

UNIVERSITE de LILLE
École Doctorale Biologie Santé Lille Nord de France

Thèse présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE

Discipline :
Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Par
Islem JLALI

**Le diabète de type 1 et le diabète de type 2, deux acteurs de
déconditionnement physique : implication de la fonction
pulmonaire et de l'oxygénation musculaire et cérébrale**

Date de soutenance : 21 Novembre 2023

Thèse présentée devant le jury composé de :

Mr David Thivel, Professeur, Université d'Auvergne	Rapporteur
Mme Nadine Taleb, Professeure, Université de Montréal	Rapporteur
Mme Marie Eve Mathieu, Professeure, Université de Montréal	Examineur
Mr Rémi Rabasa-Lhoret, Professeur, Université de Montréal	Examineur
Mr Nizar Souissi, Professeur, Université de Manouba	Examineur
Mr Georges Baquet, Maître de Conférences HDR, Université de Lille	Directeur
Mr Sémah Tagougui, Maître de Conférences HDR, Université de Lille	Directeur

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les professeurs **Madame Marie Eve Mathieu**, **Monsieur Rémi Rabasa-Lhoret** et **Monsieur Nizar souissi** de faire partie de mon jury et d'avoir pris de votre temps pour examiner ce manuscrit et particulièrement les professeurs **Madame Nadine Taleb** et **Monsieur David Thivel** d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse.

Je remercie le professeur **Serge Berthoin**, directeur de l'Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport, Santé, Société (URePSSS) qui m'a accueilli au sein de son unité pour réaliser mes différents stages et cette thèse.

J'adresse de très sincères remerciements à mon directeur de thèse le docteur **Sémah Tagougui**. Je vous remercie pour toutes les connaissances scientifiques et les compétences techniques que j'ai pues acquérir grâce à vous durant ces 3 années, qui m'ont permis de mener à bien ces travaux de thèse et qui me serviront dans le futur. Je vous remercie également pour le temps que vous m'avez accordé pour corriger les articles et ma thèse.

A **Georges baquet**, je vous remercie pour votre encadrement et votre aide lors ce travail de thèse. Merci aussi de m'avoir appris l'utilisation et l'analyse des accéléromètres.

Je remercie chaleureusement **Professeur Pierre fontaine**, **Docteur Imen Touil** et **Docteur Hassen Haj Amor** pour leurs collaborations et leurs aides à recruter les participants.

Merci à **l'ensemble des collègues de l'URePSSS** que j'ai pu côtoyer lors de ces années au laboratoire et qui ont contribué de près ou de loin à mes travaux tout en faisant régner une bonne atmosphère de travail.

Enfin, je remercie du fond du cœur **ma famille** qui ont grandement contribué à ma réussite jusqu'ici, j'ai de la chance qu'ils m'aient toujours aidé et soutenu. Les mots ne sont pas assez forts pour vous remercier.

Résumé

Les personnes atteintes de diabète développent un métabolisme anormal du glucose et des lipides qui sont tous les deux impliqués dans l'altération structurelle et fonctionnelle de différents organes cibles comme les poumons et les tissus musculaire et cérébrale. La littérature sur l'altération de la fonction pulmonaire et l'oxygénation musculaire et cérébrale chez les personnes atteintes de diabète est très vaste mais parfois contradictoire et stipule qu'elle peut même être apparente lors de situations de la vie quotidienne comme l'exercice. Constamment, ces altérations sont associées à la présence des complications micro et macrovasculaires du diabète. Bien que l'exercice régulier soit reconnu pour améliorer le contrôle glycémique et par conséquent limiter les micro et macroangiopathies, le diabète est associé à une faible aptitude aérobie et une intolérance à l'effort.

L'objectif général de ce travail est d'évaluer l'effet de diabète et de l'hyperglycémie chronique sur différentes étapes de la chaîne de transport de l'oxygène **au repos et à l'exercice** chez les personnes atteintes de diabète indemnes des complications micro et macrovasculaires.

Dans un premier lieu, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'effet de diabète sur la fonction pulmonaire **au repos** à savoir les débits et volumes pulmonaires (mesurés par spirométrie) et la capacité de diffusion alvéolo capillaire. Nous avons démontré, qu'au repos, les personnes atteintes de DT1 présentent une capacité de diffusion alvéolo capillaire et une spirométrie comparable aux sujets sains. Également, nous avons constaté que les personnes atteintes de DT2 avaient des débits et volumes pulmonaire réguliers et que ces derniers n'étaient pas altérés au repos même après l'effort maximal.

Dans un second lieu, nous sommes attardés à examiner des systèmes de la chaîne de transport d'oxygène sollicités **pendant l'exercice maximal**. Nous avons étudié l'impact du diabète sur la réponse ventilatoire, l'oxygénation musculaire et cérébrale pendant un exercice incrémental maximal. En ce qui concerne la réponse ventilatoire, nous avons remarqué que le volume courant était moins important chez les personnes avec DT1 durant l'exercice maximal, ce qui pourrait expliquer la faible consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}). Cette faible VO_{2max} a été aussi observée chez les personnes atteintes de DT2 qui présentent ainsi une baisse de la désoxyhémoglobine (HHb) et une baisse de l'hémoglobine totale (Hb_{tot}) reflétant la réduction de volume sanguin au niveau du muscle actif. En outre, nous avons montré que les personnes avec le DT2 avaient des altérations aux niveaux de l'hémodynamique cérébrale (baisse de l'oxyhémoglobine (HbO_2) et de l'hémoglobine totale) pendant l'effort maximal.

Au vu des résultats, nous constatons que, bien que les atteintes de fonction pulmonaire qui est le premier système sollicité dans la chaîne de transport de l'oxygène soient encore absentes au repos, l'exercice maximal met en évidence des troubles subcliniques des autres systèmes comme l'oxygénation musculaire et cérébrales chez les personnes atteintes de diabète même avant l'apparition des complications micro et macrovasculaires.

Summary

Diabetes is a complex metabolic condition characterized by disruption of glucose and lipid metabolism. This metabolic alteration has structural and functional repercussions on several target organs such as the lungs and muscle and cerebral tissue. The literature about impaired pulmonary function as well as muscle and cerebral dysfunction in individuals with diabetes, is very large and sometimes contradictory. Furthermore, these alterations can manifest in daily situations, such as exercise, and are frequently associated with micro- and macrovascular complications of diabetes. Although regular exercise is known to improve glycemic control and consequently limit micro- and macroangiopathy, often individuals with diabetes have limited aerobic fitness and exercise intolerance.

The main objective of this thesis work was to evaluate the impact of diabetes and chronic hyperglycemia on several stages of the oxygen transport chain **at rest and during exercise** in individuals with diabetes free from micro and macrovascular complications.

In a first part, we examined the effect of diabetes on pulmonary function **at rest**, by measuring pulmonary flow and volumes using spirometry, as well as alveolar capillary diffusion capacity. Our results showed that, at rest, people with type 1 diabetes (T1D) had values comparable to those of healthy subjects for alveolar capillary diffusion capacity. Furthermore, in individuals with type 2 diabetes (T2D), lung flow and volumes were similar to those of healthy individuals and were not altered, even after maximal exercise.

In a second part, we looked at ventilatory responses and muscle and cerebral oxygenation **during maximal incremental exercise**. We observed, in individuals with T1D, that tidal volume was reduced during maximal exercise, which could explain the altered maximum oxygen consumption (VO_{2max}). This altered VO_{2max} is also observed in people with T2D who present a reduced deoxyhemoglobin (HHb) and a reduced total hemoglobin (Hb_{tot}) reflecting impaired blood volume in the active muscle. Furthermore, in people with T2D, we observed

alterations in cerebral hemodynamics, characterized by a decrease in oxyhemoglobin (HbO₂) and total hemoglobin during maximal exercise.

In conclusion, our results highlight that, although alterations in pulmonary function are still absent at rest, subclinical alterations appear in muscle and cerebral oxygenation during exercise in individuals with diabetes, even in the absence of micro and macrovascular complications. The research work of this thesis contributes to a better understanding of the mechanisms underlying the functional limitations observed in individuals with diabetes and opens perspectives for more targeted management of their metabolic and cardiorespiratory health.

Ce travail de thèse a fait l'objet des publications suivantes :

- **Islem Jlali**, Elsa Heyma, Régis Matran, Gaele Marais, Aurélien Descatoire, Rémi Rabasa-Lhoret, ImenTouil, Mehdi Pawlak-Chaouch, Patrick Mucci, Pierre Fontaine, Georges Baquet, Sémah Tagougui. *Respiratory function in uncomplicated type 1 diabetes: Blunted during exercise even though normal at rest!* **Publié dans diabetic Medicine (IF: 4.3).**
- **Islem Jlali**, Imen Touil, Hassen Haj Amor, Mohamed Amine Bouzid, Omar Hammouda, Elsa Heyman, Pierre Fontaine, Hamdi Chtourou, Georges Baquet, Sémah Tagougui. *Impaired muscle oxygenation despite normal pulmonary function in uncomplicated type 2 diabetes.* **En revision en Journal of Clinical Endocrinology and metabolism (IF:5.9)**

Ce travail de thèse a fait l'objet des communications suivantes:

- Étude de la fonction pulmonaire au repos et pendant l'exercice chez des adultes atteints de diabète de type 1 et indemnes de complications micro et macro-vasculaires. *Congrès de la société francophone de diabète, Nice, 2022.*
- Respiratory function in uncomplicated type 1 diabetes: blunted during exercise even though normal at rest! *Annual congress of European association for the study of diabetes, Suede, 2022.*
- Exploring the Paradox of Normal Lung Function and Impaired Muscle Oxygenation during Maximal Exercise in Uncomplicated Type 2 Diabetes. *Annual congress of European college of sport, Paris, 2023.*

Listes des tableaux et figures

Tableaux

Tableau 1. Etudes sur le niveau d'activité physique chez les personnes atteintes de DT1 et DT2.....	12
Tableau 2. Barrières à l'activité physique chez les personnes atteintes de diabète.....	14
Tableau 3. Puissance maximale aérobie chez personnes atteintes de DT1 et DT2	17
Tableau 4. Caractéristiques des participants	58
Tableau 5. Mesures de la spirométrie et test de diffusion alvéolo capillaire au repos avant l'exercice	59
Tableau 6. Les paramètres pulmonaires au repos et durant l'exercice	60
Tableau 7. Caractéristiques des participants	73
Tableau 8. Mesure de la spirométrie avant et après l'exercice dans les deux groupes.....	74

Figures:

Figure 1. Chaîne de transport de l'oxygène	23
Figure 2. Courbe de dissociation de l'hémoglobine.....	26
Figure 3. Trajet des photons dans les tissus investigués par la NIRS	37
Figure 4. Spectre d'absorption des différents chromophores dans le domaine du proche infrarouge...	38
Figure 5. (a) Association entre le volume courant et la consommation maximale d'O ₂ chez les personnes atteintes de diabète de type 1. (b) Association entre l'HbA _{1c} et la consommation maximale d'O ₂ chez les personnes atteintes de diabète de type 1	62
Figure 6. La variation de la [HHb] et de [Hb _{tot}] au niveau musculaire	76
Figure 7. Placement des optodes de la NIRS au niveau cérébral.	85
Figure 8: La variation de la [HHb], [HbO ₂] et de [Hb _{tot}] au niveau cérébrale.....	86

Sommaire

Introduction :	1
Chapitre 1	3
I. Etiopathogénie du diabète :	4
1-le diabète :.....	4
2-Etiopathogénie de diabète de type 1 :.....	4
3-Etiopathogénie de diabète de type 2 :.....	5
II. Les complications du diabète :	6
1-la voie des polyols :	7
2-Glycosylation non enzymatique des protéines	7
3-le stress oxydatif :.....	8
III. Prise en charge de diabète :	9
1-Thérapie pharmacologique pour le diabète de type 1 (l'insulinothérapie) :.....	9
2- Thérapie pharmacologique pour le diabète de type 2 :.....	9
3- Le Suivi de la Glycémie :	9
4-l'exercice physique, une stratégie non médicamenteuse prometteuse :.....	11
IV. Problème d'adhésion à l'activité physique chez les individus vivant avec le diabète :.....	12
1-Les niveaux d'activité physique :.....	12
2-Barrière à la pratique sportive chez les personnes atteintes de diabète :	14
3-Les niveaux d'aptitude physique aérobie chez les personnes atteintes de diabète :.....	16
Conclusion chapitre 1	20
Chapitre 2	22
I. Chaîne de transport de l'O ₂ :	23
1-le système respiratoire :.....	24
2-le système circulatoire :	25
3-le système musculaire :.....	27
II. Les poumons sont un organe cible de diabète (Dlco et spirométrie DT1 et DT2)	27
III. La spectroscopie dans le proche infrarouge pour étudier l'oxygénation musculaire et cérébrale : 36	
1-Principe de fonctionnement :	36
2-Les variables mesurées par la NIRS :.....	38
3-L'oxygénation musculaire pendant l'exercice maximal :.....	39
4-L'oxygénation cérébrale pendant l'exercice maximal :.....	40
IV. Apport et utilisation de l'oxygène par les muscles :.....	40

1-la perfusion musculaire :	41
2-Extraction de l'O ₂ au niveau musculaire :	42
3-Oxygénation musculaire chez les individus vivants avec le diabète :	43
V. Apport et utilisation de l'oxygène au niveau cérébrale :	44
1-La perfusion cérébrale :	44
2-Oxygénation cérébrale chez les personnes atteintes de diabète :	46
Conclusion chapitre 2	48
Contribution personnelle	50
Etude 1: Respiratory function in uncomplicated type 1 diabetes: blunted during exercise even though normal at rest! (publiée dans <i>Diabetic Medicine</i>)	51
I. Introduction :	51
II. Méthodologie.....	52
1-Les sujets :	52
2-Protocole expérimentale :.....	54
3- Analyses statistiques :	57
III. Résultats :	57
IV. Discussion :	63
Etude 2: Impaired muscle oxygenation despite normal pulmonary function in uncomplicated type 2 diabetes (En revision dans JCEM)	67
I. Introduction:	67
II. Méthodologie :	68
III. Résultats :	72
IV. Discussion :	76
Etude 3: Impaired Cerebral Hemodynamics and Oxygenation in Type 2 Diabetes: Insights into Insulin Resistance and Hyperglycemia Effects (Article en rédaction)	82
I. Introduction:.....	82
II. Méthodologie :.....	83
III. Résultats :	85
IV. Discussion :	87
Conclusion Générale	91
Bibliographie	93

Introduction :

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes penchés sur l'exploration approfondie des déterminants de l'altération de la capacité aérobie chez les individus atteints de diabète de type 1 (DT1) et de diabète de type 2 (DT2). La capacité aérobie, mesurée par la consommation d'oxygène (VO_2), représente la quantité maximale d'oxygène qu'un individu peut prélever, transporter et utiliser pendant l'exercice. Cette capacité est cruciale pour évaluer la performance physique et la santé métabolique.

