.7 ± 5.6	7.5 ± 5.7
Dinner (U)	7.1 ± 5.6	6.6 ± 5.2	7.2 ± 5.2
<i>Total caloric (TC) intake</i>			
Last meal before each condition (kcal)	327.7 ± 244	251.3 ± 130.2	425.5 ± 236.9
During 8h following each condition (kcal)	541.9 ± 167.7	615.7 ± 265.6	641.5 ± 270.5
Dinner (kcal)	581.9 ± 289.2	564.4 ± 205.6	546.9 ± 153.4
<i>Carbohydrate</i>			
Last meal before each condition (% of TC)	59.1 ± 21.3	57.2 ± 17	49.4 ± 13.9
During 8h following each condition (% of TC)	50.5 ± 10.8	44.8 ± 12.8	46.8 ± 11.1
Dinner (% of TC)	47.9 ± 13.9	43.3 ± 13.9	48.3 ± 11.3
Last meal before each condition (g)	38.8 ± 22.5	39.1 ± 20.5	46.3 ± 20.1
During 8h following each condition (g)	65.6 ± 16.4	67.1 ± 27.5	69.6 ± 20.2
Dinner (g)	63 ± 17.9	59.6 ± 23.7	60.9 ± 10.9
Last meal before each condition: High glycemic-index carbohydrate (% total carbohydrate)	48.1 ± 35.1	49.9 ± 31.5	54.1 ± 28.7
During 8h following each condition: High glycemic-index carbohydrate (% total carbohydrate)	68.6 ± 12.7	70.9 ± 20.4	67.5 ± 13.4
Dinner: High glycemic-index carbohydrate (% total carbohydrate)	63.9 ± 11.1	66.8 ± 25.2	60.5 ± 14
Last meal before each condition: High glycemic-index carbohydrate (g)	24.3 ± 19.4	19.1 ± 16.9	28.5 ± 17.9
During 8h following each condition: High glycemic-index carbohydrate (g)	43.7 ± 8.9	45.4 ± 19.8	46.8 ± 15.8
Dinner: High glycemic-index carbohydrate (g)	44.5 ± 13.2	42.8 ± 19.5	42.6 ± 13.3
Last meal before each condition: Low glycemic-index carbohydrate (g)	16.1 ± 8.4	16.4 ± 17.8	17.8 ± 12.8
During 8h following each condition: Low glycemic-index carbohydrate (g)	21.9 ± 10.1	21.8 ± 19.7	22.8 ± 12.5
Dinner: Low glycemic-index carbohydrate (g)	18.5 ± 7.7	16.8 ± 17.2	18.2 ± 7

*Carbohydrates/Insulin ratio*

Last meal before each condition (g.U <sup>-1</sup> )	14.5 ± 9.2	16.9 ± 11.6	17.8 ± 13.7
During 1h following each condition (g.U <sup>-1</sup> )	1.5 ± 4.4	1.7 ± 5.38	2.7 ± 4.6
During 2h following each condition (g.U <sup>-1</sup> )	10.6 ± 14.4	4.9 ± 4.9	9.3 ± 10.8
During 8h following each condition (g.U <sup>-1</sup> )	19.3 ± 20.2	11.3 ± 5.5	21.3 ± 27.8
Dinner	19.3 ± 20.2	15.5 ± 16.6	11.7 ± 6.6

*Protein*

Last meal before each condition (% of TC)	12.7 ± 7.9	8 ± 5.3	11.6 ± 7.5
During 8h following each condition (% of TC)	16.1 ± 7.3	19.9 ± 4.4	18 ± 2.3
Dinner (% of TC)	16.9 ± 6.7	20.8 ± 4.3	19.1 ± 4.5
Last meal before each condition (g)	14.8 ± 14	6.3 ± 6.6	15.5 ± 17.9
During 8h following each condition (g)	20.5 ± 8.9	30.1 ± 12.2	29.6 ± 14.7
Dinner (g)	24.5 ± 16.2	29.3 ± 11.5	27.3 ± 11.5

*Fat*

Last meal before each condition (% of TC)	29.3 ± 15.7	32.5 ± 16.6	37.9 ± 12.1
During 8h following each condition (% of TC)	33.2 ± 13.3	35 ± 13.9	35.2 ± 10.3
Dinner (% of TC)	34.9 ± 14.9	35.6 ± 14.4	32.7 ± 10.4
Last meal before each condition (g)*	13.1 ± 12.9	12 ± 12.6	21.3 ± 15.4
During 8h following each condition (g)	21.9 ± 12.8	25.1 ± 16.6	27.2 ± 18.6
Dinner (g)	25.7 ± 21	23.1 ± 13.9	21.5 ± 11.5

*Fibre intake*

Last meal before each condition (g.1000 kcal <sup>-1</sup> )	10.7 ± 18.6	7.7 ± 12.44	4.4 ± 5.6
During 8h following each condition (g.1000 kcal <sup>-1</sup> )	13.9 ± 15.5	8.6 ± 7.7	8.7 ± 10.8
Dinner (g.1000 kcal <sup>-1</sup> )	11.9 ± 9.2	8.9 ± 8.3	9.8 ± 18.1

*Percent of time spent in moderate to vigorous physical activity (accelerometry)*

From 6.00am to the start of each condition (%)	5.2 ± 3.3	4.8 ± 2.6	6.1 ± 3.1
During 1h following each condition (%)	5.8 ± 4.8	5.7 ± 3.7	9.3 ± 8
During 2h following each condition (%)	5 ± 2.7	5.1 ± 3.2	9.1 ± 5.2
During 8h following each condition (%)	3.1 ± 1.9	3.2 ± 2.1	4.3 ± 2.7

Data are means ± SD.



During the night following each condition, no food was consumed. Friedman ANOVA or repeated measures ANOVA showed no significant differences between the 3 conditions for meal time, rapid acting insulin, total caloric intake and all macronutrients, except for fat (g) content of the last meal: \*, significant effect of 'condition' with Friedman ANOVA ( $P < 0.05$ ); no significant pairwise differences.

There was no significant difference between conditions for the time spent in moderate to vigorous physical activity.

CME, continuous moderate-intensity exercise; IHE, intermittent high-intensity exercise; INACTIVE, inactive days.

**Table 3**—Glycemic excursions and variability according to exercise conditions (CME and IHE) and inactive days during early recovery.

	CME	IHE	INACTIVE
<b>Early recovery</b>			
<i>1 hour following exercise</i>			
% time <3.0 mmol·L <sup>-1</sup>	0 ± 0	5.2 ± 18	0 ± 0
N with a value > 0%	n = 0	n = 1	n = 0
% time <3.9 mmol·L <sup>-1</sup>	0 ± 0	14 ± 33.5	0.7 ± 2.4
N with a value > 0%	n = 0	n = 2	n = 1
LBG1	0.1 ± 0.2	2.6 ± 5.9	0.4 ± 1.1
% time between 3.9–10.0 mmol·L <sup>-1*</sup>	<b>55.5 ± 49.9</b>	<b>27.6 ± 44.6</b>	<b>25.2 ± 34</b>
N with a value > 0%	<b>n = 7</b>	<b>n = 4</b>	<b>n = 5</b>
% time >10.0 mmol·L <sup>-1</sup>	44.5 ± 49.9	58.3 ± 51.5	74.1 ± 35.5
N with a value > 0%	n = 6	n = 7	n = 11
% time >13.9 mmol·L <sup>-1</sup>	15.8 ± 37	29.6 ± 40.3	42.2 ± 43.8
N with a value > 0%	n = 2	n = 5	n = 7
% time >16.7 mmol·L <sup>-1**</sup>	<b>0 ± 0</b>	<b>9.6 ± 28.8</b>	<b>21.7 ± 28</b>
N with a value > 0%	<b>n = 0</b>	<b>n = 2</b>	<b>n = 5</b>
HBGI <sup>†&amp;</sup>	<b>8.4 ± 9.7</b>	<b>13.5 ± 14</b>	<b>21 ± 14.6</b>
CV (%)	5.8 ± 4	6.4 ± 4.2	6.2 ± 4.1
SD (mmol·L <sup>-1</sup> )	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.8 ± 0.7
<i>2 hours following exercise</i>			
% time <3.0 mmol·L <sup>-1</sup>	0 ± 0	2.6 ± 9.1	0 ± 0
N with a value > 0%	n = 0	n = 1	n = 0
% time <3.9 mmol·L <sup>-1</sup>	0.7 ± 2.4	11.1 ± 20.4	0.3 ± 1.2
N with a value > 0%	n = 1	n = 3	n = 1
LBG1	0.3 ± 0.8	2 ± 3.7	0.3 ± 0.7
% time between 3.9–10.0 mmol·L <sup>-1</sup>	53.7 ± 45.8	33.1 ± 39	26.8 ± 32
N with a value > 0%	n = 8	n = 7	n = 8
% time >10.0 mmol·L <sup>-1</sup>	45.6 ± 46.5	55.8 ± 49.6	72.8 ± 32.7
N with a value > 0%	n = 7	n = 7	n = 11
% time >13.9 mmol·L <sup>-1</sup>	12.4 ± 30.4	23.3 ± 33	35.3 ± 39.8
N with a value > 0%	n = 3	n = 5	n = 7
% time >16.7 mmol·L <sup>-1</sup>	1.2 ± 4.1	6.3 ± 19.6	18.7 ± 25.3
N with a value > 0%	n = 1	n = 2	n = 5
HBGI <sup>††&amp;</sup>	<b>8.5 ± 9.4</b>	<b>12.3 ± 12.1</b>	<b>19.5 ± 13</b>
CV (%)	13.2 ± 7.1	11.7 ± 6.8	10.3 ± 5.7
SD (mmol·L <sup>-1</sup> )	1.1 ± 0.5	1 ± 0.7	1.3 ± 1

Data are means  $\pm$  SD and the number of participants with values above 0%. % time is the percentage of time spent at specific thresholds. HBGI and LBGI were calculated using  $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  as the glycemia unit. Statistics used were Friedman ANOVA, Cochran's Q test, or mixed models.

\*, significant effect of 'condition' with Friedman ANOVA ( $P \leq 0.05$ ); no significant pairwise differences.

\*\*, significant effect of 'condition' with Cochran's Q test ( $P \leq 0.05$ ); pairwise differences: CME vs. INACTIVE,  $P < 0.05$ .

‡, significant main effect for 'condition' ( $P < 0.001$ ) with mixed model; pairwise differences: CME vs. INACTIVE:  $e = -8.7$ ,  $P < 0.001$ ; IHE vs. INACTIVE:  $e = -4.2$ ,  $P < 0.05$ ; trend for CME vs. IHE:  $e = -3.5$ ,  $P = 0.084$ .

‡‡, significant main effect for 'condition' ( $P < 0.01$ ) with mixed model; pairwise differences CME vs. INACTIVE:  $e = -7.7$ ,  $P < 0.001$ ; IHE vs. INACTIVE:  $e = -4.2$ ,  $P < 0.05$ . trend for CME vs. IHE:  $e = -3.5$ ,  $P = 0.084$ .

&, significant main effect for 'pre-exercise glycemia' ( $P < 0.001$ ,  $e \leq +0.01$  for every additional  $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  of pre-exercise glycemia) with mixed model.

The results displayed in the table involve  $n = 12$  children. Comparable results were found in  $n = 10$  when taking into account carbohydrate intake as a covariate in the mixed models (data not shown), with a significant main effect for 'condition' for HBGI during 1h of recovery ( $P < 0.01$ ; pairwise differences: CME vs. IHE:  $e = -4.22$ ,  $P < 0.05$ ; CME vs. INACTIVE:  $e = -7.88$ ,  $P < 0.001$ ) and during 2h of recovery ( $P < 0.05$ ; pairwise differences: CME vs. INACTIVE:  $e = -6.22$ ,  $P < 0.01$ ).

CME, continuous moderate-intensity exercise; IHE, intermittent high-intensity exercise; INACTIVE, inactive days; LBGI, low blood glucose index; HBGI, high blood glucose index; CV, coefficient of variation; SD, standard deviation; MAGE, mean average of glucose excursions.

**Supplementary Table 1**—Glycemic excursions and variability according to exercise conditions (CME and IHE) and inactive days during late recovery.

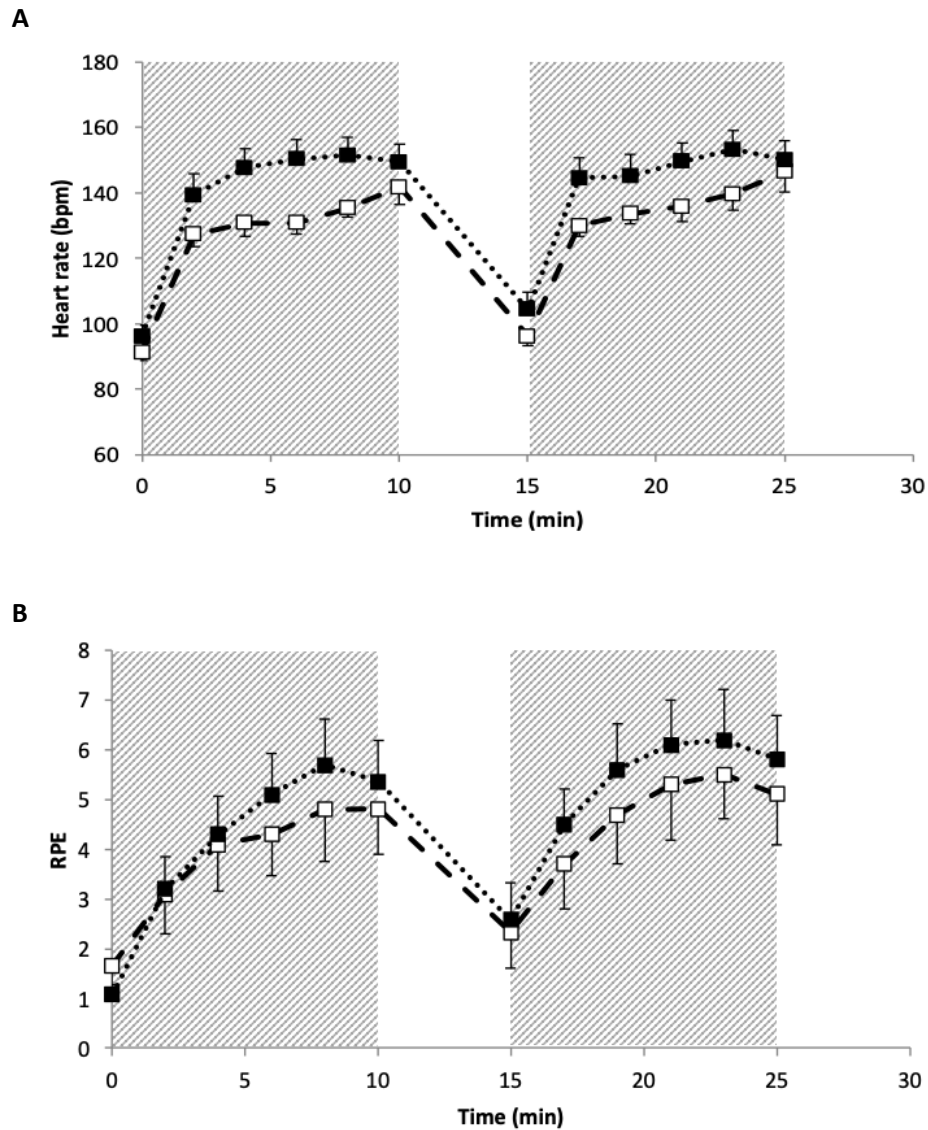
	CME	IHE	INACTIVE
<b>Late recovery</b>			
<i>8 hours following exercise</i>			
% time <3.0 mmol·L <sup>-1</sup>	0.5 ± 1.6	1.8 ± 4.4	3.4 ± 7
N with a value > 0%	n = 1	n = 2	n = 3
% time <3.9 mmol·L <sup>-1</sup>	4.2 ± 9.6	9.2 ± 14.7	9.2 ± 11.2
N with a value > 0%	n = 4	n = 5	n = 6
LBGI	0.8 ± 1.3	1.8 ± 2.7	2 ± 2.6
% time between 3.9–10.0 mmol·L <sup>-1</sup>	44.7 ± 32.5	44.8 ± 27	42.2 ± 21.5
N with a value > 0%	n = 11	n = 12	n = 11
% time >10.0 mmol·L <sup>-1</sup>	51.1 ± 35.8	46 ± 36.3	48.6 ± 24.5
N with a value > 0%	n = 10	n = 9	n = 12
% time >13.9 mmol·L <sup>-1</sup>	19.3 ± 28.9	15.3 ± 21.3	17.7 ± 21.2
N with a value > 0%	n = 6	n = 7	n = 9
% time >16.7 mmol·L <sup>-1</sup>	6.7 ± 15.2	7 ± 13.7	9.8 ± 17
N with a value > 0%	n = 3	n = 4	n = 6
HBGI	12.2 ± 11	10.3 ± 9.3	12.2 ± 9
CV (%)	25.8 ± 12.9	28.5 ± 16.6	33.8 ± 15.1
SD (mmol·L <sup>-1</sup> )	2.5 ± 1.5	2.6 ± 1.5	3.2 ± 1.2
MAGE (mmol·L <sup>-1</sup> )	8 ± 3.3	8.9 ± 3.6	9.6 ± 3.6
<i>Night following exercise</i>			
% time <3.0 mmol·L <sup>-1</sup>	0 ± 0	6.7 ± 23.1	3.5 ± 6.4
N with a value > 0%	n = 0	n = 1	n = 3
% time <3.9 mmol·L <sup>-1</sup>	8.1 ± 28.1	8.6 ± 28.2	10.1 ± 18.4
N with a value > 0%	n = 1	n = 3	n = 4
LBGI	1.4 ± 3.2	2.3 ± 6.5	2.2 ± 3.1
% time between 3.9–10.0 mmol·L <sup>-1</sup>	29.4 ± 38.3	43.1 ± 41.8	43.4 ± 29.6
N with a value > 0%	n = 7	n = 10	n = 10
% time >10.0 mmol·L <sup>-1</sup>	62.5 ± 42.3	48.3 ± 43	46.6 ± 30.4
N with a value > 0%	n = 10	n = 9	n = 11
% time >13.9 mmol·L <sup>-1</sup>	27.1 ± 40.4	24.3 ± 35.9	15 ± 26.1
N with a value > 0%	n = 5	n = 5	n = 5
% time >16.7 mmol·L <sup>-1</sup>	13.1 ± 31.4	10.5 ± 26.6	4.9 ± 14.2
N with a value > 0%	n = 3	n = 2	n = 3
HBGI	16.3 ± 16.9	12.5 ± 13.1	9.9 ± 8.8
CV (%)	12.5 ± 11.8	18.1 ± 11.4	17.5 ± 11.2
SD (mmol·L <sup>-1</sup> )	1.2 ± 0.9	1.8 ± 1.3	1.7 ± 1.2
MAGE (mmol·L <sup>-1</sup> )	10.2 ± 4.8	8.7 ± 3.4	11.2 ± 3.5

Data are means  $\pm$  SD and the number of participants with values above 0%. % time is the percentage of time spent at specific thresholds. HBGI and LBGI were calculated using  $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  as the glycemia unit. Statistics used were Friedman ANOVA, Cochran's Q test, or mixed models.

The results displayed in the table involve  $n = 12$  children. No differences between conditions were detected for late recovery. Comparable results were found in  $n = 10$  when taking into account carbohydrate intake as a covariate in the mixed models (data not shown).

CME, continuous moderate-intensity exercise; IHE, intermittent high-intensity exercise; INACTIVE, inactive days; LBGI, low blood glucose index; HBGI, high blood glucose index; CV, coefficient of variation; SD, standard deviation; MAGE, mean average of glucose excursions.

## Figures



**Figure 1**—Heart rates and Rate of Perceived Exertion during continuous moderate-intensity and intermittent high-intensity exercises.

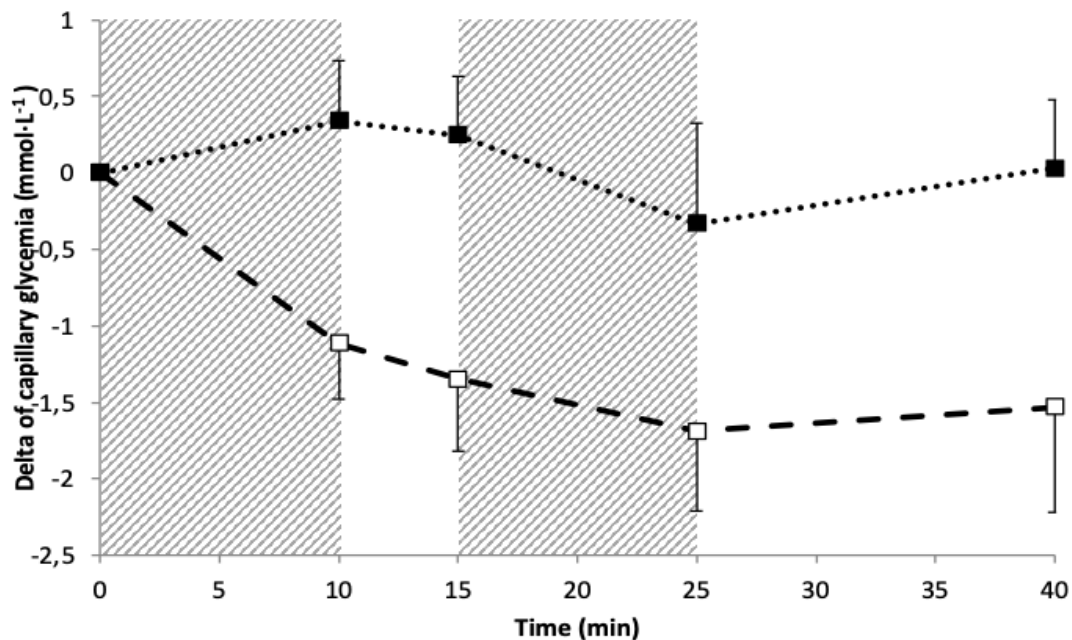
Data are means  $\pm$  SE. IHE, *black squares*; CME, *white squares*. The hatched areas correspond to the exercise periods.

**1A.** Heart rates. Main effects for mixed model: Condition,  $P < 0.005$ ,  $e = +13$  bpm during IHE vs. CME; Time,  $P < 0.001$ ; Condition  $\times$  Time, NS.

HR, heart rate; Bpm, beat per minute.

**1B.** Rate of Perceived Exertion. Main effects for mixed model: Condition, NS; Time,  $P < 0.001$ ; Condition x Time, NS.

RPE, rate of perceived exertion.



**Figure 2**—Changes in capillary glycemia during continuous moderate-intensity and intermittent high-intensity exercises.

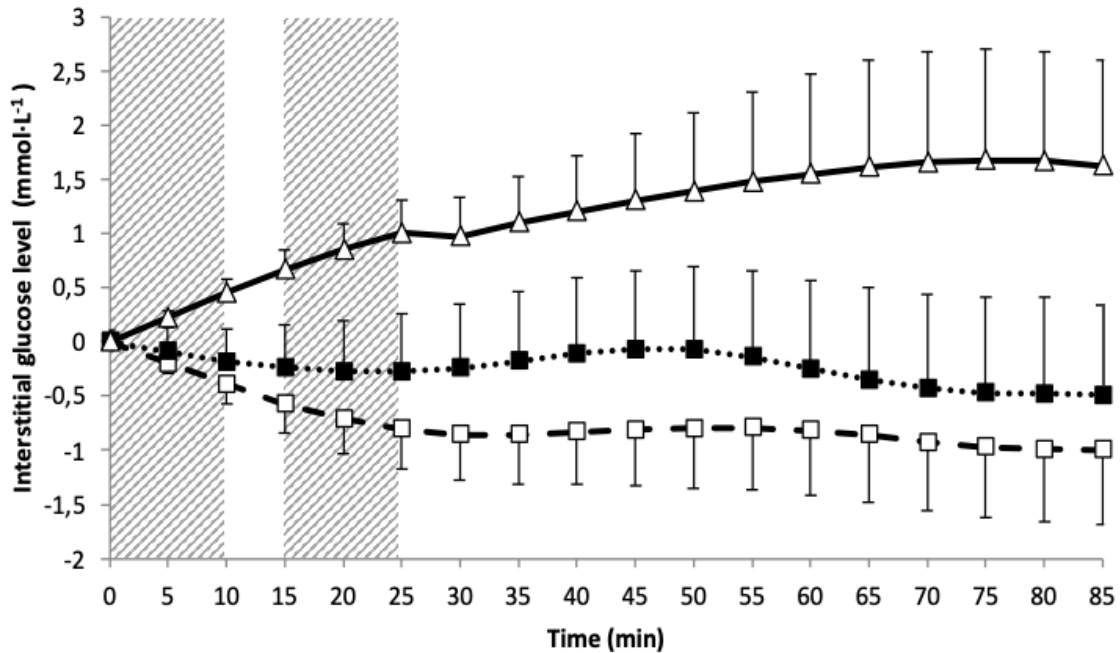
Data are means  $\pm$  SE. IHE, *black squares*; CME, *white squares*. The hatched areas correspond to the exercise periods.

Main effects for mixed model on relative changes in capillary glycemia from initial values: Pre-exercise glycemia, NS; Condition,  $P$  (unilateral)  $< 0.05$ ,  $e = +1.47 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  during IHE vs. CME; Time, NS; Condition  $\times$  Time, NS.

As an alternative analysis, a two-way repeated measures ANOVA (Condition and Time, repetition on both factors) was also performed to support the effect of IHE and CME on raw values of capillary glycemia (data not shown): Time, NS; Condition, NS; Condition  $\times$  Time,  $P = 0.039$ , the latter reflecting an attenuated exercise-induced decrease in glycemia in response to IHE vs. CME.

CME, continuous moderate-intensity exercise; IHE, intermittent high-intensity exercise.





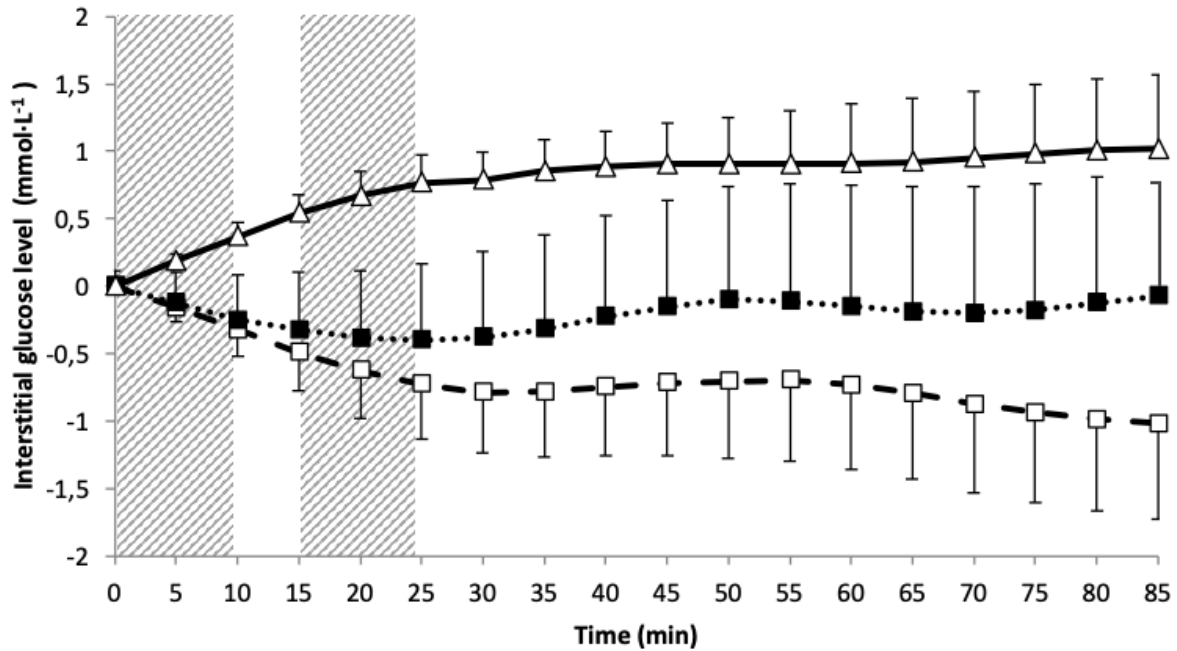
**Figure 3**—Interstitial glucose levels as estimated by continuous glucose monitoring during continuous moderate-intensity and intermittent high-intensity exercises and the following 60 min and inactive days.

Data are means  $\pm$  SE. IHE, *black squares*; CME, *white squares*; INACTIVE, *white triangles*. The hatched areas correspond to exercise periods. From 25 to 85 min: 60 min of recovery. INACTIVE: 1 to 3 days, data collapsed across days.

Main effects for mixed model performed during the 60 min of recovery: Pre-exercise glycemia,  $P < 0.001$ ,  $e = -0.02 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  for every additional  $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  of pre-exercise glycemia; Condition,  $P < 0.001$ ; Time, NS; Condition x Time, NS.

Pairwise differences for 'Condition' effect: CME vs. SED:  $e = -2.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $P < 0.001$ ; IHE vs. SED:  $e = -2.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $P < 0.001$ ; CME vs. IHE:  $e = -0.6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $P < 0.001$ .

CME; continuous moderate-intensity exercise; IHE, intermittent high-intensity exercise; INACTIVE, inactive days.



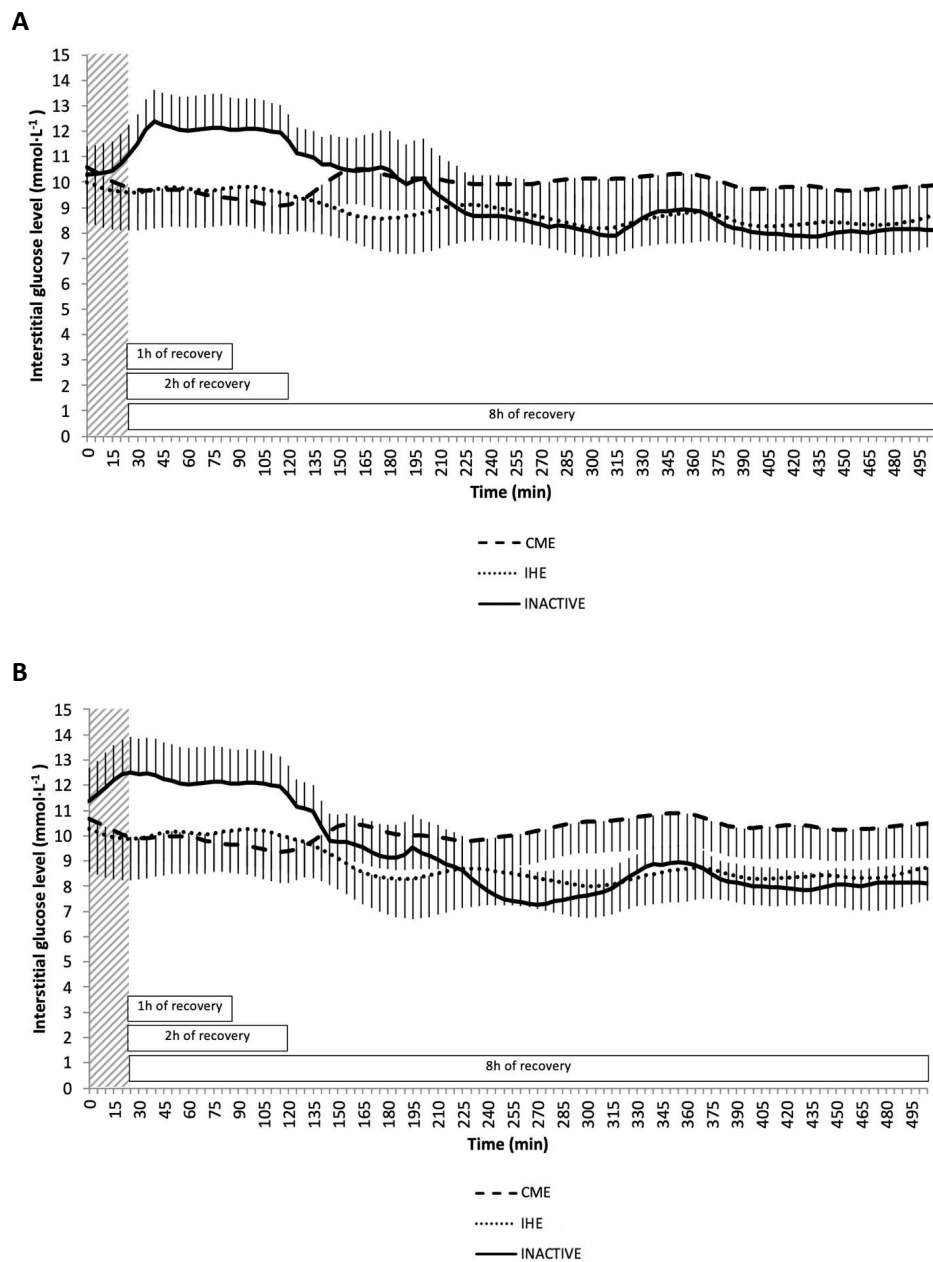
**Supplementary Figure 1**—Interstitial glucose levels as estimated by continuous glucose monitoring during continuous moderate-intensity and intermittent high-intensity exercises and the following 60 min and inactive days.

Data are means  $\pm$  SE. IHE, *black squares*; CME, *white squares*; INACTIVE, *white triangles*. The hatched areas correspond to the exercise periods. From 25 to 85 min: 60 min of recovery. INACTIVE: 1 to 3 days, data collapsed across days.

Main effects for mixed model performed during the 60 min of recovery: Pre-exercise glycemia,  $P < 0.001$ ,  $e = -0.01 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  for every additional  $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  of pre-exercise glycemia; Condition,  $P < 0.001$ ; Carbohydrates/insulin ratio,  $P < 0.05$ ,  $e = -0.24 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  for every additional  $1 \text{ g}\cdot\text{U}^{-1}$  of carbohydrates/insulin ratio; Time, NS; Condition x Time, NS.

Pairwise differences for 'Condition' effect: CME vs. SED:  $e = -1.9 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $P < 0.001$ ; IHE vs. SED:  $e = -1.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $P < 0.001$ .

CME; continuous moderate-intensity exercise; IHE, intermittent high-intensity exercise; INACTIVE, inactive days.



**Supplementary Figure 2**—Interstitial glucose levels as estimated by continuous glucose monitoring during continuous moderate-intensity and intermittent high-intensity exercises and the following 8h and inactive days.

Data are means  $\pm$  SE. The hatched areas correspond to the exercise periods. INACTIVE: 1 to 3 days, data collapsed across days.

CME; continuous moderate-intensity exercise; IHE, intermittent high-intensity exercise; INACTIVE, inactive days.

**2A.**  $n = 12$ .

**2B.**  $n = 10$  with accurate report of dietary intake.

# **Etude 3 - Article 3 – A 156-km ultra-trail exposes athletes to persistent hyperglycaemia – putative influence of running intensity and muscle damage.**

Soumis dans *Sports Medicine*, octobre 2023.

## **TITLE**

**A 156-km ultra-trail exposes athletes to persistent hyperglycaemia – putative influence of running intensity and muscle damage.**

## **Authors:**

Cassandra Parent<sup>1,2,3</sup>, Benoît Mauvieux<sup>4</sup> \*, Elodie Lespagnol<sup>1</sup> \*, Corentin Hingrand<sup>4</sup>, Jean-Charles Vauthier<sup>5</sup>, Philippe Noirez<sup>6,7,8,9</sup>, Rémy Hurdie<sup>1</sup>, Quentin Martinet<sup>9</sup>, Pierre-Louis Delaunay<sup>4</sup>, Stéphane Besnard<sup>4</sup>, Joris Heyman<sup>10</sup>, Virginie Gabel<sup>4</sup>, Pauline Baron<sup>1</sup>, François-Xavier Gamelin<sup>1</sup>, Patrice Maboudou<sup>11</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret<sup>2,3</sup>, Romain Jouffroy<sup>12,13,14</sup>, Elsa Heyman<sup>1,15</sup>.

\* These authors have contributed equally to this work.

## **Affiliations:**

<sup>1</sup>Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France.

<sup>2</sup>Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

<sup>3</sup>Department of Nutrition, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

<sup>4</sup>UR 7480 Vertex - Université de Caen.

<sup>5</sup>Département de Médecine Générale, Faculté de Médecine - Département du Grand Est de recherche en soins primaires, Université de Lorraine, Nancy, France.

<sup>6</sup>Institute for Research in bioMedicine and Epidemiology of Sport (IRMES), France.

<sup>7</sup>T3S, INSERM UMR-S 1124, University of Paris Cité, France.

<sup>8</sup>Département des Sciences de l'activité physique, Université du Québec à Montréal, Canada.

<sup>9</sup>PSMS, University of Reims Champagne Ardenne, France.

<sup>10</sup>CNRS, UMR 6118, Transferts d'eau et de matière dans les milieux hétérogènes complexes - Géosciences, Université Rennes, Rennes, France.

<sup>11</sup>CHU de Lille, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Lille, France.

<sup>12</sup>Intensive Care Unit, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Boulogne Billancourt, France.

<sup>13</sup>Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations - U1018 INSERM - Paris Saclay University – France.

<sup>14</sup>EA 7329 - Institut de Recherche Médicale et d'Epidémiologie du Sport – Institut National du Sport, de l'Expertise et de la Performance, Paris, France.

<sup>15</sup>Institut Universitaire de France, Paris, France.

**Corresponding author:**

Elsa Heyman

URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France ULR 7369 'Physical Activity, Muscle, Health' team

EURASPORT, 413 avenue Eugène Avinée, 59120, Loos, France

Tel: +33-6-78959955

E-mail: [elsa.heyman@univ-lille.fr](mailto:elsa.heyman@univ-lille.fr)

**Trial registration number:** NCT05538442 2022-09-21

### **Key points**

- Sections of the ultra-trail with the highest levels of running intensity are associated with a risk of high glucose levels.
- A significant risk of hyperglycaemia appears during recovery, up to 48 hours post-race, probably associated with muscle damage (*i.e.*, high circulating creatine phosphokinase and lactate dehydrogenase levels), as a well-known factor of insulin resistance.
- Given the putative impact of repetitive ultra-trail induced hyperglycaemia, particularly on vascular health, we open up much-needed potential avenues for strategies to reduce muscle damage.

## Résumé

### Objectif

Les courses d'ultra-trail posent des défis physiologiques, en particulier pour le métabolisme du glucose. Dans les études précédentes, qui ont donné des résultats divergents, la glycémie n'a été mesurée qu'à des moments isolés. Nous avons cherché à explorer l'impact d'une course d'ultra-endurance sur la glycémie mesurée en continu et à comprendre certains mécanismes physiologiques ainsi que les conséquences sur la performance et la vigilance.

### Méthodes

Cinquante-cinq athlètes ont participé à une course d'ultra-trail de 156 km (six tours de 26 km, altitude totale +6000 m). Les participants ont porté un capteur de mesure continue du glucose en mode masqué de la veille de la course jusqu'à 10 jours après la course. Des prélèvements sanguins ont été effectués au repos, à la fin de chaque tour et après 24 heures de récupération. L'intensité de la course (basée sur la fréquence cardiaque), la performance (temps au tour), le stress psychologique et la vigilance ont été étudiés. Des modèles mixtes linéaires et des régressions logistiques ont été réalisés.

### Résultats

Un risque d'hyperglycémie est apparu à la fois pendant les sections les plus intenses de la course ( $P=0,021$ ) et pendant la période de 48 heures après la course par rapport aux valeurs d'avant la course ( $P<0,05$ ). Les changements concernant l'insuline circulante, le cortisol et les acides gras libres ont suivi des profils comparables à ceux habituellement observés lors d'exercices aérobies plus classiques. Cependant, la créatine phosphokinase et, dans une moindre mesure, la lactate déshydrogénase, ont augmenté de façon exponentielle pendant la course ( $P<0,001$ ) et sont restées élevées 24 heures après la course ( $P<0,001$ ). Les paramètres glycémiques n'ont pas influencé les performances physiques ni la vigilance.



## **Conclusion**

Les athlètes d'ultra-endurance sont exposés à l'hyperglycémie lorsqu'ils courent à une intensité maximale ainsi que pendant la période de 48 heures après la course. L'hyperglycémie de récupération est probablement liée à des dommages musculaires. La recherche de stratégies de prévention des dommages musculaires pendant les courses d'ultra-trail pourrait limiter les conséquences néfastes supposées de l'hyperglycémie.

# **Abstract**

## **Objective**

Ultra-trail running races pose physiological challenges, particularly for glucose metabolism. In previous studies that gave divergent results, glycaemia was measured only at isolated times. We aimed to explore the impact of an ultra-endurance race on continuously measured glycaemia and to understand some physiological mechanisms as well as the consequences on performance and vigilance.

## **Methods**

Fifty-five athletes ran a 156-km ultra-trail race (six 26-km laps, total elevation +6000m). Participants wore a masked continuous glucose monitoring sensor from the day before the race until 10 days post-race. Blood was taken at rest, at the end of each lap and at 24-h recovery. Running intensity (based on heart rates), performance (lap times), psychological stress and vigilance were explored. Linear mixed models and logistic regressions were carried out.

## **Results**

A risk of hyperglycaemia occurred both during the more intense sections of the race ( $P=0.021$ ) and during the 48-hour post-race period compared with pre-race values ( $P<0.05$ ). Changes in circulating insulin, cortisol, and free fatty acids followed profiles comparable with those usually observed during more classical aerobic exercise. However, creatine phosphokinase, and to a lesser extent lactate dehydrogenase, increased exponentially during the race ( $P<0.001$ ) and remained high at 24h post-race ( $P<0.001$ ). Glycaemic metrics did not influence physical performance nor vigilance.

## **Conclusion**

Ultra-endurance athletes are exposed to hyperglycaemia when they run at maximum intensity as well as during the 48-hour post-race period. Recovery hyperglycaemia is probably related to muscle damage. Looking for strategies for muscle damage prevention during ultra-trail races could limit putative high glucose adverse consequences.

## Introduction

Defined as sporting activities lasting > 6 hours [1], ultra-endurance events have become increasingly popular. Many athletes compete in one shot races, sometimes extending over several days without scheduled breaks or naps. These races therefore pose unique physiological challenges, mostly owing to their extreme duration, particularly with regard to energy substrate availability. Under such racing conditions, muscle and hepatic glycogen stores are limited while glucose represents a fundamental substrate for muscle contraction, particularly for sustaining sufficient exercise intensity. Several teams of researchers have explored glycaemia around one shot ultra-endurance events, by measuring capillary or venous glucose levels at specific isolated times, *i.e.*, mostly before and/or at the end of the race or at the end of the stages of multistage races [2-6], 12 hours to 16 days after the race [2,4,5] and more rarely at specific times during the race [4]. However, these one-off measures do not exactly reflect the physiological reality, with glycaemia change in direction rapidly reversing even in healthy individuals [7]. This could probably explain the divergence of the results from the above-mentioned studies, in which there was either no change [3,4] or an increase in glycaemia [2,5,6].

To our knowledge, only two studies [8,9] have so far measured blood glucose continuously during ultra-endurance events but the authors did not use masked glucose sensors, which may have influenced racing strategies. Moreover, while the authors mentioned highly variable glucose concentrations (as averaged over the total duration of the race [8], or at hourly intervals [9], as well as minimum and maximum values during the race [8]) throughout the race and/or across the participants, they did not specifically determine times spent at low glucose levels (*i.e.* < 70 mg/dL) or in hyperglycaemia (> 140 mg/dL). Exploring these unusual glucose excursions is however important considering their putative deleterious impact on physical performance [10] and cognitive performance [11,12], with possible consequences on vigilance and hence injury risk. Whether the widely variable glycaemic values persist during recovery remains unstudied.

Finally, if such one-shot ultra-endurance events trigger any significant abnormal glucose excursions (low glucose and/or hyperglycaemia), it will be important to understand the factors involved. As such, muscle damage and sleep deprivation/restriction could alter insulin sensitivity

[13,14]. The increase in cortisol [6,15] could also contribute to the increase in glycaemia, with an insulin resistance/antagonizing effect described outside the context of exercise [16]. Ultimately, exercise intensity [17] and psychological strain [18] may also influence glycaemic excursions during the race.

The aim of this study was to assess the impact of an ultra-endurance race on glycaemia, continuously measured throughout the race and during the following 10 days, and to understand some physiological mechanisms as well as some confounding actors (sleep restriction, running intensity, initial psychological stress level). The aim was also to see whether extreme variations in glycaemia (low glucose, hyperglycaemia, glycaemic variability) influence outcomes that are highly relevant for performance in such extreme sporting events, such as vigilance and running time.

## **Methods**

This study was approved by the Ouest III Ethics Committee (no. 2021-A01765-36). Written consent was obtained from patients before their inclusion in the study.

Fifty-five volunteer trained runners participated in a scientific oriented ultra-trail run ('Trail Scientifique de Clécy' for research purposes), starting at 2.30 p.m. on 11 November 2021, and involving a positive elevation gain of 6000 m and a total distance to cover of 156 km. This distance was divided into 6 identical laps of 26 km, interspersed with stops for scientific measurements organized in a precise order, as previously detailed in a methodological paper [19]. Stops included the possibility of naps (nap times were recorded when applicable) and taking refreshments. The runner had to remain self-sufficient in terms of water and food between each refreshment point, *i.e.*, at the end of each loop, and, for water only, also halfway during each loop.

### *Continuous interstitial glucose monitoring*

The day before the race, a professional masked continuous glucose monitoring (CGM) sensor (Freestyle Libre Pro IQ, Abbott®; with a value every 15 minutes) was inserted on the back of

participants' arms. The CGM sensor was removed 10 days after the race. Glycaemic excursions and variability were calculated from CGM recordings over several specific periods: 1) from the insertion of the CGM sensor the day before the start of the race (at 5.06 p.m.  $\pm$  48 min. ; min 3.40 p.m. - max 6.58 p.m.) up to 6.00 a.m. on the day of the race; 2) from the beginning to the end of each lap; 3) from the beginning to the end of the race (average of all laps); 4) during 2, 8, 12, 24 and 48 hours after the end of the race; 5) for the 10 days following the race, explored either using 24h periods or distinguishing daytime (*i.e.*, from 8.00 a.m. to 9.00 p.m. each day) from nighttime (*i.e.*, from midnight to 6.00 a.m. each night).

Glycaemic excursions taken into consideration were the percentage of time spent in range (between 70 and 140 mg/dL), below range <70 mg/dL, and above range >140 mg/dL and >180 mg/dL, Low Blood Glucose Index (LBGI), High Blood Glucose Index (HBGI), and the highest and the lowest glycaemic values [20-22]. Glycaemic variability was assessed through the coefficient of variation and the standard deviation of mean glucose values (SD) [22].

#### *Running intensity and physical performance*

Heart rates (HR), measured throughout the race with Hexoskin Pro Physiological Waistcoat (Carre Technologies Inc), were used to calculate percentage of time spent (during each lap) in three exercise intensity ranges [23]: 1) light to moderate (up to 60% of the reserve HR), 2) vigorous (from 60 to 90% of the reserve HR) and 3) maximal (from 90 to 100% of the reserve HR). The time needed to complete each lap was recorded as an index of physical performance.

#### *Initial psychological stress level*

The six-item (*i.e.*, I feel/am: calm, tense, upset, relaxed, content, worried; graduated on a scale from 1, not at all, to 4, very much) short-form of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [24] was self-completed on the morning of the race (7.13 a.m.  $\pm$  43 min).

## *Vigilance*

### Psychomotor vigilance task

On the day before the race, on the morning of the race, at the end of each lap, and at the end of the race, the runners performed a 5-minute series response time test [25]. Outcomes considered were lapses of attention (as defined as the number of responses with a response time  $\geq 500$  milliseconds) and the mean response time (Rt; mean calculated after excluding reaction times  $< 100$  milliseconds) [26].

### Sleepiness

On the day before the race, on the morning of the race, at the end of each lap, and at the end of the race, a measure of the subjective level of sleepiness using the Karolinska Sleepiness Scale (KSS) [27,28] was carried out. The KSS is a validated 9-point Likert scale [29] that is sensitive to fluctuations, (1: extremely alert, 2: very alert, 3: alert, 4: rather alert, 5: neither alert nor sleepy, 6: some signs of sleepiness, 7: sleepy, but no effort to keep awake, 8: sleepy, some effort to keep awake, 9: very sleepy, great effort keeping awake, fighting sleep) assessing the runners' state of fatigue during the immediately preceding 5 min.

## *Blood biology*

Blood samples were collected from the median cubital vein, in a sitting position, on the morning before the start of the race (after breakfast), at the end of each lap, at the end of the race, and 24 hours after the end of the race. They were centrifuged (immediately at 855 g, 4°C, 5 min for containers with anticoagulants—heparin or citrate—and after 1 h at ambient temperature at 1520 g, 4°C, 13 min for free-additive containers) and resulting supernatant was removed and frozen ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) pending future analyses of glucose, hormones regulating glycaemia (insulin, cortisol), metabolites (free fatty acids, FFA;  $\beta$ -hydroxybutyrate) and markers of muscle damage (creatine phosphokinase, CPK; lactate dehydrogenase, LDH). The assays used for all these molecules are given in Supplemental material Table 1.

### *Statistical Analysis*

Statistical analyses were carried out using the IBM SPSS version 27.0 (IBM Corp, Armonk, New York, United States). Results are reported as means  $\pm$  SD, unless otherwise indicated. We used linear mixed models and binary/multinomial logistic regressions with a random intercept for the participants (see details of the models in Supplemental material Table 2). For all the models, residuals were Gaussian and the results expressed as the mean estimation 'e.'  $P \leq 0.05$  was considered statistically significant.

## **Results**

The participants' characteristics are presented in Table 1. Thirty-four males (79.1%) and 7 (58.3%) females finished the race. The best performance was 17:11:02 (scientific experiment time deducted) and the last finisher came in at 35:55:21. For the 41 finishers, stops for scientific measurements between laps lasted about  $64 \pm 13$  min and 31 of them did not take any naps throughout the race.

### *Glycaemic excursions during the race*

Supplemental material Figure 1 shows changes in glycaemia from CGMS during the race for each finisher. Overall, glycaemic spikes seem to occur during stops for scientific measurements or just after, probably corresponding to meals and/or snacks taken during these stops. It should be noted that outside these breaks during the race, HBGI was higher than at rest (Table 2, Supplemental material Table 3). The probability of spending time at low glucose values was logically lower during exercise than at rest (Table 2, Figure 1A, Supplemental material Table 3).

HBGI as well as the risk of time spent above 180 mg/dL were higher during a lap when the runner spent more time at maximal running intensity (for HBGI,  $e = +0.013$ ,  $P = 0.006$ ; for time  $> 180$  mg/dL,  $e = +0.041$ ,  $P = 0.021$ , Supplemental material Table 4). Accordingly, throughout the race all hyperglycaemic indexes followed the same evolution profile as percentage of time spent at

maximal intensity: the highest values occurred during lap 1 and then there was a progressive increase until the end of the race from lower values in lap 2 (Figure 2).

Glycaemic excursions during the race were not influenced by initial psychological stress level, nap time, participants' characteristics, or finisher status (Supplemental material Table 4).

Physical performance (time at each lap) and vigilance (Rt, lapses of attention, KSS) at the end of each lap were not significantly influenced by glycaemic variability and time spent at low or high glucose values during the laps.

Venous glycaemia followed a variation pattern comparable to CGM (Figure 3).

#### *Glycaemic excursions during recovery*

Except for the first 2 hours of recovery, hyperglycaemia was major during recovery (over 48 hours) compared with values before and during the race (Table 2, Figure 1B, Supplemental material Table 3). The risk of hyperglycaemia then gradually decreased for 4 days post-exercise (*i.e.*, time spent >140 mg/dL:  $e = -0.628$ ;  $P < 0.001$ ; time spent >180 mg/dL:  $e = -0.855$ ;  $P < 0.001$ ; HBGI:  $e = -0.282$ ;  $P < 0.001$ ; highest glucose value:  $e = -9.295$ ;  $P < 0.001$ ) (Supplemental material Figure 2B). Conversely, for recovery the probability for low glucose levels increased again progressively (Table 2) up to 4 days post-exercise (*i.e.*, LBGI:  $e = +0.219$ ;  $P = 0.005$ ; lowest glucose value:  $e = -3.683$ ;  $P < 0.001$ ) (Supplemental material Figure 2A).

Values for glycaemic metrics at rest, during the race, and during recovery are available in Supplemental material Table 3.

#### *Metabolic and hormonal outcomes*

Plasma and serum hormones, metabolites and markers of muscle damage at rest, at the end of each lap, and after 24 hours of recovery are shown in Figure 4 for race finishers and in Supplemental material Figure 3 for non-finishers (no significant differences between finishers and non-finishers).



## Discussion

Glycaemic metrics did not differ between race finishers and non-finishers, suggesting that abnormal variations in glycaemia did not occur in premature stopping. For the first time, this study shows that ultra-endurance races may trigger hyperglycaemia, and which persists until 48 hours into recovery time. The understanding of these singular glucose elevations hence represents an important challenge.

### *Putative mechanisms of hyperglycaemia during the race and post-race period*

Exercise intensity during such long-duration events appears to be a clear contributing factor: the higher the percentage of time spent at maximal exercise intensity, the more the runners suffered from high glucose values during the lap. In the example of an athlete who has a 20% probability of spending time above 180 mg/dL during a lap, if this athlete increases by 30% his/her time spent at maximal intensity during the lap, he/she will then have a probability of 34% (compared to 20%) of spending some time in hyperglycaemia. It can be presumed that higher exercise intensity was associated with activation of the sympathetic nervous system and increased epinephrine levels, resulting in greater hepatic glucose production [17,30]. Unfortunately, we were unable to measure catecholamines during the race. However, we showed that circulating insulin tended to decrease during the race, which could reflect the inhibition of pancreatic insulin production by sympathetic nervous system activation [17]. It is worth noting that the increase in insulin concentrations at the end of exercise and at the start of recovery observed in our study has already been demonstrated after shorter aerobic intense exercises and is known to be only transient [17]. This insulin 'rebound' could explain why the hyperglycaemia phenomenon was transiently reduced during the first 2 hours of recovery, while during the subsequent period of recovery (and this until 48 hours) it reappeared and was even more pronounced than during the race. Cortisol may also contribute to higher glucose values during the race [16,31]. However, it cannot explain recovery hyperglycaemia because its decrease was very sharp during recovery, with kinetics different from those of glucose, reaching even lower values than at rest after 24 hours of recovery. It should also be noted that the cortisol profile was unique, with an early

decrease from the end of lap 5 in 41.5% of finishers (data not shown). Cortisol is related to circadian rhythm but its analysis in relation to circadian rhythm is difficult with highly contradictory results among studies involving sleep deprivation in the literature [14,32].

As for free fatty acids, they logically increased throughout the race concomitantly with the decrease in insulin and the increase in cortisol, which are anti- and pro-lipolytic [17,31,33]. While the increase in free fatty acids availability might be a factor contributing to skeletal muscle insulin resistance [34] during the race, free fatty acid concentrations decreased to baseline levels after 24 hours of recovery, thus discarding the hypothesis of their involvement in post-race hyperglycaemia.

On the contrary, circulating CPK and LDH (which reflect skeletal muscle enzymes leakage), after a sharp increase throughout the race, appeared to remain very high after 24 hours of recovery. This makes muscle damage a prime candidate for post-exercise insulin resistance in such extreme sporting events, possibly through the inflammation associated with the acute-phase immunological response to muscle-cell disruption [13,35-39].

### *Clinical implications*

Even if physical or cognitive performances did not appear to be influenced by low or high glucose values during the race in the current study, the major hyperglycaemic risk observed during 2 days of recovery could have significant implications for athletes' health, especially in cases of repeated ultra-endurance race participation. Acute hyperglycaemia has indeed been shown to impair endothelial function in non-diabetic individuals [40]. This could prove particularly critical when we consider the risk of endothelial dysfunction [41] and atherosclerotic coronary artery disease evidenced in lifelong master athletes [42-45], especially in those participating in long-distance races [46].

### *Limitations*

Some limitations of this study need to be mentioned. The stops for scientific measurements were made compulsory for the runners, while during one-shot ultra-trail races the athletes can choose to either stop or not at the refreshment zones. In addition, we initially planned to collect diet data, and especially about carbohydrates, which are major determinants for glycaemia [47,48]. However, at the end of the race the food intake data based on time-stamped photos collected on an online platform were lost due to connection problems.

## **Conclusion**

Ultra-endurance races may expose athletes to hyperglycaemia during the race sections with the highest running intensities. A significant hyperglycaemic risk is particularly present during recovery, up to 48 hours after the race, probably related to muscle damage. Further studies should explore changes in pro- and anti-inflammatory cytokines as intermediates between muscle damage and insulin resistance. Ultimately, looking for nutritional or training strategies for preventing muscle damage [49-52] during ultra-endurance races might be crucial not only for performance but also for vascular health.

**Acknowledgments.** The authors would like to thank the participants in this study. We thank J. Naturel and J. Lutun (Lille University), V. Deprez and M-A Allain (Lille University Hospital) for their administrative support; J. Dereumetz (Lille University) for her help with data analyses; A. Bertrand (Statistical Methodology and Computing Service, UCLouvain, Belgium) for support with statistical analyses; and S. Platt (International Eyes SARL) for revising the English. We also thank A. Oliveira Alves and M. Osmont (Paris Cité University) for blood sampling and P. Pigny, F. Zerimech and J. Demaret (Lille University Hospital) for blood analyses. Glycaemic analyses were carried out at the EURASPORT facility managed by S. Berthoin (Lille University).

**Competing interests:** None.

**Authors contributions.** E.H. and B.M. designed the experiments. FX.G. and R.RL gave advice on some methodological points. C.P., E.L., E.H., J.C.V, R.H., P.L.D., S.B., P.N., V.G., P.B., Q.M. and R.J. carried out the experiments and collected the data. P.M. performed blood analyses. E.H. and C.P. analysed the data. J.H. created algorithms for analyses of glycaemic excursions and variability. B.M. and C.H. recruited the participants, organized the entire protocol and the race, and submitted the protocol to the ethics committee. E.H. and C.P. wrote the manuscript. All authors were involved in reviewing the manuscript. E.H. has guaranteed the integrity of this study throughout its duration and, as such, had full access to data and takes responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis.

**Funding.** The common part of this protocol was financed by the RIN TREMLIN APEEX (Adaptation Physiologiques En Environnements Extrêmes – 2020/2022) supported by the Normandy Region - France and the ERDF (European Regional Development Fund). This study was undertaken as part of the project run by the International Joint Laboratory REGALE-1 (Glycemic Regulation During Exercise in Type 1 Diabetes) bringing together the URePSSS (Lille University) and IRCM (Montréal) and involving an international “SPORT-1” Chair for R. Rabasa- Lhoret (I-SITE ULNE, WILL grant). This study was supported in part by grants from the Type 1 Running Team Association. E.H. received a grant from the Institut Universitaire de France and C.P. received grant assistance as a doctoral student from the Hauts-de-France Regional Authority.

**Data availability statements.** As soon as the other teams involved in the Clécy Scientific Ultra trail have published their data, our own data will be shared with the scientific community on the [data.gouv.fr](https://data.gouv.fr) web site which is a publicly available repository. If access to the data is required before submission to [data.gouv.fr](https://data.gouv.fr), please contact Elsa Heyman by e-mail.

## References

- [1] Zaryski C, Smith DJ. Training principles and issues for ultra-endurance athletes. *Curr Sports Med Rep.* 2005 Jun;4(3):165-70.
- [2] Hoppel F, Calabria E, Pesta D, Kantner-Rumplmair W, Gnaiger E, Bartscher M. Physiological and Pathophysiological Responses to Ultramarathon Running in Non-elite Runners. *Front Physiol.* 2019;10:1300.
- [3] Ramos-Campo DJ, Avila-Gandia V, Alacid F, Soto-Mendez F, Alcaraz PE, Lopez-Roman FJ, et al. Muscle damage, physiological changes, and energy balance in ultra-endurance mountain-event athletes. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016 Aug;41(8):872-8.
- [4] Waskiewicz Z, Klapcinska B, Sadowska-Krepa E, Czuba M, Kempa K, Kimsa E, et al. Acute metabolic responses to a 24-h ultra-marathon race in male amateur runners. *Eur J Appl Physiol.* 2012 May;112(5):1679-88.
- [5] Millet GY, Tomazin K, Verges S, Vincent C, Bonnefoy R, Boisson RC, et al. Neuromuscular consequences of an extreme mountain ultra-marathon. *PLoS One.* 2011 Feb 22;6(2):e17059.
- [6] Vassalle C, Piaggi P, Weltman N, Prontera C, Garbella E, Menicucci D, et al. Innovative approach to interpret the variability of biomarkers after ultra-endurance exercise: the multifactorial analysis. *Biomark Med.* 2014;8(6):881-91.
- [7] DuBose SN, Li Z, Sherr JL, Beck RW, Tamborlane WV, Shah VN. Effect of Exercise and Meals on Continuous Glucose Monitor Data in Healthy Individuals Without Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2021 May;15(3):593-9.
- [8] Ishihara K, Uchiyama N, Kizaki S, Mori E, Nonaka T, Oneda H. Application of Continuous Glucose Monitoring for Assessment of Individual Carbohydrate Requirement during Ultramarathon Race. *Nutrients.* 2020 Apr 17;12(4).
- [9] Kinrade EJ, Galloway SDR. Dietary Observations of Ultra-Endurance Runners in Preparation for and During a Continuous 24-h Event. *Front Physiol.* 2021;12:765888.

- [10] Yardley JE, Colberg SR. Update on Management of Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes in Athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2017 Jan/Feb;16(1):38-44.
- [11] Evans ML, Pernet A, Lomas J, Jones J, Amiel SA. Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. *Diabetes Care*. 2000 Jul;23(7):893-7.
- [12] Heller S, Houwing N, Kragh N, Ploug UJ, Nikolajsen A, Alleman CJ. Investigating the Evidence of the Real-Life Impact of Acute Hyperglycaemia. *Diabetes Ther*. 2015 Sep;6(3):389-93.
- [13] Kirwan JP, Hickner RC, Yarasheski KE, Kohrt WM, Wiethop BV, Holloszy JO. Eccentric exercise induces transient insulin resistance in healthy individuals. *J Appl Physiol* (1985). 1992 Jun;72(6):2197-202.
- [14] Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Pascoe-Gonzalez S. Effect of sleep deprivation on insulin sensitivity and cortisol concentration in healthy subjects. *Diabetes Nutr Metab*. 2000 Apr;13(2):80-3.
- [15] Baur DA, Bach CW, Hyder WJ, Ormsbee MJ. Fluid retention, muscle damage, and altered body composition at the Ultraman triathlon. *Eur J Appl Physiol*. 2016 Mar;116(3):447-58.
- [16] Bratusch-Marrain PR. Insulin-counteracting hormones: their impact on glucose metabolism. *Diabetologia*. 1983 Feb;24(2):74-9.
- [17] Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes*. 2002 Feb;51 Suppl 1:S271-83.
- [18] Rand JS, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J, Priest J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *J Vet Intern Med*. 2002 Mar-Apr;16(2):123-32.
- [19] Mauvieux B, Hingrand C, Drigny J, Hodzic A, Baron P, Hurdiel R, et al. Study of the Kinetics of the Determinants of Performance During a Mountain Ultramarathon: Multidisciplinary Protocol of the First Trail Scientifique de Clecy 2021. *JMIR Res Protoc*. 2022 Jun 15;11(6):e38027.

- [20] Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1188-93.
- [21] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-603.
- [22] Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Jan;11(1):42-57.
- [23] Canadian Association for Global Health C. Mesure de l'intensité de l'activité physique. 2012.
- [24] Marteau TM, Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol*. 1992 Sep;31(3):301-6.
- [25] Wilkinson RT, Houghton D. Field test of arousal: a portable reaction timer with data storage. *Hum Factors*. 1982 Aug;24(4):487-93.
- [26] Hurdiel R, Peze T, Daugherty J, Girard J, Poussel M, Poletti L, et al. Combined effects of sleep deprivation and strenuous exercise on cognitive performances during The North Face(R) Ultra Trail du Mont Blanc(R) (UTMB(R)). *J Sports Sci*. 2015;33(7):670-4.
- [27] Miley AA, Kecklund G, Akerstedt T. Comparing two versions of the Karolinska Sleepiness Scale (KSS). *Sleep Biol Rhythms*. 2016;14(3):257-60.
- [28] Hurdiel R RS, Millet G, Mauvieux B, Pezé T, Elsworth-Edelsten C, Martin D, Zunquin G, Dupont G. Cognitive performance and self-reported sleepiness are modulated by time-of-day during a mountain ultramarathon. *Research in Sports Medicine*. 2018;26(4):1-8.
- [29] Kaida K, Takahashi M, Akerstedt T, Nakata A, Otsuka Y, Haratani T, et al. Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clin Neurophysiol*. 2006 Jul;117(7):1574-81.

- [30] Zinker BA, Mohr T, Kelly P, Namdaran K, Bracy DP, Wasserman DH. Exercise-induced fall in insulin: mechanism of action at the liver and effects on muscle glucose metabolism. *Am J Physiol*. 1994 May;266(5 Pt 1):E683-9.
- [31] De Feo P, Perriello G, Torlone E, Ventura MM, Fanelli C, Santeusano F, et al. Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans. *Am J Physiol*. 1989 Jul;257(1 Pt 1):E35-42.
- [32] Klumpers UM, Veltman DJ, van Tol MJ, Kloet RW, Boellaard R, Lammertsma AA, et al. Neurophysiological effects of sleep deprivation in healthy adults, a pilot study. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116906.
- [33] Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes*. 1989 Dec;38(12):1595-601.
- [34] Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*. 1996 Jun 15;97(12):2859-65.
- [35] Kirwan JP, del Aguila LF. Insulin signalling, exercise and cellular integrity. *Biochem Soc Trans*. 2003 Dec;31(Pt 6):1281-5.
- [36] Del Aguila LF, Krishnan RK, Ulbrecht JS, Farrell PA, Correll PH, Lang CH, et al. Muscle damage impairs insulin stimulation of IRS-1, PI 3-kinase, and Akt-kinase in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000 Jul;279(1):E206-12.
- [37] Aoi W, Naito Y, Yoshikawa T. Role of oxidative stress in impaired insulin signaling associated with exercise-induced muscle damage. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:1265-72.
- [38] Nieman DC, Dumke CL, Henson DA, McAnulty SR, Gross SJ, Lind RH. Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race. *Brain Behav Immun*. 2005 Sep;19(5):398-403.
- [39] Pedersen BK, Toft AD. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med*. 2000 Aug;34(4):246-51.



- [40] Joy NG, Perkins JM, Mikeladze M, Younk L, Tate DB, Davis SN. Comparative effects of acute hypoglycemia and hyperglycemia on pro-atherothrombotic biomarkers and endothelial function in non-diabetic humans. *J Diabetes Complications*. 2016 Sep-Oct;30(7):1275-81.
- [41] Goel R, Majeed F, Vogel R, Corretti MC, Weir M, Mangano C, et al. Exercise-induced hypertension, endothelial dysfunction, and coronary artery disease in a marathon runner. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 1;99(5):743-4.
- [42] De Bosscher R, Dausin C, Claus P, Bogaert J, Dymarkowski S, Goetschalckx K, et al. Lifelong endurance exercise and its relation with coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2023 Jul 7;44(26):2388-99.
- [43] Dores H, de Araujo Goncalves P, Monge J, Costa R, Tata L, Malhotra A, et al. Subclinical coronary artery disease in veteran athletes: is a new preparticipation methodology required? *Br J Sports Med*. 2020 Mar;54(6):349-53.
- [44] Lechner K, Spanier B, Lechner B, Scherr J. Your athlete-patient has a high coronary artery calcification score-'Heart of Stone'. What should you advise? Is exercise safe? *Br J Sports Med*. 2021 Sep;55(18):1001-2.
- [45] Scheer V, Tiller NB, Doutreleau S, Khodaei M, Knechtle B, Pasternak A, et al. Potential Long-Term Health Problems Associated with Ultra-Endurance Running: A Narrative Review. *Sports Med*. 2022 Apr;52(4):725-40.
- [46] Jafar O, Friedman J, Bogdanowicz I, Muneer A, Thompson PD, Ling J, et al. Assessment of Coronary Atherosclerosis Using Calcium Scores in Short- and Long-Distance Runners. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 Jun;3(2):116-21.
- [47] Jeukendrup A. A step towards personalized sports nutrition: carbohydrate intake during exercise. *Sports Med*. 2014 May;44 Suppl 1(Suppl 1):S25-33.
- [48] Ranchordas MK. Nutrition for adventure racing. *Sports Med*. 2012 Nov 1;42(11):915-27.
- [49] Tanabe Y, Fujii N, Suzuki K. Dietary Supplementation for Attenuating Exercise-Induced Muscle Damage and Delayed-Onset Muscle Soreness in Humans. *Nutrients*. 2021 Dec 24;14(1).

[50] Connolly DA, McHugh MP, Padilla-Zakour OI, Carlson L, Sayers SP. Efficacy of a tart cherry juice blend in preventing the symptoms of muscle damage. *Br J Sports Med*. 2006 Aug;40(8):679-83; discussion 83.

[51] Berger NJA, Best R, Best AW, Lane AM, Millet GY, Barwood M, et al. Limits of Ultra: Towards an Interdisciplinary Understanding of Ultra-Endurance Running Performance. *Sports Med*. 2023 Sep 26.

[52] Bowtell J, Kelly V. Fruit-Derived Polyphenol Supplementation for Athlete Recovery and Performance. *Sports Med*. 2019 Feb;49(Suppl 1):3-23.

## Tables

**Table 1**—Pre-race participants' characteristics.

	Males ( <i>n</i> = 43)	Females ( <i>n</i> = 12)
Age (years)	43.8 ± 9.7 (25-65)	43.5 ± 9.3 (27-57)
Height (m)	1.76 ± 0.07 (164-192)	1.65 ± 0.06 (154-175)
Body mass (kg)	70.3 ± 7.8 (58-95)	53.9 ± 5.5 (43-62)
Skeletal muscle mass (kg)	30.8 ± 6.2 (26.1-42.46)	20.2 ± 2.4 (15.2-24.1)
Fat mass (%)	10.5 ± 4.9 (0.8-24.4)	17.7 ± 5.0 (11.2-26.7)
Systolic blood pressure (mmHg)	127.9 ± 13.0 (100-170)	116.5 ± 12.5 (100-150)
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.0 ± 9.6 (60-95)	66.5 ± 9.0 (50-80)
ITRA performance index	547.9 ± 103.7 (371-787)	530.7 ± 63.5 (420-635)
Longest race ever completed (km)	187 ± 70.9 (74-360)	170,2 ± 104,3 (70-360)
Running (km·week <sup>-1</sup> )	57.1 ± 19.4 (10-100)	61.7 ± 38.8 (30-170)
Cycling (km·week <sup>-1</sup> )	40.4 ± 39.9 (0-200)	17.3 ± 24.4 (0-70)

Data expressed as mean ± standard deviation (minimum-maximum).

On the morning of the race, body mass was measured using the BC545N (Tanita) scale and body composition was assessed using an mBCA 525 (Seca) impedance meter in the supine position to determine the proportion and distribution of fat and muscle. Blood pressure was measured in a sitting position after 10 minutes of quiet rest, using an automated monitor (Omron) with an appropriate-sized arm cuff.

Kilometres per week of running and cycling represent routine training as reported by the participants.

ITRA, International Trail Running Association.

**Table 2**—Comparison of the glycaemic metrics between rest, exercise and recovery for all race finishers.

		Exercise vs. rest	Recovery vs. exercise					Recovery vs. rest				
			+2h of recovery	+8h of recovery	+12h of recovery	+24h of recovery	+48h of recovery	+2h of recovery	+8h of recovery	+12h of recovery	+24h of recovery	+48h of recovery
Low glucose levels metrics	% time spent <70 mg/dL	$P < 0.001$ ; $e \geq -2.264$				$P < 0.001$ ; $e \geq +1.710$	$P < 0.001$ ; $e > +2.515$	$P \leq 0.01$ ; $e \geq -2.288$	$P \leq 0.026$ ; $e \geq -2.070$			
	LBGI	$P < 0.001$ ; $e \geq -1.676$	$P \leq 0.049$ ; $e \geq +0.281$		$P \leq 0.012$ ; $e \geq +0.340$	$P \leq 0.002$ ; $e \geq +0.435$	$P < 0.001$ ; $e \geq +0.675$	$P \leq 0.036$ ; $e \geq -0.779$	$P \leq 0.002$ ; $e \geq -0.968$	$P \leq 0.037$ ; $e \geq -0.714$		
	GluMin	$P < 0.001$ ; $e \geq +16.997$		$P < 0.001$ ; $e \geq -6.418$	$P < 0.001$ ; $e \geq -12.422$	$P < 0.001$ ; $e \geq -15.447$	$P < 0.001$ ; $e \geq -21.722$	$P < 0.001$ ; $e \geq +17.936$	$P < 0.001$ ; $e \geq +9.082$			
High glucose levels metrics	% time spent >140 mg/dL		$P \leq 0.002$ ; $e \geq -1.480$	$P < 0.001$ ; $e \geq +2.456$	$P < 0.001$ ; $e \geq +2.710$	$P < 0.001$ ; $e \geq +2.999$	$P < 0.001$ ; $e \geq +4.053$	$P \leq 0.014$ ; $e \geq -1.533$	$P < 0.001$ ; $e \geq +2.472$	$P < 0.001$ ; $e \geq +2.472$	$P < 0.001$ ; $e \geq +2.747$	$P < 0.001$ ; $e \geq +3.227$
	% time spent >180 mg/dL			$P < 0.001$ ; $e \geq +2.768$	$P < 0.001$ ; $e \geq +3.462$	$P < 0.001$ ; $e \geq +3.310$	$P < 0.001$ ; $e \geq +3.188$		$P \leq 0.008$ ; $e \geq +2.066$	$P < 0.001$ ; $e \geq +2.612$	$P \leq 0.001$ ; $e \geq +2.470$	$P \leq 0.012$ ; $e \geq +2.364$
	HBGI	$P = 0.009$ ; $e \geq +0.313$		$P < 0.001$ ; $e \geq +1.233$	$P < 0.001$ ; $e \geq +0.865$	$P < 0.001$ ; $e \geq +0.570$			$P \leq 0.013$ ; $e \geq +1.560$	$P \leq 0.004$ ; $e \geq +1.191$	$P < 0.001$ ; $e \geq +0.897$	$P \leq 0.001$ ; $e \geq +0.589$
	GluMax		$P < 0.001$ ; $e \geq -17.746$	$P < 0.001$ ; $e \geq +40.142$	$P < 0.001$ ; $e \geq +46.390$	$P < 0.001$ ; $e \geq +57.760$	$P < 0.001$ ; $e \geq +63.072$	$P \leq 0.002$ ; $e \geq -16.148$	$P < 0.001$ ; $e \geq +41.651$	$P < 0.001$ ; $e \geq +47.430$	$P < 0.001$ ; $e \geq +59.155$	$P < 0.001$ ; $e \geq +65.148$
Glycaemic variability	SD		$P < 0.001$ ; $e \geq -4.053$	$P < 0.001$ ; $e \geq +14.162$	$P < 0.001$ ; $e \geq +14.975$	$P < 0.001$ ; $e \geq +13.701$	$P < 0.001$ ; $e \geq +11.676$	$P < 0.001$ ; $e \geq -5.579$	$P \leq 0.003$ ; $e \geq +12.724$	$P < 0.001$ ; $e \geq +13.525$	$P < 0.001$ ; $e \geq +12.268$	$P < 0.001$ ; $e \geq +10.370$
	CV	$P < 0.001$ ; $e \geq -2.761$	$P < 0.001$ ; $e \geq -3.486$	$P < 0.001$ ; $e \geq +9.406$	$P < 0.001$ ; $e \geq +11.600$	$P < 0.001$ ; $e \geq +11.366$	$P < 0.001$ ; $e \geq +11.199$	$P < 0.001$ ; $e \geq -6.069$	$P < 0.001$ ; $e \geq +6,721$	$P < 0.001$ ; $e \geq +8.841$	$P < 0.001$ ; $e \geq +8.629$	$P < 0.001$ ; $e \geq +8.562$
Normoglycaemia	% time spent between 70-140 mg/dL	$P \leq 0.011$ ; $e \geq +1.031$	$P \leq 0.002$ ; $e \geq +1.355$	$P < 0.001$ ; $e \geq -2.519$	$P < 0.001$ ; $e \geq -2.821$	$P < 0.001$ ; $e \geq -3.278$		$P < 0.001$ ; $e \geq +2.395$	$P \leq 0.042$ ; $e \geq -1.446$	$P \leq 0.018$ ; $e \geq -1.909$	$P \leq 0.011$ ; $e \geq -2.326$	$P \leq 0.016$ ; $e \geq -2.880$

N = 41 for exercise and recovery values of glycaemic metrics and N = 39 for rest. Explanatory variables are in columns and dependent variables are in rows. For e data, +, increase; –, decrease. Coefficients (e) and corresponding *P*-values displayed in the table were estimated from binary logistic regressions with a random intercept for the participants for % time spent <70 mg/dL, >140 mg/dL, >180 mg/dL, between 70-140 mg/dL and from linear mixed models for LBGI, GluMin, HBGI, GluMax, SD, CV. For the models including ‘Recovery’, 5 periods were tested (+2h, +8h, +12h, +24h and +48h of recovery). The results concerning the impact of other covariates included in the 4 models with finishers only (*i.e.*, training level or percentage of time at 3 exercise intensity ranges, pre-exercise stress level, and participant characteristics) are not shown in this table because the analyses appeared to be non-significant for the interaction tested (*i.e.*, each covariate x recovery/exercise or recovery/rest).

**Exercise vs. rest:** we found comparable results when all the runners (finishers and non-finishers) were included in the statistical models, except for ‘GluMax’ (also with a significant result,  $e = -60.096$ ;  $P < 0.001$ ).

**Recovery vs. exercise:** we found comparable results when all the runners (finishers and non-finishers) were included in the statistical models, except for ‘LBGI’ (no significant result for +2h and +8h of recovery) and ‘GluMin’ (also with a significant result for +2h of recovery,  $e = +4.411$ ;  $P = 0.008$ ).

**Recovery vs. rest:** we found comparable results when all the runners (finishers and non-finishers) were included in the statistical models, with some additional results: <70 mg/dL, significant for +12h ( $e = -1.727$ ;  $P = 0.003$ ); LBGI, significant for +24h ( $e = -0.846$ ;  $P = 0.003$ ); GluMin, significant for +12h ( $e = +5.715$ ;  $P = 0.025$ ) and +48h ( $e = -5.300$ ;  $P = 0.023$ ). For >140 mg/dL, there was no significant result for +2h for all the runners.

LBGI, Low Blood Glucose Index; GluMin, the lowest glycaemic value; HBGI, High Blood Glucose Index; GluMax, the highest glycaemic value, SD, Standard Deviation of mean glucose values; CV, Coefficient of Variation.

**Supplementary Table 1**—Assays used.

<b>Molecule</b>	<b>Methods</b>
<i>Glucose</i> (citrated) in plasma	Enzymatic reference method with hexokinase (cobas® 8000 modular analyzer series, Roche)
<i>Insulin</i> in serum	Chemiluminescence immunometric assay (Architect analyzer, Abbott Lab. Rungis, France)
<i>Cortisol</i> in plasma (heparin)	Electrochemiluminescence immunoassay 'ECLIA' (cobas® 8000 modular analyzer series, Roche)
<i>Non esterified fatty acids</i> in plasma (heparin)	Colorimetric enzymatic reactions (NEFA kit purchased from Randox Laboratories, Roissy, France) and performed on a multiparametric analyzer KONELAB 60i (Thermo Fisher Scientific, Cergy Pontoise, France)
<i>β-hydroxybutyrate</i> in plasma (citrated)	Colorimetric enzymatic reactions (RANBUT kit, purchased from Randox Laboratories, Roissy, France) and performed on a multiparametric analyzer KONELAB 60i (Thermo Fisher Scientific, Cergy Pontoise, France)
<i>CPK</i> in plasma (heparin)	Photometry (cobas® 8000 modular analyzer series, Roche)
<i>LDH</i> in plasma (heparin)	Photometry (cobas® 8000 modular analyzer series, Roche)

CPK: creatine phosphokinase; LDH: lactate dehydrogenase.

**Supplementary Table 2—Statistics models.**

Dependent variables	Explanatory variables included in the models
<b>- 1<sup>st</sup> set of models -</b>	
<p><b>Glycaemic metrics:</b></p> <p>During each lap:</p> <p><i>Binary logistic regressions:</i> time spent: &lt;70 mg/dL, between 70-140 mg/dL, &gt;140 mg/dL, &gt;180 mg/dL</p> <p><i>Linear mixed models:</i> LBGI, HBGI, highest and lowest glycaemic values, CV, SD</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Lap number</u>, lap time, STAI score.</li> <li>2) Lap time 1) replaced by the % of time spent in 3 exercise intensity ranges, added one by one.</li> <li>3) Nap time added to 1).</li> <li>4) Same as models 1), 2), 3) but with addition of finisher status.</li> </ol>
<b>- 2<sup>nd</sup> set of models -</b>	
<p><b>Glycaemic metrics:</b></p> <p>At rest and during each lap:</p> <p><i>Binary logistic regressions:</i> time spent: &lt;70 mg/dL, between 70-140 mg/dL, &gt;140 mg/dL, &gt;180 mg/dL</p> <p><i>Linear mixed models:</i> LBGI, HBGI, highest and lowest glycaemic values, CV, SD</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Rest vs. exercise</u>, STAI score.</li> <li>2) Same as 1) but only in race finishers</li> <li>3) Same as 2) but with total time spent competing in the race replaced by the % of time spent in 3 exercise intensity ranges, added one by one.</li> </ol>
<b>- 3<sup>rd</sup> set of models -</b>	
<p><b>Glycaemic metrics:</b></p> <p>For +2h of recovery, +8h of recovery, +12h of recovery, +24h of recovery and +48h of recovery:</p> <p><i>Binary logistic regressions:</i> time spent: &lt;70 mg/dL, between 70-140 mg/dL, &gt;140 mg/dL, &gt;180 mg/dL</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Rest vs. each recovery period</u>, added one by one; STAI score.</li> <li>2) <u>Exercise vs. each recovery period</u>, added one by one; STAI score.</li> <li>3) Same as 1) and 2) but only in race finishers.</li> <li>4) Same as 3) but with total time spent competing in the race replaced by the % of time spent in 3 exercise intensity ranges, added one by one.</li> </ol>

*Linear mixed models:*  
LBGI, HBGI, GluMax, GluMin,  
CV, SD

**- 4<sup>th</sup> set of models -**

**Glycaemic metrics:**  
For each recovery day:  
*Binary logistic regressions:*  
time spent: <70 mg/dL,  
between 70-140 mg/dL, >140  
mg/dL, >180 mg/dL  
*Linear mixed models:*  
LBGI, HBGI, highest and  
lowest glycaemic values, CV,  
SD

- 1) Day number (from day 1 to day 4 of recovery).
- 2) Day number (from day 1 to day 10 of recovery).
- 3) Night vs. day added in model 1) and model 2).
- 4) Same as models 1), 2) and 3) but only in race finishers.

**- 5<sup>th</sup> set of models -**

**Vigilance:**  
*Multinomial logistic regressions:*  
Rt  
*Linear mixed models:*  
Laps, KSS

- 1) Glycaemic parameters (<70 mg/dL, between 70-140 mg/dL, >140 mg/dL, SD, CV; added one by one), lap time, lap number, nap time.
- 2) Same as 1) but with lap time replaced by the % of time spent in 3 exercise intensity ranges, added one by one.
- 3) Same as 1) and 2) but only for participants who did not take a nap.

**- 6<sup>th</sup> set of models -**

**Physical performance:**  
*Linear mixed models:*  
Lap time

- 1) Glycaemic parameters (<70 mg/dL, between 70-140 mg/dL, >140 mg/dL, SD, CV; added one by one), lap number.
- 2) Same as 1) but only in race finishers.