Au fil de nos études de thèse, nous avons identifié plusieurs facteurs clés qui influencent la capacité aérobie chez les personnes atteintes de diabète. Tout d'abord, nous avons examiné l'impact du DT1 sur la fonction pulmonaire, tant au repos que pendant l'exercice. Le DT1, caractérisé par une carence absolue en insuline, a des répercussions sur le métabolisme glucidique et lipidique, ce qui peut entraîner des changements structurels et fonctionnels dans les organes vitaux. Les poumons, en particulier, sont affectés par la glycation non enzymatique induite par l'hyperglycémie chronique, ce qui peut altérer les volumes pulmonaires et la capacité de diffusion alvéolo-capillaire. Ces altérations limitent l'apport en oxygène aux muscles actifs, influençant ainsi la VO_{2max} .

De même, chez les individus atteints de DT2, nous avons observé des altérations de la fonction pulmonaire et de l'oxygénation musculaire, principalement en raison de la glycation de l'hémoglobine, qui augmente son affinité pour l'oxygène, réduisant ainsi la disponibilité d'oxygène pour les tissus. De plus, l'hyperglycémie chronique peut entraîner des complications micro et macroangiopathiques, affectant la circulation sanguine et la fonction endothéliale. Ces changements peuvent avoir un impact significatif sur l'extraction d'oxygène et l'oxygénation musculaire, contribuant à l'intolérance à l'exercice.

Enfin, nous avons examiné l'oxygénation cérébrale chez les individus atteints de DT2. Des études antérieures ont signalé des altérations de l'hémodynamique cérébrale chez cette population, affectant le débit sanguin cérébral et l'oxygénation du cerveau. Ces altérations pourraient également contribuer à la limitation physiologique à l'exercice chez les personnes atteintes de diabète.

Notre recherche a mis en lumière l'importance de comprendre en profondeur chaque élément de la chaîne de transport de l'oxygène, de l'absorption pulmonaire à la libération dans les tissus en exercice, chez les individus atteints de diabète, en particulier ceux qui ne présentent pas encore de complications micro et macrovasculaires. Cette analyse approfondie nous permettra de mieux cerner les facteurs responsables du déclin de la capacité aérobie, même avant l'apparition clinique des complications.

Cette thèse représente une contribution essentielle à la compréhension des mécanismes complexes qui sous-tendent l'altération de la capacité aérobie chez les individus atteints de diabète. Notre recherche s'est articulée autour de plusieurs axes d'investigation, tous orientés vers un objectif commun : améliorer la capacité aérobie et la qualité de vie des personnes vivant avec le diabète.

Tout d'abord, notre étude a cherché à élucider les effets du diabète de type 1 (DT1) sur la fonction pulmonaire, à la fois au repos et pendant l'exercice. Cette première étape visait à identifier les altérations spécifiques dues au DT1 et à comprendre comment elles peuvent influencer la capacité aérobie.

Ensuite, nous avons examiné de près l'impact du diabète de type 2 (DT2) sur la fonction pulmonaire et l'oxygénation musculaire. Cette deuxième phase de notre recherche avait pour objectif de mettre en évidence les mécanismes sous-jacents qui contribuent à la réduction de la capacité aérobie chez les individus atteints de DT2.

Enfin, notre troisième volet d'investigation s'est concentré sur les répercussions potentielles de l'hyperglycémie et de la résistance à l'insuline chez les patients atteints de DT2 sur l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice. Cette dernière étape nous a permis de comprendre comment les dysfonctionnements métaboliques pouvaient également affecter le système cérébral, qui joue un rôle crucial dans la régulation de l'oxygénation pendant l'effort.

En résumé, notre thèse s'inscrit dans une démarche globale visant à améliorer la compréhension des défis auxquels sont confrontés les individus atteints de diabète en ce qui concerne leur capacité aérobie. En explorant ces différentes facettes, nous espérons jeter les bases pour des interventions ciblées qui permettront d'améliorer la qualité de vie de cette population vulnérable.



Chapitre 1

I. Etiopathogénie du diabète :

1-le diabète :

Le diabète représente un groupe de maladies métaboliques complexes caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion ou de l'action de l'insuline ou des deux conjuguées(1). Selon l'American Diabetes Association, le diabète est diagnostiqué lorsque la concentration de glucose dans le plasma est supérieure à 7 mmol/L à jeun ou supérieure à 11,1 mmol/L deux heures après avoir réalisé un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale (HGPO) (absorption de 75g de glucose) (2).

Il existe plusieurs catégories de diabète sucré, qui peuvent être classées selon les mécanismes responsables de son apparition. Dans la présente étude, nous nous intéressons aux formes les plus courantes qui sont le diabète de type 1 auto-immun (10% à 15% de l'ensemble de diabète) et le diabète de type 2 (85% à 90% de l'ensemble de diabète).

2-Etiopathogénie de diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 (DT1) est la conséquence d'une destruction progressive, sélective et irréversible des cellules B des îlots de Langerhans par un processus auto-immun, survenant sur un terrain génétique de susceptibilité et conduisant à une carence absolue en insuline. L'histoire naturelle du diabète de type 1 est mal connue. Elle est classiquement décrite en trois phases : une phase de latence, définie par la prédisposition génétique ; une phase préclinique, caractérisée par une activation du système immunitaire contre les cellules d'îlots, au cours de laquelle des autoanticorps et des lymphocytes T autoréactifs sont détectables et une phase clinique, hyperglycémique, survenant lorsqu'environ 80 % des cellules B ont été détruites (3).

Le DT1 est considéré comme une maladie multifactorielle, en plus de facteurs génétiques, des facteurs environnementaux interviennent pour déclencher et/ou moduler l'évolution de cette maladie. En effet, les agents infectieux, en particulier de nombreux virus, ont été incriminés dans le déclenchement ou l'amplification de la réponse auto-immune conduisant au DT1(4). Une méta analyse a aussi évoqué un lien entre la survenue de DT1 et la modalité d'allaitement dans la petite enfance : ils ont noté une augmentation du risque de DT1 chez les enfants non allaités par leur mère, notamment chez les enfants porteurs des haplotypes HLA de

susceptibilité au DT1(5) de ce fait l'exposition précoce à des protéines complexes liées à la consommation de lait de vache pourrait être associée à un risque accru d'auto-immunité dirigée contre les cellules B. Le défaut en vitamine D, le régime alimentaire et la surcharge pondérale associés à l'insulino-résistance sont aussi des facteurs qui participent à l'expression plus précoce du diabète(6).

3-Etiopathogénie de diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est une maladie insidieuse et longtemps asymptomatique. Elle résulte de la combinaison, à des degrés variables, d'anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline, ce qui rend compte de son phénotype hétérogène(7). L'évolution de diabète de type 2 se fait en 3 étapes : en premier lieu, on trouve l'insulino-résistance qui se caractérise par la réduction de l'action biologique de l'insuline au niveau des tissus cibles provoquant l'élévation de la glycémie. Au niveau musculaire, la charge en glucose aboutit à un défaut de captation musculaire du glucose. Au niveau hépatique, on note un accroissement de la production hépatique de glucose (néoglucogénèse), à l'origine de l'hyperglycémie à jeun. Il existe également une insulino-résistance adipocytaire, qui se traduit par une lipolyse accrue et une élévation des acides gras libres circulants. Ces troubles métaboliques sont évolutifs, inéluctables et s'aggravent avec l'âge et la durée du diabète. En deuxième lieu, face à l'incapacité de l'organisme à répondre correctement à la sécrétion d'insuline, on trouve la phase d'hyperinsulinisme compensatoire qui consiste en une surproduction d'insuline via les cellules β pancréatiques afin de parvenir à réguler la glycémie. Cette surproduction provoque l'épuisement du pancréas et la déficience de sécrétion d'insuline laissant place à l'hyperglycémie chronique caractéristique du diabète(8).

Le diabète de type 2 est une pathologie non auto-immune et multifactorielle, elle est déterminée par l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux(8). Un antécédent familial de diabète constitue un risque majeur de développer cette maladie, si l'on a un des parents atteint de diabète de type 2, il y a un risque de 30 % de l'avoir(9). Néanmoins, l'étude de la génétique du diabète de type 2 est considérablement délicate en raison des caractéristiques propres à cette affection. En raison de son apparence tardive, son phénotype est souvent mal défini et il est fortement influencé par des facteurs environnementaux(10). Il est bien établi que l'obésité, notamment quand elle a une répartition abdominale, est le principal et le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2(11). Il y a une relation étroite entre la prévalence du diabète et celle de l'obésité, près de 80 % des individus vivant avec le diabète de type 2 souffrent d'un

excès pondéral(12). L'effet de l'obésité provient de sa capacité à atténuer l'action de l'insuline et par conséquent engendrer ou augmenter l'insulino-résistance, ce qui impose au pancréas une hypersécrétion permanente de l'insuline. Un point intéressant, est qu'il existe plusieurs mécanismes impliqués dans l'insulino-résistance liée à l'obésité. Les taux élevés des acides gras libres, s'accumulent dans les myocytes où ils interagissent avec la signalisation de l'insuline en baissant l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase), molécule connue comme nécessaire pour assurer la pénétration intracellulaire du glucose par translocation des transporteurs GLUT4(13). Également, il y a une corrélation négative entre le contenu de foie en triglycérides et sa sensibilité à l'insuline(14). D'autre part, certains adipokines sécrétées par les adipocytes comme le cas du TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) et de la résistine réduisent l'action de l'insuline. Néanmoins, l'adiponectine, une autre adipocytokine favorisant la sensibilité à l'insuline, est affaibli, ce qui peut contribuer au développement du diabète de type 2. Le dysfonctionnement endothéliale et la raréfaction de la densité des capillaires musculaires, observés chez les personnes en situations d'obésités, pourraient aussi ralentir le passage transcapillaire de l'insuline(15).

En plus de l'obésité, la sédentarité croissante et la composition de régime alimentaire sont des facteurs favorisant le développement de diabète de type 2(16). Une alimentation dont l'index glycémique est élevé, qui est riche en certains acides gras double le risque de diabète(11). L'analyse globale des résultats de la « Nurses' Health Study » aux Etats-Unis a abouti à la conclusion que 90% des cas de diabète de type 2 pouvaient être attribués à des facteurs environnementaux (principalement à l'excès pondéral) et pourraient être évités par un mode de vie plus sain.

II. Les complications du diabète :

Les personnes atteintes de diabètes de type 1 ou de type 2 sont susceptibles de développer de nombreuses complications dans l'ensemble de l'organisme dues à l'hyperglycémie chronique et l'apparition de différents mécanismes pathogéniques. Au niveau vasculaire, on relève deux types d'atteintes : la macroangiopathie et la microangiopathie(17).

Les microangiopathies regroupent les atteintes des petits vaisseaux sanguins, des artérioles et des capillaires, en particulier au niveau de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) et du système nerveux (néphropathie). Elles peuvent causer des troubles de la vision allant jusqu'à la cécité, une insuffisance rénale ou encore des lésions nerveuses. L'hyperglycémie apparaît

comme le grand inculpe de la microrangiopathie. En effet, les deux grands types d'études d'intervention thérapeutique réalisés aussi bien dans le diabète de type 1 : Diabetes Control and Complications Trial, que de type 2 : United Kingdom Prospective Diabetes Study, ont bien montré l'intérêt du contrôle glycémique sur la survenue de ces complications(18, 19). Il est noté que le traitement insulinique intensif permet une diminution de la progression de ces complications de plus de 50% à 5 ans.

En ce qui concerne les macroangiopathies, ce sont des atteintes des artères de moyen et gros calibre. Elles sont dues à la sclérose des vaisseaux (athérosclérose) secondaires à un dépôt à l'intérieur des vaisseaux, appelé plaque d'athérome. Ce dépôt entraîne un rétrécissement des artères qui va être à l'origine de nombreux signes cliniques. Souvent les artères les plus touchés se situent soit au niveau du cœur (coronaropathie), entraînant l'angor ou angine de poitrine avec un risque d'infarctus du myocarde ; soit au niveau des artères des jambes, le risque de développer une artérite oblitérante des membres inférieurs ; ou au niveau des artères du cou, le risque majeur est la survenue d'un accident vasculaire cérébral.

La physiopathologie des complications vasculaires du diabète est complexe et multifactorielle. Bien évidemment, l'hyperglycémie joue un rôle central bien établi dans les complications diabétiques. Dans ce sens, plusieurs mécanismes sont invoqués pour rendre compte de la toxicité cellulaire du glucose.