**- 7<sup>th</sup> set of models -**

**Substrates and hormones:**  
*Linear mixed models:*  
Glucose, insulin, cortisol, FFA,  
β-hydroxybutyrate, CPK and  
LDH concentrations

- 1) Sampling time: rest and end of each lap.
- 2) Sampling time: rest and +24h of recovery.
- 3) Sampling time: end of the race and +24h of recovery.

Binary and multinomial logistic regressions all include a random intercept for the participant. In the column 'Explanatory variables included in the models', the underlined covariate(s) correspond(s) to the main factor(s) to be studied in the model. All the models were controlled by 'participants characteristics' as covariates, including age, sex, muscle mass and training level for



models including both race finishers and non-finishers. For models including only finishers, the training level was replaced by the total time spent competing in the race. In the 4<sup>th</sup> set of models, for model 1, the choice to select only the first 4 days of recovery was based on graphical observations showing values close to baseline levels.

Finisher status corresponds to race finishers vs. non-finishers; LBGI, Low Blood Glucose Index; HBGI, High Blood Glucose Index; CV, Coefficient of Variation; SD, Standard Deviation of mean glucose values; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; HR, Heart Rate; Rt, 5-minute series response time; Laps, Lapses of attention; KSS, Karolinska Sleepiness Scale; FFA, Free Fatty Acids; CPK, Creatine Phosphokinase; LDH, Lactate Dehydrogenase.

**Supplementary Table 3**—Glycaemic metrics at rest, during the race and during recovery in finishers.

		Rest	During the race	During the first 48h of recovery	Recovery day 1	Recovery day 2	Recovery day 3	Recovery day 4
Low glucose levels metrics	% time spent <70 mg/dL	3.55 ± 7.10	0.79 ± 2.05	2.32 ± 7.39	1.37 ± 6.43	0.23 ± 0.95	0.50 ± 1.43	1.29 ± 5.17
	LBGI	1.62 ± 1.44	0.54 ± 0.55	1.29 ± 1.27	0.7 ± 1.45	0.65 ± 0.83	0.95 ± 0.71	1.12 ± 0.92
	GluMin (mg/dL)	76.47 ± 14.44	94.88 ± 10.15	72.13 ± 13.15	92.16 ± 14.99	84.70 ± 10.36	80.00 ± 9.45	80.48 ± 8.28
High glucose levels metrics	% time spent >140 mg/dL	2.55 ± 4.03	8.25 ± 9.46	8.13 ± 7.66	16.06 ± 15.62	7.56 ± 10.73	1.60 ± 3.16	1.77 ± 3.88
	% time spent >180 mg/dL	0.23 ± 0.76	0.63 ± 1.50	1.67 ± 3.38	2.53 ± 6.20	0.91 ± 2.61	0.07 ± 0.34	0.08 ± 0.39
	HBGI	0.16 ± 0.24	0.49 ± 0.50	0.63 ± 0.92	0.91 ± 0.95	0.48 ± 0.63	0.11 ± 0.17	0.13 ± 0.19
	GluMax (mg/dL)	141.28 ± 24.06	142.04 ± 16.11	200.45 ± 77.30	156.81 ± 33.48	155.91 ± 24.56	139.92 ± 15.18	137.88 ± 17.02
Glycaemic variability	SD	13.65 ± 4.57	11.65 ± 3.03	22.70 ± 12.41	17.46 ± 10.00	16.13 ± 5.55	12.37 ± 3.08	12.94 ± 3.75
	CV (%)	13.76 ± 4.55	10.31 ± 2.50	21.47 ± 9.50	14.64 ± 7.63	14.38 ± 4.10	12.12 ± 2.80	12.79 ± 3.76
Normoglycaemia	% time spent between 70-140 mg/dL	93.90 ± 7.30	90.96 ± 9.24	89.55 ± 9.76	82.57 ± 15.50	92.22 ± 10.89	97.90 ± 3.42	96.94 ± 6.10

Data expressed as mean  $\pm$  standard deviation. The values presented are CGM sensor values. For rest, during the race and +48h of recovery and for recovery days 1, 2, 3 and 4, only finishers with all values were selected. N = 32 for rest, during the race and +48h of recovery. N = 24 for recovery day 1, 2, 3 and 4.

LBGI, Low Blood Glucose Index; GluMin, the lowest glycaemic value; HBGI, High Blood Glucose Index; GluMax, the highest glycaemic value, SD, Standard Deviation of mean glucose values; CV, Coefficient of Variation.

**Supplementary Table 4**—Impact of running intensity and lap number on glycaemic metrics in all runners.

		% time spent at light to moderate exercise intensity	% time spent at vigorous exercise intensity	% time spent at maximal exercise intensity	Lap time (min)	Lap number
Low glucose levels metrics	% time spent <70 mg/dL	$P < 0.001$ ; $e > +16.997$				
	LBG1	$P < 0.001$ ; $e = +0.009$	$P = 0.002$ ; $e = -0.007$		$P \leq 0.002$ ; $e \geq +0.006$	
	GluMin	$P = 0.002$ ; $e = -0.109$			$P < 0.001$ ; $e \geq -0.113$	
High glucose levels metrics	% time spent >140 mg/dL					$P \leq 0.007$ ; $e \geq +0.316$
	% time spent >180 mg/dL			$P = 0.021$ ; $e = +0.041$		
	HBGI			$P = 0.006$ ; $e = +0.013$	$P \leq 0.049$ ; $e \geq -0.005$	
	GluMax		$P = 0.012$ ; $e = +0.077$	$P = 0.041$ ; $e = +0.250$	$P \leq 0.024$ ; $e \geq -0.140$	$P \leq 0.007$ ; $e \geq +2.534$
Glycaemic variability	SD			$P = 0.002$ ; $e = +0.104$		$P \leq 0.005$ ; $e \geq +0.651$
	CV			$P = 0.014$ ; $e = +0.067$		$P \leq 0.009$ ; $e \geq +0.591$

N = 55. Explanatory variables are in columns and dependent variables are in rows. For e data, +, increase; –, decrease. In this set of models, coefficients (e) and corresponding *P*-values displayed in the table were estimated from binary logistic regressions with a random intercept for the participants for % time spent <70 mg/dL, >140 mg/dL, >180 mg/dL, between 70-140 mg/dL and from linear mixed models for LBG1, GluMin, HBGI, GluMax, SD, and CV.

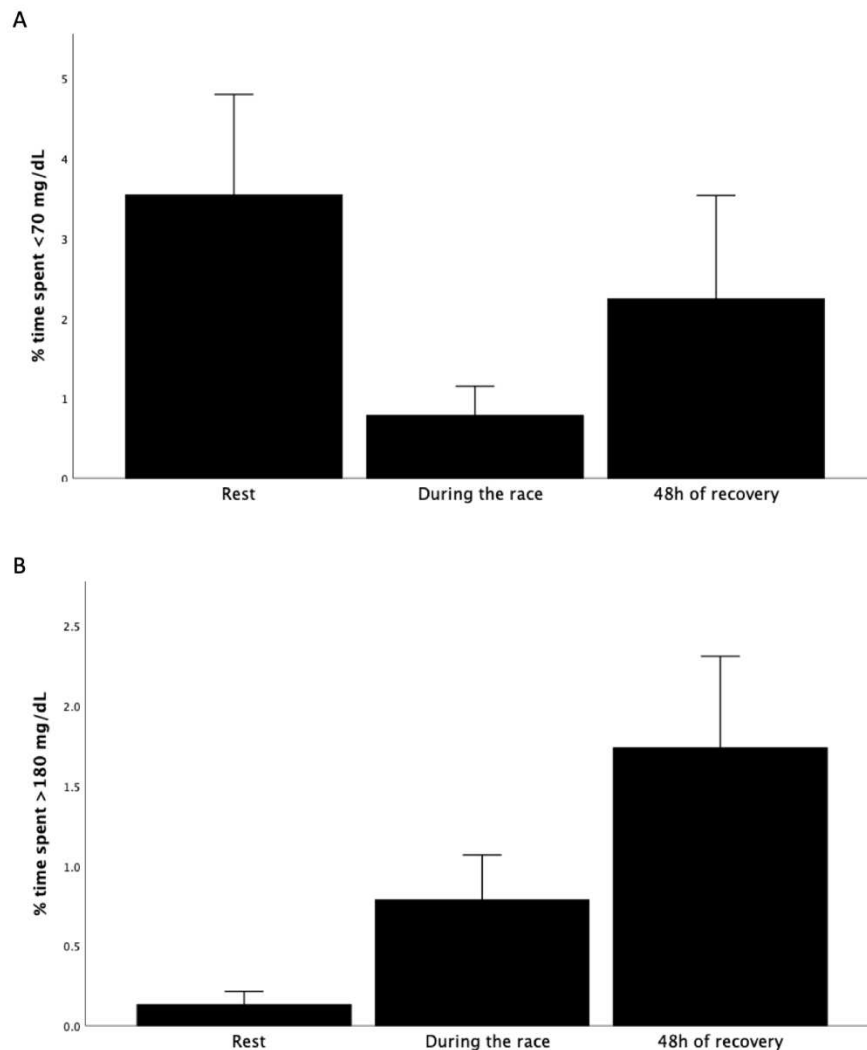
The covariates corresponding to participants' characteristics, initial psychological stress level (STAI), ITRA performance index, nap time or the explanatory variable race finishers vs. non-

finishers are not presented because the analyses appeared to be non-significant. If a significant result for an explanatory variable is displayed in the table, it was significant in all the sub-models in which the explanatory variable was included. Time in range (70-140 mg/dL) was not influenced by running intensity and lap number.

Among the 41 finishers, 31 did not take a nap during the race. Among the other 10 finishers, 9 took only one nap and 1 took 2 naps during the race.

LBGI, Low Blood Glucose Index; GluMin, the lowest glycaemic value; HBGI, High Blood Glucose Index; GluMax, the highest glycaemic value, SD, Standard Deviation of mean glucose values; CV, Coefficient of Variation.

## Figures



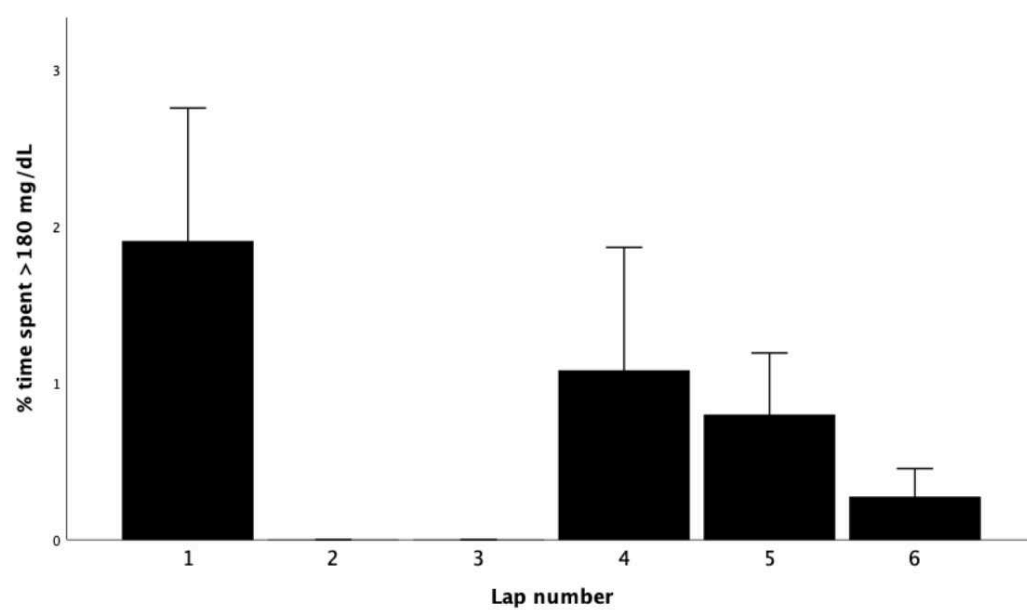
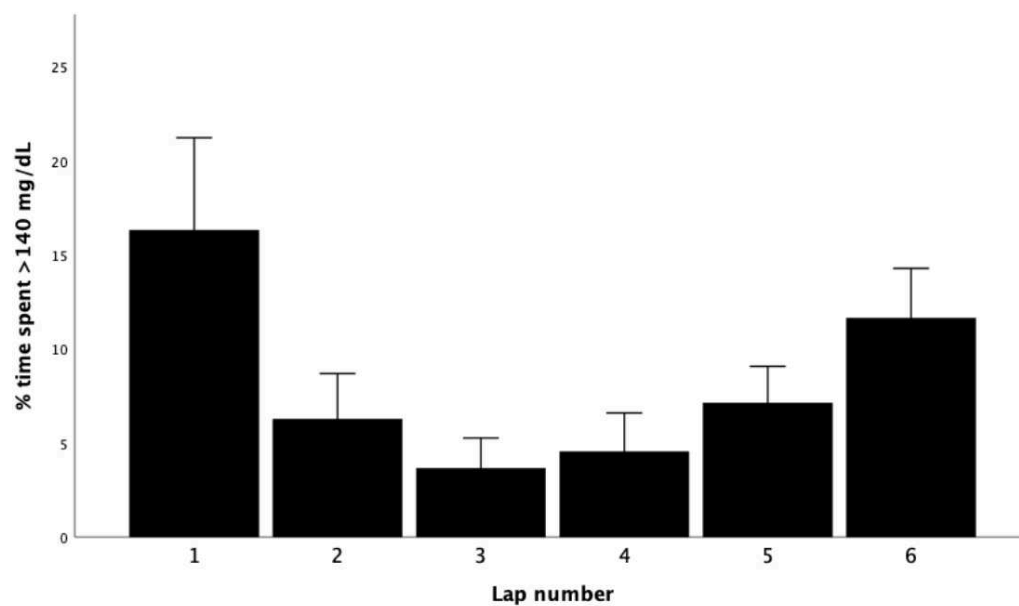
**Figure 1**—Percentage of time spent <70 mg/dL and >180 mg/dL at rest, during the race and during the 48 hours of recovery in finishers.

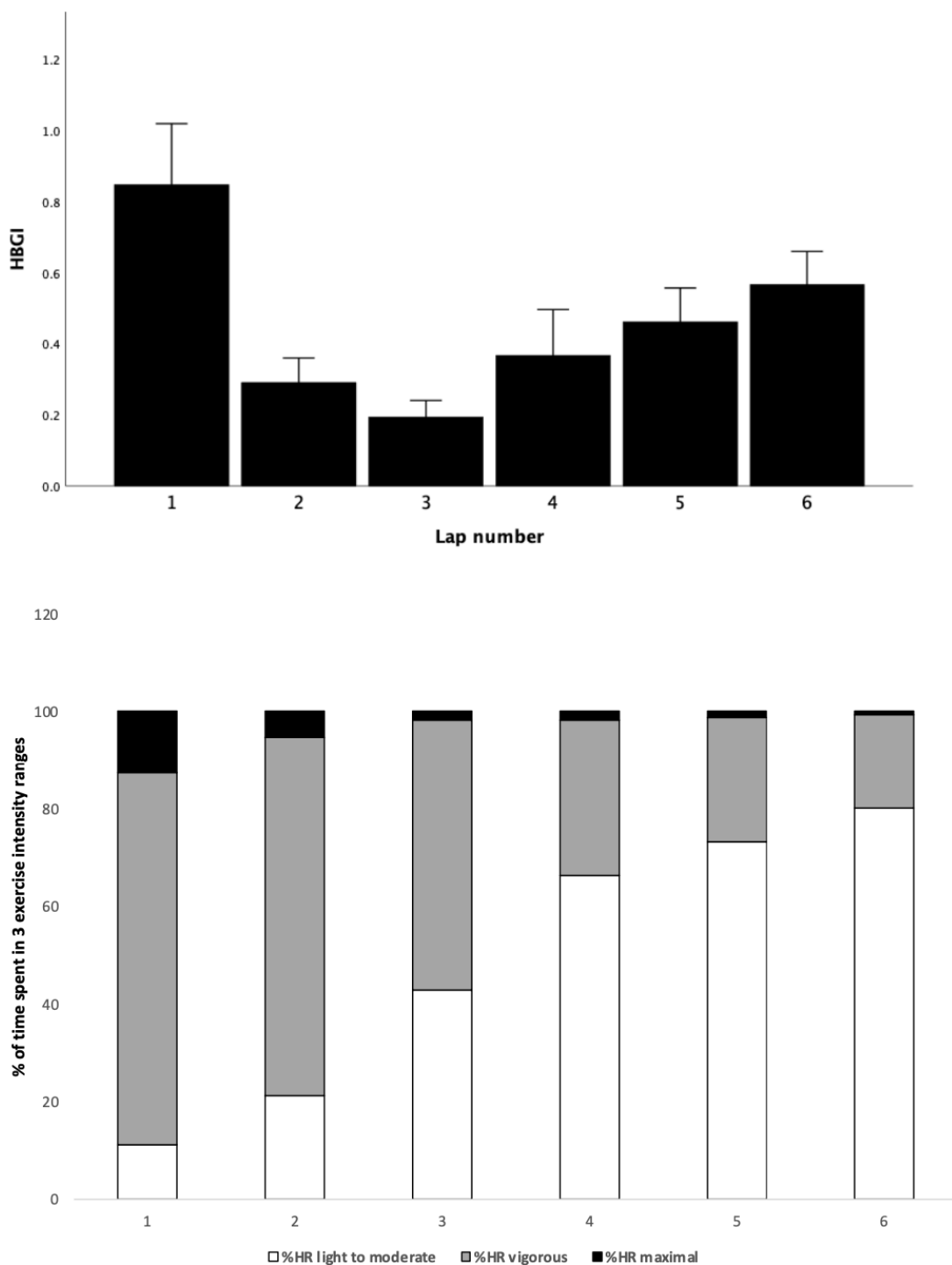
Data expressed as mean  $\pm$  standard error.

N=32 with all values for rest, during the race and during the 48 hours of recovery.

A. Percentage of time spent <70 mg/dL.

B. Percentage of time spent >180 mg/dL.

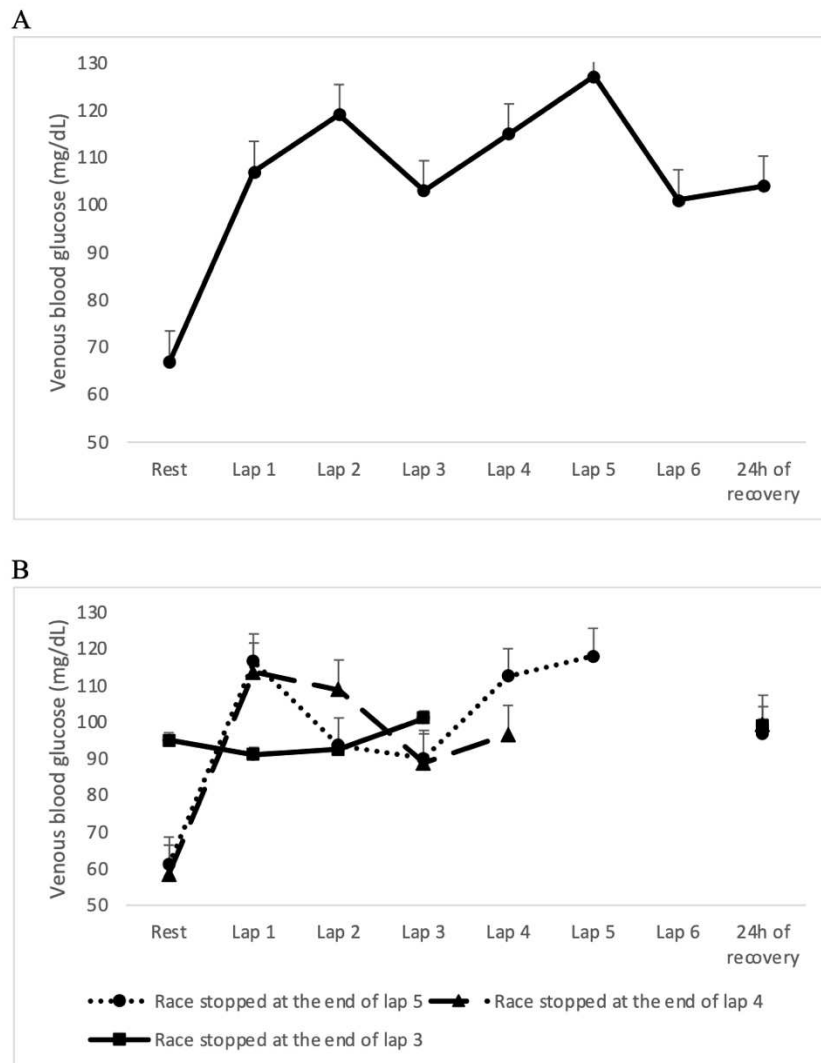




**Figure 2**—High blood glucose metrics and percentage of time spent in 3 exercise intensity ranges throughout the race in finishers.

Data expressed as mean  $\pm$  standard error.





**Figure 3**—Venous blood glucose at rest, during the race and after a 24-hour recovery period.

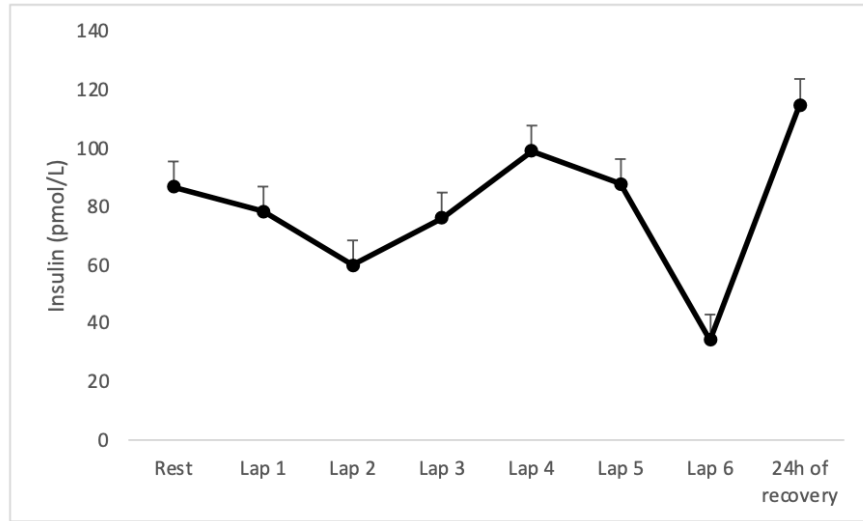
Throughout the race, glucose values increased ( $e = +4.733$ ;  $P < 0.001$ ) and remained high at 24 hours of recovery compared with resting values ( $e = +5.526$ ;  $P < 0.001$ ).

Data expressed as mean  $\pm$  standard error.

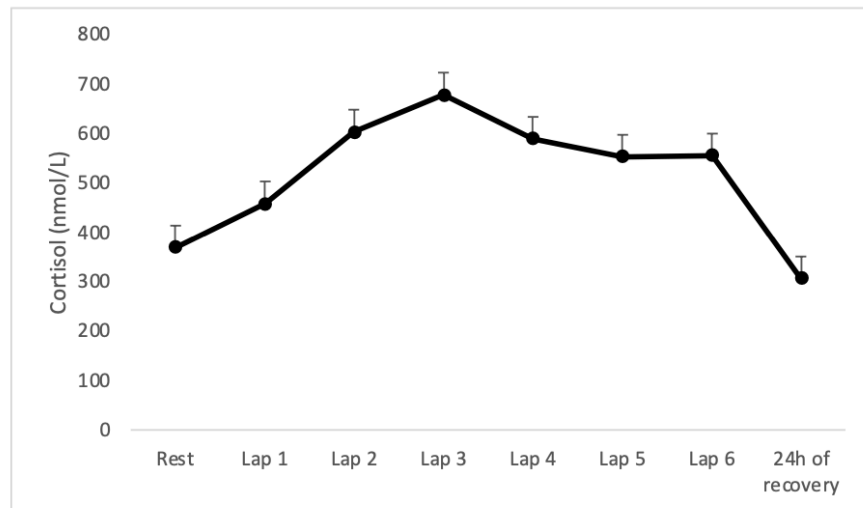
A. Finishers ( $n = 41$ )

B. Non-finishers: the data from 1 male participant who stopped the race at the end of lap 2 and 1 female who stopped the race at the end of lap 1 are not shown. Race stopped at the end of lap 5,  $n = 4$ ; at the end of lap 4,  $n = 5$ ; at the end of lap 3,  $n = 3$ .

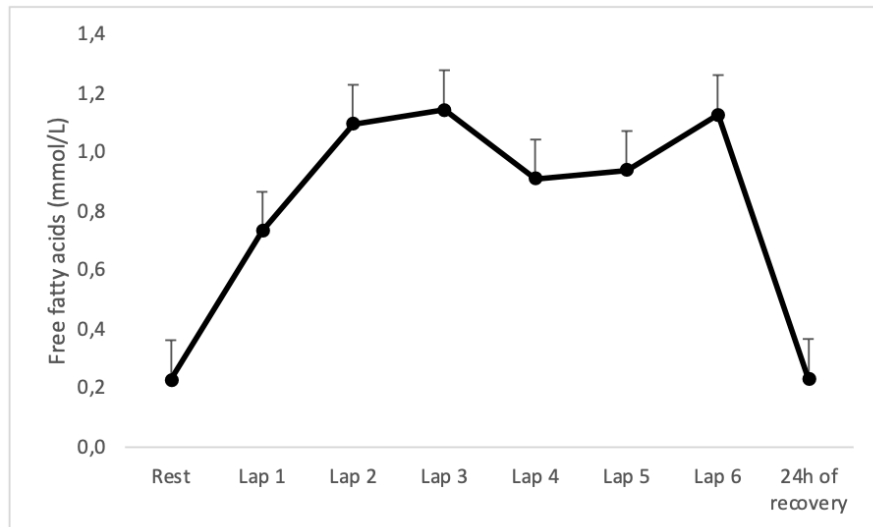
**A**



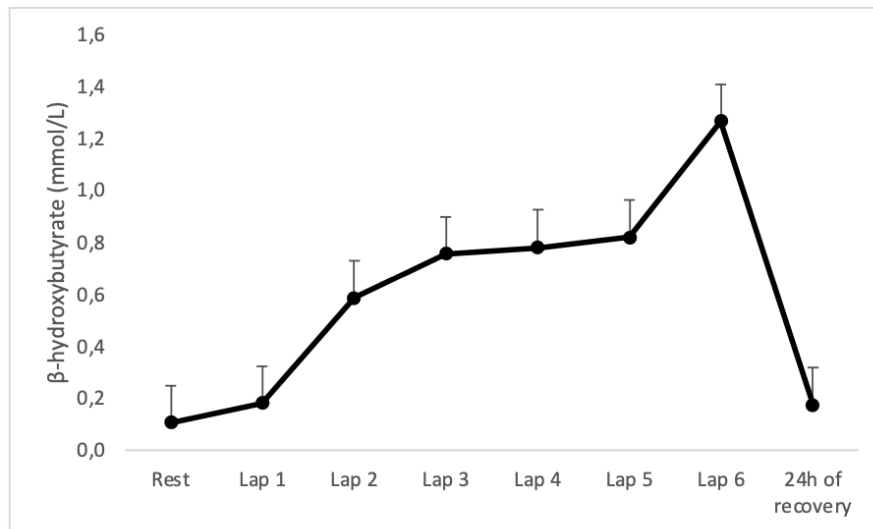
**B**



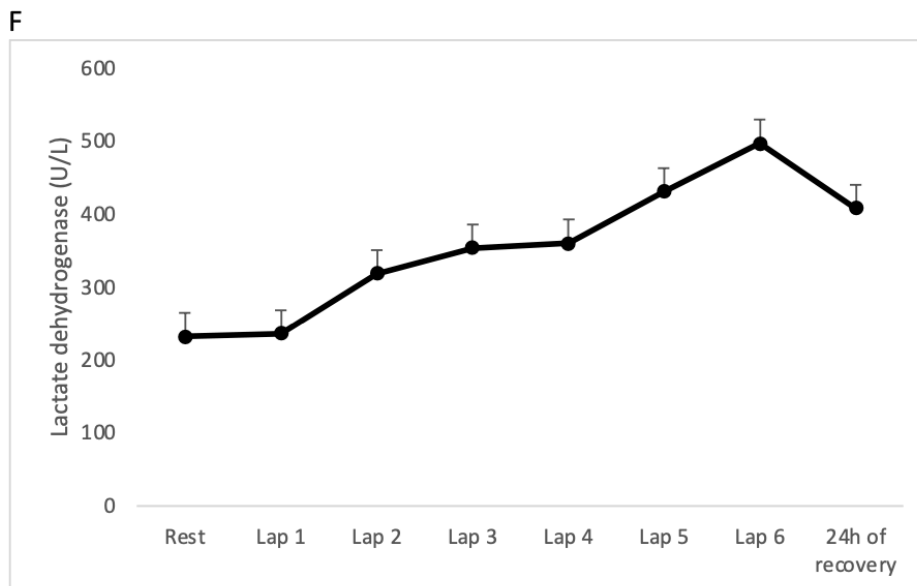
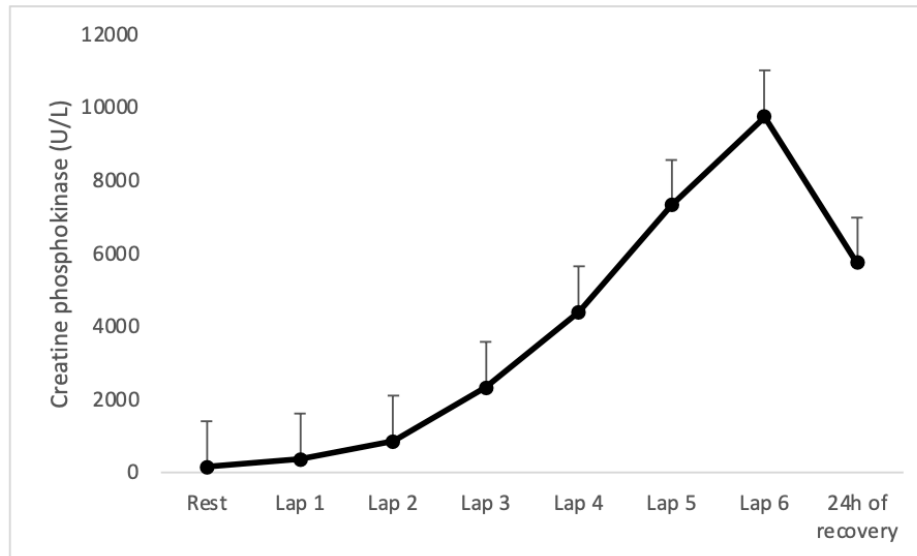
**C**



D



E



**Figure 4**—Plasma and serum hormones, metabolites and markers of muscle damage at rest, at the end of each lap, and after 24 hours of recovery in finishers.

Data expressed as mean  $\pm$  standard error.

A. Insulin. During the race, the insulin concentration tended to decrease ( $e = -2.384$ ;  $P = 0.080$ ). Between the end of the race and 24 hours of recovery, the insulin concentration increased ( $e = +86.104$ ;  $P < 0.001$ ), with values after 24 hours of recovery being higher than values at rest ( $e = +6.137$ ;  $P = 0.013$ ).

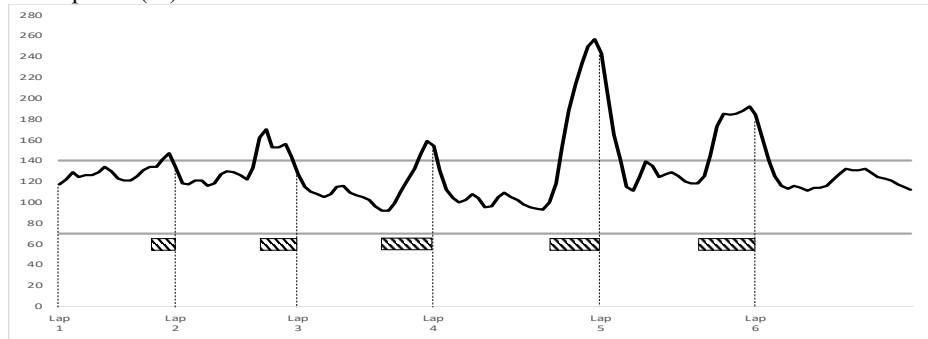
B. Cortisol. During the race, the cortisol concentration increased ( $e = +22.770$ ;  $P < 0.001$ ). Between the end of the race and 24 hours of recovery cortisol decreased ( $e = -235,042$ ;  $P < 0.001$ ), ultimately achieving values lower than at rest ( $e = 8.749$ ;  $P = 0.003$ ).

C. Free fatty acids (FFA). During the race, the free fatty acid concentration increased ( $e = +0.088$ ;  $P < 0.001$ ). Between the end of the race and 24 hours of recovery FFA concentration decreased ( $e = -0.926$ ;  $P < 0.001$ ).

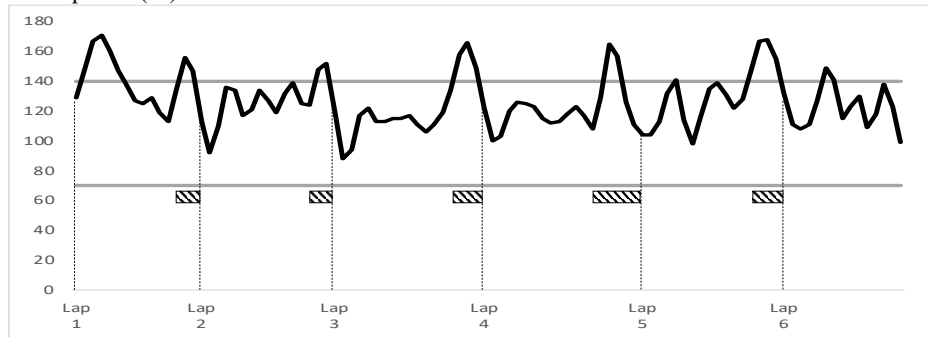
D.  $\beta$ -hydroxybutyrate. During the race,  $\beta$ -hydroxybutyrate increased ( $e = +0.164$ ;  $P < 0.001$ ). Between the end of the race and 24 hours of recovery,  $\beta$ -hydroxybutyrate decreased ( $e = -1.086$ ;  $P < 0.001$ ), with values at 24 hours of recovery still higher than at rest ( $e = +0.011$ ;  $P = 0.012$ ).

E. Creatine phosphokinase (CPK); F. Lactate dehydrogenase (LDH). During the race, CPK and LDH increased (CPK:  $e = 1638.908$ ;  $P < 0.001$ ; LDH:  $e = +42.690$ ;  $P < 0.001$ ). They decreased between the end of the race and 24 hours of recovery (CPK:  $e = -4026.023$ ;  $P < 0.001$ ; LDH:  $e = -88.658$ ;  $P < 0.001$ ), but values at 24 hours of recovery remained higher than at rest (CPK:  $e = +684.767$ ;  $P < 0.001$ ; LDH:  $e = +20.574$ ;  $P < 0.001$ ).

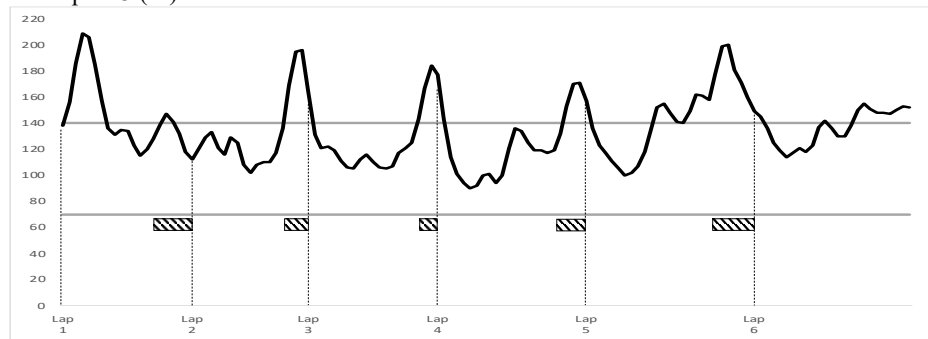
Participant 1 (M)



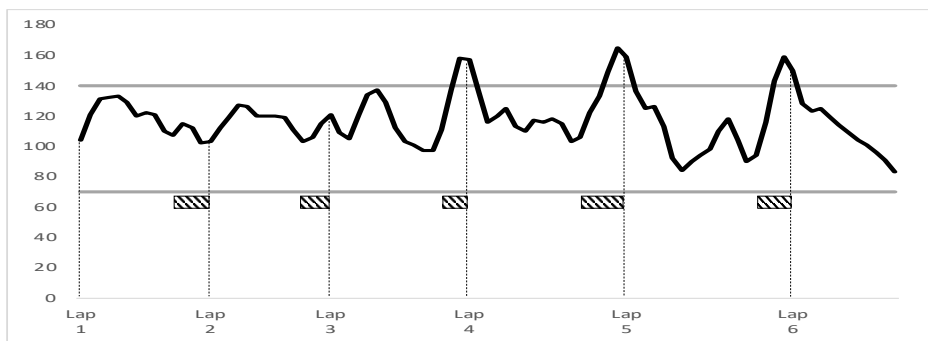
Participant 2 (M)



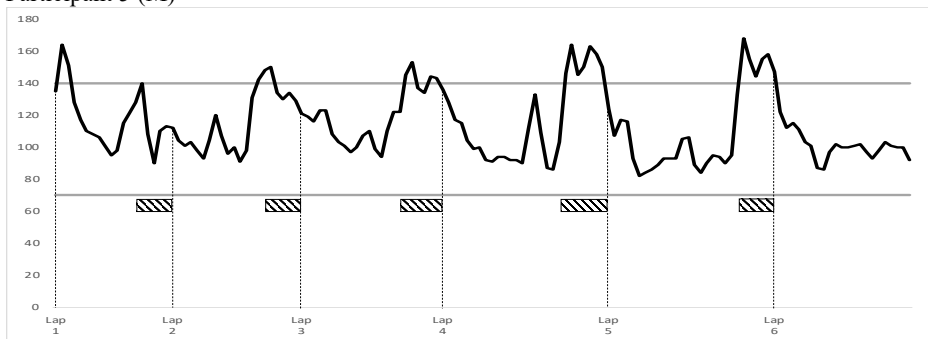
Participant 3 (M)



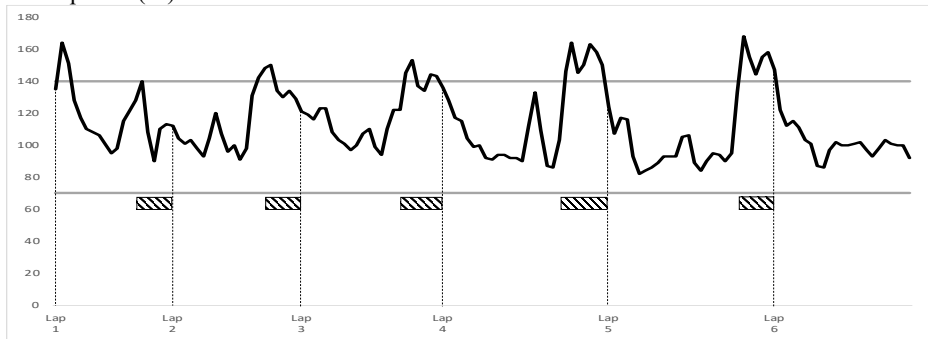
Participant 4 (M)



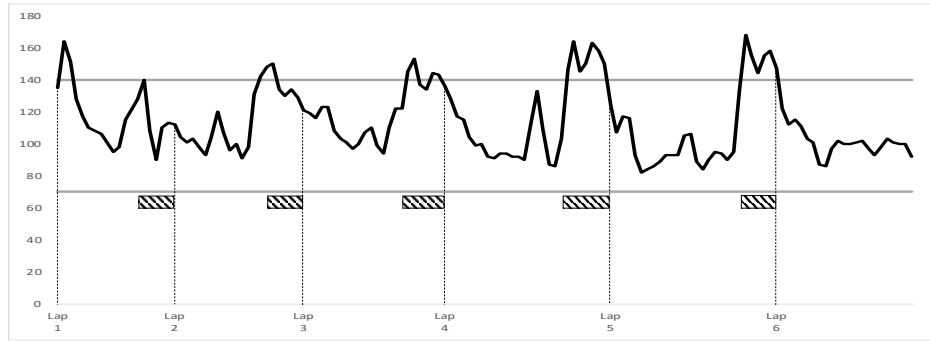
Participant 5 (M)



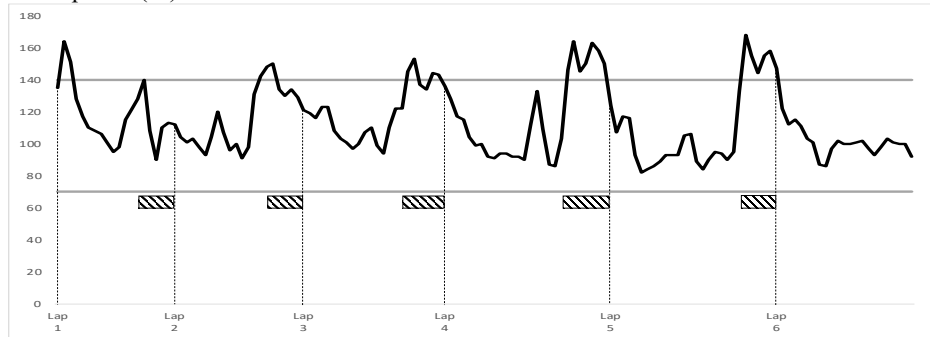
Participant 7 (M)



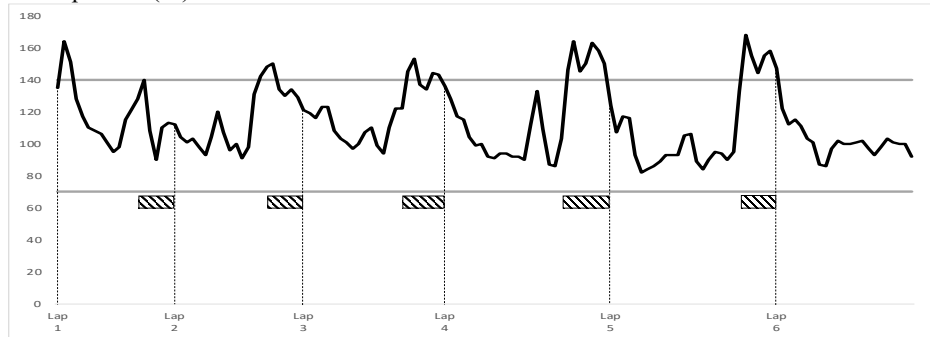
Participant 8 (M)



Participant 9 (M)

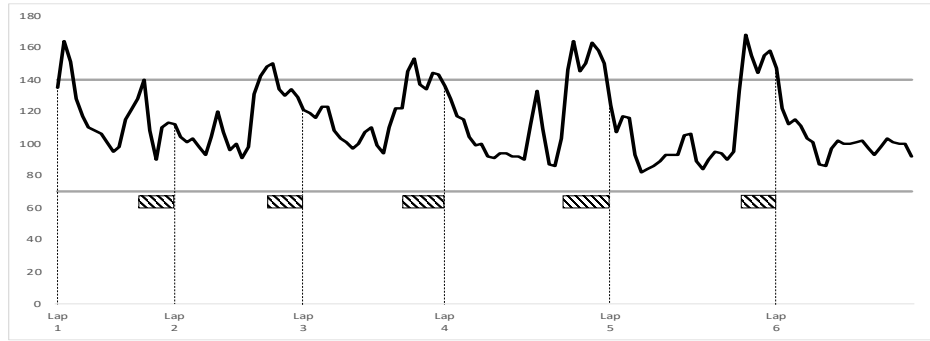


Participant 10 (M)

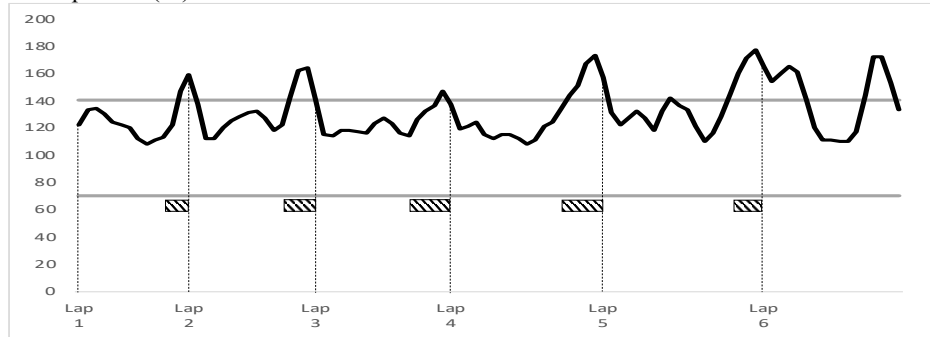


Participant 11 (M)

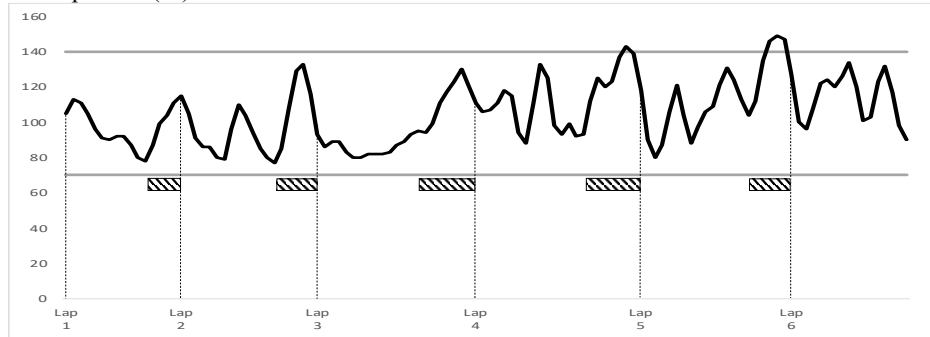




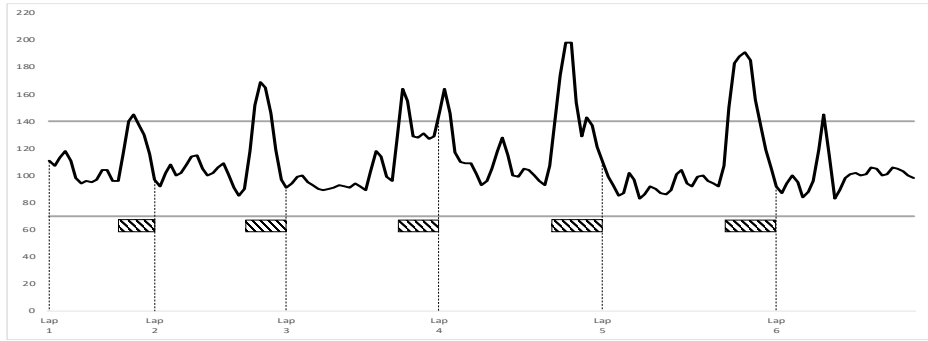
Participant 13 (M)



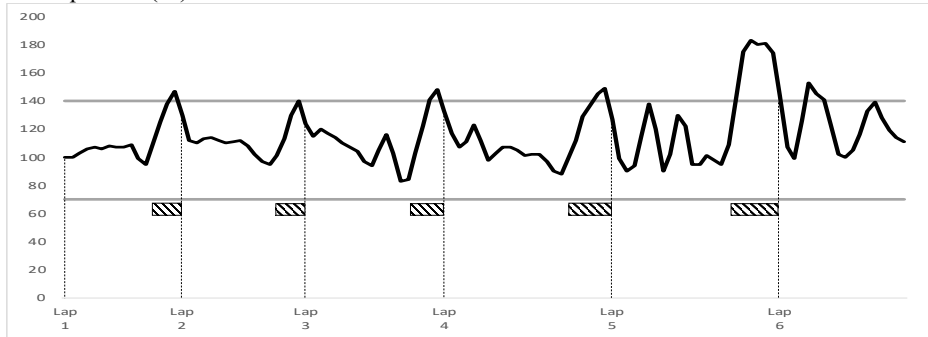
Participant 15 (M)



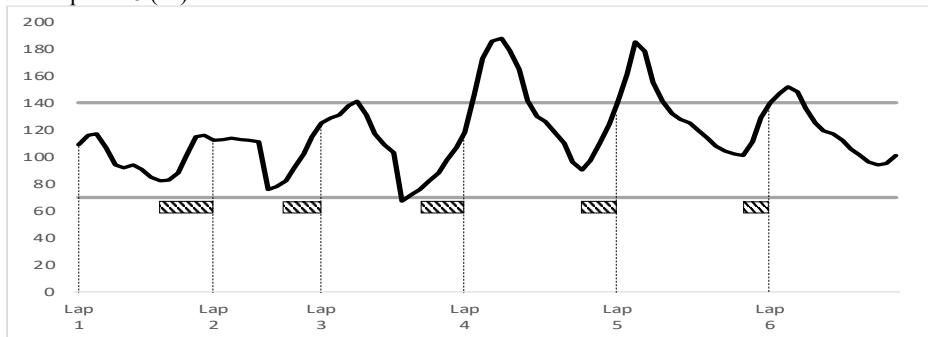
Participant 16 (M)



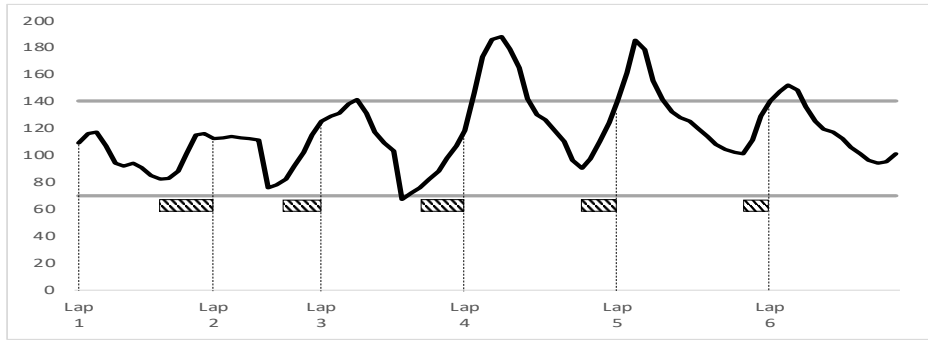
Participant 17 (M)



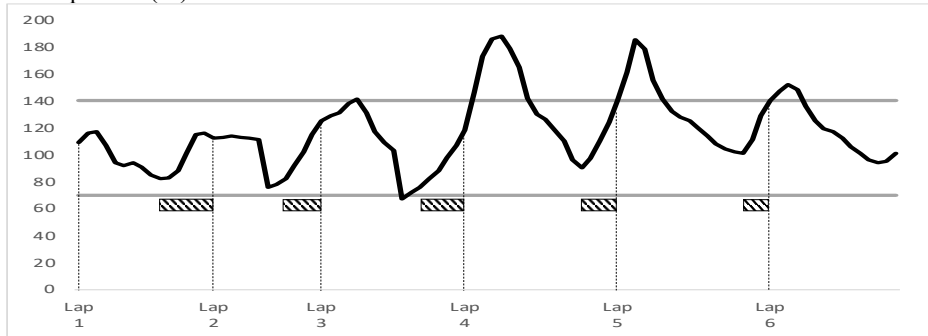
Participant 18 (M)



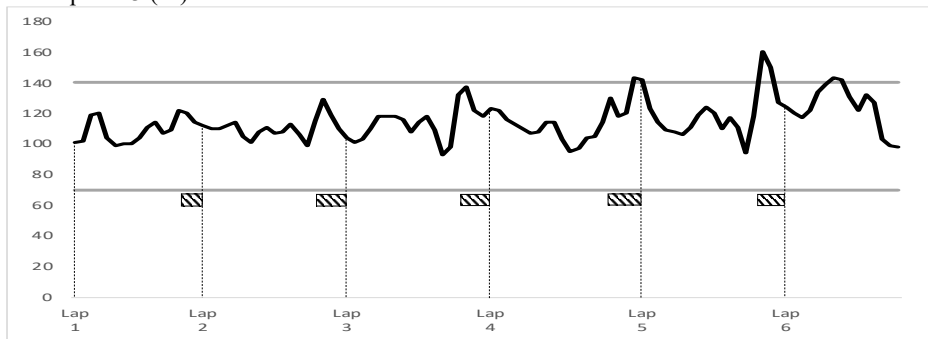
Participant 19 (M)



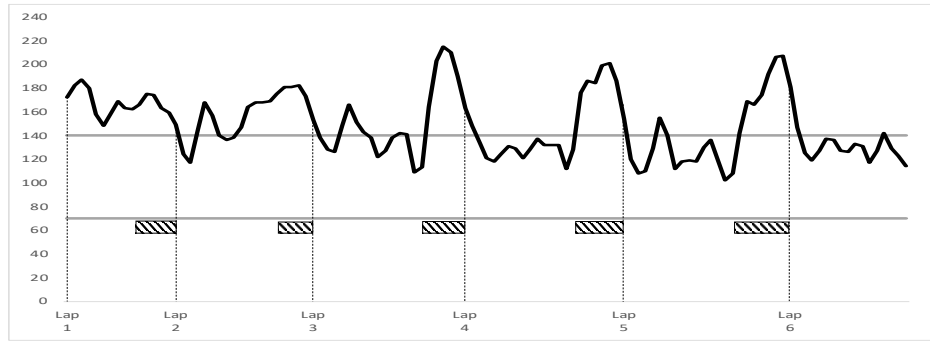
Participant 20 (M)



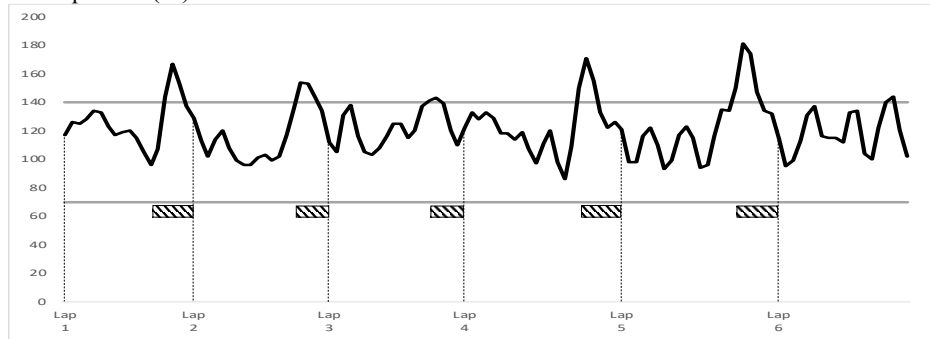
Participant 23 (M)



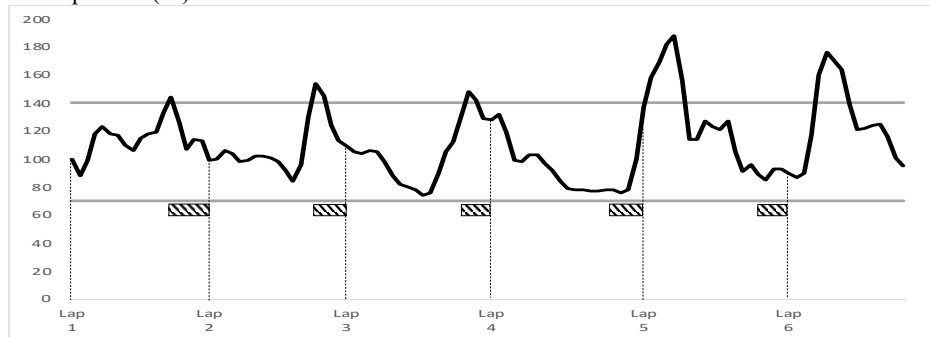
Participant 24 (M)



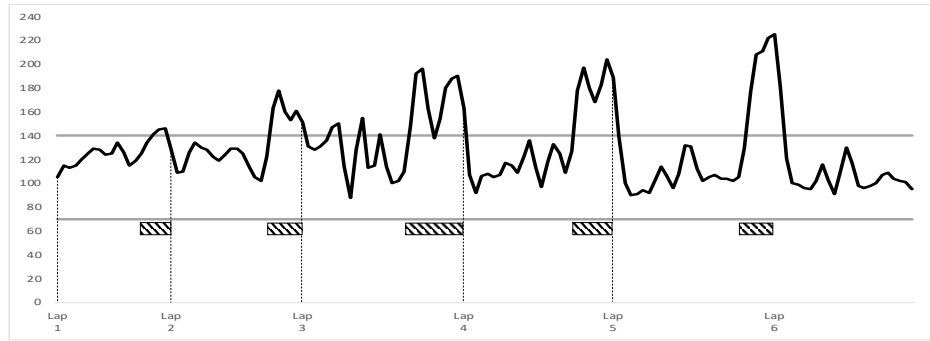
Participant 25 (M)



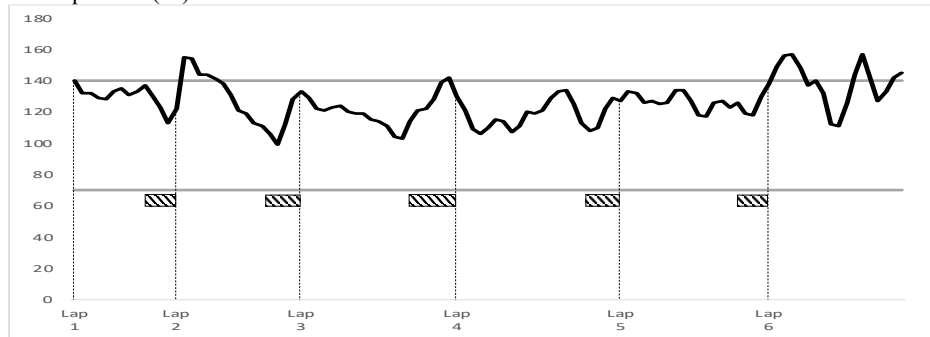
Participant 26 (M)



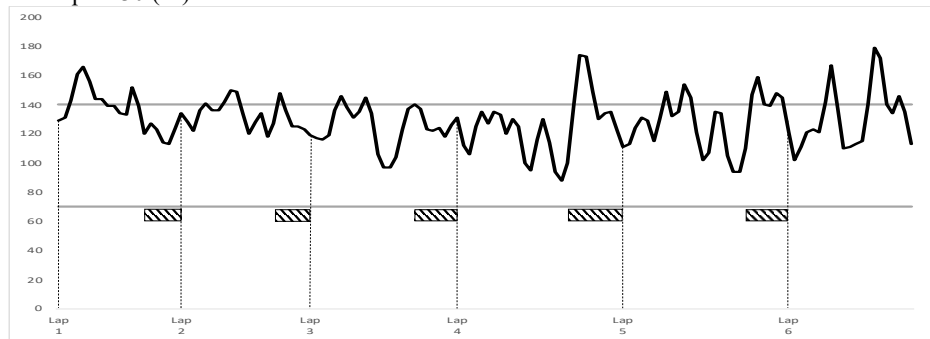
Participant 27 (M)



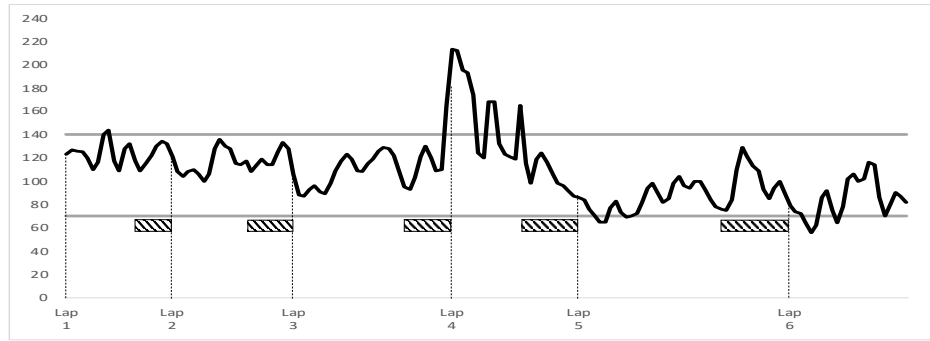
Participant 29 (M)



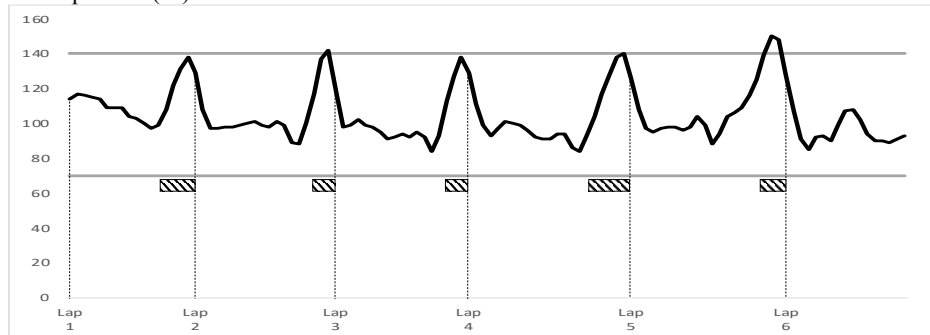
Participant 30 (M)



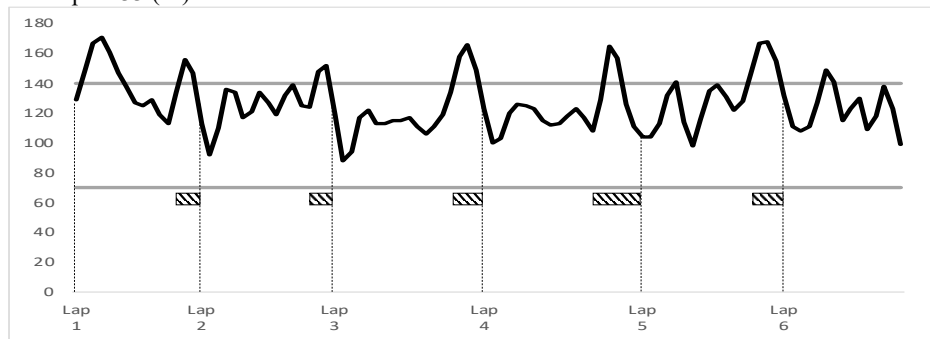
Participant 31 (M)



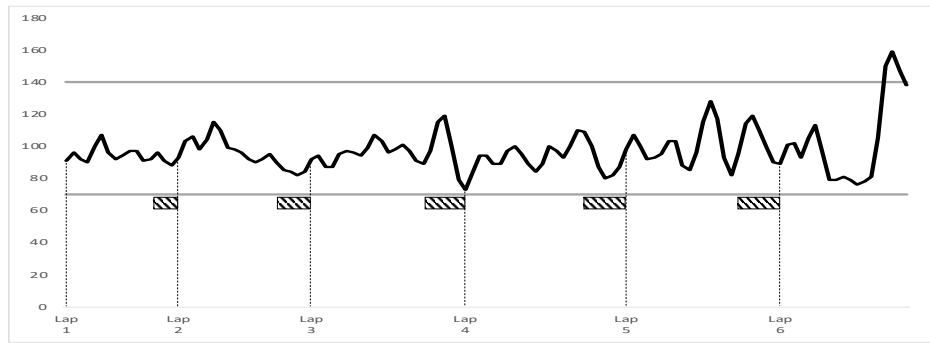
Participant 32 (M)



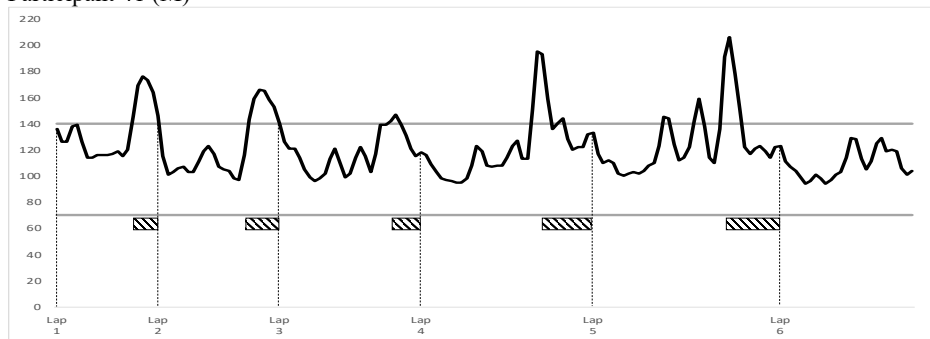
Participant 33 (M)



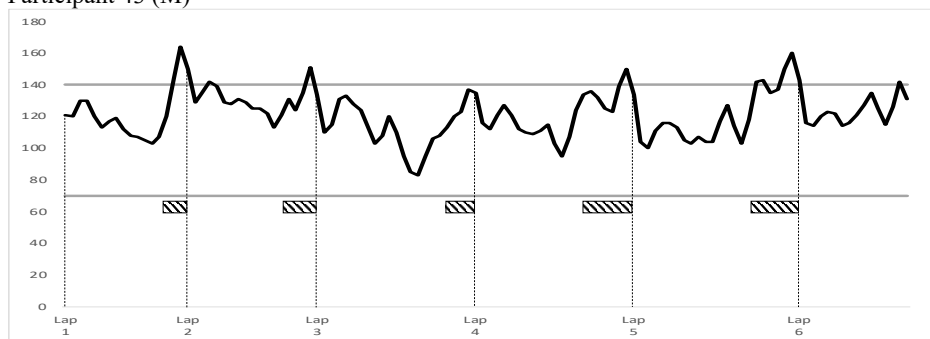
Participant 39 (M)



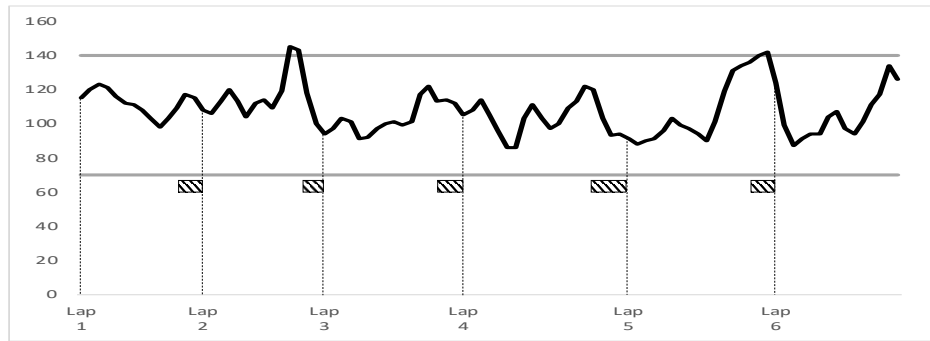
Participant 41 (M)



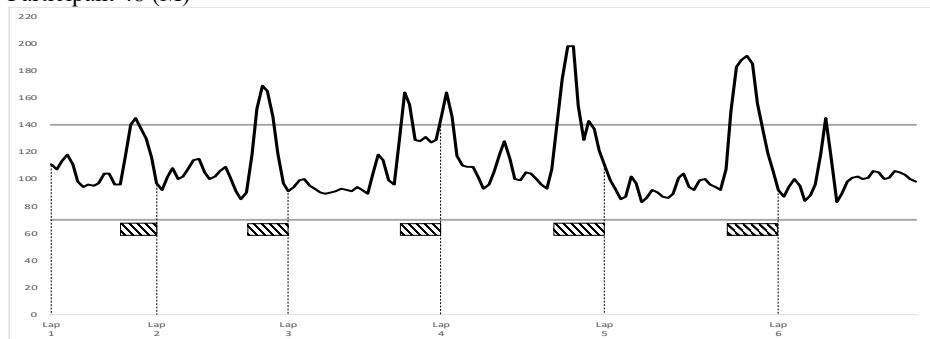
Participant 43 (M)



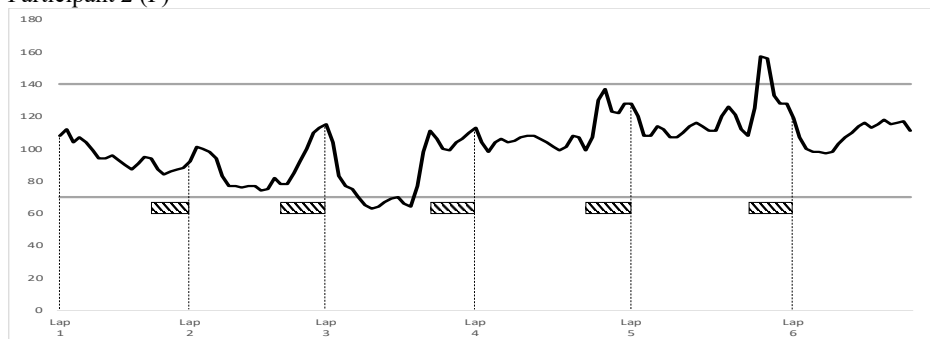
Participant 44 (M)



Participant 48 (M)

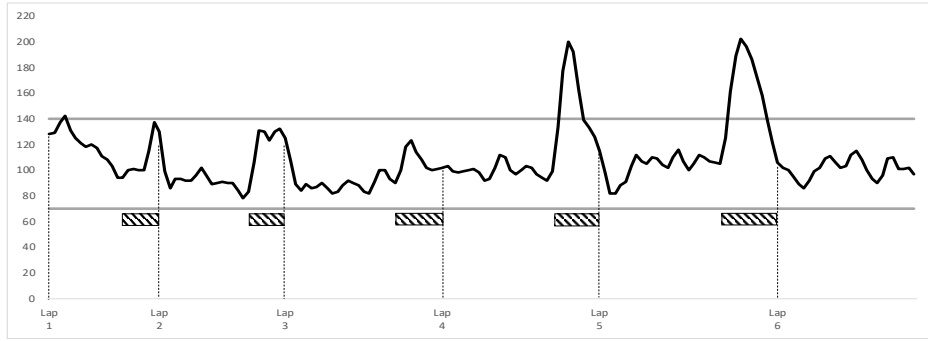


Participant 2 (F)

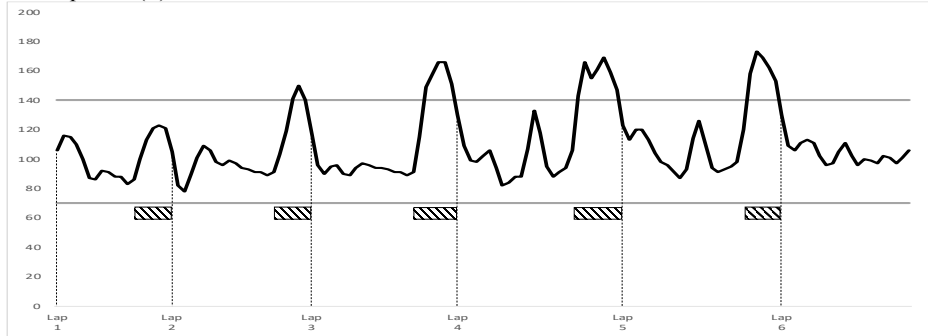


Participant 5 (F)

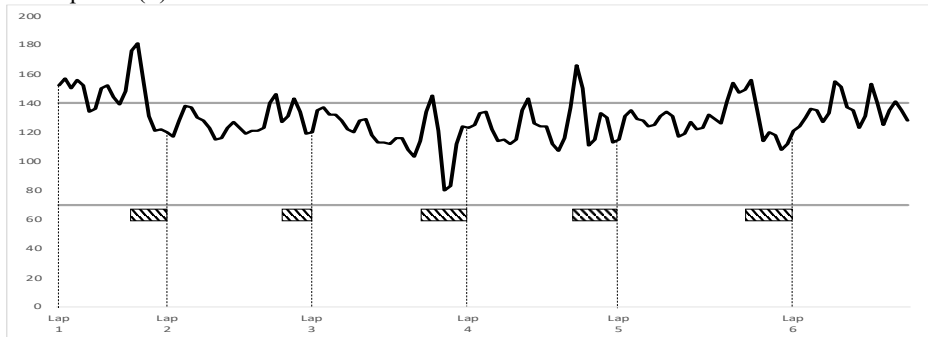




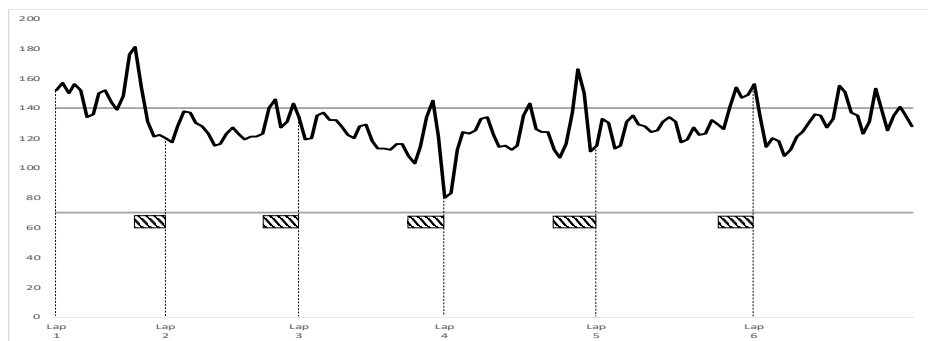
Participant 6 (F)



Participant 7 (F)



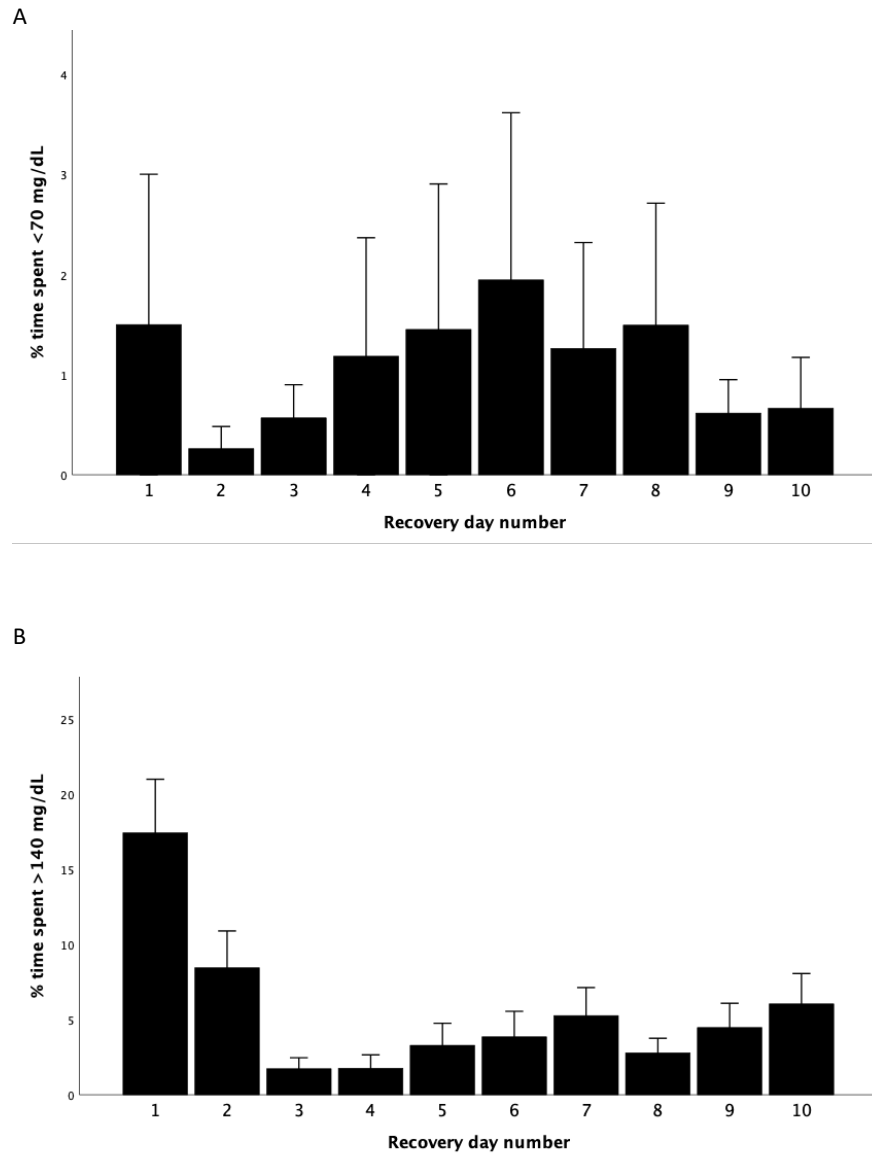
Participant 10 (F)



**Supplementary Figure 1**—Glycaemia from CGMS during the race for each finisher.

Forty-one participants finished the race but only 37 graphs are available due to missing data. Y-axis indicates glycaemia values in mg/dL. The two horizontal grey lines represent the time spent in range (*i.e.*, 70-140 mg/dL). The hatched rectangles represent the breaks between the end of each lap and the start of the next lap.

M, male; F, female.



**Supplementary Figure 2**—Percentage of time spent <70 mg/dL and >140 mg/dL during the first 10 days of recovery in finishers.

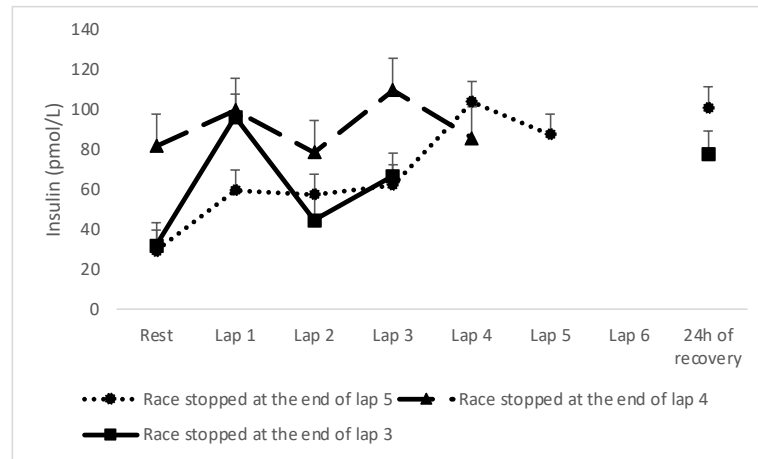
Data expressed as mean  $\pm$  standard error.

N=32 with all values for rest, during the race and 48 hours of recovery.

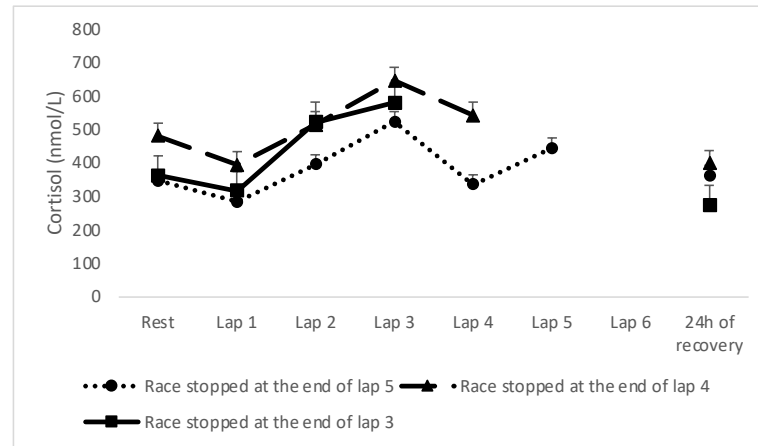
A. Percentage of time spent <70 mg/dL.

B. Percentage of time spent >140 mg/dL.

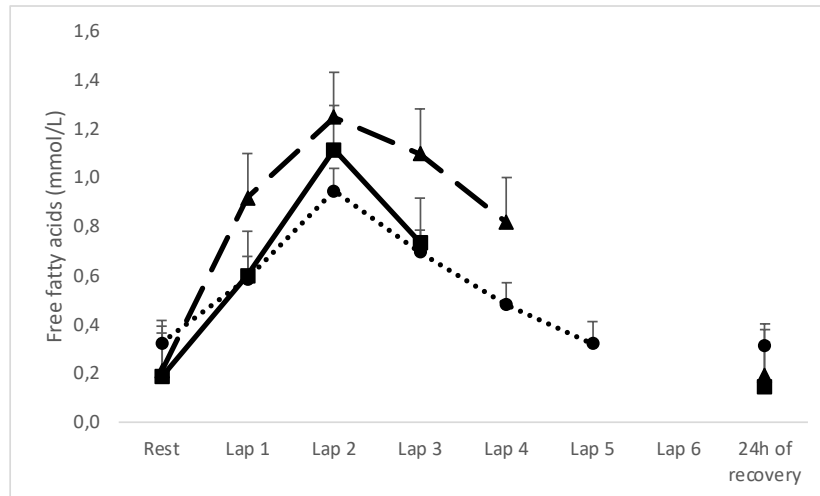
A



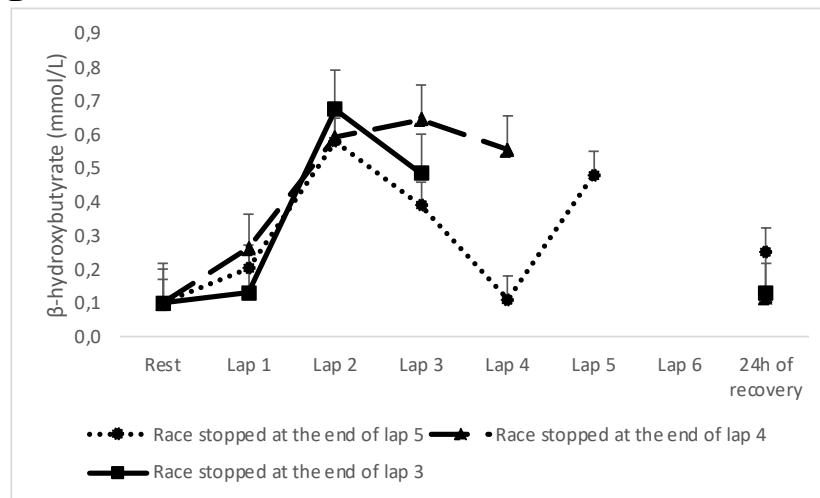
B



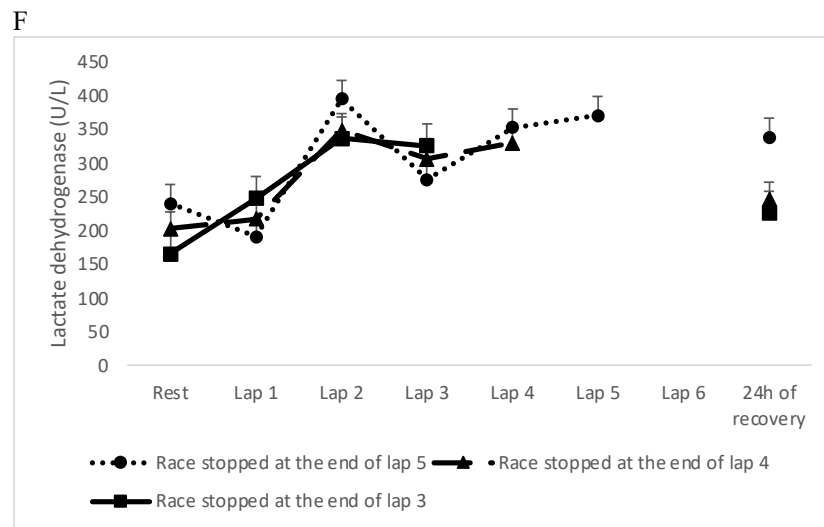
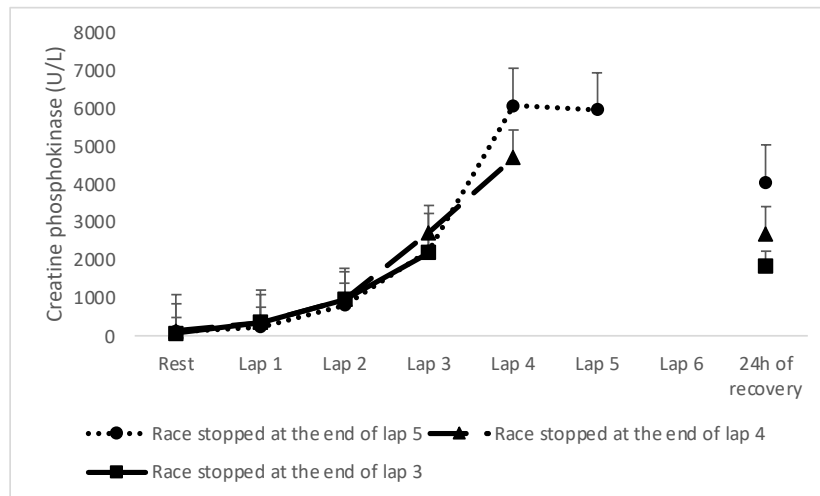
C



D



E



**Supplementary Figure 3**—Plasma and serum hormones, metabolites and markers of muscle damage at rest, at the end of each lap, and after 24 hours of recovery in non-finishers.