1-la voie des polyols :

L'hyperglycémie chronique induit un excès de glucose, une fraction non oxydée de ce substrat est dirigée vers la voie des polyols. Dans cette voie, sous l'effet de l'aldose réductase, le glucose est réduit en sorbitol par le nicotinamide-adenosinedinucléotide phosphate (NADPH). Le sorbitol est ensuite oxydé en fructose en présence de NAD⁺ par la sorbitol-déshydrogénase. L'accumulation de sorbitol et de fructose qui diffusent très difficilement à travers la membrane cellulaire entraîne une augmentation de la pression osmotique intracellulaire. En outre, cette accumulation donne lieu à des perturbations dans les mouvements de sodium qui a un rôle important dans la conduction nerveuse.

2-Glycosylation non enzymatique des protéines :

C'est une réaction covalente qui attache, sans l'intervention d'enzyme, des résidus glucose aux NH₂ libres des protéines. Elle se produit dans le milieu extracellulaire, en utilisant seulement du glucose, mais également dans le milieu intracellulaire, faisant intervenir d'autres sucres tels

que le fructose ou des intermédiaires de la glycolyse comme le glycéraldéhyde 3-phosphate dont la vitesse de glycation est beaucoup plus rapide que le glucose. In vivo, la réaction d'Amadori est la principale voie d'élaboration des produits de glycation. Cette réaction s'effectue en plusieurs étapes : en premier lieu, la formation d'une base de Schiff, résultat de la liaison entre le groupement aldéhyde du glucose et le résidu aminé d'une protéine, puis la formation de produits de glycation précoce par une réaction d'Amadori. Les composés peuvent ensuite réagir entre eux, aboutissant aux produits de Maillard ou produits avancés de la glycation (AGE ou advanced glycation end products). Ces produits sont très réactifs et responsables de l'apparition des complications de diabète. En effet, les taux élevés des AGE conduisent à l'altération des protéines de fonction à l'intérieur de la cellule. Également, au niveau extracellulaire, la formation de produits de glycation avancés altère les propriétés fonctionnelles des protéines de la matrice extracellulaire conduisant un dysfonctionnement

érial. En outre, des récepteurs spécifiques aux AGE sont mis en évidence dans la plupart des cellules, l'interaction entre ces derniers modifie l'expression de certains gènes entraînant des changements physiologiques. Notons l'exemple de la liaison des AGE au niveau des cellules endothéliales qui induit des modifications dans les activités procoagulantes, une production accrue de facteurs vasoconstricteurs tels que l'endothéline et la production de radicaux libres d'oxygène responsables d'un stress oxydatif.

3-le stress oxydatif :

L'accélération de cette voie au cours du diabète résulte ,d'une part, de l'augmentation de la production de radicaux libres, d'autre part ,d'une diminution des antioxydants permettant de les éliminer. En fait, plusieurs mécanismes interviennent dans l'augmentation de la production de radicaux libres au cours du diabète : la glycosylation auto-oxydative qui est débütée par l'oxydation d'un aldose aboutissent à la formation d'une espèce plus réactive, un sucre dicarbonylé, qui pourrait interagir avec une protéine. Ceci conduit à la formation de produits rattachés à ceux d'Amadori. On note aussi, la glyco-oxydation ou les protéines glyquées, contenues dans le collagène en particulier, peuvent réagir avec l'oxygène pour former des radicaux libres. Enfin, l'élévation du rapport NADH/NAD⁺ induit par l'hyperglycémie et l'interaction des AGE avec leurs récepteurs sont également des causes de la production accélérée de radicaux libres. L'accroissement accru de ces derniers va entraîner une altération des protéines, la peroxydation des lipides membranaires et des lésions de l'ADN(20–22).

III. Prise en charge de diabète :

1-Thérapie pharmacologique pour le diabète de type 1 (l'insulinothérapie) :

L'insuline est l'hormone anabolique clé de métabolisme, avec des effets clairs sur la régulation de la glycémie. Chez une personne non diabétique, elle est sécrétée de manière continue par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. La destruction de ces cellules chez les individus vivant avec le DT1, entraîne une carence en insuline et une augmentation de la glycémie(23). De ce fait, l'injection de l'insuline exogène est indispensable. Elle implique de multiples injections quotidiennes (insuline basale à action lente et insuline prandiale à action rapide) ou une perfusion sous cutanée en continu (pompe d'insuline)(24).

2- Thérapie pharmacologique pour le diabète de type 2 :

Le traitement pharmacologique de la première intention de diabète de type 2 se base sur l'utilisation de metformine. Cette monothérapie induit une baisse de 1 à 1.5% de l'hémoglobine glyquée en diminuant l'insulino-résistance la glyco-génolyse (foie) et augmentant l'extraction périphérique de glucose(25). En deuxième lieu, d'autres médicaments pourraient intervenir tels sulfamides et glinides ayant un effet hypoglycémiant(26) ou les analogues de GLP1 qui permettent d'augmenter la sécrétion de l'insuline lors de l'administration de glucose (repas)(27). L'insulinothérapie est la dernière voie de recours si les traitements antidiabétiques oraux ne permettent plus la régulation de la glycémie. Selon American diabetes association l'introduction précoce de l'insuline pourrait être envisagé si les taux de HbA_{1c} (>11%) ou de la glycémie (300mg/dl) sont très élevés(24).

3- Le Suivi de la Glycémie :

Les contrôles glycémiques sont primordiaux dans la prise en charge de diabète, permettant de mieux adapter et ajuster les traitements pharmacologiques à la fois dans le cas de diabète de type 1 et de type 2. Pour cela, le sujet peut se référer aux indicateurs suivants :

La glycémie capillaire : La mesure se fait à l'aide d'un auto-piquer et d'un glycomètre. Elle est souvent effectuée à partir des prélèvements capillaires au niveau du bout du doigt. Elle renseigne sur la glycémie à un moment donné, aidant le patient à détecter la présence d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie et par conséquent de régler ses repas et ses doses d'insuline. Les objectifs glycémiques sont fixés entre 70 et 120 mg/dl avant le repas et <160

mg/dl en post prandial (28). La fréquence des contrôles glycémique est variable d'une personne à une autre. Généralement, il est recommandé de faire des mesures le matin à jeun où la glycémie reflète la production hépatique nocturne du glucose ; le soir avant le dîner quand la valeur de la glycémie est souvent la plus basse de la journée, ça permet de détecter une hypoglycémie asymptomatique ; ou aussi après une activité physique. En pratique, l'autosurveillance de la glycémie doit s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient afin de déceler toute anomalie.

Mesure en continu de la glycémie : il ne s'agit plus d'une mesure instantanée mais plutôt d'une estimation et un suivi des variations de la glycémie tout au long du nyctémère. Les capteurs de mesure en continue se base sur une méthode électrochimique avec un système sous cutané permettant de mesurer les taux de glucose dans le liquide interstitiel(29).

Le liquide interstitiel occupe l'espace entre les cellules et les capillaires sanguins. Les concentrations de glucose s'équilibre entre les deux secteurs (liquide interstitiel et plasma) par diffusion passive. De ce fait, on note un décalage temporel d'environ 5-10 minutes entre la valeur de la glycémie capillaire et celle du glucose interstitiel(30).

Les mesures de glucose en continu permettent d'analyser plusieurs fluctuations glycémiques tels que l'hypoglycémie asymptomatique (diurne ou nocturne) et la variabilité glycémique.

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) : la glycation non enzymatique est un processus physiologique lent qui touche toutes les protéines dont la chaîne β de l'hémoglobine. Véhiculé par le sang, le glucose se fixe de manière irréversible sur l'hémoglobine et s'accumule progressivement dans les globules rouges formant les hémoglobines glyquées. Etant donnée la durée de vie de globules rouge est environ 3 mois, la mesure de HbA_{1c} permet de refléter la glycémie à long terme (3 dernier mois). Plus la glycémie est élevée pendant cette période, plus le taux de HbA_{1c} est important. Chez une personne non diabétique, le glucose se fixe en petite quantité et le taux HbA_{1c} ne passe jamais 6.5%. On peut considérer un diabète équilibré si le pourcentage de HbA_{1c} est inférieur à 7%. Au-delà de cette valeur, le risque de développer des complications micro et macrovasculaire à long terme augmente. Une étude antérieure a montré que ce dernier baisse de 35-76% chez individus vivant avec le diabète ayant une HbA_{1c} aux alentours de 7 % par rapport à ceux avec un taux de 9%(31). Des objectifs HbA_{1c} moins stricts (<8%) peuvent être appropriés pour les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie de niveau sévère (altération de l'état mental et/ou physique nécessitant une assistance), une espérance de vie limitée, des complications micro et macrovasculaires avancées, des conditions comorbides étendues ou un diabète de longue durée(24).

4-l'exercice physique, une stratégie non médicamenteuse prometteuse :

En plus de la thérapie pharmacologique, la prise en charge de diabète implique une approche non pharmacologique. Cette dernière impose en premier lieu des modifications de mode de vie. En effet, l'inactivité physique seule cause 7% des troubles de diabète de type 2(32). D'autre part, s'engager dans une activité physique régulière est depuis longtemps considéré comme une des pierres angulaires dans la prévention et le traitement de diabètes(33).

Par définition, l'activité physique est l'ensemble des mouvements du corps produits par les muscles, entraînant une dépense d'énergie supérieure à celle qui est dépensée au repos(34). En outre, l'exercice est défini comme des activités physiques planifiées, structurées et répétées dont le but est d'améliorer la condition physique(34). Également, il s'avère qu'en plus de l'insuline, la contraction musculaire favorise l'entrée de glucose dans les cellules à travers la translocation des GLUT-4. Ces derniers sont des protéines responsables du transport du glucose et elles sont sensibles à la fois à l'insuline et à la contraction musculaire (Ca^{2+}) (35). De ce fait, en favorisant le captage musculaire de glucose, la pratique régulière de l'activité physique permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline et par conséquent réduire la dépendance vis-à-vis l'insuline exogène chez les individus vivant avec le diabète(36). Pareillement, l'activité physique est autant importante chez les personnes en situation d'obésité car ils sont progressivement moins sensibles à l'action de l'insuline.

Chez les personnes atteintes de diabète, l'entraînement en aérobie, les exercices de résistance ou la combinaison des deux, ainsi que l'entraînement intermittent ont tous un impact bénéfique sur la sensibilité à l'insuline, la fonction endothéliale et la compliance vasculaire (33, 37, 38). L'organisation mondiale de la santé (WHO) a approuvé que l'activité physique améliore les capacités cognitives, le profil lipidique, le sommeil et aussi diminue l'incidence de l'hypertension, de diabète de type 2, le développement des complications diabétiques et le risque des maladies cardiovasculaires(39). Ces effets bénéfiques de l'activité physique sont très importants pour les individus vivant avec le diabète qui sont deux fois plus susceptibles de développer des maladies cardiovasculaires et ont un risque de deux à quatre fois plus important de mourir à cause de ces complications par rapport à une population générale(40). Une étude antérieure a montré que les personnes atteintes de DT1 et actives présentent un risque de mortalité environ trois fois inférieur à celui des personnes sédentaires(41).

Pour obtenir tous ces bienfaits de l'activité physique, l'organisation mondiale de la santé recommande aux adultes de faire au moins 150 à 300 minutes d'activité physique aérobie d'intensité modérée ou au moins 75 à 150 minutes d'activité physique aérobie d'intensité vigoureuse ou une combinaison équivalente d'activités modérées et activités intenses tout au long de la semaine(39). Néanmoins, malgré le rôle important de l'activité physique dans la prise en charge des individus vivant avec le diabète de type 1 ainsi que le diabète de type 2, environ 60% de ces patients n'atteignent pas les recommandations(42–44). Il paraît que l'engagement dans une activité physique régulière est limité chez les individus vivant avec le diabète.

IV. Problème d'adhésion à l'activité physique chez les individus vivant avec le diabète :

1-Les niveaux d'activité physique :

Des preuves évidentes montrent que l'activité physique est un élément clé dans le contrôle et la gestion de diabète. Cependant, dans la pratique clinique, de nombreuses personnes atteintes de diabète ne parviennent pas à atteindre les niveaux recommandés d'AP. il nous avère essentiel de classer les niveaux d'activité physique chez les adultes. On distingue ces différents niveaux en fonction de l'intensité de l'activité :

- Sédentaire : la dépense énergétique est égale à 1 MET.
- Légère : la dépense énergétique est inférieure à 3 MET.
- Modérée : la dépense énergétique entre 3 et 6 MET.
- Intense : la dépense énergétique est supérieure à 6 MET.

Le tableau ci-dessous résume les différentes études sur le niveau d'activité physiques chez personnes atteintes de diabète de type 1 et ainsi que le diabète de type 2.

Tableau 1. Etudes sur le niveau d'activité physique chez les personnes atteintes de DT1 et DT2

Auteurs	Caractéristiques des sujets	Niveaux d'activité physique
Morrato EH et coll. 2007(45)	23519 participants adultes avec et sans diabètes (âge>18 ans) H et F	Chez les adultes atteints de diabète 38% ont déclaré être physiquement actifs, par rapport à 58% chez les adultes non atteints du diabète.