Data expressed as mean  $\pm$  standard error.

The data from 1 male participant who stopped the race at the end of lap 2 and 1 female who stopped the race at the end of lap 1 are not shown. Race stopped at the end of lap 5,  $n = 4$ ; at the end of lap 4,  $n = 5$ ; at the end of lap 3,  $n = 3$

---

## ***PARTIE III – DISCUSSION GENERALE***

---

Les résultats des 3 études présentées dans cette thèse ont été discutés dans chacun des articles scientifiques. Toutefois, cette section permet de résumer les résultats/conclusions majeures qui émanent des différents articles scientifiques ainsi que certaines perspectives et certains questionnements qui ont été soulevés à la suite de ces travaux de recherche.

***Les enfants/adolescents (et leurs parents) et les adultes vivant avec le diabète de type 1 déclarant le plus de barrières à l'activité physique sont-ils vraiment sujets à de plus grandes variations glycémiques pendant et après l'activité physique?***

Concernant les excursions hyperglycémiques, les résultats de l'*Étude 1* ont montré que la peur de l'hyperglycémie n'était pas influencée par les excursions glycémiques dans la vie quotidienne ou autour de l'activité physique dans l'ensemble de nos sous-groupes (enfants, parents, adultes). En revanche, les enfants reportaient un score BAPAD-1 total plus important lorsque le temps passé en hyperglycémie  $>250 \text{ mg.dL}^{-1}$  augmentait dans la vie quotidienne.

En ce qui concerne les excursions hypoglycémiques, parmi les enfants ayant déclaré des séances d'activités physiques dans leur semaine, plus le temps passé à  $<54 \text{ mg.dL}^{-1}$  les nuits suivant ces séances d'activités physiques était élevé, plus ils percevaient de barrières à l'activité physique, en particulier pour la peur de l'hypoglycémie. Il apparaît alors pertinent de proposer des séances d'éducation thérapeutique du patient adaptées aux enfants afin de les aider à acquérir des stratégies individuelles pour minimiser le risque d'hypoglycémie nocturne. En plus de l'éducation thérapeutique, l'utilisation des nouvelles technologies, telles que la mesure du glucose en continu avec alarme, peuvent représenter des solutions prometteuses pour réduire les barrières à l'activité physique liées aux excursions glycémiques tout en allégeant la charge mentale.

Dans le cas des adultes, étonnamment, ceux qui déclaraient le moins l'hypoglycémie comme une barrière à l'activité physique sont ceux qui avaient le plus grand pourcentage de sessions d'activités physiques entraînant une baisse de glycémie. Dans le même sens, un score BAPAD-1 total plus faible était associé à plus de temps passé à  $<54 \text{ mg.dL}^{-1}$  pendant les séances d'activités physiques déclarées. Ces résultats suggèrent qu'il est possible que les personnes qui subissent davantage de baisses de glycémie pendant l'exercice s'habituent à ce type d'événement indésirable et que, par conséquent, leur peur de l'hypoglycémie diminue avec le temps. Cette



association pourrait également montrer que les adultes qui ont moins peur de souffrir d'hypoglycémies se sentent moins stressés par une baisse de glycémie induite par l'exercice.

***Un exercice aérobique intermittent de haute intensité, imitant les schémas d'activité physique spontanée des enfants, offre-t-il une meilleure protection contre la chute de glycémie qu'un exercice aérobique continu modéré?***

Pendant l'exercice, la chute de glycémie capillaire a été atténuée de 26,5 mg.dL<sup>-1</sup> pendant l'exercice intermittent de haute intensité par rapport à l'exercice continu modéré. Aucun épisode d'hypoglycémie symptomatique n'est survenu au cours de ces deux exercices. Malgré une chute de glycémie plus importante lors de l'exercice continu modéré, ce format d'exercice d'intensité modérée de durée relativement courte (*i.e.* 20 min divisées en 2 périodes de 10 min), représentatif de l'activité physique spontanée des enfants, n'a pas entraîné un risque hypoglycémique plus élevé que dans la condition inactive. Notons que nos résultats ne sont pas généralisables à des exercices continus modérés plus longs, au cours desquels un réel risque d'hypoglycémie pourrait apparaître.

Au cours de la récupération précoce (*i.e.* 60 min post-exercice), alors que la glycémie a augmenté pendant la condition inactive, elle a diminué pendant l'exercice intermittent de haute intensité et, dans une plus large mesure, pendant l'exercice continu modéré. Dans le même ordre d'idée, HBGI (High Blood Glucose Index) et le temps passé >300 mg.dL<sup>-1</sup> étaient différents entre les trois conditions, avec des valeurs plus faibles pour l'exercice continu modéré par rapport à la condition inactive et, dans une moindre mesure (seulement pour HBGI), avec des valeurs plus faibles pour l'exercice intermittent de haute intensité par rapport à la condition inactive. HBGI avait également tendance à être plus faible après l'exercice continu modéré par rapport à l'exercice intermittent de haute intensité. Au cours de la récupération tardive, aucune différence n'est apparue entre les conditions. Ces résultats montrent que l'exercice continu modéré semble efficace pour diminuer l'hyperglycémie retrouvée sur la même période les jours inactifs (sur l'heure qui a suivi l'exercice, 0 % des participants ont passé du temps >300 mg.dL<sup>-1</sup> après l'exercice

continu modéré alors que c'était le cas pour 42 % des participants, sur la même période, les jours d'inactivité).

***Quel est l'impact d'une course d'ultra-endurance sur la glycémie de personnes qui n'ont pas de diabète? Et, quels sont les mécanismes physiologiques et les acteurs (privation de sommeil, intensité de la course, niveau de stress psychologique initial) pouvant être impliqués? Les variations extrêmes de la glycémie peuvent-elles influencer certains paramètres très importants pour la performance (vigilance, temps de course)?***

Le risque hyperglycémique ( $>180 \text{ mg.dL}^{-1}$ ) était plus élevé pendant un tour lorsque le coureur passait plus de temps à intensité maximale pendant ce tour. De plus l'hyperglycémie était importante sur 48 heures de récupération par rapport aux valeurs de glycémie avant et pendant la course, probablement en lien avec les dommages musculaires (*i.e.* niveaux élevés de créatine phosphokinase et de lactate déshydrogénase circulants encore très élevés après 24 h de récupération), en tant que facteur bien connu de la résistance à l'insuline.

Les excursions glycémiques pendant la course n'ont pas été influencées par le niveau de stress psychologique initial, le temps de sieste, les caractéristiques des participants, ainsi que le statut de finisher. De plus, la performance physique (temps à chaque tour) et la vigilance à la fin de chaque tour n'ont pas été significativement influencées par la variabilité glycémique et le temps passé à des valeurs glycémiques basses ou élevées pendant les tours.

### **Conclusion générale de ces 3 études de thèse**

**Le point commun des 3 études de cette thèse** est les variations glycémiques à l'exercice, avec l'hyperglycémie qui a plus particulièrement retenu notre attention dans les *Études 2 et 3*. En effet, bien que l'hypoglycémie soit considérée comme la première barrière à l'activité physique chez les adultes et les enfants (et leurs parents) vivant avec le diabète de type 1 (*Étude 1*, (205)), ces études semblent montrer qu'il est tout aussi important de considérer le risque hyperglycémique. De plus, certaines études (238) montrent, au cours d'un exercice intermittent intense (exercice d'une durée de 25 min avec 5 min d'échauffement sur ergocycle, suivies de 3 séquences de 5 min

à 80 % de la FC<sub>pic</sub> séparées par 5 min de repos sur ergocycle), que malgré l'augmentation de la glycémie pendant l'exercice, les scores des participants en réponse à l'Edinburgh Hypoglycemia Scale symptom, évaluant les symptômes d'hypoglycémie, ont augmenté au lieu de diminuer. Cette augmentation paradoxale des symptômes de fausse hypoglycémie pourrait être directement liée à une réponse physiologique à l'hypoglycémie, l'activation adrénergique, et les symptômes autonomes qui en résultent (238). L'exercice intermittent intense provoque des réponses exagérées des catécholamines (adrénaline et noradrénaline (239)) et la réponse adrénergique qui s'ensuit peut produire des symptômes qui imitent l'hypoglycémie. La similitude des symptômes peut altérer le jugement des pratiquants, les amenant à se considérer comme souffrant d'hypoglycémie. Cette association est également illustrée par le fait que les scores des symptômes de l'hypoglycémie reviennent à la normale après l'exercice, lorsque la poussée adrénergique est interrompue (238).

Ceci renforce l'association forte entre la peur de l'hypoglycémie et l'exercice qui pourrait alors être parfois surestimée, alors que l'association entre l'hyperglycémie et l'exercice pourrait, quant à elle, être sous-estimée. Il semblerait alors important de s'intéresser davantage au risque hyperglycémique à l'exercice et à sa prévention, d'autant plus que notre *Étude 2* a mis en avant une hyperglycémie lors des phases inactives chez des enfants vivant avec le DT1 et que, dans ce contexte, l'utilisation d'un exercice intermittent de haute intensité ne semble pas améliorer significativement cette hyperglycémie (hyperglycémie >300 mg.dL<sup>-1</sup> retrouvée en récupération précoce de l'exercice intermittent de haute intensité sur la même période de temps que les jours inactifs). De plus, dans notre *Étude 3*, une hyperglycémie apparaît même chez des coureurs entraînés et qui n'ont pas de diabète durant les 48 heures qui suivent un ultra-trail (78 % des athlètes ont passé du temps >140 mg.dL<sup>-1</sup> durant cette période avec une moyenne de  $8,2 \pm 8,2$  % de temps (min : 0 – max : 34,2 % de temps). Ce risque pourrait alors être aggravé chez des sportifs vivant avec le DT1 souhaitant réaliser ce type d'épreuves sportives en raison de l'absence du rebond d'insulinémie en fin d'exercice naturellement présent chez les personnes qui n'ont pas de diabète (augmentation de l'insulinémie de 86,1 pmol/L entre la fin de l'ultra-trail et 24 h de récupération dans notre étude) (43, 175, 240).

### Risque hyperglycémique à l'exercice

La revue de littérature s'est intéressée aux mécanismes du risque hyperglycémique à l'exercice chez les personnes vivant avec le DT1. Cependant, les résultats de nos *Études 2 et 3* ont permis d'apporter des éléments importants à ce sujet.

Les résultats de notre *Étude 2* montrent que les enfants vivant avec le DT1 ont tendance à être beaucoup plus en hyperglycémie les jours inactifs, et que l'exercice intermittent de haute intensité ne semble pas améliorer cette hyperglycémie alors que l'exercice continu modéré permet de la diminuer sur l'heure qui suit l'exercice ( $0 \pm 0$  % de temps  $>300 \text{ mg.dL}^{-1}$  sur l'heure qui a suivi l'exercice continu modéré vs.  $21,7 \pm 28$  % de temps  $>300 \text{ mg.dL}^{-1}$  sur la même période de temps les jours inactifs). Ce résultat pourrait s'expliquer par une moindre utilisation du glucose après l'exercice intermittent de haute intensité. En effet, l'étude de Guelfi et *al.* (225), combinant un clamp euglycémique avec une perfusion de  $[6,6\text{-}^2\text{H}]$ glucose chez des adultes vivant avec le DT1, a mis en avant une utilisation moins importante du glucose au cours de la récupération précoce après un exercice intermittent intense de 30 minutes en comparaison d'un exercice continu modéré. Cette différence d'utilisation du glucose s'accompagne de concentrations de lactate et d'hormone de croissance plus élevées dans le cas de l'intermittent intense (225). Dans notre étude, les exercices ont été réalisés l'après-midi afin de s'approcher des habitudes de vie réelle des enfants lorsqu'ils pratiquent, par exemple, du sport en club. Cependant, certains enfants peuvent également pratiquer des activités en club le matin, une période au cours de laquelle le risque hyperglycémique pourrait être plus élevé. En effet, le milieu hormonal différent qui existe le matin pourrait influencer les glycémies : le cortisol, bien connu pour son effet hyperglycémiant, augmente davantage lors d'un exercice matinal que lors d'un exercice effectué plus tard dans la journée (241). Dans ce contexte, un exercice continu modéré représentatif de l'activité physique spontanée des enfants pourrait être proposé en remplacement d'un exercice intermittent intense afin de limiter le risque d'hyperglycémie en récupération précoce de cet exercice.

En ce qui concerne les sports d'ultra-endurance, très peu d'études se sont intéressées au risque hyperglycémique lors de ce type d'évènements sportifs extrêmes (175, 242) alors que certains

sportifs vivant avec le DT1 souhaitent pratiquer ce type d'activités et réaliser des performances sportives. C'est pour cela que le but de notre *Étude 3* était de comprendre ce qu'il se passe chez des personnes qui n'ont pas de diabète au niveau des variations glycémiques lors de ce type d'exercices extrêmes, pour ensuite s'intéresser aux personnes vivant avec le DT1 pratiquant ces sports (*cf. Perspectives 1 et 2*). Nos résultats montrent que lorsque les coureurs adoptaient une intensité d'exercice plus élevée, le risque d'hyperglycémie augmentait. Surtout, il y avait un risque majeur d'hyperglycémie pendant la récupération et ce jusqu'à 48h après la course. En lien avec ces résultats, des études ont montré, lors d'exercices avec des phases intenses, que le taux de production de glucose hépatique dépasse le taux d'absorption du glucose, augmentant ainsi sa concentration dans le sang (243, 244). Ceci résulte de l'augmentation marquée des catécholamines qui sont les principales régulatrices de la production hépatique de glucose au cours d'un exercice intense (augmentation des catécholamines de 2 à 4 fois lors d'un exercice modéré vs. 14 à 18 fois lors d'un exercice intense) (43). Cela pourrait être un élément permettant d'expliquer l'augmentation du temps passé en hyperglycémie lors des phases intenses de la course. De plus, dans notre discussion, nous avons évoqué un lien probable avec les dommages musculaires, en tant que facteur bien connu de la résistance à l'insuline. En effet, lors d'exercices d'ultra-endurance longs et intenses, l'inflammation pourrait jouer un rôle dans l'insulinorésistance et cette dernière peut perdurer jusqu'à 48 heures post-exercice (245), comme cela était le cas dans notre étude. Les contractions musculaires excentriques excessives (*e.g.* course en descente, marathon...) provoquent des lésions musculaires et une perturbation de l'intégrité de la cellule. En outre, l'augmentation de la sécrétion du TNF- $\alpha$  par les monocytes est associée à la diminution de l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) du récepteur à l'insuline après ce type d'exercice (245). Des études ont montré que le TNF- $\alpha$  pouvait augmenter la phosphorylation de la sérine/thréonine de l'insulin receptor substrate 1 (IRS-1), ce qui nuit à la fixation de l'IRS-1 sur le récepteur à l'insuline et inhibe la signalisation de l'insuline (246). Ainsi, une hypothèse pour expliquer la résistance à l'insuline en réponse à un exercice de ce type pourrait inclure l'inflammation, résultant de la perturbation de l'intégrité des cellules musculaires, conduisant à une réponse incluant le TNF- $\alpha$ , ce dernier inhibant la signalisation de l'insuline. Notons que lors d'exercices continus, les acides gras libres, utilisés comme source

d'énergie, peuvent contribuer à une insulino-résistance (243, 247, 248) à l'origine d'une adaptation pour maintenir l'effort et prioriser l'apport de glucose au cerveau pendant et après l'effort.

Rappelons tout de même, que l'entraînement, quant à lui, augmente la signalisation de l'insuline et l'expression des GLUT-4, diminue l'expression du TNF- $\alpha$  dans le muscle squelettique et est associé à une meilleure sensibilité à l'insuline (249). Ces observations soulignent la complexité des adaptations cellulaires et moléculaires à l'exercice.

Même si l'hyperglycémie semble essentiellement présente lors des phases très intenses au cours d'un exercice d'ultra-endurance de type ultra-trail, elle est en revanche bien présente jusqu'à 48 heures post-exercice. La répétition de ces épisodes hyperglycémiques aigus pourraient alors impacter négativement la santé vasculaire des athlètes qui y participent, qu'ils vivent ou non avec le DT1.

#### Risque vasculaire et hyperglycémie à l'exercice et à la récupération

Les résultats de nos *Études 2 et 3* mettent en avant une hyperglycémie en récupération, chez des personnes vivant avec le DT1 ou non, soit dans le cadre d'un exercice intermittent de haute intensité (enfants vivant avec le DT1) ou bien en réponse à un ultra-trail (risque hyperglycémique perdurant jusqu'à 48 h post-exercice, athlètes sans diabète). Sachant que l'hyperglycémie aigue est impliquée dans la genèse du stress oxydant (250, 251) et que ce dernier est impliqué dans le développement de la dysfonction endothéliale (252, 253), nous nous posons la question de l'impact d'épisodes d'hyperglycémie répétés à l'exercice ou en récupération chez des personnes vivant avec le diabète de type 1 ou non.

Même si certains travaux au repos, chez des participants qui n'ont pas de diabète, montrent qu'un épisode prolongé d'hyperglycémie peut provoquer une dysfonction endothéliale rapide et persistante (254), probablement en partie via la genèse d'un stress oxydant et d'une inflammation (252, 253) (*cf. Perspective 2*), aucune étude de la littérature ne s'est intéressée à l'impact possible des variations glycémiques extrêmes induites par l'exercice physique sur la

fonction endothéliale. De plus, chez des athlètes de haut niveau qui n'ont pas de diabète, le risque de dysfonction endothéliale (255) et de maladie coronarienne athérosclérotique (256, 257, 258, 259) a clairement été mis en évidence. En effet, ces études mettent en avant, par exemple, une FMD (Flow Mediated Dilation, méthode de référence pour évaluer la fonction endothéliale) altérée immédiatement à l'arrêt de l'exercice et 1 heure après la fin de l'exercice chez un marathonien (255), ou encore un score de calcification des artères coronaires (marqueur fort de l'athérosclérose coronaire subclinique) élevé chez des athlètes (258) et ce, d'autant plus chez les coureurs d'ultra-marathons ou de marathons en comparaison de sportifs réalisant des courses plus courtes (73 % d'entre eux présentaient des scores de calcification des artères coronaires >0 vs. 21 % pour ceux qui participaient à des courses plus courtes, respectivement) (259). Chez les personnes vivant avec le DT1 souhaitant pratiquer ce type d'activités, l'impact sur la santé vasculaire peut être majeur (260) au vu de leur incapacité à réguler leur glycémie physiologiquement. Étudier l'impact possible des variations glycémiques extrêmes induites par l'exercice physique sur la fonction endothéliale de ces sportifs vivant avec le DT1 nous semble alors important lorsque l'on sait que la dysfonction endothéliale est largement impliquée dans la pathogenèse des complications micro et macrovasculaires liées au diabète (261). Cette question fera l'objet de notre *Perspective 2* qui s'articule autour d'un semi-marathon chez des sportifs vivant avec le DT1 dont les habitudes de vie et d'entraînement auront été préalablement étudiées dans la *Perspective 1*.

L'hyperglycémie étant impliquée dans la genèse de la dysfonction endothéliale, s'intéresser à la prévention du risque hyperglycémique à l'exercice et la récupération semble alors nécessaire à la fois chez les personnes vivant avec le DT1 mais aussi chez les personnes qui n'ont pas de diabète.

### Prévention du risque hyperglycémique à l'exercice

De nombreuses équipes se sont intéressées au risque hypoglycémique autour de l'activité physique et plusieurs approches ont été établies pour prévenir ou traiter l'hypoglycémie liée à l'exercice. En revanche, très peu de stratégies ont été étudiées pour la gestion de l'hyperglycémie liée à l'exercice chez les personnes vivant avec le DT1 (238, 240, 262, 263). Une réponse courante

à l'hyperglycémie consiste à administrer une dose "corrective" d'insuline à action rapide. L'étude de Sigal et *al.* (262) a montré, chez des adultes (18 à 34 ans) vivant avec le DT1, qu'un doublement du débit de perfusion d'insuline après un exercice intense (*i.e.* alternance de séquences de 30 s à 50 puis 80 % de la charge maximale, sur ergocycle, jusqu'à épuisement) a permis de compenser l'hyperglycémie post-exercice. Trois clamps ont été réalisés : hyperglycémique (HG,  $n = 7$ , perfusion d'insuline :  $0,70 \pm 0,07$  U/h), euglycémique (EG1,  $n = 6$ , perfusion d'insuline :  $0,85 \pm 0,25$  U/h) avec perfusion d'insuline constante et euglycémique avec double perfusion d'insuline pendant la récupération (EG2,  $n = 6$ , permettant de mimer l'hyperinsulinémie physiologique, double perfusion d'insuline depuis l'épuisement et jusqu'à  $56 \pm 7$  min de récupération, perfusion d'insuline :  $0,81 \pm 0,16$  U/h). Les doses d'insuline de la nuit précédente ont été ajustées pour obtenir une euglycémie ( $97,3 \pm 5,4$  mg.dL<sup>-1</sup>) ou une hyperglycémie ( $145,2 \pm 5,4$  mg.dL<sup>-1</sup>) prolongée avant l'exercice. Ce protocole a permis des comparaisons entre HG et EG1 et entre les participants contrôle ( $n = 6$ ) et EG2. Chez tous les participants, la glycémie a augmenté pour atteindre des valeurs maximales après 6 minutes de récupération ( $176,6 \pm 9$  pour HG,  $124,3 \pm 7,2$  pour EG1,  $131,5 \pm 5,4$  pour EG2 et  $124,3 \pm 7,2$  pour les contrôles). Alors que EG2 et les participants contrôle, le glucose est retourné aux valeurs de repos en 50 à 80 min, il est resté élevé à 120 min de récupération pour HG et EG1. Dans le même ordre d'idée, Aronson et *al.* (240) puis Potashner et *al.* (238) ont testé, sur le même groupe de 17 adultes vivant avec le DT1 actifs, équilibrés et sous multi-injections d'insuline (34,  $9 \pm 10$  ans, HbA<sub>1c</sub>  $7,2 \pm 0,9$  %), 4 multiplicateurs (*i.e.* 0, 50, 100 et 150 %) du facteur de correction de l'insuline d'un individu pour traiter l'hyperglycémie post-exercice intermittent intense. En cas d'hyperglycémie à 15 minutes post-exercice ( $>144$  mg.dL<sup>-1</sup>), les sujets recevaient une correction par bolus d'insuline selon l'un des 4 multiplicateurs, de façon aléatoire. Les séances (exercice intermittent intense) duraient 25 minutes et consistaient en 5 minutes d'échauffement sur ergocycle, suivies de 3 séquences de 5 minutes à 80 % de la FC<sub>pic</sub> séparées par 5 minutes de repos sur ergocycle. La 1<sup>ère</sup> et la dernière séquence se faisait sur ergocycle alors que la séquence du milieu correspondait à un circuit (2 tours de 20 s de marche avec des poids à main, jumping jacks, burpees, pompes, planche sur les avant-bras, et exercice avec un médecine-ball). Les résultats montrent qu'à 180 minutes après le bolus de correction post-exercice, le glucose plasmatique (valeurs à la fin de l'exercice :  $216,2 \pm 41,4$  mg.dL<sup>-1</sup> ; valeurs



après 15 min de récupération :  $228,9 \pm 43,2 \text{ mg.dL}^{-1}$ ) était significativement plus bas dans les groupes 50 ( $41,4 \pm 14,4 \text{ mg.dL}^{-1}$ ), 100 ( $84,7 \pm 14,4 \text{ mg.dL}^{-1}$ ) et 150 % ( $95,5 \pm 14,4 \text{ mg.dL}^{-1}$ ), les corrections de 100 et 150 % ayant été les plus efficaces (240). En revanche, il avait encore augmenté dans le groupe 0 % même si l'augmentation n'était pas significative ( $18 \pm 14,4 \text{ mg.dL}^{-1}$ ) (240). Sur la période d'observation (mesure continue du glucose) de 21 heures post-exercice, le temps dans la cible (*i.e.* 72-180  $\text{mg.dL}^{-1}$ ) était plus important pour les corrections de 100 et 150 % vs. 50 ou 0 % ( $42,7 \pm 7,5 \%$  ;  $45,6 \pm 7,8 \%$  vs.  $30,9 \pm 6,5 \%$  et  $27,3 \pm 7,1 \%$ , respectivement) (240). Concernant le temps en hyperglycémie, déterminé graphiquement, il était significativement inférieur pour les groupes 100 et 150 % en comparaison du groupe 0 % (environ 55 et 53 % du temps passé en hyperglycémie vs. 72 %) et il y avait également une différence significative entre le groupe 150 % et le groupe 50 % (environ 66% du temps en hyperglycémie) (240). Enfin, Turner et *al.* (263) ont tenté de développer, chez 8 adultes vivant avec le DT1 ( $34 \pm 7$  ans,  $\text{HbA}_{1c}$  :  $8,7 \pm 1,1 \%$ ), un algorithme délivrant une dose individualisée d'insuline à action rapide après un exercice de renforcement musculaire matinal (durée de 30 min et comprenant 6 exercices : traction latérale, squat, développé couché, extension de jambe, développé épaule et squat jambes écartées, pour 2 séries de 10 répétitions à 60 % de leur répétition maximale. Repos de 2 min entre les exercices et les séries) pour contrer l'hyperglycémie post-exercice (*i.e.*  $>196 \text{ mg.dL}^{-1}$ ). De façon aléatoire, les participants ont reçu une dose d'insuline immédiatement après l'exercice, tel que déterminé par l'algorithme d'insuline, ou n'ont pas reçu d'insuline. Cette étude montre qu'un algorithme qui délivre une dose individualisée d'insuline à action rapide après un exercice de renforcement musculaire matinal permet de contrer l'hyperglycémie post-exercice (glycémie à la fin de l'exercice :  $234,3 \pm 27 \text{ mg.dL}^{-1}$  ; jusqu'à 125 min après l'exercice : diminution de la glycémie de  $59,5 \pm 18 \text{ mg.dL}^{-1}$  pour ceux ayant reçu de l'insuline vs.  $23,4 \pm 7,2 \text{ mg.dL}^{-1}$  pour ceux n'en ayant pas reçue).

Même si ces stratégies consistant à administrer une dose "corrective" d'insuline à action rapide semblent améliorer l'hyperglycémie post-exercice, la littérature à ce sujet reste maigre. De plus, aucune étude ne s'est intéressée à la prévention du risque hyperglycémique pendant l'exercice, au moment de la journée auquel l'activité physique était réalisée ou encore à la prévention du risque hyperglycémique lors d'exercices d'ultra-endurance. Nous savons également que toutes

les personnes vivant avec le DT1 ne réagissent pas de la même façon lors de l'activité physique et que les stratégies de prévention de l'hypo- ou de l'hyperglycémie à l'exercice sont à tester et à ajuster personnellement. Chez les sportifs vivant avec le DT1, beaucoup ont leurs propres stratégies de gestion de la glycémie autour de l'activité physique. C'est pour cela que l'objectif final de notre *Perspective 1* est de proposer aux athlètes vivant avec le DT1 des recommandations pratiques en matière d'adaptation de l'insuline, de l'alimentation, ou encore du moment de la journée, individualisées en fonction des caractéristiques des participants et de la session de sport, afin de limiter les excursions hypo- ou hyperglycémiques. Cette étude est la première étape conduisant à la réflexion autour d'algorithmes de prédiction des variations glycémiques à l'exercice.

Chez les personnes qui n'ont pas de diabète, si l'on se concentre sur les exercices d'ultra-endurance qui ont fait l'objet de notre *Étude 3*, il semblerait important de trouver des stratégies pour réduire les dommages musculaires à l'exercice puisque l'on sait qu'ils sont impliqués dans les mécanismes d'insulinorésistance et donc responsables, au moins en partie, de l'hyperglycémie retrouvée à la récupération. Tanabé et *al.* (264) ont regroupé dans une revue de littérature publiée en 2022 l'ensemble des études s'étant intéressée à ce sujet. La majorité des stratégies utilisées s'orientent vers des compléments alimentaires aux propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes : curcumin, cerises ou jus de cerises, jus de betteraves, quercétine ou encore l'isothiocyanate. Certains effets positifs ont été rapportés dans le cadre des dommages musculaires. Cependant, d'autres études sont encore nécessaires pour optimiser l'utilisation de ces compléments alimentaires. En effet, la modalité d'exercice, le niveau de condition physique et la conception de l'étude doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats des effets de la supplémentation. En outre, la dose et la durée de la supplémentation sont des facteurs importants pour maximiser l'effet de la supplémentation sur les dommages musculaires. Il est également important de comprendre les différences entre les produits naturels et les produits purifiés puisqu'il se peut qu'une grande quantité de produits naturels soit nécessaire pour agir sur les dommages musculaires. Concernant les personnes vivant avec le DT1 pratiquant des sports d'ultra-endurance, à ma connaissance, aucune stratégie n'a été testée afin de réduire les dommages musculaires et, les compléments alimentaires cités ci-dessus ne semblent pas avoir

été testés dans cette population. Néanmoins, si l'on se base sur les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes visiblement recherchées dans les compléments alimentaires afin de limiter les dommages musculaires, quelques études montrent qu'une supplémentation en oméga-3 (30 adolescents vivant avec le DT1, 600 mg/jour pendant 12 semaines (265)) ou en probiotiques et prébiotiques (25 adultes vivant avec le DT1, 2 g/jour pendant 8 semaines (266)) semblent réduire l'inflammation et le stress oxydant. Ces pistes pourraient alors être intéressantes afin de limiter les dommages musculaires lors d'efforts intenses et prolongés dans cette population.

### **En conclusion,**

Cette thèse a mis en évidence un lien entre les variations glycémiques autour de l'activité physique et dans la vie quotidienne et les barrières à l'activité physique (la peur de l'hypoglycémie augmente chez les enfants qui passent du temps en hypoglycémie les nuits suivant les séances d'activité physique, alors qu'elle diminue chez les adultes pour qui le pourcentage de sessions entraînant une baisse de glycémie augmente), la peur de l'hypoglycémie restant la barrière la plus importante chez les enfants (et leurs parents) et les adultes vivant avec le DT1. Cette thèse a également montré, dans le cadre d'exercices représentatifs de l'activité physique spontanée des enfants, que le risque hypoglycémique n'était pas supérieur lors d'un exercice continu modéré, et que cet exercice semblait même efficace pour diminuer l'hyperglycémie retrouvée sur la même période les jours inactifs. Enfin, cette thèse a mis en avant un risque d'hyperglycémie pendant les sections les plus intenses de la course et pendant les 48 heures suivant la course, par rapport aux valeurs de repos, chez des athlètes sans diabète participant à un ultra-trail.

**Dans la partie suivante, les deux perspectives de travail évoquées dans la discussion générale seront décrites. La *Perspective 1* étant déjà bien avancée.**

---

## ***PARTIE IV – PERSPECTIVES***

---

# **Perspective 1 – Compréhension de l’impact des caractéristiques de l’exercice et de ses conditions de réalisation sur les variations glycémiques, à l’entraînement et en compétition, chez des coureurs vivant avec le diabète de type 1.**

## **1. Introduction de l’étude**

En plus des conséquences possibles délétères sur l'adhésion à l'activité physique (*cf. Article 1*) ou sur la fonction vasculaire des patients (*cf. Perspective 2*), les variations glycémiques induites par l’exercice chez les sportifs représentent un facteur majeur d’altération de la performance sportive, notamment en raison des modifications électrolytiques, de l’altération de la fonction endothéliale et de la déshydratation associées à l’hyperglycémie, et des troubles cognitifs qui peuvent accompagner l’hypoglycémie (132, 267). La prévention de ces variations glycémiques est donc cruciale, non seulement chez les personnes actives mais également chez les sportifs pour qui la performance peut représenter un enjeu majeur de leur pratique.

Lors de l’activité sportive, la prévention de ces risques hypo- ou hyperglycémique requiert des ajustements en termes d’insuline exogène et/ou d’alimentation qui sont souvent difficiles à anticiper. Pour mieux prévenir ces risques, quelques travaux de la littérature (*cf. Tableau 9*) se sont intéressés à l’influence de l’alimentation (175, 242, 268, 269, 270), de l’insuline (175, 242, 268, 269, 270, 271, 272) et/ou du type et de l’intensité d’exercices (273, 274, 275) chez des sportifs vivant avec le DT1. Cependant, à notre connaissance, seules 5 études (242, 269, 273, 274, 275) ont cherché à mettre en lien certains de ces facteurs d’influence avec les excursions glycémiques observées. Scott et *al.* (242) n’ont pas trouvé de lien entre le glucose moyen pendant la course et les glucides ingérés. Quant à Devadoss et *al.* (269), Hohendroff et *al.* (273), Jagers et *al.* (274) et Van Weenen et *al.* (275), ils ont montré, respectivement, un lien entre la durée d’exercice (269), le type d’activité (273, 275) ou l’intensité de l’exercice (274, 275) et les hypoglycémies (fréquence, survenue, durée et temps passé en hypoglycémie).

De plus, la majorité de ces études sont réalisées dans des conditions de courses organisées (175, 242, 268, 270, 271, 273, 276) ou en réponse à des questionnaires (269, 272) ce qui limite la compréhension de ce qu'il se passe dans la vie quotidienne des sportifs vivant avec le DT1. Les résultats montrent une augmentation du temps passé en hyperglycémie au cours de la course (175) ainsi qu'une augmentation de la variabilité glycémique (175). En ce qui concerne l'hypoglycémie, les résultats divergent : Lespagnol et *al.* (175) montrent, chez 20 cyclistes vivant avec le DT1, une diminution du temps passé en hypoglycémie au cours d'une course de 1456 km entre Bruxelles et Genève alors que Scott et *al.* (242) montrent une augmentation de ce temps pendant la nuit entre les étapes d'une course de 1246 km chez 2 de leurs 6 coureurs. Ces différences de résultats pourraient s'expliquer par le fait que, dans l'étude de Scott et *al.* (242), l'équipe médicale encadrante proposait des plages glycémiques à respecter pour éviter les hypo- et hyperglycémies, alors que pour Lespagnol et *al.* (175), les coureurs étaient libres de leurs choix, ce qui peut expliquer l'augmentation des hyperglycémies dans leur cas. Hohendorff et *al.* (273) ajoutent que 28,6 % des sportifs ayant participé à leur étude ont signalé un épisode d'hypoglycémie légère pendant la compétition mais qu'aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été signalé.

Seule une étude s'est intéressée à la vie quotidienne de 10 sportifs vivant avec le DT1 mais elle a été réalisée chez des adolescents et sans contrôle de l'alimentation ce qui limite les possibilités de généralisation des résultats (274). Dans cette étude, grâce au port d'un accéléromètre et d'un capteur de glucose en continu, les auteurs ont montré que l'activité physique intense était prédictive de la durée des hypoglycémies nocturnes contrairement à l'activité physique modérée.

Dans l'ensemble de ces travaux, il n'y a pas non plus de prise en compte du stress psychologique, qui va être différent si l'athlète est à l'entraînement (dans la vie habituelle) ou en compétition. Seule l'étude de Hill et *al.* (276) a mis en place un questionnaire quotidien s'intéressant à l'humeur des sportifs mais son but était uniquement d'énumérer les 5 émotions ressenties, il n'y avait donc pas possibilité de réaliser une cotation et de mettre ces résultats aux regards de ceux de la glycémie.

Enfin, aucune étude n'a cherché à connaître l'impact du moment de la journée où est réalisé l'entraînement et du rythme circadien (jour/nuit ; matin/après-midi) sur les variations de glycémie alors même que l'on sait que l'augmentation du cortisol pourrait participer à l'augmentation de glycémie, avec un effet insulino-résistant décrit – hors du contexte de l'exercice – dès 2 heures après l'imprégnation en cette hormone (100). Son impact stimulant sur la néoglucogenèse hépatique apparaîtrait plus tardivement (100).

Il nous semble donc important d'enrichir les connaissances relatives à l'impact de l'activité sportive dans la vie quotidienne, sur les excursions glycémiques et la variabilité glycémique, en fonction des caractéristiques (type, durée, intensité, modalité) des sessions d'entraînement ou de la compétition, et de leurs conditions de réalisation, en tenant compte des caractéristiques des sportifs (comme les données démographiques ou physiques, le niveau d'entraînement, le contrôle du diabète, le mode de traitement...) et de leurs habitudes en matière d'adaptation des doses d'insuline et de l'alimentation.

## **2. Objectifs**

Chez des sportifs vivant avec le DT1 entraînés en endurance, l'objectif de cette étude est de comprendre les variations glycémiques à l'effort et à la récupération dans différentes situations, à savoir lors des séances habituelles d'entraînement mais aussi lors de séances plus compétitives comme par exemple lors d'un semi-marathon.

L'objectif final est de proposer aux athlètes avec le DT1 des recommandations pratiques en matière d'adaptation de l'insuline, de l'alimentation, ou encore du moment de la journée, individualisées en fonction des caractéristiques des participants et de la session de sport, afin de limiter les excursions hypo ou hyperglycémiques. En contrôlant mieux la glycémie à l'exercice et à la récupération, cela devrait leur permettre également de bénéficier de conditions optimales pour s'entraîner et réaliser des performances sportives.

Nos hypothèses pour cette étude sont les suivantes :

- La glycémie sera plus élevée, pour les mêmes apports insuliniques et glucidiques, lors des phases de compétition sportive en comparaison des phases d'entraînement en raison du stress psychologique lié à la compétition.
- La glycémie diminuera lors des séances d'entraînement et ce d'autant plus lorsqu'elles seront plus longues et plus intenses.
- La glycémie diminuera moins lors des séances d'entraînement basées sur des exercices intermittents intenses en comparaison des séances basées sur des exercices continus modérés.
- La glycémie diminuera moins chez les femmes que chez les hommes pour le même apport insulinique et glucidique en raison d'une masse musculaire plus faible.
- L'impact sur la glycémie sera différent en fonction du moment de la journée auquel a lieu l'entraînement : *e.g.* réaliser un exercice en période postprandiale plutôt qu'en période post-absorptive est source d'une diminution plus marquée de la glycémie, l'insuline rapide étant encore active (277). De plus, réaliser un exercice le matin plutôt que l'après-midi (278) pourrait limiter la possibilité de survenue des hypoglycémies, le cortisol étant plus élevé le matin.

### **3. Méthodologie**

Vingt-six sportifs DT1 de bon niveau et entraînés en endurance sont inclus dans cette étude (*cf.* Tableau 8). Ils sont recrutés par l'intermédiaire de l'association Type 1 Running Team et viennent donc de la France entière. Les critères d'inclusion sont d'avoir entre 18 et 55 ans, de s'entraîner au moins 3 fois par semaine en course à pied, à raison de plus de 20 km par semaine, et de participer au moins à un semi-marathon par an. Tous les participants sont sous pompe à insuline ou sous injections multiples.

Lors d'une période de 14 jours de vie habituelle (période d'entraînement habituel) et lors d'une période de 7 jours autour d'un semi-marathon (3 jours avant la course et jusqu'à 4 jours après), il s'agit de récolter les données de glycémies estimées à partir du glucose interstitiel (une valeur toutes les 15 min) et les données relatives aux différents facteurs pouvant l'influencer, c'est-à-



dire l'activité physique et sportive (type, durée, intensité, modalité, fréquence, moment de réalisation), l'alimentation (qualité et quantité), les doses d'insuline administrées, et le niveau de stress psychologique.

### **Excursions glycémiques de la vie quotidienne et induites par l'exercice physique**

Tous les participants portent, pendant 2 semaines de vie habituelle, un capteur de glucose en continu (une valeur toutes les 15 min) : capteur à balayage intermittent (FreeStyle Libre Flash, Abbott Diabetes Care) ou Freestyle Libre Pro (Abbott Diabetes Care, mode caché pour ne pas influencer les habitudes de vie habituelle) pour les coureurs qui ne portent pas de capteur de glucose en continu au quotidien ou qui ne portent pas le FreeStyle Libre Flash.

Avant et après chaque séance d'activité physique déclarée dans un semainier, les participants sont invités à réaliser des glycémies capillaires afin d'optimiser les analyses puisque l'on sait qu'il existe un temps de latence entre le glucose interstitiel et le glucose capillaire et que les glycémies varient plus rapidement à l'exercice (132).

Il est ensuite proposé à ces 25 sportifs de participer à un semi-marathon, avec mesure en continu des glycémies, depuis 3 jours avant la course et jusqu'à 4 jours après.

Les périodes spécifiques pour le calcul des excursions glycémiques et de la variabilité glycémique, les règles pour la prise en compte des données et les excursions glycémiques prises en considération sont les mêmes que dans l'*Article 1*.

### **Caractéristiques des sessions d'entraînement et de la session de compétition et conditions de réalisation**

Concernant les sessions d'entraînement, chaque participant indique dans son semainier l'heure de début et de fin de l'activité. Ils décrivent également précisément la séance : nom du sport ; intensité ; vitesse ; modalité utilisée : exemple fractionné 30s/30s, course continue ; distance parcourue ; nombre de répétitions (cas du renforcement musculaire). En fin de séance, ils

indiquent comment ils ont perçu l'effort effectué grâce à l'échelle de Borg modifiée – CR-10 – allant de 0 (repos) à 10 (effort maximal).

L'intensité des sessions d'activité physique habituelle et du semi-marathon est mesurée objectivement à l'aide d'un accéléromètre Actigraph GT3X (seules les accélérations sur l'axe vertical sont extraites (279). La méthodologie utilisée pour le port de l'accéléromètre ainsi que pour l'analyse des données (uniquement chez les adultes) est exactement la même que celle de l'*Article 1*.

Les participants portent également un cardiofréquencemètre (V800, Polar®) afin de suivre précisément la fréquence cardiaque. Cela permet d'avoir accès aux intensités précises aérobies de l'entraînement ou de la course (en %FC<sub>max</sub> théorique) mais aussi d'évaluer l'importance du stress à vocation hyperglycémiant en comparant les données de l'accéléromètre et du cardiofréquencemètre. L'impact des variations intra-individuelles de stress psychologique au fur et à mesure des sessions d'entraînement est pris en compte grâce au remplissage du questionnaire « State-Trait Anxiety Inventory » (STAI) (280) avant chaque session d'entraînement mais aussi l'impact des différences inter-individuelles de stress psychologique grâce au questionnaire « Profile of Mood States » (POMS) (281) posé, cette fois, uniquement avant les 14 jours d'entraînement habituel et avant le semi-marathon.

### **Alimentation et insulinothérapie**

Les participants remplissent un semainier alimentaire afin de connaître l'alimentation et l'insulinothérapie.

Pour les sportifs sous pompe à insuline, les données de la pompe sont téléchargées lorsque c'est possible. Sinon, et pour les sportifs sous multi-injections, ils remplissent l'espace dédié à l'insuline dans le semainier alimentaire (*i.e.* nombre d'unités injectées, heure de l'injection, insuline lente/basale ou rapide/bolus).

Au niveau de l'alimentation, les participants indiquent le plus précisément possible ce qu'ils mangent à chaque repas et collation (poids de la portion, marque, graisses utilisées, détails des

recettes pour les plats faits maison...) accompagné de photos éventuelles, et vérifié au moment du rendu du semainier (appel en visioconférence avec partage du semainier sur l'écran).

Les caractéristiques suivantes des participants sont récoltées :

- Dernière HbA<sub>1c</sub>, durée du diabète, masse corporelle, taille.
- Questionnaires sur l'activité physique habituelle : niveau d'activité physique avec le « International Physical Activity Questionnaire » (IPAQ), le « Recent Physical Activity Questionnaire » (RPAQ) (282) et le « Modifiable Activity Questionnaire » (MAQ) (283), freins à l'activité physique avec le questionnaire « Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes scale » (BAPAD-1) (197). Les données sur le niveau d'activité physique habituel sont complétées par les résultats d'épreuve d'effort maximal ( $\dot{V}O_{2\max}$  et/ou Puissance Maximale Aérobie) pour les sportifs en réalisant régulièrement.
- Questionnaires sur le niveau de reconnaissance des hypoglycémies : Gold questionnaire (284) et questionnaire de Clarke (285).

## **Organisation de l'étude**

Puisque les mesures sont réalisées à domicile dans un cadre de vie habituelle et que les participants viennent de la France entière, ils bénéficient tous de plusieurs rendez-vous en visioconférence aux moments suivants :

1. Rendez-vous au moins une semaine avant la signature du consentement, lors duquel l'étude est expliquée au participant et la lettre d'information remise.
2. Rendez-vous pour expliquer les recommandations relatives au matériel à porter et au semainier à remplir :
  - Avant deux semaines d'entraînements habituels choisies par le participant.
  - Avant une semaine comprenant le semi-marathon (choix entre 2 courses proposées).
3. Rendez-vous suite au rendu du matériel lors duquel le semainier alimentaire est vérifié et si besoin complété. Les données personnelles du capteur de glucose, du

cardiofréquencemètre et de l'accéléromètre sont données au participant (envoi par email) et discutées :

- Après les semaines d'entraînements habituels.
- Après la semaine comprenant le semi-marathon (au moins 48 h après le semi-marathon).

## **Statistiques**

Des modèles mixtes (ou des régressions logistiques pour certaines variables présentant beaucoup de valeurs nulles) avec comme variables dépendantes les temps passés en hypoglycémie, normoglycémie, hyperglycémie, ou des indexes d'excursions glycémiques et de variabilité glycémique, et avec comme covariables les jours de la semaine d'intérêt (le temps), l'activité physique (légère, modérée, intense ou très intense : accéléromètre et cardiofréquencemètre), les apports alimentaires (glucides, lipides, protéines, fibres), les doses d'insuline et le stress psychologique seront réalisés.

Les autres facteurs pris en compte dans les modèles sont : le niveau d'activité physique habituelle (score aux questionnaires d'activité physique), le nombre d'entraînements hebdomadaires (et la distance parcourue hebdomadaire habituelle), l'aptitude aérobie (la consommation maximale d'oxygène lors des épreuves d'effort si la donnée est disponible dans le suivi de routine du sportif), le type de régime alimentaire (Low Carb/régime alimentaire normal), l'HbA<sub>1c</sub>, la durée du diabète, le niveau de reconnaissance des hypoglycémies (questionnaires) et le mode de traitement (pompe/ multi-injections), ainsi que les caractéristiques démographiques et anthropométriques.

*Les enregistrements réalisés pendant les deux semaines de vie habituelle sont terminés. La suite de cette étude est donc de réaliser les mêmes enregistrements mais dans des conditions de compétitions (semi-marathon) afin de pouvoir gérer toute situation en lien avec l'activité physique.*

## Bilan sur les sujets inclus

Pour cette étude, 26 participants ont été inclus sur la partie entraînements dans la vie quotidienne.

**Tableau 8. – Caractéristiques des participants**

<b>Coueurs N=26</b>	
<b>Age (années)</b>	41,8 ± 9,08 (25,0-62,0)
<b>Sexe n hommes/femmes</b>	23/3
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	6,84 ± 0,8 (5,2-8,2)
<b>Durée du diabète (année)</b>	17,98 ± 11,34 (1,0-41,0)
<b>Mode d'administration de l'insuline (n pompe/multi-injections)</b>	16/10
<b>Données du capteur de glucose en continu</b>	<p>22 participants ont fourni les données de leur capteur à balayage intermittent (FreeStyle Libre Flash, Abbott Diabetes Care ; avec une valeur toutes les 15 min).</p> <p>3 participants ont porté un Freestyle Libre Pro, Abbott Diabetes Care, (mode caché pour ne pas influencer leurs habitudes de vie habituelle) car ils ne portent pas de capteur de glucose en continu au quotidien (n=1) ou qu'ils utilisent un autre type de capteur (n=2).</p> <p>1 participant a abandonné l'étude après les enregistrements et n'a jamais envoyé ses données de capteur de glucose.</p>
<b>Entraînement en course à pied (min/semaine)</b>	341,25 ± 232,9 (180-900)
<b><math>\dot{V}O_{2\max}</math> (ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>	45,8 ± 7,0 (36,4-52,5) (n=6 ayant réalisé une $\dot{V}O_{2\max}$ moins de 6 mois avant le début de l'étude)

Légende : Les données sont des moyennes ± SD (minimum-maximum) ou le nombre de participants.

**Tableau 9. – Études s’intéressant à l’activité physique et la glycémie chez des sportifs vivant avec le DT1 – Études observationnelles de terrain (*i.e.* sans intervention)**

Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
<b>Van Weenen et al. 2023 (275)</b>	<p>12 cyclistes DT1 12H Age : <math>25,6 \pm 4,4</math> ans Masse grasse : <math>7,6 \pm 1,7</math> % Durée du diabète : <math>10,4 \pm 4,9</math> ans HbA<sub>1c</sub> : <math>6,7 \pm 0,5</math> % 12 sous multi-injections d’insuline</p> <p><math>\dot{V}O_{2\max}</math> : <math>70,6 \pm 4</math> mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> Distance parcourue : <math>26\,171,6 \pm 4841,2</math> km/an</p>	<p><i>Suivi des cyclistes lors de compétitions ou non sur une saison de compétition</i></p> <p>Port d’un CGMS (Dexcom, San Diego, CA) sur toute la durée de l’étude : : analyse du glucose moyen, de la normoglycémie (70-180 mg.dL<sup>-1</sup>), des hypoglycémies (&lt;54 mg.dL<sup>-1</sup> et entre 54 et 70 mg.dL<sup>-1</sup>), des hyperglycémies (entre 180 et 250 mg.dL<sup>-1</sup> et &gt;250 mg.dL<sup>-1</sup>), de la VG (%CV) sur différentes périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur des périodes de 24h (06h – 06h)</li> <li>- Sur la journée (06h – 00h)</li> <li>- Sur les périodes de cyclisme</li> <li>- Sur la récupération (4h qui suivent l’exercice)</li> <li>- Sur la nuit (00h – 06h)</li> </ul> <p>Port d’un(e) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compteur d’énergie mobile</li> <li>- Ceinture thoracique pour mesure de la FC</li> </ul> <p>Les séances de cyclisme ont été analysées jour par jour. Si plus d’une séance avait lieu au cours</p>	<p>Test T pour échantillons appariés : comparaison des sessions de compétition et d’entraînement</p> <p>Régressions logistiques multiples pour l’exercice, la récupération et le sommeil : exploration de l’association potentielle de facteurs spécifiques liés à l’exercice (durée, intensité, temps passé dans différentes zones de fréquence cardiaque) avec la survenue d’hypo- et hyperglycémie (&lt;70 mg.dL<sup>-1</sup> et &gt;180 mg.dL<sup>-1</sup>, respectivement pour une durée d’au moins 15 min)</p>	<p><b>Paramètres glycémiques :</b></p> <p>↑ Glucose moyen sur 24h, sur la journée, sur les périodes de cyclisme et en récupération lors de compétitions vs. entraînements</p> <p>↑ Temps passé en hyperglycémie &gt;180 mg.dL<sup>-1</sup> sur 24h, sur la journée et sur les périodes de cyclisme lors de compétitions vs. entraînements</p> <p>↑ Temps passé en hyperglycémie &gt;250 mg.dL<sup>-1</sup> sur les périodes de cyclisme lors de compétitions vs. entraînements</p> <p>↓ VG sur les périodes de cyclisme lors de compétitions vs. entraînements</p> <p>↓ Temps en normoglycémie sur les périodes de cyclisme lors de compétitions vs. entraînements</p> <p>↓ Temps en hypoglycémie &lt;70 mg.dL<sup>-1</sup> sur les périodes de cyclisme lors de compétitions vs. entraînements</p> <p><b>Facteurs associés aux glycémies :</b> Probabilité moindre d’hypoglycémie associée avec : - Facteur compétition</p>

Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
		<p>d'une journée, les données des séances ont été cumulées</p> <p>Calendrier de compétitions demandé pour différencier les entraînements des compétitions</p>		<p>- ↑ temps passé dans les zones de puissance maximale</p> <p>Probabilité d'hypoglycémie pendant la nuit associée avec :</p> <p>- ↑ après un exercice d'endurance</p> <p>Probabilité d'hyperglycémie pendant l'exercice associée avec :</p> <p>- Exercice d'une durée plus longue</p> <p>- ↑ intensité</p> <p>- ↑ temps passé dans une zone de FC plus élevée</p> <p>Probabilité d'hyperglycémie pendant la récupération :</p> <p>- ↓ avec une durée plus longue de l'exercice précédent</p>
<b>Lespagnol et al. 2020 (175)</b>	<p>20 cyclistes DT1 16H &amp; 4F</p> <p>Age : <math>37,9 \pm 10,5</math> ans</p> <p>IMC : <math>23,8 \pm 2,6</math> kg/m<sup>2</sup></p> <p>Masse grasse : <math>17,6 \pm 5,7</math> %</p> <p>Durée du diabète : <math>19,6 \pm 7,7</math> ans</p> <p>HbA<sub>1c</sub> : <math>7,1 \pm 0,8</math> %</p> <p>13 sous pompe à insuline</p> <p>7 sous multi-injections d'insuline</p> <p>Pas de complications micro et macrovasculaires</p> <p><math>\dot{V}O_{2\max}</math> : <math>53,1 \pm 7,9</math> mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (n=10)</p>	<p><a href="#">1456 km entre Bruxelles et Genève en 10 jours à vélo (dénivelé total : 20716 m)</a></p> <p><a href="#">Jour 4 = jour de repos</a></p> <p>Port d'un CGMS (Dexcom G4 Platinum) (3 glycémies capillaires nécessaires par jour pour la calibration) : analyse de la normoglycémie (70-180 mg.dL<sup>-1</sup>), des hypoglycémies (&lt;70 et &lt;54 mg.dL<sup>-1</sup>), des hyperglycémies (&gt;180 mg.dL<sup>-1</sup>, &gt;250 mg.dL<sup>-1</sup> et &gt;300 mg.dL<sup>-1</sup>), de la VG (%CV, SD, MAGE, CONGA 1&amp;2, ADRR) sur différentes périodes :</p>	<p>Modèles mixtes linéaires ou régressions logistiques multinomiales et binaires avec effets fixes et aléatoires.</p> <p>VD : VG, excursions glycémiques sur différentes périodes (24h, chaque jour pendant l'exercice, pendant la récupération précoce (+2h), ou la récupération tardive (+6h)</p> <p>Covariables et cofacteurs dans tous les modèles :</p> <p>- Effet du jour 1 à 10 = effet temps (excepté J4 étant un jour de repos)</p>	<p>Large partie de course à des intensités modérées (<math>160,0 \pm 38,3</math>min par jour) et intenses (<math>155,1 \pm 27,0</math>min par jour) (intensité évaluée par cardiofréquencemétrie)</p> <p><b>Paramètres glycémiques :</b></p> <p>Pas de changement du nombre d'hypoglycémies ressenties pendant les 9 jours de course</p> <p>↓ Temps passé en hypoglycémie &lt;70 mg.dL<sup>-1</sup> (tendance pour la période 24h) et &lt;54 mg.dL<sup>-1</sup> et en normoglycémie (et ce davantage le jour vs. la nuit pour la période de 24h) au fur et à mesure des jours de course sur toutes les périodes d'analyse (<i>sauf</i></p>

Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
	Pour tous les cyclistes, réalisation d'au moins une course de plus de 160 km sur une journée et de courses de 100 km sur plusieurs jours consécutifs	<p>- Sur des périodes de 24h en distinguant la nuit et le jour (8h-20h)</p> <p>- Pendant les périodes de course, en excluant la pause du déjeuner</p> <p>- Pendant la récupération précoce et tardive (respectivement 2h et 6h suivant les périodes de course)</p> <p>AP habituelle mesurée grâce à l'IPAQ</p> <p>Report de la consommation de glucides à chaque repas : rendez-vous avec un diététicien la veille de la course pour s'assurer de la bonne méthode de comptage des glucides</p> <p>Report de l'heure exacte et de la nature des collations. Cyclistes encouragés à prendre les snacks et boissons proposés par le staff pour plus de standardisation</p>	<p>- Effet circadien (périodes nocturnes et diurnes) pour les analyses sur 24h</p> <p>Autres covariables ajoutées dans des modèles distincts successifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractéristiques de l'exercice</li> <li>- Caractéristiques des sujets</li> <li>- Glucides ingérés (<math>\pm</math> caractéristiques de l'exercice si significatif dans le modèle précédent)</li> </ul> <p>Glucides ingérés et insuline administrée (<math>\pm</math> caractéristiques de l'exercice si significatif dans le modèle précédent)</p>	<p><i>pour <math>&lt; 54 \text{ mg.dL}^{-1}</math> en récupération précoce, NS)</i></p> <p><math>\uparrow</math> Temps passé en hyperglycémie (et ce davantage le jour vs. la nuit pour la période de 24h) <math>&gt;180 \text{ mg.dL}^{-1}</math> (tendance pour la période pendant l'exercice), <math>&gt;250 \text{ mg.dL}^{-1}</math>, et <math>&gt;300 \text{ mg.dL}^{-1}</math> et de la VG au fur et à mesure des jours de course sur toutes les périodes d'analyse (<i>sauf pour <math>&gt;250 \text{ mg.dL}^{-1}</math> lors de la récupération précoce et tardive, NS et pour <math>&gt;300 \text{ mg.dL}^{-1}</math> lors de la récupération tardive, NS)</i>)</p> <p><math>\uparrow</math> VG au fur et à mesure des jours de course sur toutes les périodes d'analyse</p> <p>Temps <math>&gt;300 \text{ mg.dL}^{-1}</math> et VG (sur 24h) associés positivement au nombre de km parcourus dans la journée</p> <p><b>Facteurs associés aux glycémies :</b> Pas d'association entre glucides ingérés et excursions glycémiques au cours du tour (même si les glucides des collations diminuent au cours du tour)</p> <p>Pas de changement du débit de base et des bolus chez les cyclistes sous pompe à insuline. Pas de différences de débits de base ou bolus pendant le tour vs. données de vie habituelle (n=6).</p>



Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
				<p>Plus la dose totale de bolus était élevée, plus les cyclistes passaient du temps <math>&lt;54 \text{ mg.dL}^{-1}</math> dans la journée</p> <p>HbA<sub>1c</sub> &gt; associée à un temps &gt; passé au-dessus de l'intervalle cible de glycémie (<math>70\text{-}180 \text{ mg.dL}^{-1}</math>) mais à une VG plus faible.</p> <p>Mode d'insulinothérapie, niveau de reconnaissance des hypoglycémies, habitude d'utiliser le CGMS : pas d'influence sur les résultats glycémiques</p>
<b>Scott et al. 2020 (242)</b>	<p>6 cyclistes DT1 6H</p> <p>Age : <math>29 \pm 3</math> ans</p> <p>Masse corporelle : <math>70,0 \pm 5,3</math> kg</p> <p>Durée du diabète : <math>13 \pm 7</math> ans</p> <p>HbA<sub>1c</sub> : <math>6,4 \pm 0,6</math> %</p> <p>Sous multi-injections d'insuline</p> <p><math>\dot{V}O_{2\text{max}}</math> : <math>72,2 \pm 5,0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}</math></p>	<p><a href="#">Tour de Californie 2019 de 1248 km pendant 7 jours : entre 128 et 210 km parcourus par jour sur 3 à 7h (DPT : 20840 m)</a></p> <p>Port d'un CGMS (Dexcom, San Diego, CA) : analyse de la normoglycémie (<math>70\text{-}180 \text{ mg.dL}^{-1}</math>), des hypoglycémies (<math>54\text{-}70 \text{ mg.dL}^{-1}</math>, <i>niveau 1</i>, et <math>&lt;54 \text{ mg.dL}^{-1}</math>, <i>niveau 2</i>), des hyperglycémies (<math>180\text{-}250 \text{ mg.dL}^{-1}</math>, <i>niveau 1</i>, <math>&gt;250 \text{ mg.dL}^{-1}</math>, <i>niveau 1</i>) sur différentes périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chaque période de course</li> <li>- Chaque nuit (22h-6h)</li> <li>- Périodes de 24h (8h-8h)</li> </ul> <p>Cibles glycémiques conseillées par les cliniciens de l'équipe :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entre <math>120</math> et <math>220 \text{ mg.dL}^{-1}</math> avant la course</li> </ul>	<p>ANOVA à mesures répétées : comparaison des performances et des données glycémiques en fonction des jours de course</p> <p>Corrélation de Pearson : association entre les glycémies pendant la course et les paramètres du cyclisme</p> <p>T-test pour comparer la consommation horaire moyenne de glucides pendant la course à celle des recommandations internationales pour les athlètes d'endurance qui n'ont pas de diabète</p>	<p><b>Paramètres glycémiques :</b></p> <p>Pendant la course :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>63 \pm 11\%</math> du temps en normoglycémie</li> <li>- <math>0 \pm 1\%</math> du temps en hypoglycémie de n°1</li> <li>- Pas de temps passé en hypoglycémie de n°2</li> <li>- 2 incidents d'hypoglycémie (entre <math>68</math> et <math>70 \text{ mg.dL}^{-1}</math> pendant 15min) chez le même coureur</li> <li>- <math>25 \pm 9\%</math> du temps en hyperglycémie de n°1</li> <li>- <math>11 \pm 9\%</math> du temps en hyperglycémie de n°2</li> </ul> <p>Pendant la nuit, entre les étapes : ↑ du temps passé en hypoglycémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\uparrow 6 \pm 12\%</math> du temps en hypoglycémie niveau 1 et de <math>0 \pm 0\%</math> du temps en hypoglycémie niveau 2 le jour 1 à 12 ±</li> </ul>

Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
		<p>- Entre 70 et 180 mg.dL<sup>-1</sup> pendant la course pour la performance, idéalement &gt;120 mg.dL<sup>-1</sup> pour éviter l'hypoglycémie</p> <p>Port d'un(e) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compteur d'énergie mobile (Pioneer, Aliso Viejo, CA)</li> <li>- Ordinateur de vélo Wahoo (Wahoo Fitness, Atlanta, GA) : puissance de sortie (watts), cadence (tours par minute), T° (degrés celsius), vitesse (km/h), altitude (mètres), pente (%), distance parcourue (km), durée (heures, minutes et secondes) et dépense énergétique estimée (kilocalories).</li> <li>- Ceinture pectorale Wahoo (Wahoo Fitness) : mesure de la FC</li> </ul> <p>Stylos à insuline intelligents NovoPen Echo Plus (Novo Nordisk, Bagsværd, Danemark) pour enregistrer le dosage d'insuline</p> <p>Apports nutritionnels enregistrés par le personnel</p>		<p>12% en hypoglycémie niveau 1 et 2 ± 4% en hypoglycémie niveau 2 le jour 7 : ↑ de 32% du risque d'hypoglycémie entre le jour 1 à 7</p> <p><b>Facteurs associés aux glycémies :</b> Glucose moyen pendant la course : pas corrélé avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La dépense énergétique</li> <li>- L'apport énergétique ou l'apport en glucides (lequel, de 76 ± 23 g/h, est comparable à celui des recommandations internationales de 60-90 g/h)</li> </ul> <p>Données individuelles de glycémies pendant la course : pas corrélées avec la puissance, la FC, la vitesse ou la distance de la course</p> <p>Réduction des doses d'insuline administrées sur 24h (n=5 avec données correctes récoltées) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jour 1 : 46 ± 37 U</li> <li>- Jour 6 : 33 ± 30 U</li> </ul>
<b>Hohendorff et al. 2019 (273)</b>	35 coureurs et cyclistes DT1 20H & 15F	8 sportifs ont participé à un semi-marathon (DPT : 360 m), 4 à une course de 60 km (DPT : 250 m), 11 à une course de 10 km (DPT : 200 m), 5 à une marche de	Test Chi-square Fisher's non paramétriques : comparaison des caractéristiques des 2 groupes	Pas de différences de caractéristiques démographiques ou cliniques entre les 2 groupes (MCG vs. GC)

Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
	<p><u>Groupe mesure continue du glucose (MCG, n = 18) :</u>  Age : 38,7 ± 10,1 ans  IMC : 23,4 ± 19 kg/m<sup>2</sup>  Durée du diabète : 18,8 ± 12,3 ans  HbA<sub>1c</sub> : 6,7 % (min : 6,3 % - max : 7,1 %)  12 sous pompe à insuline  6 sous multi-injections d'insuline</p> <p>Entraînement : 6,6 ± 3,9 h/semaine</p> <p><u>Groupe glycémies capillaires (GC, n = 17) :</u>  Age : 35,3 ± 11,2 ans  IMC : 23,3 ± 3,12 kg/m<sup>2</sup>  Durée du diabète : 16,4 ± 8,8 ans  HbA<sub>1c</sub> : 6,95 % (6,70-7,90)  7 sous pompe à insuline  10 sous multi-injections d'insuline</p> <p>Entraînement : 6,5 ± 3,5 h/semaine</p> <p>Pas de complications liées au diabète dans les 2 groupes</p>	<p><u>14 km (DPT : 250 m), 4 à la randonnée VTT de 45 km (DPT : 2000 m).</u> Données manquantes pour 3 sportifs.</p> <p>Questionnaire en ligne de 15min, rempli dans la semaine qui suit l'épreuve sportive :</p> <p>-Caractéristiques démographiques et cliniques (âge, sexe, IMC, durée diabète, dernière HbA<sub>1c</sub>, mode d'administration de l'insuline, groupe MCG ou GC, historique des hypoglycémies légères ou sévères)</p> <p>-Détails AP quotidienne (fréquence, intensité, durée hebdomadaire)</p> <p>-Informations sur la course (profils glycémiques, épisodes hypoglycémiques, durée exercice, intensité subjective en 6 niveaux, consommation de glucides et fluides ...)</p> <p>Dans le questionnaire :</p> <p>- Hypoglycémie légère : glycémie &lt;70 mg.dL<sup>-1</sup> ou hypoglycémie gérable soi-même</p> <p>- Hypoglycémie sévère : hypoglycémie nécessitant l'intervention d'une tierce personne</p>	<p>Régression logistique univariée : détermination des facteurs associés à l'hypoglycémie déclarée pendant la course</p> <p>Modèle de régression logistique multivariée construit en incluant les variables atteignant un niveau de signification de P&lt;0,35 dans l'analyse univariée</p>	<p><b>Paramètres glycémiques :</b>  Glycémies de départ :  - Pour 20 sportifs : glycémies dans la cible pour commencer une épreuve d'endurance (126-180 mg.dL<sup>-1</sup>)  - Pour 12 sportifs : glycémies &gt; recommandations  - Pour 3 sportifs : glycémies &lt; recommandations</p> <p>Episodes d'hypoglycémie légère pendant la compétition pour 28,6% des coureurs : 22,2% dans le groupe MCG et 35,3% dans le groupe GC) (différence intergroupe, NS), soit 3 et 6 participants respectivement ; ces hypoglycémies reportées ont été confirmées par une mesure glycémique chez 2 et 1 participant, respectivement</p> <p>Pas d'hypoglycémie sévère reportée</p> <p><b>Facteurs associés aux épisodes hypoglycémiques légers pendant l'épreuve :</b>  <i>Caractéristiques démographiques :</i>  Seul l'IMC augmente le risque d'épisodes hypoglycémiques</p> <p><i>Épisodes hypoglycémiques sévères de l'année précédente et peur de l'hypoglycémie :</i> pas d'influence</p> <p><i>Caractéristiques de l'exercice :</i></p>

Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
				<p>- Pas d'influence du type (course à pied vs. vélo) et durée de l'activité</p> <p>- Intensité subjective 'très intense' ou 'maximale' de l'AP → probabilité + élevée d'épisodes hypoglycémie pendant l'exercice</p> <p><i>Glycémie préexercice</i> (seuil de 140 mg.dL<sup>-1</sup> utilisé) : pas d'influence</p> <p><i>Apports glucidiques</i> (non différents entre les groupes, inférieurs aux recommandations de 30-60 g/h) : pas d'influence</p> <p><i>Apports insuliniques</i> : pas d'influence de réduction (pour n=17) vs. pas de réduction (pour n=6) (donnée manquante pour n=11)</p> <p><i>Type de suivi de la glycémie</i> : pas d'influence</p>
<b>Jagers et al. 2019 (274)</b>	<p>10 sportifs DT1 10H</p> <p>Age : 13 à 17 ans</p> <p>7 sous pompe à insuline</p> <p>3 sous multi-injections d'insuline</p> <p>Utilisation d'un CGMS &gt;6 mois</p> <p>AP habituelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 26,09 ± 22,04 min/j d'AP intense</li> <li>- 36,83 ± 16,06 min/j d'AP modérée</li> </ul>	<p><a href="#">Suivi sur 2 semaines de vie quotidienne</a> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Port d'un CGMS (Dexcom)</li> <li>- Port d'un moniteur d'AP au poignet (Fitbit charge 2 : bracelet incluant un accéléromètre triaxial) : relevé de l'AP légère, modérée et intense</li> </ul> <p>Relevé des hypoglycémies nocturnes et de leur durée : épisode hypoglycémique lorsqu'il y a 2 valeurs successives</p>	<p>Régressions linéaires pour examiner les relations entre MVPA et la durée de l'hypoglycémie nocturne.</p> <p>VD : durée de l'hypoglycémie nocturne</p> <p>Covariables :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AP modérée</li> <li>- AP intense</li> </ul> <p>Autres covariables :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temps de sédentarité</li> </ul>	<p><b>Paramètres glycémiques :</b></p> <p>Hypoglycémies nocturnes survenues pendant 29% des nuits : durée moyenne de 52,33 ± 41,04min</p> <p><b>Facteurs associés aux glycémies :</b></p> <p>Résultats des régressions linéaires multiples :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AP intense : ↑ durée des hypoglycémies nocturnes</li> <li>- AP intense : ne prédit pas la survenue d'hypoglycémie nocturne</li> </ul>

Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
	Sportifs pratiquant un sport organisé au collège ou lycée depuis au moins 1 an	<70 mg.dL <sup>-1</sup> sur le capteur et fin lorsqu'il y a 2 valeurs successives >70 mg.dL <sup>-1</sup>  Poursuite de l'AP habituelle	- AP légère - Sexe - Age	-AP modérée : ne prédit pas les événements hypoglycémiques ou leur durée
<b>Gawrecki et al. 2018 (270)</b>	<p>4 coureurs DT1 4H</p> <p>Sous pompe à insuline</p> <p>Pas de complications liées au diabète</p> <p>Tous ont déjà couru plusieurs marathons</p> <p><u>Coureur 1</u> : Age : 42 ans IMC : 24,4 kg/m<sup>2</sup> Durée du diabète : 20 ans HbA<sub>1c</sub> : 6,7 %</p> <p><u>Coureur 2</u> : Age : 28 ans IMC : 24,6 kg/m<sup>2</sup> Durée du diabète : 3 ans HbA<sub>1c</sub> : 7 %</p> <p><u>Coureur 3</u> : Age : 43 ans IMC : 24,8 kg/m<sup>2</sup> Durée du diabète : 29 ans HbA<sub>1c</sub> : 7,1 %</p> <p><u>Coureur 4</u> : Age : 29 ans IMC : 23,8 kg/m<sup>2</sup> Durée du diabète : 8 ans</p>	<p><u>Ultramarathon de montagne de 82 km (DPT : 3235 m, dénivelé négatif total : 3055 m) (course réalisée en paire pour raisons de sécurité : coureurs 1 &amp; 2 en 13h32, coureurs 3 &amp; 4 en 15h42)</u></p> <p>Tests cliniques à 32, 49, 66 et 82 km par des diabétologues :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure de la glycémie (glucomètre : Contour Plus; Ascensia Diabetes Care), de la concentration de lactate et des cétones dans le sang capillaire</li> <li>- Seuil d'hypoglycémie : &lt;70 mg.dL<sup>-1</sup></li> <li>- Seuil d'hyperglycémie : &gt;250 mg.dL<sup>-1</sup></li> <li>- Évaluation de la consommation de glucides et lipides et de fluides dans les collations (barres, gels, boissons isotoniques)</li> </ul> <p>Les coureurs prennent leurs décisions concernant l'insuline et les glucides en fonction de leur capteur de glucose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coureur 1 : SmartGuard MiniMed 640G system (Medtronic)</li> </ul>	<p>Pas d'analyses statistiques ; données uniquement descriptives</p>	<p><b>Paramètres glycémiques :</b> Les glycémies sont restées proches de 100 mg.dL<sup>-1</sup></p> <p>Coureurs 2 et 4 : épisodes d'hypoglycémie légère</p> <p>Coureurs 2 et 3 : glycémies &gt; recommandations mais aucune cétonémie &gt;1,5 mM</p> <p>Coureur 1 et 4 : aucun épisode hyperglycémique</p> <p>Coureurs 3 et 4 : désinsertion du CGMS juste avant l'arrivée en raison de la sueur.</p> <p><b>Facteurs pouvant influencer les glycémies (associations non testées) :</b> Dépassement de l'apport quotidien en glucides et réduction de la dose d'insuline pour tous les coureurs</p>

Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
	HbA <sub>1c</sub> : 5,9%	- Coureur 2, 3, 4 : FreeStyle Libre technology (Abbott Diabetes Care). Pour ces 3 coureurs, données de glucose collectées grâce à un iPro2 (Medtronic) pendant la course  Course accompagnée d'un diabétologue		
<b>Belli et al. 2017 (271)</b>	<p>3 coureurs DT1 3H HbA<sub>1c</sub> : entre 6,9 et 8,7 %</p> <p><u>Coureur A</u> : Age : 34 ans IMC : 24,1 kg/m<sup>2</sup> Masse grasse : 12,3 % Durée du diabète : 30 ans Sous multi-injections d'insuline</p> <p>Meilleur temps sur un marathon : 4h30min Entre 40-100 km de course par semaine</p> <p><u>Coureur B</u> : Age : 35 ans IMC : 24,6 kg/m<sup>2</sup> Masse grasse : 13,3 % Durée du diabète : 14 ans Sous multi-injections d'insuline</p> <p>Meilleur temps sur un marathon : 3h38min</p>	<p><b>Brazil 135 Ultramarathon : course de 217 km (dénivelé total : 12200 m).</b></p> <p>Participation en relais : 21 séries d'exercice : 7 séries exécutées alternativement par chaque coureur Distance parcourue : - Coureur A : 68,7 km - Coureur B : 84,5 km - Coureur C : 65,1 km</p> <p>Mesures pré-course (après-midi avant la course, 5h après le repas), post-course (immédiatement après la course) et au début et à la fin de chaque série d'exercice : suivi de la glycémie et des besoins en insuline grâce à un glucomètre (Accu-Chek glucose meter, Roche Diagnostics)</p> <p>Remplissage d'un questionnaire : caractéristiques</p>	<p>Pas d'analyses statistiques ; données uniquement descriptives</p>	<p><b>Paramètres glycémiques :</b> Majorité des valeurs de glycémie entre 90 et 250 mg.dL<sup>-1</sup> pendant la course</p> <p><b>Facteurs pouvant influencer les glycémies (associations non testées) :</b> Coureur A a pris 75% du débit de base + 50% du bolus d'insuline Coureur B a pris 85% du débit de base + 10% du bolus d'insuline Coureur C a pris 50% du débit de base + 50% du bolus d'insuline</p> <p><b>Marqueurs pouvant influencer les glycémies (associations non testées) :</b> Post-course : ↑ CK (A=844%, B=4978%, C=891%) ↑ LDH (A=123%, B=161%, C=82%)</p> <p>↑ Dommages musculaires après la course (échelle de Likert) - A : passage de 1 à 2,5 - B et C : passage de 1 à 5,5</p>

Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
	<p>Entre 40-140 km de course par semaine</p> <p><u>Coureur C :</u>            Age : 37 ans            IMC : 22,7 kg/m<sup>2</sup>            Masse grasse : 9,5 %            Durée du diabète : 23 ans            Sous pompe à insuline</p> <p>Meilleur temps sur un marathon : 4h06min            Entre 50-100 km de course par semaine</p>	<p>démographiques et entraînement réalisé pour la course</p> <p>Possibilité de manger et boire à volonté pendant la course</p>		<p>↑ Inflammation : ↑ leucocytes, neutrophiles, CRP pour les athlètes A et B post-course</p>
<b>Hill et al. 2017 (276)</b>	<p>7 cyclistes DT1            4 cyclistes sans diabète 9H &amp; 2F            Age moyen : 41 ans (min : 26 - max : 49 ans)            Masse corporelle : 79 kg (min : 66,6 - max : 98,6 kg)            Durée moyenne du diabète : 12,7 ans (min : 3 - max : 25 ans)            5 sous pompe à insuline            2 sous multi-injections d'insuline</p>	<p><u>Randonnée à vélo de 15 jours et 2300 km (chaque jour : départ à 8h et fin vers 16h)</u>  <u>2 jours de repos les jours 6 et 12</u>  <u>Etape 1 : jours 1-5 ; étape 2 : jours 7-11 ; étape 3 : jours 13-17</u></p> <p>Port d'un CGMS (Dexcom G4, San Diego, CA) + glycémies capillaires chaque jour : analyse du temps passé en hypoglycémie (&lt;70 mg.dL<sup>-1</sup>, &lt;60 mg.dL<sup>-1</sup>, &lt;50 mg.dL<sup>-1</sup>, LBGI) et de la VG (SD) sur différentes périodes de la journée :            - 8h-16h            - 16h-00h            - 00h-8h</p> <p>Coueurs équipés d'un ordinateur de vélo Garmin Edge 1000 (Olathe, KS, USA) : mesure</p>	<p>Régressions linéaires avec effets aléatoires.</p> <p>VD : glycémies, VG (SD), % de temps en hypoglycémie, LBGI            Covariables :            - Avoir un diabète ou non            - Etapes de la course : 1 vs. 2 vs. 3            - Périodes de la journée</p> <p>Test de Kruskal-Wallis et test de Dunn : comparaison des puissances moyennes développées selon la plage de glycémie (≤70, 70-140, 141-200 et &gt; 200 mg.dL<sup>-1</sup>) chez les sportifs DT1</p>	<p><b>Paramètres glycémiques :</b>            ↓ Glycémie moyenne pour les cyclistes DT1 entre les étapes 1 et 2 (154,3 ± 0,7 vs. 149,9 ± 0,7 mg.dL<sup>-1</sup>) mais aucun changement entre les étapes 2 et 3</p> <p>↓ Glycémie moyenne pour le groupe contrôle entre les étapes 1 et 2 (104,8 ± 0,4 vs. 96,1 ± 0,4 mg.dL<sup>-1</sup>) et entre les stades 2 et 3 (96,1 ± 0,4 vs. 94,1 ± 0,4 mg.dL<sup>-1</sup>)</p> <p>Indépendamment du fait d'avoir un diabète et de l'étape de course :            - Glycémies &lt; en récupération (sur les périodes 16h-minuit ou minuit-8h) vs. pendant l'exercice (8h-16h).            - Glycémies &lt; (sur toutes les périodes de la journée) en étape 2 et 3 vs. l'étape 1</p>

Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
		de la puissance produite (watts), la fréquence cardiaque, la vitesse (km/h), la distance parcourue (km) et l'altitude (m) (données moyennées sur tranches de 5min)		<p>Pas d'évolution significative du % temps aux différents seuils d'hypoglycémie ou du LBGI ni du SD avec les étapes de course ou les périodes de la journée</p> <p>% de temps <math>&lt;50 \text{ mg.dL}^{-1}</math> &gt; chez DT1 vs. contrôle</p> <p>Cyclistes DT1 régulièrement un SD <math>&gt;54</math> → plus grande VG</p> <p><b>Facteurs pouvant influencer les glycémies (associations non testées) :</b> Doses insuline jours d'exercice &lt; jours de repos</p> <p><b>Conséquences possibles des variations glycémiques :</b> Pour <math>n=5</math> cyclistes DT1 pour qui les mesures de puissances étaient correctes : puissance moyenne développée plus faible sur la plage de glycémies <math>\leq 70 \text{ mg.dL}^{-1}</math> vs. les autres plages de glycémies</p>
<b>Murillo et al. 2015 (268)</b>	<p><u>31 coureurs DT1</u> 20H &amp; 11F Age : <math>36,1 \pm 10,0</math> ans IMC : <math>24,7 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2</math> Durée du diabète : <math>9.9 \pm 8.9</math> ans HbA<sub>1c</sub> : <math>6,3 \pm 1,2</math> %</p> <p>Entraînement : <math>237,9 \pm 150,2</math> min/semaine</p> <p><u>127 coureurs sans diabète</u></p>	<p>Course de 10 km « Race for Diabetes » à Madrid</p> <p>Les 3 jours précédant la course, pendant la course et le jour suivant : semainier alimentaire + notation des doses d'insuline et des glycémies capillaires, avant et 2h après chaque repas</p>	<p>Test du Chi-carré pour les variables catégorielles</p> <p>Tests t de Student et Wilcoxon pour les variables continues</p>	<p><b>Paramètres glycémiques :</b> Coureurs DT1 : glycémie capillaire après compétition &lt; avant compétition (<math>135,7 \pm 55</math> vs. <math>185,9 \pm 55,9 \text{ mg.dL}^{-1}</math>)</p> <p>Pendant la compétition : 3 épisodes d'hypoglycémie légère chez les coureurs DT1</p> <p><b>Facteurs pouvant influencer les glycémies (associations non testées) :</b></p>



Auteurs / Titre	Sujets inclus	Protocole	Analyses statistiques	Résultats
	<p>87H &amp; 40F Age : <math>40,2 \pm 9,0</math> ans IMC : <math>23,7 \pm 2,6</math> kg/m<sup>2</sup></p> <p>Entraînement : <math>291,4 \pm 273,7</math> min/semaine</p>			<p>Coueurs DT1 : pas de changement de l'insuline lente lors de la course + ↓ des doses d'insuline rapide entre vie quotidienne et compétition (<math>16,3 \pm 9,5</math> vs. <math>14,7 \pm 8,9</math> U/j)</p> <p>Petit déjeuner vie habituelle : quantité de glucides consommés DT1 &lt; contrôle (<math>35,6 \pm 17,1</math> vs. <math>47,7 \pm 24,1</math> g)</p> <p>Petit déjeuner jour de compétition : quantité de glucides consommés DT1 = contrôle (<math>43,4 \pm 19,0</math> vs. <math>47,3 \pm 26,2</math> g)</p> <p>1h avant la compétition : 35,4% des coueurs DT1 et 41,2% des coueurs du groupe contrôle (NS) prennent un supplément de glucides : parmi ces coueurs, quantité de glucides ingérée : DT1 = contrôle (<math>25,0 \pm 11,3</math> vs. <math>19,1 \pm 9,3</math> g)</p> <p>Période d'1h après la compétition, Proportion des coueurs prenant un supplément glucidique : DT1 &lt; contrôle (58,1 vs. 83,9 %). Moyenne de glucides ingérés chez les coueurs prenant un supplément : DT1 &lt; contrôle (<math>24,9 \pm 12,2</math> vs. <math>34,4 \pm 16,6</math> g)</p>

Légende : **DT1** : Diabète de Type 1 ; **H** : Homme ; **F** : Femme ; **IMC** : Indice de Masse Corporelle ; **AP** : Activité Physique ; **MVPA** : Activité Physique Modérée à Intense ; **STAI** : State-Trait Anxiety Inventory ; **SCAT** : Sport Competition Anxiety Test ; **VTT** : Vélo tout terrain ; **DPT** : Dénivelé Positif Total ; **CGMS** : Continuous glucose monitoring system ; **GC** : Glycémies capillaires ; **HbA<sub>1c</sub>** : Hémoglobine Glyquée ; **MCG** : Mesure Continue du Glucose ; **CV** : Coefficient de Variation ; **SD** :

Standard Deviation ; **LBGI** : Low blood glucose index ; **MAGE** : Mean Amplitude Glycemic Excursion ; **CONGA** : Continuous Overall Net Glycemic Action ; **ADRR** : Average Daily Risk Range ; **VG** : Variabilité Glycémique ; **FC** : Fréquence Cardiaque ; **VD** : Variable Dépendante ; **IPAQ** : International Physical Activity Questionnaire ; **CK** : Créatine Kinase ; **LDH** : Lactate Déshydrogénase ; **CRP** : Protéine C-Réactive ; < : Inférieur à ; ≤ : Inférieur ou égale à ; > : Supérieur à ; = : Comparable à ; ↓ : Diminution ; ↑ : Augmentation ; **NS** : Non Significatif.