		(Estimé par questionnaire)
Hays LM et coll. 1999(46)	Adultes âgés de 55 ans atteints de DT2 H et F	55% des personnes atteintes de DT2 ne pratiquent pas une activité physique hebdomadaire. (Estimé par questionnaire)
Thomas N et coll. 2004(47)	Personnes atteintes de DT2 Age : 59 ± 13.4 Personnes atteintes de DT1 Age : 31.9 ± 9.8 H et F	34% des personnes atteintes de diabète sont actives sur les deux dernières semaines. Seulement 9% de ces personnes exercent suffisamment pour obtenir un changement important de fréquence cardiaque ou respiratoire. (Estimé par questionnaire)
Advika TS et coll. 2017(48)	Adultes atteintes de DT2 ($\hat{\text{Age}} > 40$ ans) H et F	38% des personnes atteintes de DT2 pratiquent une activité physique régulière. 23% des DT2 ont pratiqué une activité physique mais ils ont arrêté à cause de plusieurs difficultés. (Estimé par questionnaire)
Wadén et coll. 2008(49)	Adultes atteintes de DT1 Age: $37,5 \pm 8,6$ H et F $\text{HbA}_{1c} = 8,2 \pm 1,9 \%$	Les personnes atteintes de DT1 ayant des complications diabétiques pratiquent moins d'activité physique de loisir que ceux qui ne présentent pas de complications. (estimé par questionnaire)
Brazeau et coll. 2008(50)	Age : $43,5 \pm 11,6$ H et F	60% des personnes atteintes de DT1 ne sont pas physiquement actives. (estimé par questionnaire)
Finn et coll. 2022(51)	Adultes atteints de DT1 Durée de diabète: 18 ± 11.58 Age= 39 (30.5–47.7)	32% des personnes atteintes de DT1 sont actives selon les recommandations d'AP mesurées par accéléromètre.

	HbA _{1c} = 8 ± 2.28	Les personnes qui ne respectent pas les niveaux d'AP recommandés ont une HbA _{1c} bien supérieure à la valeur cible (8.4 % vs 7.3).
--	------------------------------	--

Abréviations : H, homme ; F, Femme, DT1, diabète de type 1 ; DT2, diabète de type 2 ; HbA_{1c}, hémoglobine glycosylée.

Même si l'adoption et le maintien d'un mode de vie actif sont cruciaux pour la gestion de la glycémie et la santé globale des individus atteints de diabète, plusieurs barrières empêchent cette population de s'engager dans une activité physique et de maintenir la motivation de la pratique

2-Barrière à la pratique sportive chez les personnes atteintes de diabète :

Dans le but de mieux comprendre et résoudre ce problème d'adhésion, plusieurs chercheurs ont étudié les barrières à l'activité physique chez les patients atteints du diabète (tableau suivant).

Tableau 2. Barrières à l'activité physique chez les personnes atteintes de diabète

Auteurs	Sujets	Barrières	Facteurs de motivations
Alharbi M et coll. 2017(52)	DT1 et DT2 Age : 63.6 ± 8.5 ans H et F	Les barrières les plus notées sont : -Le manque de motivation (40.3%) -Le manque de temps (30.6) -Facteurs psychologiques (sous-estimation de soi, dépression, être en surpoids).	-Le suivi de l'exercice (l'auto-surveillance par téléphone) encourage l'initiation et le maintien de l'AP. -Les interactions sociales actives.
Bekele H et coll. 2020 (revue)(53)	Personnes atteintes de DT2 Age >18 ans H et F	-Manque de connaissance des exercices. -La perception que l'exercice physique pourrait provoquer des douleurs.	

		-Absence d'un accompagnement et peur des critiques des autres. -Barrière financière	
Gallé et coll. 2017(54)	130 adultes atteints de DT2 et en surpoids Age entre 50 et 70 ans H et F	-Barrières physiques (surpoids, crises d'hypoglycémie, faible aptitude aérobie) -Barrières psychologiques (paresse, manque de compagnon, sensation d'incapacité à faire l'exercice) -Barrières liées à l'environnement (manque du temps, de salle de sport à proximité et matériel à domicile)	-Entraîneur personnel -Connaissance des bienfaits de l'exercice
Dupé et coll. 2006(55)	DT1 H (n=35) : 31.3 ± 9.6 ans F (n=39) : 34.6 ± 12.7 ans	Questionnaire : BAPAD 1 -Manque de temps libre -Mauvais temps -Peur d'hypoglycémie -Fatigue -Perception d'une faible aptitude physique	-Connaissance des bienfaits de l'exercice sur le contrôle de diabète.
Finn et coll. 2022(51)	DT1 H (n=34) Age : 39 (IQR 30.5–47.7)	Questionnaire : BAPAD 1 -Peur de risque d'hypoglycémie -Perception d'une faible aptitude aérobie -Mauvais temps	-Connaissance des effets positifs de l'AP dans le gestion du diabète.

		-Perte de contrôle de diabète	
--	--	-------------------------------	--

En analysant les études antérieures, on peut identifier deux types de barrières à la pratique de l'activité physique. D'une part, les obstacles internes comprenant les facteurs qui influencent la prise de décision propre à l'individu comme la peur de l'hypoglycémie(47), la faible aptitude aérobie(51), la dépression et les facteurs psychologiques(52), ainsi que l'obésité qui rend l'exercice plus difficile et inconfortable(56). D'autre part, on trouve les barrières externes comme le mauvais temps, la culture et le soutien social(53). Il est également important que l'une des barrières la plus citée est la faible aptitude physique aérobie qui est fortement associée à la capacité cardiovasculaire et elle est un des meilleurs marqueurs du risque de maladies chroniques et de mortalité prématurée. En effet, l'aptitude aérobie maximale reflète la performance des fonctions physiologiques intégrées du corps humain, comprenant le transport de l'oxygène par les systèmes pulmonaire (respiration), cardiaque (cœur), vasculaire (sang/vaisseaux) jusqu'aux muscles pour utilisation de l'oxygène lors d'un effort. Etant donné que le niveau d'activité physique et l'aptitude aérobie sont étroitement liés, l'inactivité physique entraîne les personnes atteintes du diabète dans une spirale de déconditionnement qui amplifie les complications micro et macro vasculaire du diabète. De ce fait il semble crucial de déterminer les niveaux d'aptitude aérobie des personnes atteintes de diabète de type 1 ainsi que le diabète de type 2 et d'étudier les problèmes liés au diabète qui pourraient altérer cette aptitude aérobie.

3-Les niveaux d'aptitude physique aérobie chez les personnes atteintes de diabète :

L'aptitude aérobie peut être définie comme la capacité des systèmes circulatoires et pulmonaires à fournir l'oxygène aux mitochondries des muscles squelettiques pour la production d'énergie nécessaire pendant l'activité physique(34). Une faible aptitude aérobie est un indicateur puissant des maladies cardiovasculaires et de mortalité(57). En effet la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) est une mesure puissante de l'aptitude physique aérobie. Elle reflète la quantité totale d'oxygène potentielle susceptible d'être utilisée par voie oxydative(58).

Plusieurs chercheurs ont étudié l'aptitude physique aérobie chez les personnes atteintes de diabète. Certaines études sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 3. Puissance maximale aérobie chez personnes atteintes de DT1 et DT2

Auteurs	Sujets (et critères d'appariement si indiqués)	Puissance maximale aérobie des individus atteints du diabète	Complications si indiquées	Durée du diabète si indiqué	Niveau d'HbA_{1c} des individus atteints du diabète
Findikoglu et coll. 2022(59)	DT2 (n :109) H et F, Age :55.8±7.7 ans	VO _{2max} : 15.86 ± 3.09* kg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹	Absence de neuropathie, rétinopathie, néphropathie et des maladies cérébro-vasculaires	8.37±3.7 ans	HbA_{1c} : 6.91 ± 0.88 %
Rohling et coll. 2017 (60)	-DT1 (n :163) H et F Age :33 ans -DT2 (n :188) H et F Age :52 ans	-DT1 VO _{2max} : 25.7 (22.5–31.6) kg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹ VE _{max} : 73 (57–89)* L·min ⁻¹ FC _{max} :175 (163–184) bpm -DT2 VO _{2max} : 19.3 (16.5–22.9)* kg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹ VE _{max} : 63 (51–78)* L·min ⁻¹ FC _{max} : 156 (139–169)* bpm	∅	< 1 ans	-DT1 : HbA_{1c} : 6.3 (5.8-7.0) % -DT2 : HbA_{1c} : 6.2 (5.8-6.7) %
Ucok et coll. 2015(61)	DT2 -H (n: 40) Age :50.2 ± 6.7 ans -F (n: 40) Age: 51.5 ± 7.7 ans	-H VO _{2max} : 21.7±5.0* kg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹ -F VO _{2max} : 19.9±5.9* kg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹	∅	Diabète nouvellement diagnostiqué et non traité	-H HbA_{1c} : 9.1±2.7% -F HbA_{1c} : 8.1±2.5%
Nesti et coll. 2021(62)	DT2 (n :88) H et F	VO _{2max} : 18.8±5.1* kg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹ FC _{max} : 132.9±18.6* bpm	Absence de complications	9.3±8.0 ans	HbA_{1c} : 56.8±10.4 mmol/mol

	Age : 63.8±9.2 ans		micro et macrovasulaires		
Moser et coll. 2017(63)	DT1 (n :64) H et F Age : 34 ± 8 ans	VO _{2max} : 37 ± 5 kg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹ FC _{max} : 185 ± 11 bpm VE _{max} : 55 ± 13 L.min ⁻¹	∅	17 ± 9 ans	HbA_{1c} : 7.8 ± 1 % -il y a une corrélation négative entre VO _{2max} et HbA _{1c}
Tagougui et coll.2015(64)	-DT1 avec un contrôle glycémique adéquat (n :11) Age : 27.1 T 6.1 H -DT1 avec un mauvais contrôle glycémique (n :12) Age : 25.5 T 7.3 H et F	-DT1 avec un contrôle glycémique adéquat VO _{2max} : 40.9 ± 9.3 kg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹ FC _{max} : 191.6 ± 12.3 bpm - DT1 avec un mauvais contrôle glycémique VO _{2max} : 34.6 ± 7.2* kg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹ FC _{max} : 185.9 ± 12.2 bpm	Absence de complications micro et macrovasulaires	-DT1 avec un contrôle glycémique adéquat 4.5 ±3.6 ans -DT1 avec un mauvais contrôle glycémique 10.9±3.4 ans	-DT1 avec un contrôle glycémique adéquat HbA_{1c} : 6.6 ± 0.7 % -DT1 avec un mauvais contrôle glycémique HbA_{1c} : 9.1 ± 0.7% - il y a une corrélation négative entre VO _{2max} et HbA _{1c}
Brazeau et coll. 2012(65)	DT1 H (n :39) et F (n :36) Age 43,5 ± 10,5 ans	VO _{2max} : 29,3 ± 9,2* kg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹ VO _{2max} est inférieure dans le groupe DT1 avec complications.	Les DT1 sont divisés en 2 groupes avec (n :37) et sans complications (n :38)	23,4± 12 ans	HbA_{1c} : 7,5 ± 1,2 (SD)% Chez les H Corrélation inverse entre HbA _{1c} et VO _{2max}

Abréviation : DT1, diabète de type1 ; DT2, diabète de type 2 ; H : homme ; F : femme ; VO_{2max}, consommation maximale d'oxygène ; FC_{max}, fréquence cardiaque maximale; VE_{max}, ventilation maximale.

En examinant les études présentées dans ce tableau, il est évident que la VO_{2max} est généralement altérée chez les individus atteints de DT1 (63–65) ainsi que ceux atteints de DT2 (59, 61, 62).

Cette altération de la VO_{2max} est observée même chez les individus sans complication micro et macrovasculaire. Également, la réduction de la VO_{2max} est associée au mauvais contrôle glycémique, comme en témoignent plusieurs études qui ont établi une relation inverse entre les niveaux d'HbA_{1c} et la VO_{2max} .

De nombreuses études dans ce domaine ont suscité des interrogations en raison de résultats apparemment contradictoires. Toutefois, il est essentiel de prendre en compte que ces études comportent souvent des biais significatifs qui compliquent leur interprétation. Parmi les biais couramment observés, l'absence d'un groupe témoin en bonne santé constitue une limitation majeure. L'absence de ce groupe rend difficile la comparaison entre les individus atteints de diabète et ceux en bonne santé, ce qui peut entraîner une interprétation erronée des résultats.

Un autre problème réside dans le non-appariement des groupes en terme de critères d'inclusion cruciaux tels que l'âge, le sexe et le niveau d'activité physique. Lorsque ces facteurs ne sont pas correctement contrôlés, ils peuvent brouiller les conclusions de l'étude, car ils peuvent également influencer la VO_{2max} et la réponse à l'effort.

De plus, il est fréquent que ces études ne précisent pas si les individus atteints de diabète présentent des micro et angiopathies diabétiques. Or, ces complications peuvent avoir un impact significatif sur la capacité de l'organisme à s'adapter à l'effort. En l'absence de cette information cruciale, il est difficile de déterminer dans quelle mesure ces complications peuvent contribuer aux variations observées dans la VO_{2max} .

Il est donc impératif de prendre en compte ces biais potentiels lors de l'analyse des résultats de ces études, et il est recommandé de privilégier les recherches qui ont correctement contrôlé ces facteurs pour parvenir à des conclusions plus fiables et informatives.



Conclusion chapitre 1

En conclusion de ce premier chapitre de notre thèse consacré à une revue de littérature sur l'étiopathogénie du diabète, ses complications, sa prise en charge, ainsi que les défis liés à l'adhésion à l'activité physique chez les individus vivant avec cette maladie, nous pouvons mettre en lumière plusieurs points clés qui orientent notre compréhension du diabète et des enjeux liés à sa gestion :

Le diabète, en tant que groupe de maladies métaboliques, se caractérise par une hyperglycémie chronique, résultant d'un dysfonctionnement dans la sécrétion ou l'action de l'insuline, avec les principales catégories étant le DT1 et le DT2.

Le DT1 se développe suite à une destruction progressive des cellules β des îlots de Langerhans, entraînant une carence absolue en insuline, tandis que le DT2 est essentiellement associé à l'insulino-résistance et à une insulinopénie.

L'hyperglycémie chronique fréquemment observée chez les patients diabétiques peut conduire à des problèmes macroangiopathiques et microangiopathiques, entraînant des altérations de la fonction endothéliale.

La prise en charge du diabète englobe une variété d'approches thérapeutiques, comprenant notamment l'insulinothérapie pour le DT1 et l'utilisation de médicaments tels que la metformine et les analogues de GLP1 pour le DT2. Un suivi rigoureux de la glycémie, incluant la mesure de la glycémie capillaire, la surveillance continue de la glycémie et le suivi de l'HbA_{1c}, demeure essentiel pour adapter efficacement ces traitements.

L'activité physique se révèle être une stratégie non médicamenteuse cruciale pour la gestion du diabète, en améliorant la sensibilité à l'insuline, la fonction endothéliale et la santé cardiovasculaire. Néanmoins, il est préoccupant de constater que de nombreux patients atteints de diabète ne parviennent pas à atteindre les niveaux d'activité physique recommandés.

Les obstacles à la pratique de l'activité physique chez les individus diabétiques sont variés, comprenant des facteurs internes tels que la peur de l'hypoglycémie, la dépression et l'obésité, ainsi que des facteurs externes comme les conditions météorologiques défavorables et un soutien social limité.

Les niveaux d'aptitude physique aérobie, évalués par la VO_{2max} , sont généralement altérés chez les personnes atteintes de diabète, quelles que soient les complications micro et macrovasculaires présentes.

Cependant, il est important de noter que l'interprétation des études sur l'aptitude physique chez les individus diabétiques peut être compliquée par divers biais, notamment l'absence de groupe témoin en bonne santé, le non-appariement des groupes en termes d'âge, de sexe et de niveau d'activité physique, ainsi que l'absence de données sur les complications diabétiques.

Dans l'ensemble, il est impératif de reconnaître l'importance cruciale de l'activité physique dans la gestion globale du diabète et de s'efforcer de surmonter les obstacles qui entravent sa mise en pratique. Par ailleurs, il est essentiel de promouvoir la réalisation d'études plus rigoureuses et mieux contrôlées afin de mieux appréhender l'impact de l'aptitude physique aérobie chez les individus atteints de diabète, ce qui contribuera à améliorer la qualité de vie et la santé de cette population vulnérable. Ces considérations guideront notre exploration plus approfondie de ces questions dans le chapitre suivant de notre thèse.



Chapitre 2

I. Chaîne de transport de l'O₂ :

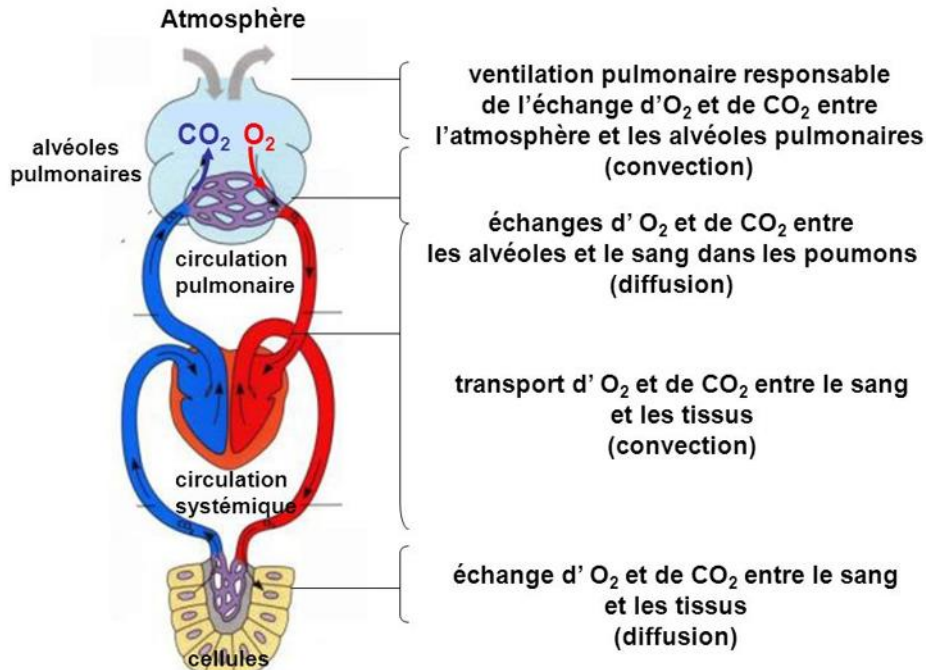


Figure 1. Chaîne de transport de l'oxygène

Le dioxygène (O₂) est au centre de processus de production de l'énergie par l'organisme. Le corps doit être en mesure de capter, transporter, diffuser et utiliser l'oxygène. Ces diverses fonctions sont assurées par trois grands systèmes imbriqués : le système respiratoire, le système circulatoire, et les tissus qui utilisent l'O₂ comme le muscle. Ces derniers tous ensemble forment un circuit d'échange de gaz (O₂ et dioxyde de carbone, CO₂) entre l'environnement externe, les cellules internes et in fine les mitochondries (66). Au repos, en état stable, la consommation d'O₂ (VO₂) et l'élimination de CO₂ (VCO₂) évaluées à la bouche sont équivalentes à l'utilisation d'O₂ (QO₂) et à la production de CO₂ (QCO₂) au niveau cellulaire. Dans ces conditions, le ratio d'échanges respiratoires (RER, respiratory exchange ratio, VCO₂/VO₂) est égal au quotient respiratoire (QR, QCO₂/QO₂) reflet du métabolisme tissulaire. Le passage d'un état de repos à un état d'exercice entraîne la variation de ces paramètres qui constituent des indicateurs de la capacité aérobie.

En effet comme il est mentionné au paravent, la mesure de la VO_{2max} est l'un des meilleurs indicateurs de l'aptitude physique aérobie. Cette mesure est étroitement dépendante de l'âge, du sexe du niveau d'activité physique mais elle est aussi influencée par l'efficacité des fonctions pulmonaire, circulatoire et musculaire dont le rôle est développé ci-dessous. Une défaillance à n'importe quels points de la chaîne pourrait altérer la capacité aérobie.

1-le système respiratoire :

Pour mieux comprendre l'impact de ces facteurs sur la VO_{2max} et l'aptitude aérobie, examinons de plus près le système respiratoire.

Le système respiratoire est le premier système sollicité dans la chaîne de transport d'oxygène. En premier lieu, on définit la ventilation pulmonaire (VE) qui permet le renouvellement d'air au sein des poumons grâce au mouvement d'inspiration et d'expiration constitutives du cycle respiratoire. Physiologiquement, le débit ventilatoire est le résultat du volume courant (VT), c'est-à-dire de volume d'air mobilisé lors d'un cycle respiratoire, et de la fréquence respiratoire (FR), correspond au nombre de cycle par unité de temps $VE : FR \times VT(67)$.

A l'exercice, la ventilation augmente par modulation de la fréquence respiratoire et du volume courant, en vue de répondre à la consommation plus importante d' O_2 ainsi que l'élimination de CO_2 (67).

Une fois l' O_2 est présent dans les poumons, et plus précisément dans les sacs alvéolaires, il va devoir passer dans la circulation sanguine, c'est le processus de diffusion alvéolo capillaire. En effet, d'une part, les capillaires pulmonaires forment un réseau très dense tout autour des alvéoles. D'autre part, la membrane alvéolo capillaire est extrêmement fine, elle mesure que 0.5 à 4 mm mais elle couvre une vaste surface (environ 80 à 100 m^2), ce qui fait une structure idéale pour les échanges pas diffusion passive ou le gaz passe du compartiment à haute pression vers le compartiment de basse pression. Les échanges par diffusion se font conformément à la loi de Fick qui stipule que la quantité de gaz qui diffuse à travers une membrane est proportionnelle à la surface de celle-ci, au gradient de pression et à une constante de diffusion propre à chaque gaz et inversement proportionnelle à son épaisseur(68).

A la pression atmosphérique standard, la pression partielle en oxygène (PO_2) de l'air ambiant est 159 mm Hg. Elle chute à 100-105 mm Hg dans les alvéoles, ou l'air inspiré se mélange à l'air alvéolaire contenant de la vapeur d'eau et la CO_2 . Le sang veineux qui arrive aux capillaires pulmonaires est pauvre en oxygène, à ce niveau, la PO_2 est de 40 mm Hg. Cette différence de

pression entre alvéole et capillaire (de 60 à 65 mm Hg) contribue à la diffusion de l'oxygène de milieu alvéolaire vers le milieu capillaire(69).

Comme pour l'oxygène, les échanges en CO₂ se font en fonction de gradient de pression. Le sang veineux qui perfuse l'alvéole a une pression partielle en CO₂ (PCO₂) de l'ordre de 46 mm Hg alors que la PCO₂ dans les alvéoles est d'environ 40 mm Hg. Il est remarquable que le gradient de pression entre le capillaire et l'alvéole est relativement faible (6 mm Hg), néanmoins il est suffisant pour la diffusion passive car la solubilité membranaire de CO₂ est 20 fois plus importante que celle de l'O₂. De ce fait, le CO₂ diffuse beaucoup plus rapidement à travers la membrane alvéolo capillaire. Ensuite, ces gaz sont transportés aux tissus cibles(68).

2-le système circulatoire :

Nous venons de discuter la ventilation pulmonaire et comment s'opèrent les échanges gazeux lors de la diffusion alvéolo capillaires. Nous attachons maintenant au transport de l'oxygène à travers la circulation sanguine.

L'oxygène est transporté dans le sang sous deux formes : soit sous forme liée à l'hémoglobine (Hb) des globules rouges (>98%), soit sous forme dissoute dans le plasma (<2%)(68). Sachant qu'un litre de plasma contient environ 3 ml d'oxygène, en conséquence le volume sanguin total (environ 5 L) renferme seulement 9 à 15 ml d'oxygène sous forme dissoute. Cette quantité très limitée ne peut pas suffire aux besoins de l'organisme qui exige au repos environs 250 ml d'oxygène par minute. Avantagement, le sang transporte sous forme liée 70 fois plus d'oxygène grâce à l'hémoglobine (Hb) contenue dans les globules rouges de l'organisme(70)e. Chaque molécule d'Hb se compose d'une partie protéique (globine) reliée à quatre chaînes polypeptidiques et de quatre molécules pigmentaires contenant de l'azote, appelées groupements héminiques. Chaque groupement héminique contient un atome de fer qui permet de fixer une molécule d'oxygène. Ainsi chaque molécule d'Hb peut transporter quatre molécules d'oxygène donnant lieu à un complexe appelé oxyhémoglobine. Par opposition l'Hb libre est appelé désoxyhémoglobine. La fixation de l'oxygène dépend de la PO₂ dans le sang et de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène mais cette relation n'est pas rigoureusement linéaire et elle est représentée sous forme de S (fonction sigmoïde)(71). La figure suivante représente la courbe de dissociation de l'hémoglobine. La partie pentue de la courbe correspond à des valeurs de PO₂ retrouvées dans le sang. A ce niveau, de faibles changements de pression partielles entraînent de grand changement de saturation. Comme la PO₂ des tissus est beaucoup

moins élevé que celle des capillaires, ce qui facilite la dissociation de l'oxyhémoglobine et la diffusion de l'oxygène aux tissus.

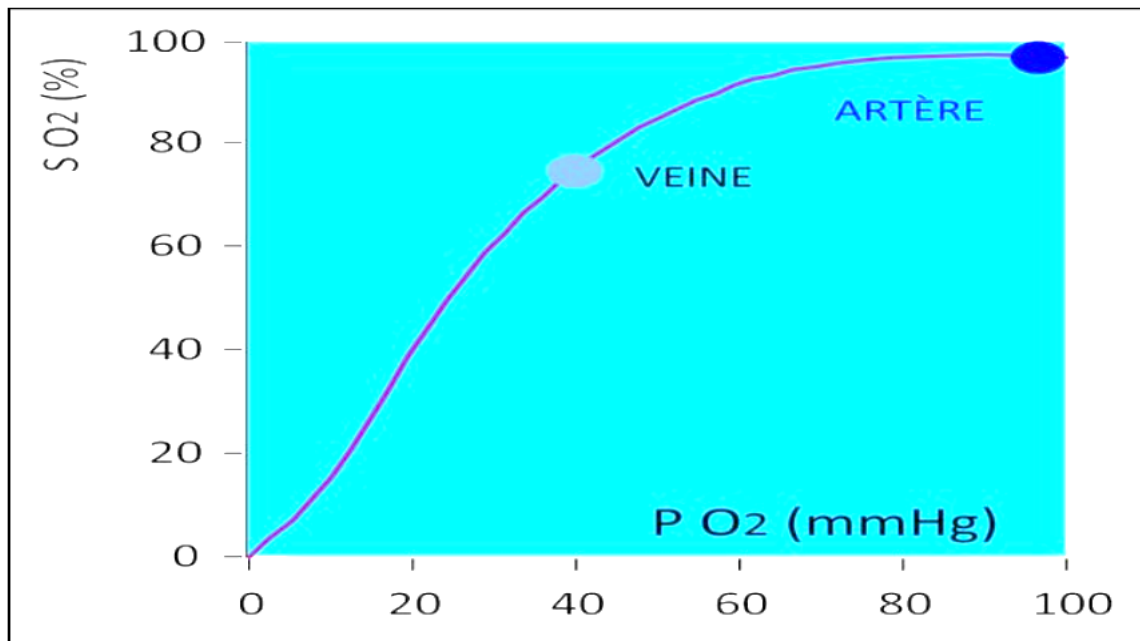


Figure 2. Courbe de dissociation de l'hémoglobine

SO₂, Saturation en oxygène ; PO₂, Pression en oxygène. Modifiée de Becklake et coll.(71)

Plusieurs facteurs peuvent influencer la saturation de l'hémoglobine. Par exemple, si l'acidité du sang augmente, la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine se déplace vers la droite. Cela signifie que l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est plus faible pour une même PO₂. Cet effet de pH est connu sous l'effet de Bohr. Au niveau des poumons, le pH est généralement élevé ce qui favorise la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine. Au contraire, au niveau des tissus, le pH nettement plus faible facilite la dissociation de l'oxyhémoglobine et la fourniture d'oxygène aux tissus. Il en est de même à l'exercice, la capacité à fournir l'oxygène aux muscles augmente avec la baisse de pH.