## **Perspective 2 – Impact des excursions glycémiques et de la variabilité glycémique lors d'un semi-marathon sur la fonction endothéliale post-exercice chez des athlètes vivant avec le diabète de type 1**

### **1. Introduction de l'étude**

#### **La dysfonction endothéliale dans le DT1**

Les complications micro et macrovasculaires sont des causes majeures de morbidité et de mortalité dans le DT1.

La dysfonction endothéliale, marquée par une diminution de la biodisponibilité en monoxyde d'azote (NO•), est largement impliquée dans la pathogenèse de ces complications (261). L'endothélium vasculaire « sain » joue un rôle crucial dans l'homéostasie de la paroi des vaisseaux, via la synthèse de substances comme le NO•. La diminution de la biodisponibilité en NO• dans le DT1 pourrait résulter, entre autres, d'une inactivation après sa production, favorisée principalement par le stress oxydant (*e.g.* la production d'anions superoxydes) lié à l'hyperglycémie chronique (286). Il faut également noter que les concentrations plus élevées d'HbA<sub>1c</sub> chez les patients vivant avec le DT1 en comparaison de personnes qui n'ont pas de diabète, pourraient réduire encore la biodisponibilité en NO• étant donné que la glycation de la déoxyhémoglobine augmente son affinité pour le NO• (287).

La dysfonction endothéliale apparaît très précocement dans l'histoire de la maladie (dès 3 à 5 ans après le début du DT1) (286) et peut même être repérable en réponse à une situation physiologique de la vie quotidienne telle que l'activité physique. D'ailleurs, des travaux de notre équipe de recherche à Lille ont montré que cette dysfonction endothéliale pouvait même être visible en réponse à une session d'exercice. En effet, la vasodilatation au niveau musculaire, est atténuée chez les personnes vivant avec le DT1, en comparaison des témoins qui n'ont pas de diabète, au cours d'un exercice incrémental maximal (260).

### **Épisodes aigus d'hypo- ou d'hyperglycémie et dysfonction endothéliale**

De plus, des travaux manipulant la glycémie au repos montrent qu'un épisode prolongé d'hypoglycémie (pendant 2 h chez 16 participants qui n'ont pas de diabète, provoqué par clamp hypoglycémique hyperinsulinémique : glucose plasmatique à 52 mg.dL<sup>-1</sup> ; dose de perfusion d'insuline de 9 pmol/kg/min) (254), ou d'hyperglycémie (pendant 4 h chez 15 participants qui n'ont pas de diabète, provoqué par clamp hyperglycémique euinsulinémique : glucose plasmatique à 200 mg.dL<sup>-1</sup> ; dose de perfusion d'insuline de 1,8 pmol/kg/min) (254) et encore peut être davantage la variabilité glycémique (chez 20 sujets sans diabète et 22 vivant avec le DT1, appariés : provocation d'une hypoglycémie - 52 mg.dL<sup>-1</sup> - pendant 2 h puis d'une hyperglycémie - 270 mg.dL<sup>-1</sup> - vs. une normoglycémie pendant 2 h - par clamp) (288) peuvent provoquer une dysfonction endothéliale rapide et persistante, probablement en partie via la genèse d'un stress oxydant et d'une inflammation (252, 253). Dans ces études, la réactivité vasculaire liée à la fonction endothéliale était évaluée par la capacité de dilatation liée au flux en réponse à l'occlusion reperfusion (FMD), méthode de référence pour évaluer la fonction endothéliale (289).

Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude de la littérature ne s'est intéressée à l'impact possible des variations glycémiques extrêmes induites par l'exercice physique sur la fonction endothéliale. Dans notre étude, nous nous focaliserons plus particulièrement sur un exercice d'endurance de type semi-marathon, puisque c'est un exercice long et intense donc susceptible de produire de plus larges variations glycémiques (132). L'aspect compétition pourrait également conduire à des hyperglycémies en raison du stress psychologique (290).

### **Variations de la FMD suite à des épreuves d'endurance ou ultra-endurance chez les sportifs**

Goel et *al.* (255) ont comparé l'évolution de la FMD en réponse à un exercice incrémental avec paliers de 3 minutes (protocole de Bruce) chez un sportif sans diabète mais présentant une augmentation anormale de la tension artérielle systolique à un groupe contrôle de 10 sportifs sans ce problème d'hypertension. Ils montrent que chez le sportif souffrant d'hypertension induite par l'effort, la FMD diminue entre le repos et la fin immédiate de l'exercice comme dans

le groupe contrôle mais que 1 heure après l'arrêt de l'exercice elle continue de diminuer chez le sportif avec hypertension, alors qu'elle s'améliore, au-dessus des niveaux initiaux, dans le groupe contrôle (passant de  $9 \pm 4,2 \%$  à l'arrêt immédiat de l'effort à  $17,8 \pm 5,7 \%$  à 1 h de récupération). Chez le sportif souffrant d'hypertension à l'effort, une supplémentation en antioxydant (vitamine C et vitamine E) prise 1 heure avant l'exercice aigu permettait d'atténuer l'altération de FMD 1 heure après l'arrêt de l'exercice et même d'obtenir une amélioration normale de FMD à 2 heures de récupération. Ceci suggère que des situations pathologiques générant un stress oxydant exacerbé à l'exercice pourraient empêcher l'amélioration de FMD normalement attendue dès 1 heure après l'arrêt d'un exercice maximal relativement court.

Notons que lorsque l'exercice aérobic intense est plus long, comme lors d'un marathon (291) ou d'un ultramarathon (50 km) (292), la FMD dans l'heure qui suit l'arrêt de la course peut ne pas être améliorée vs. les valeurs initiales même chez des sportifs sans pathologies particulières, possiblement en raison du stress oxydant généré lors de telles épreuves de longues distances (293, 294). Il est à noter que des épreuves d'endurance d'une durée moindre, comme le semi-marathon, peuvent également exacerber le stress oxydant (295).

Dans une étude de cas chez 3 coureurs sans pathologies, Smith et *al.* (296) observent une diminution de la FMD mesurée dans les 90 minutes après un marathon, de façon encore plus marquée chez le coureur le moins entraîné (296). L'entraînement en endurance pourrait en effet améliorer la réponse antioxydante aux épreuves de longues distances (297).

## **2. Objectifs**

L'objectif de cette étude est d'analyser le lien entre la fonction endothéliale et les excursions hypo/hyperglycémiques et la variabilité glycémique à l'exercice et à la récupération lors d'un semi-marathon chez des sportifs vivant avec le DT1.

Nos hypothèses sont que, chez des athlètes vivant avec le diabète de type 1, (i) la FMD ne sera pas améliorée vs. les valeurs initiales 1 heure après une course de semi-marathon, (ii) la FMD pourra même être altérée proportionnellement à la survenue d'hypo- et/ou d'hyperglycémies

pendant la course ou la récupération précoce, puisque ces épisodes pourraient exacerber le stress oxydant, et (iii) le niveau d'entraînement sera un facteur protecteur face à ces altérations.

Cette étude, basée sur un exercice unique « aigu », constitue une première étape d'une série d'études qui viseront *in fine* à déterminer si les fréquents épisodes hypo- ou hyperglycémiques pouvant survenir pendant ou après les sessions d'exercice physique limitent les bénéfices vasculaires attendus de l'activité physique régulière.

### **3. Méthodologie**

Vingt-six sportifs vivant avec le DT1 de bon niveau et entraînés en endurance sont inclus dans cette étude. Ces participants sont les mêmes que ceux présentés dans la *Perspective 1*.

Pour cette étude, les participants réaliseront un semi-marathon dans le Nord de la France au printemps prochain (2024).

#### **Mesure de l'intensité de la course, des excursions glycémiques et de la fonction endothéliale**

L'intensité de la course (temps passés à une intensité légère, modérée, intense et très intense) est évaluée par le port d'un accéléromètre Actigraph GT3X (seules les accélérations sur l'axe vertical sont extraites (279) et d'un cardiofréquencemètre (V800, Polar®).

Les glycémies sont mesurées en continu (une valeur toutes les 15 min) durant la course et la récupération précoce grâce à un capteur de glucose en continu identique à celui présenté dans la *Perspective 1* : FreeStyle Libre Flash ou Freestyle Libre Pro (Abbott Diabetes Care). Les temps passés en hypoglycémie, hyperglycémie et la variabilité glycémique sont calculés en utilisant les mêmes seuils et indexes que ceux décrits dans l'*Article 1*.

La FMD est mesurée au repos avant le semi-marathon et de nouveau 1 heure après la course.

L'accéléromètre, le cardiofréquencemètre ainsi que le capteur de glucose en continu sont portés dès 3 jours avant le début de la course, ceci afin de contrôler l'activité physique et les excursions glycémiques des 3 jours précédents, lesquelles pourraient éventuellement influencer la FMD de base, mesurée avant le semi-marathon.

## Vasorelaxation endothélium-dépendante (FMD)

La fonction endothéliale est appréciée au niveau de l'artère brachiale par mesure échographique de la dilatation artérielle induite par l'hyperémie réactive consécutive à une occlusion artérielle de 5 minutes (298).

La FMD est mesurée en suivant un protocole et des recommandations standardisés (298). Les participants sont placés en position allongée pendant 15 minutes. Le bras droit est placé dans une position confortable permettant une imagerie correcte de l'artère brachiale. Un sphygmomanomètre est placé sur l'avant-bras et l'image de l'artère brachiale est réalisée au-dessus de la fosse anté-cubitale. La FMD est appréciée à l'aide d'un échographe doppler (Vivid i, GE) équipé d'une sonde linéaire de 7MHz. Le diamètre de l'artère brachiale est mesuré en fin de diastole (au début du complexe QRS) sur une image longitudinale, 3 fois, et nous retenons la moyenne des 3 valeurs. La position exacte de la sonde est notée lors de la 1<sup>ère</sup> FMD afin de reproduire les mesures à l'identique en fin de course. Une fois la mesure du diamètre obtenue, le sphygmomanomètre est gonflé à une pression dépassant de 50 mmHg la pression systolique de la personne sur une période de 5 minutes. A la fin de cette période d'occlusion, le manchon est alors rapidement dégonflé et le diamètre de l'artère brachiale est mesuré au moment où la vasodilatation est maximale (environ 45 s à 1 min 30 après la levée de l'occlusion). La durée d'ischémie de 5 minutes entraîne une vasodilatation transitoire et majoritairement induite par la libération de monoxyde d'azote (NO•) par les cellules endothéliales (299).

Pour l'analyse de ces données, notre critère principal est la FMD au moment de la vasodilatation maximale. Le calcul de la FMD est déterminé par le calcul de la variation (%) du diamètre de fin de diastole (mesuré au début du complexe QRS) de l'artère brachiale entre la condition de référence (avant l'occlusion) et l'obtention de la vasodilatation maximale (post-occlusion) :

$$\text{FMD} = ([d \text{ post-occlusion} - d \text{ pré-occlusion}] / (D \text{ pré-occlusion}) \times 100$$

d : diamètre de fin de diastole de l'artère brachiale

Nos critères secondaires sont :

- La FMD à 1 minute post relâchement du brassard (300).
- La FMD au moment de la dilatation maximale (« pic ») corrigée par les forces de cisaillement (« shear stress »). Pour cela, nous calculons, en basal et au pic, la *vitesse de cisaillement* ( $\text{sec}^{-1}$ ) =  $8 \times \text{Vitesse circulatoire} / \text{Diamètre artériel brachial moyen}$ . La FMD est alors normalisée par le stimulus net vitesse de cisaillement (*vitesse de cisaillement pic - vitesse de cisaillement basal*) (301).
- Le délai d'atteinte de la vasodilatation maximale de l'artère post-occlusion.

Afin de connaître le moment où la vasodilatation est maximale, nous utilisons le logiciel Cardiovascular suite 4 (Quipu, Italie). Ce logiciel lit la vidéo depuis 30 secondes avant l'occlusion et calcule le diamètre basal puis jusqu'à 2 minutes post-occlusion et calcule le diamètre maximal (au pic).

## Statistiques

Nous réaliserons des modèles mixtes linéaires avec effets fixes et aléatoires (pour tenir compte de la répétition des mesures de FMD chez un participant) avec la FMD comme variable dépendante et, comme covariables, les excursions hypo- et hyperglycémiques, la variabilité glycémique ainsi que des facteurs confondants (autres covariables) comme l'intensité et la durée du semi-marathon ou encore les caractéristiques des athlètes (niveau entraînement, HbA<sub>1c</sub>, durée du diabète...).



---

## ***Références bibliographiques***

---

1. Roder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e219.
2. Andreelli F GJ. Régulation de l'homéostasie glucidique. *Traité de Diabétologie*. 2009;Tome 1:22-40.
3. Wasserman DH. Four grams of glucose. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(1):E11-21.
4. Cerasi E, Ktorza A. [Anatomical and functional plasticity of pancreatic beta-cells and type 2 diabetes]. *Med Sci (Paris)*. 2007;23(10):885-94.
5. Seematter G, Chiolerio R, Tappy L. [Glucose metabolism in physiological situation]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28(5):e175-80.
6. Thorens B. GLUT2 in pancreatic and extra-pancreatic gluco-detection (review). *Mol Membr Biol*. 2001;18(4):265-73.
7. Capeau J MJ, Reynet C, Caron M, Cochet I, Lascols O, Levy P, Picard J, Cherqui G. Les récepteurs de l'insuline et leur régulation. *Réan Urg*. 1992;1(3):409-20.
8. Watanabe M, Hayasaki H, Tamayama T, Shimada M. Histologic distribution of insulin and glucagon receptors. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31(2):243-56.
9. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
10. Vargas E, Podder V, Carrillo Sepulveda MA. Physiology, Glucose Transporter Type 4. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
11. Lauritzen HP, Schertzer JD. Measuring GLUT4 translocation in mature muscle fibers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(2):E169-79.
12. Morgan HE, Jefferson LS, Wolpert EB, Rannels DE. Regulation of protein synthesis in heart muscle. II. Effect of amino acid levels and insulin on ribosomal aggregation. *J Biol Chem*. 1971;246(7):2163-70.

13. Zorzano A, Palacin M, Guma A. Mechanisms regulating GLUT4 glucose transporter expression and glucose transport in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 2005;183(1):43-58.
14. Campbell JE, Drucker DJ. Islet alpha cells and glucagon--critical regulators of energy homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):329-38.
15. Klover PJ, Mooney RA. Hepatocytes: critical for glucose homeostasis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(5):753-8.
16. Kulina GR, Rayfield EJ. The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Management of Diabetes. *Endocr Pract*. 2016;22(5):612-21.
17. Pilkis SJ, Granner DK. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol*. 1992;54:885-909.
18. Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1999;103(7):931-43.
19. Heeketsweiler B. *Voyage en biochimie*. Elsevier. 2006.
20. Zhang X, Gan L, Pan H, Guo S, He X, Olson ST, et al. Phosphorylation of serine 256 suppresses transactivation by FKHR (FOXO1) by multiple mechanisms. Direct and indirect effects on nuclear/cytoplasmic shuttling and DNA binding. *J Biol Chem*. 2002;277(47):45276-84.
21. Robichon C GJ, Postic C. L'hyperactivité de la lipogenèse peut-elle conduire à la stéatose hépatique ? *Médecine/sciences*. 2008;24:841-6.
22. Owen OE, Reichard GA, Jr., Patel MS, Boden G. Energy metabolism in feasting and fasting. *Adv Exp Med Biol*. 1979;111:169-88.
23. Stumvoll M, Meyer C, Kreider M, Perriello G, Gerich J. Effects of glucagon on renal and hepatic glutamine gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Metabolism*. 1998;47(10):1227-32.
24. Cormont MK, V. Le transport du glucose dans l'adipocyte blanc. *Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux*. 2012.
25. Girard J. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *Médecine/sciences*. 2003;19:827-33.
26. Bougnères P, Chanson, P. Transport du glucose dans l'adipocyte et développement du diabète de type 2. *Médecine thérapeutique*. 2001;3(2).

27. Yang J. Enhanced skeletal muscle for effective glucose homeostasis. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;121:133-63.
28. Lehto M, Xiang K, Stoffel M, Espinosa R, 3rd, Groop LC, Le Beau MM, et al. Human hexokinase II: localization of the polymorphic gene to chromosome 2. *Diabetologia.* 1993;36(12):1299-302.
29. Adeva-Andany MM, Gonzalez-Lucan M, Donapetry-Garcia C, Fernandez-Fernandez C, Ameneiros-Rodriguez E. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin.* 2016;5:85-100.
30. Girard J. Le rôle du rein dans l'homéostasie du glucose. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2013;7:41-8.
31. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):5-14.
32. Meyer C, Dostou J, Nadkarni V, Gerich J. Effects of physiological hyperinsulinemia on systemic, renal, and hepatic substrate metabolism. *Am J Physiol.* 1998;275(6):F915-21.
33. Hargreaves M, Spriet LL. Author Correction: Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab.* 2020;2(9):990.
34. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab.* 2013;17(2):162-84.
35. Brooks GA. The Precious Few Grams of Glucose During Exercise. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16).
36. Lagarde DC, A; Casteilla, L. Le lactate, substrat é nergétique majeur, mais aussi molé cule de signalisation. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 2020;15(1):62-9.
37. Hargreaves M, Spriet LL. Exercise Metabolism: Fuels for the Fire. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(8).
38. Scott S, Kempf P, Bally L, Stettler C. Carbohydrate Intake in the Context of Exercise in People with Type 1 Diabetes. *Nutrients.* 2019;11(12).
39. van Loon LJ, Greenhaff PL, Constantin-Teodosiu D, Saris WH, Wagenmakers AJ. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J Physiol.* 2001;536(Pt 1):295-304.

40. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol*. 1993;265(3 Pt 1):E380-91.
41. Howald H. [Effects of sport activities on the metabolism]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1974;104(44):1535-8.
42. Rose AJ, Richter EA. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:260-70.
43. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 1:S271-83.
44. Kraniou GN, Cameron-Smith D, Hargreaves M. Acute exercise and GLUT4 expression in human skeletal muscle: influence of exercise intensity. *J Appl Physiol (1985)*. 2006;101(3):934-7.
45. Jessen N, Goodyear LJ. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;99(1):330-7.
46. Wojtaszewski JF, Nielsen P, Hansen BF, Richter EA, Kiens B. Isoform-specific and exercise intensity-dependent activation of 5'-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2000;528 Pt 1(Pt 1):221-6.
47. Chen ZP, McConell GK, Michell BJ, Snow RJ, Canny BJ, Kemp BE. AMPK signaling in contracting human skeletal muscle: acetyl-CoA carboxylase and NO synthase phosphorylation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(5):E1202-6.
48. Richter EA, Derave W, Wojtaszewski JF. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. *J Physiol*. 2001;535(Pt 2):313-22.
49. Coggan AR, Swanson SC, Mendenhall LA, Habash DL, Kien CL. Effect of endurance training on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during prolonged exercise in men. *Am J Physiol*. 1995;268(3 Pt 1):E375-83.
50. Sprague JE, Arbelaes AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;9(1):463-73; quiz 74-5.
51. Christensen NJ, Galbo H. Sympathetic nervous activity during exercise. *Annu Rev Physiol*. 1983;45:139-53.

52. Wasserman DV, M. Interaction between insulin and counterregulatory hormones in control of substrate utilization in health and diabetes during exercise. *Metabolism Reviews*. 1986;1(4):359-84.
53. Wasserman DL, H; Lickley, A; Vranic, M. Interactions between Glucagon and Other Counterregulatory Hormones during Normoglycemic and Hypoglycemic Exercise in Dogs. *J Clin Invest*. 1984;74:1404-13.
54. Carlson KM, JC; Arnall, DA; Terry, ML; Yang, HT; Lindsay, LG; Bracken, ME; Winder, WW. Epinephrine is unessential for stimulation of liver glycogenolysis during exercise. *Journal of applied physiology*. 1985;58(2).
55. Maso FC, G; Godemet, M; Michaux, O; Lac, G; Robert, A. Influence of an international rugby mah upon the concentration of salivary cortisol. *Science & Sports*. 2002;17(6):302-5.
56. Collomp KL, F. Saligot, JP; De Ceaurriz, J. Urinary free cortisol and exercise. *Science & Sports*. 1999;14(4):183-5.
57. Felsing NE, Brasel JA, Cooper DM. Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(1):157-62.
58. Knudtson J, Bogsnes A, Norman N. Changes in prolactin and growth hormone levels during hypoxia and exercise. *Horm Metab Res*. 1989;21(8):453-4.
59. Kraemer WJ, Aguilera BA, Terada M, Newton RU, Lynch JM, Rosendaal G, et al. Responses of IGF-I to endogenous increases in growth hormone after heavy-resistance exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1995;79(4):1310-5.
60. Bouix O, Brun JF, Fedou C, Raynaud E, Kerdelhue B, Lenoir V, et al. Plasma beta-endorphin, corticotrophin and growth hormone responses to exercise in pubertal and prepubertal children. *Horm Metab Res*. 1994;26(4):195-9.
61. Stanley WC, Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA, Brooks GA. Glucose and lactate interrelations during moderate-intensity exercise in humans. *Metabolism*. 1988;37(9):850-8.
62. Suh SH, Paik IY, Jacobs K. Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. *Mol Cells*. 2007;23(3):272-9.
63. Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(1):338-43.

64. Richter EA, Mikines KJ, Galbo H, Kiens B. Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 1989;66(2):876-85.
65. Costa RJS, Hoffman MD, Stellingwerff T. Considerations for ultra-endurance activities: part 1- nutrition. *Res Sports Med*. 2019;27(2):166-81.
66. Zaryski C, Smith DJ. Training principles and issues for ultra-endurance athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2005;4(3):165-70.
67. Kreider RB. Physiological considerations of ultraendurance performance. *Int J Sport Nutr*. 1991;1(1):3-27.
68. Gollnick P. Perspectives in exercise science and sports medicine. *American journal of human biology*. 1988;1.
69. Edwards KH, Elliott BT, Kitic CM. Carbohydrate intake and ketosis in self-sufficient multi-stage ultramarathon runners. *J Sports Sci*. 2020;38(4):366-74.
70. Tiller NB, Elliott-Sale KJ, Knechtle B, Wilson PB, Roberts JD, Millet GY. Do Sex Differences in Physiology Confer a Female Advantage in Ultra-Endurance Sport? *Sports Med*. 2021;51(5):895-915.
71. Cahill GF, Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:1-22.
72. Cox PJ, Clarke K. Acute nutritional ketosis: implications for exercise performance and metabolism. *Extrem Physiol Med*. 2014;3:17.
73. Bertrand RA, F; Lecerf, JM. Corps cétoniques : définitions, synthèse et rôles dans le métabolisme énergétique. *Médecine des maladies Métaboliques*. 2022;16:580–5.
74. Pardridge WM. Blood-brain barrier transport of glucose, free fatty acids, and ketone bodies. *Adv Exp Med Biol*. 1991;291:43-53.
75. Egan B, D'Agostino DP. Fueling Performance: Ketones Enter the Mix. *Cell Metab*. 2016;24(3):373-5.
76. Dohm GL, Kasperek GJ, Tapscott EB, Barakat HA. Protein metabolism during endurance exercise. *Fed Proc*. 1985;44(2):348-52.
77. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. American College of Sports Medicine Joint Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(3):543-68.

78. Alcock R, McCubbin A, Camoes-Costa V, Costa RJS. Case Study: Providing Nutritional Support to an Ultraendurance Runner in Preparation for a Self-Sufficient Multistage Ultramarathon: Rationed Versus Full Energy Provisions. *Wilderness Environ Med*. 2018;29(4):508-20.
79. Burke LM. Ketogenic low-CHO, high-fat diet: the future of elite endurance sport? *J Physiol*. 2021;599(3):819-43.
80. Porta N, Vallee L, Boutry E, Auvin S. [The ketogenic diet and its variants: state of the art]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(5):430-9.
81. Noakes TD, Nathan M, Irving RA, van Zyl Smit R, Meissner P, Kotzenberg G, et al. Physiological and biochemical measurements during a 4-day surf-ski marathon. *S Afr Med J*. 1985;67(6):212-6.
82. Baur DA, Bach CW, Hyder WJ, Ormsbee MJ. Fluid retention, muscle damage, and altered body composition at the Ultraman triathlon. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(3):447-58.
83. Vassalle C, Piaggi P, Weltman N, Prontera C, Garbella E, Menicucci D, et al. Innovative approach to interpret the variability of biomarkers after ultra-endurance exercise: the multifactorial analysis. *Biomark Med*. 2014;8(6):881-91.
84. Waskiewicz Z, Klapcinska B, Sadowska-Krepa E, Czuba M, Kempa K, Kimsa E, et al. Acute metabolic responses to a 24-h ultra-marathon race in male amateur runners. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(5):1679-88.
85. Hoppel F, Calabria E, Pesta D, Kantner-Rumplmair W, Gnaiger E, Bartscher M. Physiological and Pathophysiological Responses to Ultramarathon Running in Non-elite Runners. *Front Physiol*. 2019;10:1300.
86. Ramos-Campo DJ, Avila-Gandia V, Alacid F, Soto-Mendez F, Alcaraz PE, Lopez-Roman FJ, et al. Muscle damage, physiological changes, and energy balance in ultra-endurance mountain-event athletes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(8):872-8.
87. Millet GY, Tomazin K, Verges S, Vincent C, Bonnefoy R, Boisson RC, et al. Neuromuscular consequences of an extreme mountain ultra-marathon. *PLoS One*. 2011;6(2):e17059.
88. Abernethy PJ, Eden B. Changes in blood glucose levels during a 1005-km running race: a case study. *Br J Sports Med*. 1992;26(1):66-8.

89. Ishihara K, Inamura N, Tani A, Shima D, Kuramochi A, Nonaka T, et al. Contribution of Solid Food to Achieve Individual Nutritional Requirement during a Continuous 438 km Mountain Ultramarathon in Female Athlete. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10).
90. Ishihara K, Uchiyama N, Kizaki S, Mori E, Nonaka T, Oneda H. Application of Continuous Glucose Monitoring for Assessment of Individual Carbohydrate Requirement during Ultramarathon Race. *Nutrients*. 2020;12(4).
91. Kinrade EJ, Galloway SDR. Dietary Observations of Ultra-Endurance Runners in Preparation for and During a Continuous 24-h Event. *Front Physiol*. 2021;12:765888.
92. Francois ME, Cosgrove SD, Walker NM, Lucas SJ, Black KE. Physiological responses to a five-day adventure race: Continuous blood glucose, hemodynamics and metabolites the 2012 GODZone field-study. *J Exerc Sci Fit*. 2018;16(3):78-82.
93. Nybo L. CNS fatigue and prolonged exercise: effect of glucose supplementation. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(4):589-94.
94. Colberg SR. Nutrition and Exercise Performance in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020;44(8):750-8.
95. Kirwan JP, Hickner RC, Yarasheski KE, Kohrt WM, Wiethop BV, Holloszy JO. Eccentric exercise induces transient insulin resistance in healthy individuals. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72(6):2197-202.
96. Yang M, Qiu S, He Y, Li L, Wu T, Ding N, et al. Genetic ablation of C-reactive protein gene confers resistance to obesity and insulin resistance in rats. *Diabetologia*. 2021;64(5):1169-83.
97. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, King JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15 Suppl 3:51-60.
98. Carey AL, Febbraio MA. Interleukin-6 and insulin sensitivity: friend or foe? *Diabetologia*. 2004;47(7):1135-42.
99. Chow LS, Mashek DG, Austin E, Eberly LE, Persson XM, Mashek MT, et al. Training status diverges muscle diacylglycerol accumulation during free fatty acid elevation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;307(1):E124-31.
100. Bratusch-Marrain PR. Insulin-counteracting hormones: their impact on glucose metabolism. *Diabetologia*. 1983;24(2):74-9.



101. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Pascoe-Gonzalez S. Effect of sleep deprivation on insulin sensitivity and cortisol concentration in healthy subjects. *Diabetes Nutr Metab.* 2000;13(2):80-3.
102. Rand JS, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J, Priest J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *J Vet Intern Med.* 2002;16(2):123-32.
103. Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17016.
104. Tenenbaum MB FP, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2018;502.
105. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KG. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia.* 1987;30(1):16-21.
106. Ferrannini E, Linde B, Faber O. Effect of bicycle exercise on insulin absorption and subcutaneous blood flow in the normal subject. *Clin Physiol.* 1982;2(1):59-70.
107. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(1):42-57.
108. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:105-14.
109. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45:S208–S31.
110. Monnier L, Colette C, Owens DR. La variabilité glycémique : l'évaluation de son impact passe par des index de mesure et des recommandations simples. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 2018;12(3):268-78.
111. Sousa GR, Pober D, Galderisi A, Lv H, Yu L, Pereira AC, et al. Glycemic Control, Cardiac Autoimmunity, and Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(6):730-43.

112. Fiedorova K, Augustynek M, Kubicek J, Kudrna P, Bibbo D. Review of present method of glucose from human blood and body fluids assessment. *Biosens Bioelectron.* 2022;211:114348.
113. Joubert M. Évaluation comparée des systèmes de mesure du glucose en continu. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2016;10:624-30.
114. Hanaire H. Éducation à l'utilisation pratique et à l'interprétation de la Mesure Continue du Glucose : position d'experts français. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2017;11:S1-S37.
115. Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, Pooni R, Vienneau T, Ly T, et al. Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(6):313-21.
116. Sylvia LG, Bernstein EE, Hubbard JL, Keating L, Anderson EJ. Practical guide to measuring physical activity. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(2):199-208.
117. Tulen JH, Bussmann HB, van Steenis HG, Pepplinkhuizen L, Man in 't Veld AJ. A novel tool to quantify physical activities: ambulatory accelerometry in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(3):202-7.
118. Chen KY, Bassett DR, Jr. The technology of accelerometry-based activity monitors: current and future. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(11 Suppl):S490-500.
119. Plasqui G, Westerterp KR. Physical activity assessment with accelerometers: an evaluation against doubly labeled water. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(10):2371-9.
120. Crouter SS, P; Karabulut, M; Bassett Jr, D. Validity of 10 electronic pedometers for measuring steps, distance, and energy cost. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1455-60.
121. Rowlands A. Accelerometer assessment of physical activity in children: an update. *Pediatr Exerc Sci.* 2007;19(3):252-66.
122. de Vries SI, Engels M, Garre FG. Identification of children's activity type with accelerometer-based neural networks. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(10):1994-9.
123. Garatachea N, Torres Luque G, Gonzalez Gallego J. Physical activity and energy expenditure measurements using accelerometers in older adults. *Nutr Hosp.* 2010;25(2):224-30.
124. Pober DM, Staudenmayer J, Raphael C, Freedson PS. Development of novel techniques to classify physical activity mode using accelerometers. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(9):1626-34.

125. Matthews CE, Hagstromer M, Pober DM, Bowles HR. Best practices for using physical activity monitors in population-based research. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(1 Suppl 1):S68-76.
126. Chimen M KA, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia.* 2012;55(3):542-51.
127. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1536-43.
128. Duclos M BC, Tschudnowsky M, Descatoire A, Gautier JF, de Kerdanet M, Lormeau B, Trublet J, Bekka S, Lespagnol E, Heyman E, Franc S. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur l'activité physique chez les patients avec un diabète de type 1. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2019;13:483-535.
129. Heyman E, Toutain C, Delamarche P, Berthon P, Briard D, Youssef H, et al. Exercise training and cardiovascular risk factors in type 1 diabetic adolescent girls. *Pediatr Exerc Sci.* 2007;19(4):408-19.
130. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31(10):1163-73.
131. Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:380-91.
132. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):377-90.
133. Michaliszyn SF, Faulkner MS. Physical activity and sedentary behavior in adolescents with type 1 diabetes. *Res Nurs Health.* 2010;33(5):441-9.
134. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinass GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care.* 1997;20(10):1603-11.

135. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9):1541-8.
136. Stettler C, Suter Y, Allemann S, Zwahlen M, Christ ER, Diem P. Apolipoprotein B as a long-term predictor of mortality in type 1 diabetes mellitus: a 15-year follow up. *J Intern Med.* 2006;260(3):272-80.
137. MacMillan F, Kirk A, Mutrie N, Matthews L, Robertson K, Saunders DH. A systematic review of physical activity and sedentary behavior intervention studies in youth with type 1 diabetes: study characteristics, intervention design, and efficacy. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(3):175-89.
138. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Cheung SS, Berthoin S, 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(12):1059-80.
139. Yardley JE, Hay J, Abou-Setta AM, Marks SD, McGavock J. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(3):393-400.
140. Landt KW, Campaigne BN, James FW, Sperling MA. Effects of exercise training on insulin sensitivity in adolescents with type I diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8(5):461-5.
141. 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(6):520-7.
142. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, DeFronzo R, Felig P, Ostman 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(12):1044-50.
143. Baevre H, Sovik O, Wisnes A, Heiervang E. Metabolic responses to physical training in young insulin-dependent diabetics. *Scand J Clin Lab Invest.* 1985;45(2):109-14.
144. Mosher PE, Nash MS, Perry AC, LaPerriere AR, Goldberg RB. Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well-controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(6):652-7.

145. Maggio AB, Rizzoli RR, Marchand LM, Ferrari S, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ. Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(7):1206-11.
146. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, Ostman J, Wahren J. Influence of physical training on formation of muscle capillaries in type I diabetes. *Diabetes.* 1984;33(9):851-7.
147. Lithell H, Krotkiewski M, Kiens B, Wroblewski Z, Holm G, Stromblad G, et al. Non-response of muscle capillary density and lipoprotein-lipase activity to regular training in diabetic patients. *Diabetes Res.* 1985;2(1):17-21.
148. Heymsfield SB, Gallagher D, Kotler DP, Wang Z, Allison DB, Heshka S. Body-size dependence of resting energy expenditure can be attributed to nonenergetic homogeneity of fat-free mass. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(1):E132-8.
149. Zurlo F, Larson K, Bogardus C, Ravussin E. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest.* 1990;86(5):1423-7.
150. Huber J, Frohlich-Reiterer EE, Sudi K, Suppan E, Weinhandl G, Jasser-Nitsche H, 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(6):383-5.
151. Riddell MC, Li Z, Beck RW, Gal RL, Jacobs PG, Castle JR, et al. More Time in Glucose Range During Exercise Days than Sedentary Days in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(5):376-83.
152. Murillo S, Brugnara L, Servitja JM, Novials A. High Intensity Interval Training reduces hypoglycemic events compared with continuous aerobic training in individuals with type 1 diabetes: HIIT and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2022;48(6):101361.
153. Reddy R, Wittenberg A, Castle JR, El Youssef J, Winters-Stone K, Gillingham M, et al. Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2019;43(6):406-14 e1.
154. Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, De Neve M, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, 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(1):82-91.

155. Tikkanen-Dolenc H, Waden J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Physical Activity Reduces Risk of Premature Mortality in Patients With Type 1 Diabetes With and Without Kidney Disease. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1727-32.

156. Wu N, Bredin SSD, Guan Y, Dickinson K, Kim DD, Chua Z, et al. Cardiovascular Health Benefits of Exercise Training in Persons Living with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(2).

157. Wu N BS, Jamnik VK, Koehle MS, Guan Y, Shellington EM, Li Y, Li J, Warburton DER. Association between physical activity level and cardiovascular risk factors in adolescents living with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):62.

158. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, Dorman JS, Kriska AM, Orchard TJ, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol*. 1993;137(1):74-81.

159. Davey RJ, Howe W, Paramalingam N, Ferreira LD, Davis EA, Fournier PA, et al. The effect of midday moderate-intensity exercise on postexercise hypoglycemia risk in individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2908-14.

160. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, Tsalikian E, Admon G, Li Z, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(1):99-106.

161. Pitt JP, McCarthy OM, Hoeg-Jensen T, Wellman BM, Bracken RM. Factors Influencing Insulin Absorption Around Exercise in Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:573275.

162. Frid A, Ostman J, Linde B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care*. 1990;13(5):473-7.

163. Ben Brahim N, Place J, Renard E, Breton MD. Identification of Main Factors Explaining Glucose Dynamics During and Immediately After Moderate Exercise in Patients With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(6):1185-91.

164. Galassetti P, Tate D, Neill RA, Morrey S, Wasserman DH, Davis SN. Effect of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(7):1761-9.
165. Galassetti PR, Iwanaga K, Crisostomo M, Zaldivar FP, Larson J, Pescatello A. Inflammatory cytokine, growth factor and counterregulatory responses to exercise in children with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(1):16-24.
166. Galassetti P, Tate D, Neill RA, Richardson A, Leu SY, Davis SN. Effect of differing antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to exercise in type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(6):E1109-17.
167. Teich T, Riddell MC. The Enhancement of Muscle Insulin Sensitivity After Exercise: A Rac1-Independent Handoff to Some Other Player? *Endocrinology*. 2016;157(8):2999-3001.
168. Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(7):1798-806.
169. Diabetes Research in Children Network Study G. Impaired overnight counterregulatory hormone responses to spontaneous hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(4):199-205.
170. Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Munoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(3):619-24.
171. Bachmann S, Hess M, Martin-Diener E, Denhaerynck K, Zumsteg U. Nocturnal Hypoglycemia and Physical Activity in Children With Diabetes: New Insights by Continuous Glucose Monitoring and Accelerometry. *Diabetes Care*. 2016;39(7):e95-6.
172. Wilson DM, Calhoun PM, Maahs DM, Chase HP, Messer L, Buckingham BA, et al. Factors associated with nocturnal hypoglycemia in at-risk adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(6):385-91.

173. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA, Weinzimer SA, et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(1):20-5.
174. Riddell MC, Scott SN, Fournier PA, Colberg SR, Gallen IW, Moser O, et al. The competitive athlete with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(8):1475-90.
175. Lespagnol E, Bocock O, Heyman J, Gamelin FX, Berthoin S, Pereira B, et al. In Amateur Athletes With Type 1 Diabetes, a 9-Day Period of Cycling at Moderate-to-Vigorous Intensity Unexpectedly Increased the Time Spent in Hyperglycemia, Which Was Associated With Impairment in Heart Rate Variability. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2564-73.
176. Kreisman SH, Halter JB, Vranic M, Marliss EB. Combined infusion of epinephrine and norepinephrine during moderate exercise reproduces the glucoregulatory response of intense exercise. *Diabetes*. 2003;52(6):1347-54.
177. Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA, Horning MA, Navazio F, Lindinger MI, et al. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *J Physiol*. 2002;544(3):963-75.
178. Heyman E. Particularité des réponses physiologiques à l'exercice dans le diabète de type 1. *Diabète & Obésité*. 2018;13:180-8.
179. Purdon C, Brousson M, Nyveen SL, Miles PD, Halter JB, Vranic M, et al. The roles of insulin and catecholamines in the glucoregulatory response during intense exercise and early recovery in insulin-dependent diabetic and control subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(3):566-73.
180. de Lima VA, Mascarenhas LPG, Decimo JP, de Souza WC, Monteiro ALS, Lahart I, et al. Physical Activity Levels of Adolescents with Type 1 Diabetes Physical Activity in T1D. *Pediatr Exerc Sci*. 2017;29(2):213-9.
181. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, Courneya KS, Sigal RJ, Birkett N, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(8):1526-34.
182. Keshawarz A, Piropato AR, Brown TL, Duca LM, Sippl RM, Wadwa RP, et al. Lower objectively measured physical activity is linked with perceived risk of hypoglycemia in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;32(11):975-81.



183. American Diabetes A. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
184. Finn M, Sherlock M, Feehan S, Guinan EM, Moore KB. Adherence to physical activity recommendations and barriers to physical activity participation among adults with type 1 diabetes. *Ir J Med Sci*. 2022;191(4):1639-46.
185. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108-9.
186. Kennedy A, Narendran P, Andrews RC, Daley A, Greenfield SM, Group E. Attitudes and barriers to exercise in adults with a recent diagnosis of type 1 diabetes: a qualitative study of participants in the Exercise for Type 1 Diabetes (EXTOD) study. *BMJ Open*. 2018;8(1):e017813.
187. Jabbour G, Henderson M, Mathieu ME. Barriers to Active Lifestyles in Children with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2016;40(2):170-2.
188. Livny R, Said W, Shilo S, Bar-Yoseph R, Gal S, Oren M, et al. Identifying sources of support and barriers to physical activity in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(1):128-34.
189. Michaud I, Henderson M, Legault L, Mathieu ME. Physical activity and sedentary behavior levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pump or injection therapy - The importance of parental activity profile. *J Diabetes Complications*. 2017;31(2):381-6.
190. Jabbour G. Vigorous Physical Activity Is Associated With Better Glycated Hemoglobin and Lower Fear of Hypoglycemia Scores in Youth With Type 1 Diabetes: A 2-Year Follow-Up Study. *Front Physiol*. 2020;11:548417.
191. Huerta-Urbe N, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S, Burillo-Sanchez E, Izquierdo M, Garcia-Hermoso A. Is fear of hypoglycemia a major barrier to an active lifestyle in children and adolescents with type 1 diabetes? The Diactive-1 Study. *Scand J Med Sci Sports*. 2023;33(8):1431-8.
192. Ardigo S PJ. Hypoglycémie et diabète. *Rev Med Suisse*. 2008;4:1376-82.
193. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(3):495-500, v-vi.

194. Roberts AJ, Taplin CE, Isom S, Divers J, Saydah S, Jensen ET, et al. Association between fear of hypoglycemia and physical activity in youth with type 1 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1277-84.
195. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Dube MC, Weisnagel SJ, Lavoie C, et al. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: predictive validity and reliability. *Diabetes Metab*. 2012;38(2):164-70.
196. Thomas N, Alder E, Leese GP. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2004;80(943):287-91.
197. Dube MC, Valois P, Prud'homme D, Weisnagel SJ, Lavoie C. Physical activity barriers in diabetes: development and validation of a new scale. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(1):20-7.
198. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabet Med*. 2013;30(9):1126-31.
199. Jabbour G, Bragazzi NL. Continuous Blood Glucose Monitoring Increases Vigorous Physical Activity Levels and Is Associated With Reduced Hypoglycemia Avoidance Behavior In Youth With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:722123.
200. Anderbro T, Gonder-Frederick L, Bolinder J, Lins PE, Wredling R, Moberg E, et al. Fear of hypoglycemia: relationship to hypoglycemic risk and psychological factors. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):581-9.
201. Alobaid AM, Zulyniak MA, Ajjan RA, Broz J, Hopkins M, Campbell MD. Barriers to Exercise in Adults With Type 1 Diabetes and Insulin Resistance. *Can J Diabetes*. 2023;47(6):503-8.
202. Lascar N, Kennedy A, Hancock B, Jenkins D, Andrews RC, Greenfield S, 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(9):e108019.
203. Quirk H BH, Dee B, Glazebrook C. "Having diabetes shouldn't stop them": healthcare professionals' perceptions of physical activity in children with Type 1 diabetes. *BMC Pediatrics*. 2015;15:68.
204. Mackey ER, Streisand R. Brief report: The relationship of parental support and conflict to physical activity in preadolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol*. 2008;33(10):1137-41.