La température du sang affecte aussi la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. Toute augmentation de la température du sang déplace cette courbe vers la droite, augmentant l'efficacité de la livraison de l'oxygène aux tissus. C'est le cas à l'exercice au niveau des muscles actifs. En revanche, au niveau des poumons, l'inhalation d'air frais a pour effet de refroidir le sang pulmonaire, ce qui a pour conséquence d'augmenter l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine et, par conséquent, sa capacité de fixation.

Il est aussi à noter que la saturation artérielle en O₂ (SaO₂) et la pression partielle artérielle en O₂ (PaO₂) conditionnent le contenu en O₂ du sang artérielle (CaO₂) qui peut être calculé par la formule suivante : $CaO_2 = 1,39 \times [Hb] \times SaO_2 + (0,003 \times PaO_2)$ (68).

3-le système musculaire :

Au niveau tissulaire, l'oxygène est transporté jusqu'à la mitochondrie pour être utilisé par la voie oxydative par une molécule appelée myoglobine. La structure de myoglobine est similaire à l'hémoglobine mais elle possède une affinité pour l'oxygène supérieure comparée à l'hémoglobine. La myoglobine ne délivre son oxygène que lorsque les pressions partielles sont très faibles. On estime que la PO₂ dans le muscle actif se situe aux environs de 1 à 2 mm Hg ce qui permet à la myoglobine de libérer l'oxygène aux mitochondries.

La fourniture et la consommation d'oxygène dépendent essentiellement de trois facteurs : du contenu sanguin en oxygène, du débit sanguin et des conditions locales (températures, pH..).

Dès le début d'un exercice, chacun de ces trois facteurs doit s'ajuster pour répondre à l'augmentation des besoins musculaires en oxygène. Nous savons que l'hémoglobine du sang artériel est saturée à 98% en oxygène. Toute diminution de cette capacité de transport va perturber la livraison et par conséquent la consommation d'oxygène. De la même façon, une diminution de la PO₂ dans le sang artériel va entraîner une baisse du gradient des pressions, limitant la diffusion de l'oxygène aux tissus. Par ailleurs, l'exercice entraîne une augmentation de débit sanguin musculaire. Plus les muscles sont perfusés par le sang, mieux ils prélèvent de l'oxygène. Enfin, plusieurs facteurs musculaires locaux peuvent intervenir. La contraction musculaire s'accompagne en effet, d'une augmentation de la température et de la concentration en CO₂, locales, parfois d'une baisse de pH en cas d'acidose lactique. Tous ces facteurs facilitent la dissociation de l'oxyhémoglobine et la livraison de l'oxygène aux tissus.

II. Les poumons sont un organe cible de diabète (Dlco et spirométrie DT1 et DT2)

L'effet de diabète sur la fonction pulmonaire a fait l'objet de plusieurs études. A ce propos, l'évaluation de la capacité de diffusion alvéolo capillaire et la spirométrie font parties des principales techniques utiliser pour examiner la fonction pulmonaire.

En effet la capacité de diffusion pulmonaire correspond au volume de gaz qui diffuse de gaz alvéolaire vers le sang capillaire (ou inversement) par minute et pour un gradient de pression de 1 mm Hg(68). De ce fait la mesure de la capacité de diffusion alvéolo capillaire dépend des

pressions partielles des gaz dans les capillaires ainsi que dans les alvéoles et du volume de gaz diffusant pendant une minute. La mesure directe de la capacité de diffusion de l'oxygène semble relativement complexe vue la difficulté de mesurer la pression partielle en O₂ dans le sang capillaire. En contrepartie, grâce à sa forte affinité avec l'hémoglobine, la PCO₂ dans le sang capillaire est pratiquement égale à zéro(67). En conséquence, la différence de pressions partielles de CO₂ de chaque côté de la membrane alvéolo-capillaire est équivalente à celle présente dans les alvéoles. Ainsi la mesure de la diffusion de CO₂ facilite l'évaluation de la capacité de diffusion alvéolo capillaire. En outre, certaines études utilisent simultanément que la CO₂, un autre gaz qui est le monoxyde d'azote (NO). En raison de sa forte affinité à l'égard de l'hémoglobine qui est 400 fois supérieure à celle de CO₂ ce gaz semble aussi efficace pour la mesure de la diffusion pulmonaire(72).

En ce qui concerne la spirométrie, c'est un examen permettant d'évaluer la fonction respiratoire en mesurant les volumes d'air mobilisés par les mouvements respiratoires et les débits ventilatoires.

Le tableau ci-dessous récapitule les résultats de certaines études qui ont examiné la fonction pulmonaire chez personnes atteintes de DT1 ainsi que le DT2

Tableau 4. Etudes examinant la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes de DT1 et DT2

Auteurs	Sujets et critères d'inclusion	Complications	Durée de diabète	HbA_{1c}	Résultats
Etudes examinant la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes de DT1 et DT2					
Kuziemski et coll. 2019(73)	-64 personnes avec DT1 et DT2 -H (n :31) et F (n :33) -Age entre 18 et 83 ans -IMC : 30.3 kg.m ² -Le groupe contrôle et le groupe	Avec plusieurs complications micro et macro vasculaires	>1 an	HbA _{1c} : 8.4 ± 2.0 %	Les personnes atteintes de diabète ont une baisse de DLCO, VEMS1 et de la CPT.

	<p>expérimental ne sont pas appariée aux niveaux de l'âge, du sexe et de l'IMC</p> <p>-Tous les participants sont non-fumeurs</p>				
<p>Zhang et coll. 2020 (74)</p>	<p>-1238 personnes avec DT1 et DT2</p> <p>-2675 personnes vivant avec le pré diabète</p> <p>-4689 personnes sans diabète</p> <p>- H et F</p>	<p>∅</p>	<p>Entre 0 et 10 ans (3 ans en moyenne)</p>	<p>HbA_{1c} des personnes atteintes de diabète: 7.12 ± 0.06 %</p>	<p>-Les personnes vivant avec le diabète et le pré diabète ont un VEMS1 et une CVF altérés par rapport au groupe contrôle.</p> <p>-Ils ont trouvé une corrélation négative entre HbA_{1c} et VEMS1 seulement chez le groupe avec un contrôle glycémique adéquat (HbA_{1c} < 7%) indiquant qu'un objectif glycémique plus strict soit être appliqué pour améliorer la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes de diabète .</p>
<p>Timothy J et coll. 2018(75)</p>	<p>-Personnes avec DT1 (n :20) et DT2 (n :20)</p>	<p>-Rétinopathie (n :9)</p>	<p>16 ± 10 ans</p>	<p>HbA_{1c} : 7.7 ± 1.3%</p>	<p>Le VEMS1 et la CVF sont plus faible chez les personnes vivant avec le diabète.</p>

	<p>-H (n :29) et F (n :11)</p> <p>-Age : 44 ± 13 ans</p> <p>-IMC : 27.5±3.7 kg.m²</p> <p>-Le groupe contrôle et le groupe des personnes atteintes de diabète sont appariés au niveau de l'âge et le niveau d'activité physique mais pas au niveau de sexe.</p>	<p>-</p> <p>Microalbuminurie (n :5)</p> <p>-Rétinopathie et Microalbuminurie (n :3)</p> <p>-Neuropathie (n :3)</p>			<p>Néanmoins le rapport VEMS/CVF ainsi que la DLCO et le rapport DLCO/VA sont normales et similaires chez les deux groupes.</p>
--	---	--	--	--	---

Etudes examinant la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes de DT1

<p>Hrylälä et coll. 2022(76)</p>	<p>-Personnes atteintes de DT1 (n :13)</p> <p>H seulement</p> <p>-Age : 33.9±6.6 ans</p> <p>-IMC :24.8±3.0 kg.m²</p> <p>-Les participants sont non-fumeurs</p>	<p>Absence de complications micro et macrovasculaires</p>	<p>12 ±7 ans</p>	<p>HbA_{1c} : 7.8 ± 0.8%</p>	<p>Au repos aucune différence significative n'est observée au niveau de VEMS1, CVF et VEMS/CVF.</p> <p>Au pic de l'exercice le débit expiratoire de pointe est altéré chez les DT1, ils suggèrent que les effets de DT1 bien contrôlés sur la fonction pulmonaire ne sont détectés qu'aux demandes ventilatoires maximales et restent</p>
----------------------------------	---	---	------------------	--------------------------------------	---

					subcliniques pendant les activités quotidiennes.
Lee et coll. 2016(77)	<p>-Personnes atteintes de DT1 (n :24)</p> <p>-H (45%)</p> <p>-Age : 23.8±12.2 ans</p> <p>-IMC :22.5±3.3 kg.m²</p>	Absence de complications micro et macrovasculaires	9.8 ± 7.8 ans	HbA _{1c} : 7.9 ±1.3%	<p>Les sujets divisés en deux groupes en fonction de l'âge (jeunes < 20,6 ans), il n'y a aucune différence significative en termes de DLCO, DM, VC dans les deux groupes. Classifiés selon la durée du diabète (courte durée 0,33 à 8,9 ans, longue durée 9,6 à 28 ans), les DT1 du groupe de longue durée présentent des DLCO et Dm inférieurs à ceux des témoins.</p>
Villa et coll.2004 (78)	<p>-Personnes avec DT1 (n :39) (H et F)</p> <p>-Age: entre 5 et 14 ans</p> <p>-Groupes appariés en fonction des données anthropométriques.</p>	Présence de complications microvasculaires	4 ±2 ans	<p>-DT1 avec contrôle glycémique adéquat HbA_{1c} : 6,7±0. 9%</p> <p>-DT1 avec un mauvais contrôle glycémique HbA_{1c} :</p>	<p>-Le KCO est plus faible chez les personnes avec un mauvais contrôle glycémique.</p> <p>-Il y a une corrélation négative entre le KCO et HbA_{1c} chez les personnes atteintes de DT1.</p>

				8,7±0, 5%	
Wheatley et coll. (2011) (79)	-Personnes avec DT1 (n :12) - Age: 40±8 ans - Groupes appariés en fonction des données anthropométriques.	∅	∅	-DT1 avec contrôle glycémique adéquat HbA _{1c} : 6.6±0.3% -DT1 avec un mauvais contrôle glycémique HbA _{1c} : 8.0±0.2%	A l'exercice maximal, les DT1 avec un mauvais contrôle glycémique présentent une altération de la DLCO par rapport aux control et aux DT1 avec un contrôle glycémique adéquat. Pas de différence de DLCO au repos. L'HbA _{1c} est inversement corrélée à la DLCO et à la Dm mesurées au repos et à l'exercice maximal.
Etudes examinant la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes de DT2					
Davis et coll.2000(80)	-Personnes atteintes de DT2 (n :421) -Age : 63.8 ans -IMC : 29.7 kg.m ² -Les participants ont différentes thérapies (insuline et ou médicaments oraux)	-Maladie coronarienne (n : 24.2 % des participants) -Rétinopathie (n :17.6 % des participants) -Neuropathie (n :28.3 % des participants)	7 ans	HbA _{1c} : 7.9 %	CVF _{%Pred} , VEMS _{1%Pred} et DEP _{%Pred} chez les DT2 sont inférieurs d'environ 9.5% par rapport aux valeurs prédites selon l'âge, le sexe et la taille. La durée de diabète est un prédicteur d'une fonction pulmonaire réduite alors que l'HbA _{1c} n'est pas associé à l'altération de la fonction pulmonaire.

Röhling et coll. 2018(81)	<p>-Personnes atteintes de DT2 (n : 34)</p> <p>-H et F (39%)</p> <p>-Age : 53 ± 9 ans</p> <p>-IMC:30.8 ± 5.6 kg.m²</p> <p>-13 participants sont des fumeurs</p> <p>-les participants ne sont pas appariés.</p>	Absence de complications micro et macrovasculaires	< 1 ans	HbA _{1c} : $6.4 \pm 0.7\%$	<p>Chez les personnes avec DT2, la VO_{2max}, le VEMS1% et le VEMS1/CVF sont significativement plus faible.</p> <p>Il y a une corrélation positive entre VEMS1 et VO_{2max}. alors que VEMS1/CVF et HbA_{1c} sont négativement corrélés.</p>
Tai et coll. 2019 (82)	<p>-Personne avec DT2 (n :96)</p> <p>-H (n :52) et F (n :44)</p> <p>-Age : 52.5 ± 9.0 ans</p> <p>-Les groupes ne sont pas appariés</p>	Ø	7.9 ± 2.1 ans	HbA _{1c} : $8.0 \pm 0.8\%$	<p>La capacité de diffusion alvéolo capillaire, les volumes et débit pulmonaires mesurés par spirométrie sont altérés chez les personnes atteintes de DT2.</p> <p>Les paramètres de la fonction pulmonaires sont négativement corrélés avec la durée du diabète et l' HbA_{1c}.</p>
Lecube et coll. 10 (83)	<p>-25 Femmes atteintes avec DT2</p> <p>-Age : 44.0 ± 8.7 ans</p> <p>-IMC:49.2 ± 6.6 kg.m²</p>	4 personnes présentent des complications microvasculaires	Ø	HbA _{1c} : $7.5 \pm 1.4\%$	Les femmes avec DT2 montrent un VEMS1, une CVF et un VEMS1/CVF plus faibles.