205. Parent C, Lespagnol E, Berthoin S, Tagougui S, Heyman J, Stuckens C, et al. Barriers to Physical Activity in Children and Adults Living With Type 1 Diabetes: A Complex Link With Real-life Glycemic Excursions. *Can J Diabetes*. 2023;47(2):124-32.
206. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, Adolfsson P, Rabasa-Lhoret R, van den Boom L, et al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Diabetologia*. 2020;63(12):2501-20.
207. Angus DJ, Hargreaves M, Dancey J, Febbraio MA. Effect of carbohydrate or carbohydrate plus medium-chain triglyceride ingestion on cycling time trial performance. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(1):113-9.
208. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Stevenson EJ, Turner D, Bracken RM, et al. A low-glycemic index meal and bedtime snack prevents postprandial hyperglycemia and associated rises in inflammatory markers, providing protection from early but not late nocturnal hypoglycemia following evening exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1845-53.
209. Taplin CE, Cobry E, Messer L, McFann K, Chase HP, Fiallo-Scharer R. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2010;157(5):784-8 e1.
210. Campbell MD, Walker M, Bracken RM, Turner D, Stevenson EJ, Gonzalez JT, et al. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000085.
211. Turner D, Luzio S, Gray BJ, Dunseath G, Rees ED, Kilduff LP, et al. Impact of single and multiple sets of resistance exercise in type 1 diabetes. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(1):e99-109.
212. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malcolm J, et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(3):537-42.

213. Guillot FH, Jacobs PG, Wilson LM, Youssef JE, Gabo VB, Branigan DL, et al. Accuracy of the Dexcom G6 Glucose Sensor during Aerobic, Resistance, and Interval Exercise in Adults with Type 1 Diabetes. *Biosensors (Basel)*. 2020;10(10).
214. Yardley JE, Sigal RJ, Riddell MC, Perkins BA, Kenny GP. Performing resistance exercise before versus after aerobic exercise influences growth hormone secretion in type 1 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(2):262-5.
215. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. 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(4):625-30.
216. Bally L, Zueger T, Buehler T, Dokumaci AS, Speck C, Pasi N, et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016;59(4):776-84.
217. Iscoe 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(7):824-32.
218. Sills IN, Cerny FJ. Responses to continuous and intermittent exercise in healthy and insulin-dependent diabetic children. *Med Sci Sports Exerc*. 1983;15(6):450-4.
219. Sarnblad S, Ponsot E, Lepretre PM, Kadi F. Acute effects of aerobic continuous, intermittent, and resistance exercise on glycemia in adolescents males with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(4):610-7.
220. Campbell MD, West DJ, Bain SC, Kingsley MI, Foley P, Kilduff L, et al. Simulated games activity vs continuous running exercise: a novel comparison of the glycemic and metabolic responses in T1DM patients. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(2):216-22.
221. Dube MC, Lavoie C, Weisnagel SJ. Glucose or intermittent high-intensity exercise in glargine/glulisine users with T1DM. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(1):3-7.
222. Zebrowska A, Hall B, Maszczyk A, Banas R, Urban J. Brain-derived neurotrophic factor, insulin like growth factor-1 and inflammatory cytokine responses to continuous and intermittent exercise in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;144:126-36.

223. Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC. The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(6):370-8.
224. Bally L, Zueger T, Pasi N, Carlos C, Paganini D, Stettler C. Accuracy of continuous glucose monitoring during differing exercise conditions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;112:1-5.
225. Guelfi KJ, Ratnam N, Smythe GA, Jones TW, Fournier PA. 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(3):E865-70.
226. 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(6):1289-94.
227. Adolfsson P, Nilsson S, Albertsson-Wikland K, Lindblad B. Hormonal response during physical exercise of different intensities in adolescents with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(8):587-96.
228. Mascarenhas LPG, de Lima VA, Rebesco DB, Franca SN, Cordeiro GR, Mota J, et al. Acute changes in glucose induced by continuous or intermittent exercise in children and adolescents with type 1 diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(2):176-81.
229. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Piacentini F, Berthoin S, et al. BDNF, IGF-I, Glucose and Insulin during Continuous and Interval Exercise in Type 1 Diabetes. *Int J Sports Med*. 2015;36(12):955-9.
230. Kreisman SH, Manzon A, Nessim SJ, Morais JA, Gougeon R, Fisher SJ, et al. Glucoregulatory responses to intense exercise performed in the postprandial state. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(5):E786-93.
231. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes*. 1982;31(8 Pt 1):663-9.
232. Essen B, Hagenfeldt L, Kaijser L. Utilization of blood-borne and intramuscular substrates during continuous and intermittent exercise in man. *J Physiol*. 1977;265(2):489-506.

233. Maran A, Pavan P, Bonsembiante B, Brugin E, Ermolao A, Avogaro A, et al. Continuous glucose monitoring reveals delayed nocturnal hypoglycemia after intermittent high-intensity exercise in nontrained patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(10):763-8.
234. Cobry EC, Bisio A, Wadwa RP, Breton MD. Improvements in Parental Sleep, Fear of Hypoglycemia, and Diabetes Distress With Use of an Advanced Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care.* 2022;45(5):1292-5.
235. Riddell MC, Li Z, Gal RL, Calhoun P, Jacobs PG, Clements MA, et al. Examining the Acute Glycemic Effects of Different Types of Structured Exercise Sessions in Type 1 Diabetes in a Real-World Setting: The Type 1 Diabetes and Exercise Initiative (T1DEXI). *Diabetes Care.* 2023;46(4):704-13.
236. Cockcroft EJ, Moudiotis C, Kitchen J, Bond B, Williams CA, Barker AR. High-intensity interval exercise and glycemic control in adolescents with type one diabetes mellitus: a case study. *Physiol Rep.* 2017;5(13).
237. Soon WHK, Guelfi KJ, Davis EA, Smith GJ, Jones TW, Fournier PA. Effect of combining pre-exercise carbohydrate intake and repeated short sprints on the blood glucose response to moderate-intensity exercise in young individuals with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2019;36(5):612-9.
238. Potashner D, Brown RE, Li A, Riddell MC, Aronson R. Paradoxical Rise in Hypoglycemia Symptoms With Development of Hyperglycemia During High-Intensity Interval Training in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(10):2011-4.
239. Peake JM, Tan SJ, Markworth JF, Broadbent JA, Skinner TL, Cameron-Smith D. Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307(7):E539-52.
240. Aronson R, Brown RE, Li A, Riddell MC. Optimal Insulin Correction Factor in Post-High-Intensity Exercise Hyperglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: The FIT Study. *Diabetes Care.* 2019;42(1):10-6.
241. McClure RD, Alcantara-Cordero FJ, Weseen E, Maldaner M, Hart S, Nitz C, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Blood Glucose Response to High-intensity Interval Exercise in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2023;47(2):171-9.

242. Scott SN, Christiansen MP, Fontana FY, Stettler C, Bracken RM, Hayes CA, et al. Evaluation of Factors Related to Glycemic Management in Professional Cyclists With Type 1 Diabetes Over a 7-Day Stage Race. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1142-5.
243. Flockhart M, Larsen FJ. Continuous Glucose Monitoring in Endurance Athletes: Interpretation and Relevance of Measurements for Improving Performance and Health. *Sports Med*. 2023.
244. Garcia-Garcia F, Kumareswaran K, Hovorka R, Hernando ME. Quantifying the acute changes in glucose with exercise in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(4):587-99.
245. Kirwan JP, del Aguila LF. Insulin signalling, exercise and cellular integrity. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 6):1281-5.
246. Rui L, Aguirre V, Kim JK, Shulman GI, Lee A, Corbould A, et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest*. 2001;107(2):181-9.
247. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*. 1996;97(12):2859-65.
248. Liu J, Jahn LA, Fowler DE, Barrett EJ, Cao W, Liu Z. Free fatty acids induce insulin resistance in both cardiac and skeletal muscle microvasculature in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):438-46.
249. Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1623-31.
250. Choi SW, Benzie IF, Ma SW, Strain JJ, Hannigan BM. Acute hyperglycemia and oxidative stress: direct cause and effect? *Free Radic Biol Med*. 2008;44(7):1217-31.
251. Yang Z, Laubach VE, French BA, Kron IL. Acute hyperglycemia enhances oxidative stress and exacerbates myocardial infarction by activating nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(3):723-9.
252. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):221-30.

253. Brouwers O, Niessen PM, Haenen G, Miyata T, Brownlee M, Stehouwer CD, et al. Hyperglycaemia-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in rat mesenteric arteries is mediated by intracellular methylglyoxal levels in a pathway dependent on oxidative stress. *Diabetologia*. 2010;53(5):989-1000.
254. Joy NG, Perkins JM, Mikeladze M, Younk L, Tate DB, Davis SN. Comparative effects of acute hypoglycemia and hyperglycemia on pro-atherothrombotic biomarkers and endothelial function in non-diabetic humans. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1275-81.
255. Goel R, Majeed F, Vogel R, Corretti MC, Weir M, Mangano C, et al. Exercise-induced hypertension, endothelial dysfunction, and coronary artery disease in a marathon runner. *Am J Cardiol*. 2007;99(5):743-4.
256. De Bosscher R, Dausin C, Claus P, Bogaert J, Dymarkowski S, Goetschalckx K, et al. Lifelong endurance exercise and its relation with coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2023;44(26):2388-99.
257. Dores H, de Araujo Goncalves P, Monge J, Costa R, Tata L, Malhotra A, et al. Subclinical coronary artery disease in veteran athletes: is a new preparticipation methodology required? *Br J Sports Med*. 2020;54(6):349-53.
258. Lechner K, Spanier B, Lechner B, Scherr J. Your athlete-patient has a high coronary artery calcification score-'Heart of Stone'. What should you advise? Is exercise safe? *Br J Sports Med*. 2021;55(18):1001-2.
259. Jafar O, Friedman J, Bogdanowicz I, Muneer A, Thompson PD, Ling J, et al. Assessment of Coronary Atherosclerosis Using Calcium Scores in Short- and Long-Distance Runners. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):116-21.
260. Heyman E, Daussin F, Wieczorek V, Caiazzo R, Matran R, Berthon P, et al. Muscle Oxygen Supply and Use in Type 1 Diabetes, From Ambient Air to the Mitochondrial Respiratory Chain: Is There a Limiting Step? *Diabetes Care*. 2020;43(1):209-18.
261. Ladeia AM, Sampaio RR, Hita MC, Adan LF. Prognostic value of endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(5):601-5.



262. Sigal RJ, Purdon C, Fisher SJ, Halter JB, Vranic M, Marliss EB. Hyperinsulinemia prevents prolonged hyperglycemia after intense exercise in insulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4):1049-57.
263. Turner DL, S. Gray, J. Bain, SC. Hanley, S. Richards, A. Rhydderch, DC. Martin, R. Campbell, MD. Kilduff, LD. West, DJ. Bracken, RM. Algorithm that delivers an individualized rapid-acting insulin dose after morning resistance exercise counters post-exercise hyperglycaemia in people with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2016;33:506-10.
264. Tanabe Y, Fujii N, Suzuki K. Dietary Supplementation for Attenuating Exercise-Induced Muscle Damage and Delayed-Onset Muscle Soreness in Humans. *Nutrients.* 2021;14(1).
265. Khorshidi M, Sayyari A, Olang B, Alaei MR, Shab-Bidar S, Khalili M, et al. Study protocol of a randomized controlled clinical trial investigating the effects of omega-3 supplementation on endothelial function, vascular structure, and metabolic parameters in adolescents with type 1 diabetes. *Trials.* 2021;22(1):953.
266. Javid AA, M. Hosein Haghighi-zadeh, M. Jamalvandi, M. The Effects of Synbiotic Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile, and Biomarkers of Oxidative Stress in Type 1 Diabetic Patients. A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2020;13:607-17.
267. Yardley JE, Colberg SR. Update on Management of Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes in Athletes. *Curr Sports Med Rep.* 2017;16(1):38-44.
268. Murillo S, Brugnara L, Del Campo E, Yague I, Duenas B, Novials A. Carbohydrate Management in Athletes with Type 1 Diabetes in a 10 km Run Competition. *Int J Sports Med.* 2015;36(10):853-7.
269. Devadoss M, Kennedy L, Herbold N. Endurance athletes and type 1 diabetes. *Diabetes Educ.* 2011;37(2):193-207.
270. Gawrecki A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Matejko B, Hohendorff J, Malecki MT, Klupa T. Safe Completion of a Trail Running Ultramarathon by Four Men with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(2):147-52.

271. Belli T, de Macedo DV, Scariot PPM, de Araujo GG, Dos Reis IGM, Lazarim FL, et al. Glycemic Control and Muscle Damage in 3 Athletes With Type 1 Diabetes During a Successful Performance in a Relay Ultramarathon: A Case Report. *Wilderness Environ Med*. 2017;28(3):239-45.
272. Ratjen I, Weber KS, Roden M, Herrmann ME, Mussig K. Type 1 diabetes mellitus and exercise in competitive athletes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(7):419-22.
273. Hohendorff J, Ucieklak D, Skupien J, Matejko B, Di Giacomo A, Malecki MT, et al. Risk factors of hypoglycaemia in type 1 diabetes individuals during intensive sport exercise-Data from the SPORTGIVECHANCE event. *Int J Clin Pract*. 2019;73(11):e13411.
274. Jagers JR, King KM, Watson SE, Wintergerst KA. Predicting Nocturnal Hypoglycemia with Measures of Physical Activity Intensity in Adolescent Athletes with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(7):406-8.
275. van Weenen E, Banholzer N, Foll S, Zueger T, Fontana FY, Skroce K, et al. Glycaemic patterns of male professional athletes with type 1 diabetes during exercise, recovery and sleep: Retrospective, observational study over an entire competitive season. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(9):2616-25.
276. Hill NE, Campbell C, Buchanan P, Knight M, Godsland IF, Oliver NS. Biochemical, Physiological and Psychological Changes During Endurance Exercise in People With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):529-36.
277. Yamanouchi K, Abe R, Takeda A, Atsumi Y, Shichiri M, Sato Y. The effect of walking before and after breakfast on blood glucose levels in patients with type 1 diabetes treated with intensive insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;58(1):11-8.
278. Fillon A, Mathieu ME, Boirie Y, Thivel D. Appetite control and exercise: Does the timing of exercise play a role? *Physiol Behav*. 2020;218:112733.
279. Powell C, Carson BP, Dowd KP, Donnelly AE. Simultaneous validation of five activity monitors for use in adult populations. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27(12):1881-92.
280. Marteau TM, Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol*. 1992;31(3):301-6.
281. Cayrou SD, P.; Dolbeault, S. Version française du profile of mood states (POMS-f). *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*. 2003;13.

282. Golubic R, May AM, Benjaminsen Borch K, Overvad K, Charles MA, Diaz MJ, et al. Validity of electronically administered Recent Physical Activity Questionnaire (RPAQ) in ten European countries. *PLoS One*. 2014;9(3):e92829.
283. Vuillemin A, Oppert JM, Guillemin F, Essermeant L, Fontvieille AM, Galan P, et al. Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(6):1119-24.
284. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703.
285. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-22.
286. Bertoluci MC, Ce GV, da Silva AM, Wainstein MV, Boff W, Punaless M. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(5):679-92.
287. Milsom AB, Jones CJ, Goodfellow J, Frenneaux MP, Peters JR, James PE. Abnormal metabolic fate of nitric oxide in Type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002;45(11):1515-22.
288. Ceriello A, Novials A, Ortega E, La Sala L, Pujadas G, Testa R, et al. Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(11):2993-7.
289. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil A, Holder SM, Fata F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534-47.
290. Yardley JE, Zaharieva DP, Jarvis C, Riddell MC. The "ups" and "downs" of a bike race in people with type 1 diabetes: dramatic differences in strategies and blood glucose responses in the Paris-to-Ancaster Spring Classic. *Can J Diabetes*. 2015;39(2):105-10.
291. Dawson EA, Whyte GP, Black MA, Jones H, Hopkins N, Oxborough D, et al. Changes in vascular and cardiac function after prolonged strenuous exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(5):1562-8.

292. Eagan LC, C.; Sapp, R.; Landers-Ramos, R.; Addison, O.; Prior, S.; Ranadive, S. Endothelial function is preserved in ultra-marathon runners following a 50km race. *International journal of exercise science* 2019;9(8).
293. Vezzoli A, Dellanoce C, Mrakic-Spota S, Montorsi M, Moretti S, Tonini A, et al. Oxidative Stress Assessment in Response to Ultraendurance Exercise: Thiols Redox Status and ROS Production according to Duration of a Competitive Race. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:6439037.
294. Hessel E, Haberland A, Muller M, Lerche D, Schimke I. Oxygen radical generation of neutrophils: a reason for oxidative stress during marathon running? *Clin Chim Acta.* 2000;298(1-2):145-56.
295. Bonet JB, Javierre C, Guimaraes JT, Martins S, Rizo-Roca D, Beleza J, et al. Benefits on Hematological and Biochemical Parameters of a High-Intensity Interval Training Program for a Half-Marathon in Recreational Middle-Aged Women Runners. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(1).
296. Smith MH, N.; Lucas, A.; Devor, S. Endothelial response of running a marathon : a tale of three runners. *Int J Ex Sc.* 2013;3.
297. Thirupathi A, Pinho RA, Ugbole UC, He Y, Meng Y, Gu Y. Effect of Running Exercise on Oxidative Stress Biomarkers: A Systematic Review. *Front Physiol.* 2020;11:610112.
298. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
299. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):325-33.
300. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 2):H1397-404.
301. Betik AC, Luckham VB, Hughson RL. Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286(1):H442-8.

302. Scott SN, Cocks M, Andrews RC, Narendran P, Purewal TS, Cuthbertson DJ, et al. High-Intensity Interval Training Improves Aerobic Capacity Without a Detrimental Decline in Blood Glucose in People With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):604-12.
303. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, et al. Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*. 2016;59(12):2561-71.

# Annexe

## Annexe 1 :

Tableau synthétique et simplifié : Impact de l'exercice CONT vs. EIHI sur l'équilibre glycémique à l'exercice et la récupération chez des adultes vivant avec le diabète de type 1.

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice	Résultats : Glycémies à la récupération
<i>Exercices réalisés en phase post-prandiale</i>				
<b>Zebrowska et al. (2018) (222)</b>	<p>N = 14 DT1  Age : <math>26,9 \pm 5,9</math> ans  IMC : <math>24,1 \pm 3,1</math> kg/m<sup>2</sup>  HbA<sub>1c</sub> : <math>7,2 \pm 0,6</math> %  Durée du diabète : <math>12,1 \pm 7,7</math> ans  Multi-injections : 14/14</p> <p>Indemnes de complications liées au diabète</p> <p><math>\dot{V}O_{2max}</math> : <math>41,4 \pm 10,5</math> ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup></p>	<p>Exercices sur BE</p> <p><b>CONT</b> : 40min à 50 % du seuil lactique</p> <p><b>EIHI</b> : 4 séquences de 5min à 120 % du seuil lactique alternées avec 5min de repos</p> <p>Exercices équilibrés (METs)</p>	<p><i>Mesure du glucose veineux</i></p> <p>CONT vs. EIHI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glycémie ↓ &lt;</li> <li>- Épisodes hyperglycémiques (&gt;200 mg.dL<sup>-1</sup>) &gt;</li> <li>- Pas de différence d'apports en glucides</li> </ul>	<p><b>Récupération tardive (24h post-exercice) :</b></p> <p>CONT vs. EIHI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glycémie &gt;</li> <li>- Nombre d'hypoglycémies (&lt;70 mg.dL<sup>-1</sup>) &gt;</li> </ul>
<b>Bally et al. (2016) (216)</b>	<p>N = 12 (12H)  Age : <math>26,2 \pm 3,9</math> ans  IMC : <math>25,2 \pm 3,4</math> kg/m<sup>2</sup>  HbA<sub>1c</sub> : <math>7 \pm 0,6</math> %  Durée du diabète : <math>14,2 \pm 6,2</math> ans  Multi-injections : 3/12  Pompe : 9/12</p>	<p>Exercices sur BE</p> <p><b>CONT</b> : 90min à 50 % de <math>\dot{V}O_{2max}</math></p> <p><b>EIHI</b> : 90min à 50% de <math>\dot{V}O_{2max}</math> entrecoupées de sprints de 10s à 120 % de P<sub>pic</sub> + 50s de récupération toutes les 10min</p>	<p><i>Mesure du glucose veineux</i></p> <p>CONT vs. EIHI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de différence de glycémie</li> <li>- Apport en glucides ↑ pendant les dernières 30min d'exercice pour obtenir des glycémies similaires entre les 2 exercices</li> </ul>	<p><b>Récupération précoce (2h post-exercice) :</b></p> <p>CONT vs. EIHI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de différence de glycémie</li> <li>- Pas de différence d'apports en glucides</li> </ul>

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice	Résultats : Glycémies à la récupération
	Indemnes de complications liées au diabète  $\dot{V}O_{2max}$ : $47,9 \pm 10,2$ ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	Exercices isocaloriques	- Pas de différence d'apports en glucides et insuline avant les tests	<b>Récupération tardive (nuit post-exercice) :</b> CONT vs. EIHI : - Glycémie ↑ - Pas de différence pour nombre d'hypoglycémies et temps passé en hypoglycémie (<63 mg.dL <sup>-1</sup> )
<b>Campbell et al. (2015) (220)</b>	N = 9 (7H + 2F) Age : $35 \pm 4$ ans IMC : $26,8 \pm 1,1$ kg/m <sup>2</sup> HbA <sub>1c</sub> : $8,1 \pm 0,2$ % Durée du diabète : $25 \pm 4$ ans Multi-injections : 9/9  Indemnes de complications liées au diabète  $\dot{V}O_{2pic}$ : $41,8 \pm 1,6$ ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	Exercices sur tapis roulant  <b>CONT</b> : 45min à $77 \pm 2,5$ % de $\dot{V}O_{2pic}$  <b>EIHI</b> : 3x20m marche + 1x20m sprint + 3*20m 55 % $\dot{V}O_{2pic}$ + 3x20m à 95 % $\dot{V}O_{2pic}$ . Répétition de ce pattern pendant 45min	<i>Mesure par CGMS</i>  CONT vs. EIHI : - Glycémie ↓ > - Pas de différence entre les calories, les glucides, les protéines et les lipides ingérés	<b>Récupération précoce :</b> CONT vs. EIHI : - Glycémie ↓ >  <b>Récupération tardive (23h post-exercice) :</b> CONT vs. EIHI : Pas de différence pour nombre d'hypoglycémies et temps passé en hypo (<63 mg.dL <sup>-1</sup> ) et hyperglycémie (>196 mg.dL <sup>-1</sup> )
<b>Tonoli et al. (2015) (229)</b>	N = 10 (10H) Age : $33,8 \pm 12$ ans IMC : $23,7 \pm 2,4$ kg/m <sup>2</sup> HbA <sub>1c</sub> : $7,2 \pm 1,5$ % Durée du diabète : $9,5 \pm 4,8$ ans  Indemnes de complications liées au diabète  $\dot{V}O_{2max}$ : $53,34 \pm 7,1$ ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	Exercices sur BE  <b>CONT</b> : 2min échauffement à 100W + 20min à 70% de $\dot{V}O_{2max}$  <b>EIHI</b> : 2min échauffement + 10 séquences de 1min à 90 % P <sub>max</sub> alternée avec 1min à 50W	<i>Mesure du glucose veineux</i>  CONT vs. EIHI : - Pas de différence pour la ↓ de glycémie	<b>Récupération précoce (30min post-exercice) :</b> CONT vs. EIHI : Pas de différence pour la ↓ de glycémie
<b>Dubé et al. (2013) (221)</b>	N = 11 (5H + 6F) Age : $26,5 \pm 6,6$ ans IMC : $25,8 \pm 2,7$ kg/m <sup>2</sup> HbA <sub>1c</sub> : $7,3 \pm 0,4$ % Durée du diabète : $12,2 \pm 5,1$ ans	Exercices sur BE  <b>CONT</b> : 60min à 50 % de $\dot{V}O_{2pic}$ Réalisé avec et sans supplémentation en glucides	<i>Mesure par glycémies capillaires</i>  CONT vs. EIHI : - Glycémie ↓ >	Non étudiée

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice	Résultats : Glycémies à la récupération
	Multi-injections : 11/11 $\dot{V}O_{2max}$ : $33,4 \pm 6,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	<b>EIHI</b> : 60min à 50 % de $\dot{V}O_{2pic}$ entrecoupées avec des sprints de 10s toutes les 2 min	- Proportion de sujets nécessitant une administration de dextrose 20 % pendant l'exercice ↑ + durée de l'administration ↑ CONT : 7/11, $48 \pm 46\text{min}$ CONT + glucides : 1/11, $4 \pm 12\text{min}$ EIHI : 4/11, $14 \pm 24\text{min}$	
<i>Exercices réalisés en phase post-absorptive</i>				
<b>Murillo et al. (2022) (152)</b>	N = 30 (17 en EIHI et 13 en CONT) $HbA_{1c}$ : $7,2 \pm 0,9 \%$ (EIHI) ; $7,1 \pm 0,6 \%$ (CONT)  Indemnes de complications liées au diabète	Exercices sur BE  <b>CONT</b> : 5min échauffement + 30min à 65-70% $\dot{V}O_{2max}$ + 5min retour au calme  <b>EIHI</b> : 5min échauffement + 10 séquences de 30s à 100-120 % de $\dot{V}O_{2max}$ entrecoupées avec 2min à 40-50 % $\dot{V}O_{2max}$ + 5min retour au calme	Mesure par glycémies capillaires et CGMS  CONT vs. EIHI : - Glycémie ↓ > - ↑ des besoins en glucides	<b>Récupération tardive :</b> CONT vs. EIHI : - ↑ des événements hypoglycémiques (<70 mg.dL <sup>-1</sup> ) pendant la journée après l'exercice
<b>Lee et al. (2020)</b>	N = 12 (9H + 3F) Age : $40,4 \pm 9,9$ ans IMC : $26,9 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ $HbA_{1c}$ : $8 \pm 0,8 \%$ Durée du diabète : $16,5 \pm 9,8$ ans Multi-injections : 3/12 Pompe : 9/12  $\dot{V}O_{2pic}$ : $28,2 \pm 5,8 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	Exercices sur BE  <b>CONT</b> : 5min échauffement + 33min à 45 % $\dot{V}O_{2max}$ + 3min de retour au calme Test avec réduction de 20% de l'insuline basale le soir après le test (21h)  <b>EIHI</b> : 5min échauffement + 4 séquences de 4min à 80 % $\dot{V}O_{2max}$ alternées avec 3 séquences de 3min de récupération à 40 % $\dot{V}O_{2max}$ + 3min de retour au calme	Mesure par CGMS  CONT vs. EIHI : - Pas de différence pour la ↓ de glycémie - Pas de différence sur le temps passé dans la cible (72–180 mg.dL <sup>-1</sup> ) et en hyperglycémie (>180 mg.dL <sup>-1</sup> ) - Pas de différence d'apports en glucides et insuline avant les tests  Enregistrement de 60 nuits : seulement 4 hypoglycémies (<72 mg.dL <sup>-1</sup> ) : 0xCONT, 2xHIIIE10, 2xHIIIE20, 2xHIIIE30	<b>Récupération tardive (24h post-exercice) :</b> CONT vs. EIHI : - Pas de différence pour le temps passé dans la cible (72–180 mg.dL <sup>-1</sup> ) et en hyperglycémie (>180 mg.dL <sup>-1</sup> ), le glucose moyen et la VG



Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice	Résultats : Glycémies à la récupération
		Tests avec réduction de 10, 20 ou 30 % (EIHI10, EIHI20, EIHI30) de l'insuline basale le soir après les tests (21h)  Exercices isocaloriques		
Guillot et al. (2020) (213)	N = 25 (10H + 14F) Age : 30,5 ± 6,1 ans HbA <sub>1c</sub> : 8,8 ± 1,4 % Durée du diabète : 15,7 ± 7 ans  VO <sub>2max</sub> : 33,8 ± 8,4 ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	Exercices sur vidéos  CONT : 45s d'exercice suivies de 15s d'instructions pendant 30min  EIHI : 40s d'exercice suivies de 80s de repos pendant 20min	Mesure par glycémies capillaires et CGMS  CONT vs. EIHI : - Glycémie ↓ >	Non étudiée
Scott et al. (2019) (302)	N = 14 (6H + 8F) Age : 26 ± 3 ans IMC : 27,6 ± 1,3 kg/m <sup>2</sup> Durée du diabète : 8,2 ± 1,4 ans  VO <sub>2pic</sub> : 30,8 ± 2,0 ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	Exercices sur BE  CONT : 5min échauffement à 50W + 30min à 65% VO <sub>2pic</sub>  EIHI : 6 séquences de 1min à 100 % VO <sub>2pic</sub> alternées avec 1min de repos à 50W	Mesure par CGMS  CONT vs. EIHI : - Pas de différence pour la ↓ de glycémie	Récupération tardive (24h post-exercice) : CONT vs. EIHI : - Pas de différence sur le temps passé en hypoglycémie (<70 et <54 mg.dL <sup>-1</sup> ), le temps passé dans la cible (70–180 mg.dL <sup>-1</sup> ) et le temps passé en hyperglycémie (>180 mg.dL <sup>-1</sup> ) le jour et la nuit suivant l'exercice - Pas de différence pour le nombre d'hypoglycémies (<70 et <54 mg.dL <sup>-1</sup> )
Zaharieva et al. (2017) (223)	12 DT1 (6H + 6F) Age : 32 ± 11 ans Masse grasse : 21,8 ± 9,4 % HbA <sub>1c</sub> : 7 ± 0,9 % Durée du diabète : 2 à 43 ans  Pratique d'une AP régulière	CONT : 40min de marche ou jogging léger sur tapis roulant à 40-50 % VO <sub>2max</sub>  EIHI (circuit training) : 40min, intensité non quantifiable (3x13min divisées en plusieurs exercices)  VO <sub>2max</sub> CONT < EIHI	Mesure par CGMS  CONT vs. EIHI : - Pas de différence pour la ↓ de glycémie	Récupération tardive (12h post-exercice) : CONT vs. EIHI : - VG > - Temps passé en hypoglycémie (<70 mg.dL <sup>-1</sup> ) >

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice	Résultats : Glycémies à la récupération
<b>Bally et al. (2016) (224)</b>	<p>N = 10 (10H)  Age : <math>26,3 \pm 3,5</math> ans  IMC : <math>25,2 \pm 3,8</math> kg/m<sup>2</sup>  HbA<sub>1c</sub> : <math>7 \pm 0,6</math> %  Durée du diabète : <math>12,9 \pm 5,2</math> ans  Multi-injections : 8/10  Pompe : 2/10</p> <p>Indemnes de complications liées au diabète</p> <p><math>\dot{V}O_{2pic}</math> : <math>48,0 \pm 11,2</math> ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup></p>	<p>Exercices sur BE</p> <p><b>CONT</b> : 90min à 50 % de <math>\dot{V}O_{2max}</math></p> <p><b>EIHI</b> : 90min à 50% de <math>\dot{V}O_{2max}</math> entrecoupées de sprints de 10s à 120 % de P<sub>pic</sub> + 50s de récupération toutes les 10min</p>	<p><i>Mesure par CGMS</i></p> <p>CONT vs. EIHI :  - Glycémie pendant exercice &lt;</p>	Non étudiée
<b>Taleb et al. (2016) (303)</b>	<p>N = 17 (9H + 8F)  Age : <math>37,2 \pm 13,6</math> ans  HbA<sub>1c</sub> : <math>8 \pm 1</math> %  Durée du diabète : <math>23,1 \pm 11,7</math> ans  Pompe = 17/17</p> <p><math>\dot{V}O_{2pic}</math> : <math>34,2 \pm 5,4</math> ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup></p>	<p>Exercices sur BE</p> <p><b>CONT</b> : 60min à 60 % de <math>\dot{V}O_{2pic}</math></p> <p><b>EIHI</b> : 10min à 45 % de <math>\dot{V}O_{2pic}</math> + séquences de 2min à 85 % <math>\dot{V}O_{2pic}</math> alternées avec des séquences de 2min à 50 % <math>\dot{V}O_{2pic}</math> pendant 40min + 10min à 45 % de <math>\dot{V}O_{2pic}</math></p>	<p><i>Utilisation d'un pancréas artificiel simple ou double hormones</i></p> <p>Simple hormones vs. double hormones :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoglycémies (&lt;60 mg.dL<sup>-1</sup> avec symptômes ou &lt;54 mg.dL<sup>-1</sup>)</li> </ul> <p>CONT : 4/17 vs. 2/17  EIHI : 6/17 vs. 1/17</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temps dans la cible (72–180 mg.dL<sup>-1</sup>)</li> </ul> <p>CONT et EIHI : 71,4 vs. 100 %  CONT vs. EIHI :  - Doses de glucagon &gt;</p>	<p><b>Récupération précoce (30min post-exercice) :</b>  Les résultats indiqués dans la colonne « Variation glycémique pendant l'exercice » comprennent la période d'exercice de 60min + la période de 30min de récupération</p>
<b>Iscoe &amp; Riddell (2011) (217)</b>	<p>N = 11 (6H + 5F)  Age : <math>35,1 \pm 3,5</math> ans  HbA<sub>1c</sub> : <math>7,8 \pm 0,4</math> %  Durée du diabète : <math>15,6 \pm 5,6</math> ans  Multi-injections : 5/11  Pompe : 6/11</p>	<p>Exercices sur BE</p> <p><b>CONT</b> : 45min à 55 % P<sub>pic</sub></p> <p><b>EIHI</b> : 45min à 50 % de P<sub>pic</sub> entrecoupées de 9 séquences de 15s à 100% P<sub>pic</sub> toutes les 5min</p>	<p><i>Mesure par glycémies capillaires</i></p> <p>CONT vs. EIHI :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de différence pour la ↓ de glycémie</li> <li>- Pas de différence d'apports en glucides</li> </ul>	<p><b>Récupération précoce :</b>  CONT vs. EIHI :  - Pas de différence de glycémie</p> <p><b>Récupération tardive (nuit post-exercice) :</b>  CONT vs. EIHI :</p>

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice	Résultats : Glycémies à la récupération
	Indemnes de complications liées au diabète  $\dot{V}O_{2pic}$ : $42,4 \pm 1,6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ Actifs au moins 3x30min/semaine	Exercices isocaloriques		- Risque d'hypoglycémies ( $<72 \text{ mg.dL}^{-1}$ ) > - Hyperglycémies ( $>198 \text{ mg.dL}^{-1}$ ) <  Collation standardisée au coucher (30g de glucides)
<b>Maran et al. (2010) (233)</b>	N = 8 (8H) Age : $34 \pm 7$ ans IMC : $24 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$ HbA <sub>1c</sub> : $7.14 \pm 0.6 \%$ Durée du diabète : $14,3 \pm 8$ ans Multi-injections : 8/8  Indemnes de complications liées au diabète  $\dot{V}O_{2max}$ : $33,7 \pm 6,1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	Exercices sur BE  <b>CONT</b> : 30min à 40 % de $\dot{V}O_{2max}$  <b>EIHI</b> : 30min à 40 % de $\dot{V}O_{2max}$ entrecoupées avec des sprints de 5s à 85 % de $\dot{V}O_{2max}$ toutes les 2 min	Mesure par CGMS  CONT vs. EIHI : - Pas de différence pour la ↓ de glycémie	<b>Récupération précoce (2h post-exercice) :</b> Pas d'effet sur la ↓ de glycémie  <b>Récupération tardive (entre 00h et 06h du matin) :</b> CONT vs. EIHI : - Nombre d'hypoglycémies nocturnes $<60 \text{ mg.dL}^{-1}$ > - Glycémies >
<b>Guelfi et al. (2007) (225)</b>	N = 9 (5H + 4F) Age : $22,6 \pm 5,7$ ans IMC : $24,6 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$ HbA <sub>1c</sub> : $7,7 \pm 0,8 \%$ Durée du diabète : $5,6 \pm 3,9$ ans Multi-injections : 6/9 Pompe : 3/9  Indemnes de complications liées au diabète  $\dot{V}O_{2pic}$ : $41,8 \pm 4,6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	Exercices sur BE  <b>CONT</b> : 30min à 40% de $\dot{V}O_{2pic}$  <b>EIHI</b> : 30min à 40% de $\dot{V}O_{2pic}$ entrecoupées par des sprints de 4s toutes les 2min	Mesure du glucose veineux  CONT vs. EIHI : - Ra : ↑ moins précoce et pic moins élevé - Rd : ↑ similaire mais avec ↑ plus précoce pour EIHI	<b>Récupération précoce (5min - 1h - 2h post-exercice) :</b> Immédiatement après exercice : Rd : reste élevé pour CONT et retour à la normale pour EIHI Rd retour à la normale pour CONT après 30min et > aux valeurs basales pour EIHI  Ra : ↓ rapide après exercice mais reste > valeurs basales à 1h post-exercice  Ra : retour à la normale pour CONT et reste élevé pour EIHI à 2h post-exercice
<b>Guelfi et al. (2005) (226)</b>	N = 7 (4H + 3F) Age : $21,6 \pm 4$ ans IMC : $24,7 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$	Exercices sur BE  <b>CONT</b> : 30min à 40 % de $\dot{V}O_{2max}$	Mesure par glycémies capillaires  CONT vs. EIHI :	<b>Récupération précoce (60min post-exercice) :</b> CONT vs. EIHI :

Auteurs (année)	Caractéristiques des participants inclus	Exercices utilisés (intensité, durée, modalité...)	Résultats : Variation glycémique pendant l'exercice	Résultats : Glycémies à la récupération
	<p>HbA<sub>1c</sub> : 7,4 ± 1,5 %  Durée du diabète : 8,6 ± 5 ans  Multi-injections : 7/7</p> <p>Indemnes de complications liées au diabète</p> <p>VO<sub>2pic</sub> : 39,3 ± 7,4 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup></p>	<p><b>EIHI</b> : 30min à 40 % de VO<sub>2max</sub> entrecoupées avec des sprints 4s toutes les 2min</p> <p>Charge mécanique totale CONT &lt; EIHI</p>	- Glycémie ↓ >	- Glycémie ↓ >

Légende : **H**, Homme; **F**, Femme; **DT1**, Diabète de Type 1 ; **AP**, Activité Physique; **CONT**, Exercice aérobie continu à intensité modérée ; **EIHI**, Exercice Intermittent à Haute Intensité ; **BE**, Bicyclette Ergométrique ; **METs**, Metabolic Equivalent of Task ; **HbA<sub>1c</sub>**, Hémoglobine Glyquée ; **CGMS**, Continuous Glucose Monitoring System ; **VG**, Variabilité Glycémique ; **IMC**, Indice de Masse Corporelle ; **Ra**, Production endogène de glucose ; **Rd**, Utilisation du glucose ; >, Supérieur ; <, Inférieur ; ↓, Diminution ; ↑, Augmentation.

---

## Résumé

---

**Le diabète de type 1 (DT1)** se caractérise par la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas productrices d'insuline, entraînant un état d'hyperglycémie chronique. Malgré une prise en charge très fine de la maladie, s'appuyant sur l'insulinothérapie fonctionnelle, les personnes vivant avec le DT1 sont fréquemment sujettes à des épisodes hypoglycémiques et hyperglycémiques en raison de difficultés à adapter le traitement insulinaire, notamment lors de l'activité physique. L'activité physique procure de nombreux bénéfices pour la santé que l'on ait ou non un diabète. Cependant, dans le cadre du DT1, les excursions glycémiques lors de l'activité physique peuvent conduire à des barrières à l'activité physique dans cette population ou peuvent limiter les performances sportives d'athlètes vivant avec le DT1.

**L'objectif de cette thèse était triple :** 1) S'intéresser aux barrières à l'activité physique chez les enfants et adultes vivant avec le DT1 et à leurs liens avec les excursions glycémiques réellement vécues dans la vie quotidienne et d'autant plus autour de l'activité physique, 2) Chez des enfants vivant avec le DT1, comparer deux types d'exercice (exercice aérobique continu vs. intermittent intense), représentatifs de leur activité physique spontanée, et explorer leurs effets sur les variations glycémiques à l'exercice et à la récupération précoce et tardive et, 3) Mesurer la glycémie en continu, à l'exercice et à la récupération, chez des sportifs en endurance qui n'ont pas de diabète, afin de comprendre les mécanismes impliqués dans la régulation de la glycémie lors d'épreuves d'ultra-endurance et de transposer ces résultats chez des sportifs vivant avec le DT1.

**Les résultats montrent que :** 1) Chez les enfants, plus le temps passé  $<54 \text{ mg.dL}^{-1}$  les nuits suivant les séances d'activités physiques augmente, plus la peur de l'hypoglycémie est importante. Chez les adultes, étonnamment, ceux qui déclarent le moins l'hypoglycémie comme une barrière à l'activité physique sont ceux qui ont le plus grand pourcentage de séances d'activités physiques entraînant une baisse de glycémie; 2) Le risque hypoglycémique n'est pas supérieur lors d'un exercice continu modéré représentatif de l'activité physique spontanée des enfants et, cet exercice semble efficace pour diminuer l'hyperglycémie retrouvée les jours inactifs sur la même période de temps; 3) Un risque hyperglycémique existe lors des phases intenses de la course et pendant 48 heures de récupération lors d'un ultra-trail réalisé chez des athlètes qui n'ont pas de diabète. Ce risque hyperglycémique à la récupération pourrait être en lien avec les dommages musculaires.

**Mots-clés :** diabète de type 1, activité physique, exercice, excursions glycémiques, régulation de la glycémie, hypoglycémie, hyperglycémie.