	<p>- Les participants ont différentes thérapies (insuline et ou médicaments oraux)</p> <p>-Les groupes sont appariées au niveau de l'âge et l'IMC</p>				<p>VEMS1 est négativement corrélé avec la glycémie à jeun, l'HbA_{1c} et l'indice l'insulino-résistance.</p>
--	---	--	--	--	--

L'analyse des études présentées révèle plusieurs conclusions essentielles concernant l'impact du DT1 et du DT2 sur la fonction pulmonaire. Dans l'ensemble, il est évident que les personnes atteintes de DT1 et DT2 sont susceptibles de présenter des altérations de la fonction pulmonaire, bien que la nature et l'intensité de ces altérations puissent varier en fonction du type de diabète. Une gestion adéquate de la glycémie semble jouer un rôle crucial dans le maintien d'une fonction pulmonaire optimale, avec des preuves de corrélations négatives entre l'HbA_{1c} et la fonction pulmonaire, notamment chez les personnes atteintes de DT1. De plus, la durée du diabète est un facteur important, avec des altérations plus marquées observées chez les personnes vivant avec la maladie depuis longtemps. Les complications microvasculaires, telles que la rétinopathie et la neuropathie, semblent également être associées à des altérations de la fonction pulmonaire. Enfin, des différences entre les sexes et les tranches d'âge ont été observées, soulignant l'importance de tenir compte de ces facteurs dans l'évaluation de la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes de diabète. En somme, ces constatations soulignent la nécessité d'une surveillance régulière de la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes de diabète, ainsi que d'une gestion continue du diabète pour minimiser les altérations potentielles et leurs conséquences sur la santé respiratoire.

En 1976, Schuyler et coll. ont rapporté pour la première fois une réduction du recul élastique pulmonaire chez les individus atteints de DT1 (84). Par la suite, plusieurs études longitudinales (avec 3 à 7 ans de suivi) ont révélé un déclin accéléré de la fonction pulmonaire chez les individus atteints de DT1 ou de DT2, principalement en cas de contrôle glycémique inadéquat(85, 86). Les conclusions de ces études ont montré que la réduction de la fonction pulmonaire chez les individus atteint de diabète, caractérisés par un faible volume expiratoire forcé dans une seconde est deux à trois fois plus rapide que la normale des sujets non-fumeurs (réduction de 71 ml/an par rapport à une baisse attendue chez les non-fumeurs en bonne santé

de 25 à 30 ml/an). Parallèlement à la réduction du VEMS1, certaines études ont montré une réduction de la capacité vitale forcée et la compliance dynamique du système pulmonaire en conséquence d'obstruction des voies respiratoires périphériques. Une faible capacité de diffusion alvéolo capillaire a été aussi signalé dans le DT1 et le DT2.

Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer l'altération de la fonction pulmonaire associée au diabète, y compris la microangiopathie des capillaires alvéolaires et des artérioles pulmonaires, la neuropathie impliquant les muscles respiratoires, l'inflammation chronique des tissus et la perte du recul élastique secondaire à la glycosylation du collagène du parenchyme pulmonaire.

Certainement, les poumons fortement vascularisés et riches en collagène et élastine sont susceptibles d'être exposés aux perturbations liées à la glycation non enzymatique(87). En effet, l'élastine et le collagène subissent des changements biochimiques les rendent moins sensibles à la protéolyse et conduisent à leurs accumulations dans la membrane alvéolo capillaire(88). Ce processus est principalement provoqué par l'hyperglycémie chronique, ce qu'il fait qui est plus prononcé chez les individus ayant un mauvais contrôle glycémique. D'ailleurs plusieurs études montrent une corrélation négative entre les tests pulmonaires (VEMS1, CVF, DLCO, Dm) et le niveau HbA_{1c}(82, 83, 89). De même, la glycation non enzymatique a des effets pro-inflammatoires, conduisant aux complications microvasculaires. Des autopsies des individus atteints de diabète ont observé un épaississement de la membrane basale capillaire et épithéliale dû à des changements inflammatoires et fibriques(90, 91). Thyagarajan et coll. ont montré que les volumes pulmonaires sont inversement corrélés au niveaux d'inflammation(92).

La neuropathie autonome, caractérisée par des effets noradrénergiques, une dénervation des poumons et des muscles respiratoires a également été proposé pour expliquer le dysfonctionnement pulmonaire observé chez les individus atteints de diabète(93). En cas d'exposition à l'hypoxie, à l'hypercapnie ou l'exercice, jusqu'à un tiers des individus atteints de diabète ont développé une dyspnée consécutive à un effort inspiratoire accru avec une augmentation plus faible du volume respiratoire par rapport aux contrôles(93). La réduction des volumes pulmonaires est liée à la perte de l'élasticité se manifestant par une charge respiratoire mécanique accrue. Dans le même sens, le surpoids et l'obésité sont des déterminants de la fonction pulmonaire(94, 95). Ainsi, l'accumulation de graisse sur la paroi thoracique et dans l'abdomen modifie considérablement les mouvements de la cage thoracique et du diaphragme et altère la compliance pulmonaire(96).

En conclusion, il nous apparait que le DT1 ainsi que le DT2 induisent des altérations hétérogènes de la fonction pulmonaire notamment au niveau des volumes/débits pulmonaire et

la capacité de diffusion alvéolo capillaire ce qui pourrait altérer par conséquence l'adaptation à l'exercice. Aussi nous constatons que la majorité des études antérieures présentent des hétérogénéités qui influencent la fonction pulmonaire. D'une part, certaines études n'appartiennent pas les sujets au niveau du sexe, de l'âge et le niveau d'activité physique. Alors qu'il est bien établi que la pratique d'une activité physique limite les effets néfastes du diabète. D'autres études recrutent des sujets avec des complications micro et macrovasculaires ce qui permet facilement l'explication de l'altération de la fonction pulmonaire. Pour cela, nous nous sommes intéressés à l'étude de la fonction pulmonaire chez les individus atteints de diabète indemnes des complications micro et macrovasculaires et des individus sains soigneusement appariés.

III. La spectroscopie dans le proche infrarouge pour étudier l'oxygénation musculaire et cérébrale :

En vue l'importance cruciale de l'équilibre entre l'apport et l'extraction d'oxygène au niveau tissulaire dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi d'utiliser la spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS) comme méthode non invasive pour évaluer en continu l'oxygénation des tissus, qu'il s'agisse des muscles ou du cerveau. Dans cette section, nous allons expliquer en détail le principe de fonctionnement de la NIRS, les paramètres physiologiques qu'elle permet de mesurer, ainsi que l'évolution de l'oxygénation musculaire et cérébrale au cours d'un exercice maximal chez un individu en bonne santé.

1-Principe de fonctionnement :

Le principe général du fonctionnement de la NIRS est l'émission d'une lumière à la surface de tissu cible d'intérêt puis la réception de cette lumière. Le signal est absorbé ou diffusé par les différents tissus et le récepteur du moniteur NIRS permet de déterminer l'atténuation subie par le signal. La différence d'intensité lumineuse entre l'émission et la réception permet de mesurer le taux tissulaire des chromophores étudiés, dans le cas présent l'hémoglobine qui transporte l'O₂ par les hématies dans le sang. En effet, la NIRS permet de mesurer en continu et d'une façon non invasive l'oxyhémoglobine (HbO₂) et la dés oxyhémoglobine (HHb) durant l'exercice (97).

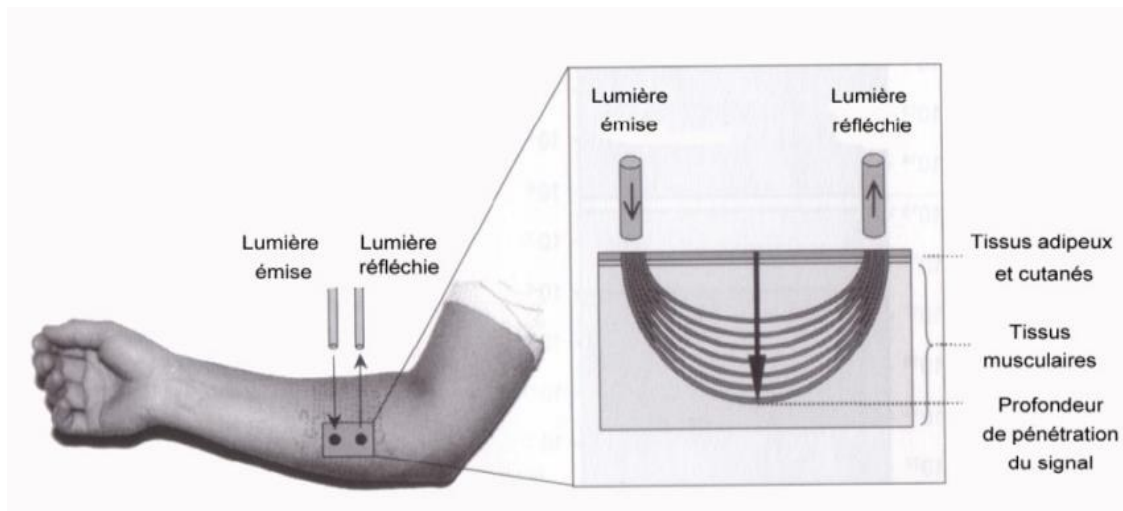


Figure 3. Trajet des photons dans les tissus investigués par la NIRS

La NIRS utilise la lumière dans le spectre de proche infrarouge qui a généralement des longueurs d'onde entre 700 et 900 nm. A cette longueur d'onde, le spectre est capable de passer de plusieurs millimètres dans le tissu biologique avec le moindre chevauchement entre les spectres d'absorption de l'eau ou du tissu adipeux et de l'hémoglobine/myoglobine(98). En dessous de 700 nm, la forte absorption de la lumière par (Hb) et le niveau élevé de sa dispersion empêchent la pénétration de la lumière sur une grande distance. En dessus de 900 nm, l'eau absorbe la quasi-totalité des photons en seulement quelques millimètres dans les tissus normalement hydratés, limitant le passage de lumière à travers. Néanmoins, entre environ 700 nm et 900 nm, la lumière passe facilement dans la plupart des tissus biologiques d'ailleurs le coefficient d'absorption d'HbO₂ et d'HHb est de 850 nm à 780 nm; respectivement(99). L'hème, contenu dans l'hémoglobine et la myoglobine est le principal chromophore absorbant la lumière infrarouge chez l'humain et ses caractéristiques d'absorption dépendent de sa liaison avec l'O₂.

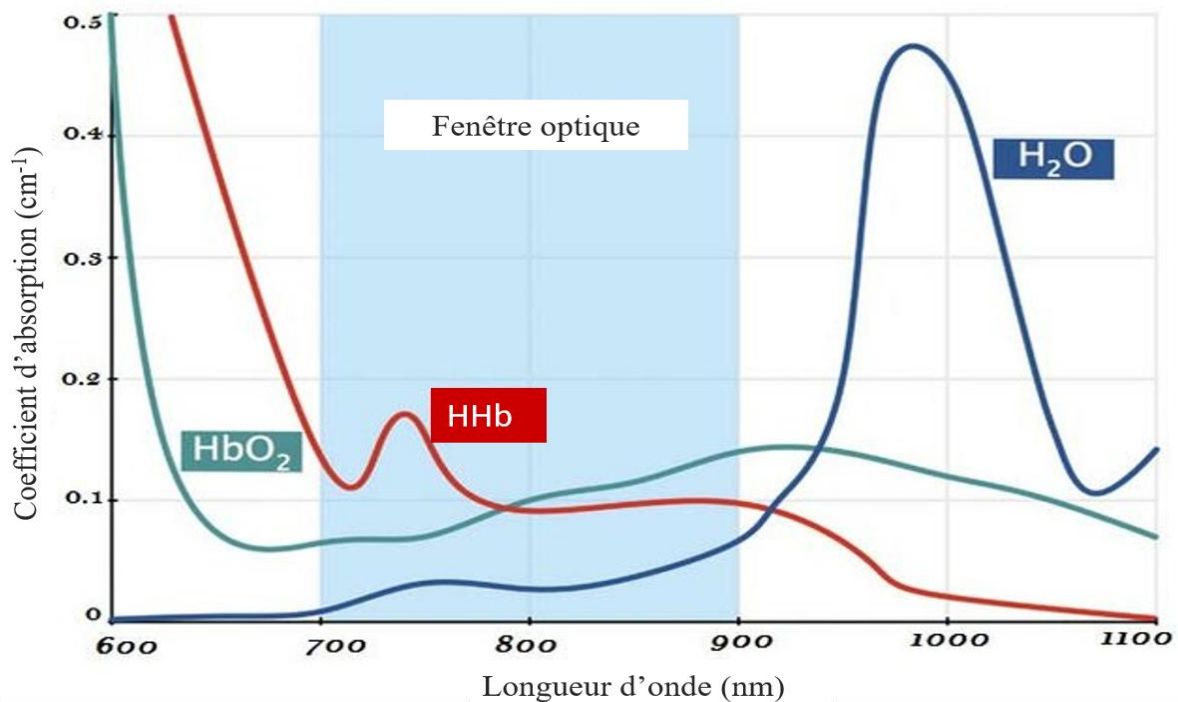


Figure 4. Spectre d'absorption des différents chromophores dans le domaine du proche infrarouge.

Modifiée de Héloïse Auger 2016

2-Les variables mesurées par la NIRS :

Les paramètres mesurés par la NIRS reflètent la balance entre l'apport et l'extraction de l'oxygène par les tissus : HbO₂ représente les changements de l'oxygénation tissulaire durant l'exercice alors que HHb est considéré comme un indice de désoxygénation tissulaire reflétant l'utilisation d'O₂ par le muscle. Il est communément admis que l'augmentation de [HHb] est un meilleur indicateur de l'extraction d'O₂ par le muscle que la diminution de [HbO₂]. En effet, les variations de [HHb] au cours de l'exercice, contrairement à ceux de [HbO₂], sont associés à d'autres marqueurs de l'extraction d'O₂ comme la pression partielle en O₂ micro vasculaire et intracellulaire ainsi que la différence artérioveineuse en O₂. Également, [HHb] est légèrement influencé par les variations de débit sanguin cutané. En effet, à l'effort, particulièrement dans un environnement chaud, le débit sanguin cutané augmente de façon marquée pour permettre l'évacuation de la chaleur. Cette augmentation du débit sanguin cutané tend à surestimer [HbO₂] de façon importante, puisque la peau est fortement irriguée, mais métaboliquement inactive.

Les changements de [HHb] sont aussi moins marqués par les variations de volume sanguin musculaire à l'effort, comparativement aux changements de [HbO₂].

L'hémoglobine totale ([Hb_{tot}]) est la somme arithmétique de [HHb] et [HbO₂], et elle permet d'évaluer les variations du volume sanguin musculaire lors de la surveillance par NIRS. Étant donné que la concentration de myoglobine (Mb) ne présente pas de changements significatifs lors de l'effort, les variations de [Hb_{tot}] reflètent l'augmentation de la concentration d'hémoglobine (Hb) dans le tissu étudié. Cette augmentation est attribuable à la vasodilatation et à l'augmentation de l'hématocrite au niveau des capillaires musculaires. Au niveau cérébral, le niveau de chacune des formes constituant l'hémoglobine, l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine est le résultat d'un couplage neurovasculaire impliquant le flux sanguin cérébral régional et l'activité du cerveau (métabolisme cérébrale)(97).

3-L'oxygénation musculaire pendant l'exercice maximal :

Plusieurs études ont examiné la variation de l'oxygénation musculaire durant l'exercice incrémental maximal. Au début de l'exercice, en passant de repos à l'effort, la redistribution de débit cardiaque vers les muscles actifs et l'activation de la pompe musculaire entraînent l'augmentation de l'oxygénation musculaire (100, 101).

Suite à cette première phase, avec l'augmentation de l'intensité de l'exercice, l'oxygénation musculaire diminue (diminution de HbO₂ et augmentation de HHb) jusqu'à 80% de VO_{2max} (102). Cette baisse de l'oxygénation musculaire, malgré l'augmentation de Hb_{tot} due à la vasodilatation locale (103), témoigne une augmentation de l'utilisation d'O₂ par le muscle et par conséquent une meilleure déoxygénation musculaire. En outre, l'acidose métabolique qui diminue l'affinité d'Hb pour l'O₂ et facilite sa dissociation par l'effet Bohr favorise cette diminution de l'oxygénation musculaire. Ces résultats reflètent une augmentation de l'inadéquation entre l'extraction de l'O₂ et son apport en suggérant une plus forte extraction (102). A ce niveau d'exercice, la demande d'O₂ augmente provoquant un déséquilibre entre l'apport et l'utilisation d'O₂ par le muscle.

A haute intensité d'exercice, proche de VO_{2max}, plusieurs études montrent que l'oxygénation musculaire diminuait progressivement avec l'augmentation de l'intensité d'exercice jusqu'à l'atteinte d'un plateau à partir d'un point de rupture qui correspondait à l'apparition de deuxième seuil ventilatoire(103). Le plateau de déoxygénation musculaire à l'exercice maximal est interprété comme une atteinte d'une extraction maximale d'O₂. Ceci est en faveur avec la

théorie qui suggère que la diffusion d'O₂ à travers la membrane des myocytes est limitée pour des intensités d'exercice élevées (97).

4-L'oxygénation cérébrale pendant l'exercice maximal :

Les variations de l'oxygénation cérébrale pendant un exercice maximal incrémental ont fait l'objet d'études approfondies, et il a été observé que ces variations sont comparables dans différentes régions du cerveau. Cependant, elles sont plus marquées au niveau du cortex préfrontal par rapport au cortex prémoteur et moteur (104).

Au début de l'exercice, notamment à des intensités modérées, les niveaux de désoxyhémoglobine et, dans une moindre mesure, d'oxyhémoglobine augmentent progressivement. Cette augmentation reflète une meilleure oxygénation cérébrale résultant de l'augmentation du débit sanguin cérébral, qui peut augmenter de 20 à 30% en réponse à la demande croissante en oxygène due à l'activation neuronale progressive (105, 106).

Cependant, à mesure que l'intensité de l'exercice se rapproche de son maximum, l'oxygénation cérébrale diminue significativement. Les études antérieures ont montré une diminution de l'[HbO₂] corrélée à une augmentation de l'[HHb]. Cette diminution est généralement expliquée par un déséquilibre entre le débit sanguin cérébral et l'augmentation du métabolisme cérébral, ainsi que par une consommation accrue d'oxygène. De plus, l'effet vasoconstricteur de l'hypocapnie (une diminution de la concentration de dioxyde de carbone dans le sang) contribue également à la réduction de l'oxygénation cérébrale.

En somme, ces variations complexes de l'oxygénation cérébrale au cours de l'exercice reflètent l'adaptation dynamique du cerveau à la demande croissante en oxygène induite par l'activité physique. Ces mécanismes sont essentiels pour maintenir une fonction cérébrale optimale pendant l'exercice, mais ils peuvent également être perturbés dans certaines conditions, ce qui souligne l'importance de la recherche dans ce domaine.

IV. Apport et utilisation de l'oxygène par les muscles :

Le système de transport de l'O₂ fonctionne en série et chacune des étapes peut influencer la suivante. De ce fait, la VO_{2max} dépend des déterminants centraux (diffusion alvéolo capillaire, débit cardiaque) et périphériques (extraction de l'O₂ par le muscle)(107). En effet, des études antérieures examinant le débit cardiaque pendant l'exercice montre que le débit cardiaque

maximal est réduit chez les personnes DT1 et DT2(108, 109). En revanche, aucune différence n'est observée au niveau de la fréquence cardiaque maximale suggérant que la réduction de débit cardiaque est due à la diminution de volume d'éjection systolique(110). Par conséquent, ceci peut réduire l'apport en O_2 au niveau du tissu musculaire. Ces facteurs centraux n'expliquent pas entièrement l'intolérance à l'exercice chez les personnes vivantes avec le diabète, il y a aussi les facteurs périphériques qui y contribuent(111).

1-la perfusion musculaire :

Le débit sanguin musculaire (Q_m) est défini comme la quantité de sang qui se dirige vers les muscles. Lors d'un exercice maximal, le Q_m au niveau des tissus musculaires augmente jusqu'à 80 fois au-dessus de celui observé au repos (112). Cette augmentation de la perfusion musculaire au cours d'un exercice maximal est simultanée d'une augmentation du VO_2 musculaire de 20 à 50 fois la VO_2 de repos.

L'augmentation du Q_m en réponse à l'exercice est le résultat d'une élévation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques dans les muscles actifs(108, 113). L'activation du système nerveux sympathique induit l'augmentation du débit cardiaque dès le début de l'exercice ainsi qu'une vasoconstriction dans l'ensemble des organes(108). Au niveau des muscles actifs, cette stimulation sympathique est contrebalancée par la production d'agents vasodilatateurs et sympatholytiques(113). Les résistances vasculaires périphériques sont déterminées par le diamètre des artères de résistance, lequel est contrôlé par le niveau de contraction des muscles lisses vasculaires entourant ces artères. La contraction des muscles lisses vasculaires est sous l'influence, d'une part du niveau basal de contraction de ces muscles, et d'autre part de l'activité sympathique, et enfin de facteurs chimiques et mécaniques au sein des tissus musculaires. Cette interaction complexe entre les stimuli vasodilatateurs et vasoconstricteurs permet de maintenir la pression artérielle moyenne stable, au cours de l'exercice, tout en préservant l'apport en O_2 nécessaire aux muscles actifs(114)

Lors d'un exercice maximal, les besoins en O_2 au niveau du muscle actif sont fortement liés à la réponse du débit sanguin perfusant les muscles. Toutefois, cette relation peut être altérée en présence du diabète. Chez des personnes atteintes de DT2, l'altération du débit sanguin au niveau de l'artère fémorale, mesuré au cours d'un exercice d'extension de la jambe est accompagnée d'une réduction de 20 % du VO_{2max} atteint durant un test d'effort maximal sur ergocycle par rapport à des sujets contrôles(115).

En effet, au niveau du muscle actif, certaines études trouvent un apport sanguin compromis au cours de l'exercice(64, 116, 117) notamment en cas de mauvais contrôle glycémique ($HbA_{1c} > 8\%$) (64). L'hyperglycémie chronique pourrait altérer la fonction endothéliale de manière précoce, même avant l'apparition clinique des complications micro et macro vasculaire, compromettant alors l'augmentation de la perfusion musculaire locale et/ou de la répartition du flux sanguin musculaire entre zones nutritives et non nutritives à l'exercice. Ainsi le débit sanguin musculaire est aussi dépendant de la distribution de sang entre les 2 voie : 1- Le flux sanguin nutritif correspond aux capillaires en contact intime avec les myofibrilles musculaires squelettiques. 2-le flux sanguin non-nutritif est en contact avec le tissu conjonctif musculaire. Alors qu'il est bien établi de que l'exposition à l'hyperglycémie chronique contribue à la glycation non enzymatique de tissus conjonctifs altérant la distribution de sang entre la voie nutritive et non nutritive.

Également, l'insulino-résistance périphérique qui caractérise le diabète, joue un rôle dans les problèmes de vasodilatation (117) comme l'action vasodilatatrice de l'insuline est cruciale pour augmenter le débit sanguin musculaire local, à l'effort (118).

2-Extraction de l'O₂ au niveau musculaire :

L'utilisation de l'oxygène au niveau des tissus musculaires est déterminée par la différence artérioveineuse $[D(a-v) O_2]$ qui représente la quantité d'O₂ prélevée par les muscles. Cette $[D(a-v) O_2]$ augmente d'une façon proportionnelle à l'intensité de l'exercice. Cette élévation est due à une baisse de contenu veineux en O₂, car le contenu artériel en O₂ varie légèrement à l'exercice. Lors d'un exercice maximal, la $[D(a-v) O_2]$ atteint une valeur maximale suggérant un prélèvement maximal d'O₂ qui s'explique par une faible affinité d'hémoglobine pour l'O₂ à ces intensités d'exercice, permettant de libérer plus d'O₂ au niveau des muscles actifs. En effet, lors de ces intensités maximales d'exercice, l'apparition de l'acidose métabolique provoque une plus grande dissociation de l'oxyhémoglobine induite par l'effet Bohr. Elle dépend aussi de la densité mitochondriale et de la surface d'échange de l'activité des enzymes oxydatives.

Chez les personnes atteintes de diabète, l'extraction de l'O₂ par le muscle actif est réduite à l'exercice maximal en cas de niveau d'HbA_{1c} élevé (64). Ceci pourrait s'expliquer en partie par une capacité de dissociation de l'oxyhémoglobine réduite lorsque l'hémoglobine est glyquée. D'autre part, une altération de la capacité d'utilisation de l'O₂ par les mitochondries pourrait

aussi jouer un rôle : l'hyperglycémie, induite en seulement 8 h d'arrêt de traitement à l'insuline chez des patients DT1, diminue la transcription de gènes codant pour diverses enzymes impliquées dans l'oxydation mitochondriale des substrats, probablement via l'induction d'un stress oxydant.

3-Oxygénation musculaire chez les individus vivants avec le diabète :

Les recherches sur l'oxygénation musculaire chez les personnes atteintes de diabète lors de l'exercice sont actuellement limitées, mais certaines études ont commencé à explorer ce domaine. Par exemple, une étude menée par Mohler et coll.(119) s'est penchée sur l'oxygénation musculaire lors d'un exercice de flexion plantaire en comparant des sujets en bonne santé à des personnes atteintes de DT2. Les résultats de cette étude ont révélé que les personnes atteintes de DT2 présentaient une altération du volume sanguin local dans les muscles pendant l'exercice. Cette altération pourrait être liée à un dysfonctionnement endothélial, en particulier en raison des complications microvasculaires fréquemment observées chez les personnes atteintes de DT2.

Une autre étude, dirigée par Bauer et coll.(120), a examiné l'oxygénation musculaire lors d'un exercice continu sur tapis roulant à une intensité correspondant à 85% de la VO_{2max} . Leurs résultats ont montré une augmentation précoce de la désoxygénation musculaire, indiquée par une augmentation de la concentration d'Hb désoxygénée (HHb). Cette désoxygénation précoce suggère une mauvaise distribution du flux sanguin vers les muscles chez les personnes atteintes de DT2, un phénomène qui pourrait être attribué aux complications microvasculaires.

L'altération de l'extraction musculaire de l'oxygène est considérée comme l'un des facteurs contribuant à l'intolérance à l'exercice observée chez les personnes atteintes de DT2. Cette altération dépend de la manière dont le muscle reçoit et utilise l'oxygène. En ce qui concerne l'apport d'oxygène, des études antérieures ont suggéré que l'hypoxie des muscles squelettiques observée au début de l'exercice chez les patients atteints de DT2 résulte d'un ralentissement du débit sanguin microvasculaire initial. Plusieurs facteurs potentiels contribuant à cette hypoxie musculaire ont été évoqués, notamment une densité capillaire réduite, une perte de perfusion capillaire et une distribution inégale du débit sanguin (120).

Ces résultats soulignent la complexité des interactions entre le diabète de type 2, la circulation sanguine musculaire et l'oxygénation musculaire pendant l'exercice. Ils indiquent également que des facteurs tels que les complications microvasculaires peuvent jouer un rôle clé dans ces

altérations, ce qui soulève des questions importantes sur la manière de mieux comprendre et de gérer ces problèmes chez les patients atteints de DT2.

V. Apport et utilisation de l'oxygène au niveau cérébrale :

En complément des effets du diabète sur la capacité de diffusion alvéolo-capillaire, le transport de l'oxygène, ainsi que l'oxygénation musculaire, qui peuvent expliquer la faible aptitude aérobie chez les personnes atteintes de diabète, il est important de noter que le diabète semble également avoir des répercussions sur l'hémodynamique et l'oxygénation cérébrale.

1-La perfusion cérébrale :

Le cerveau est l'un des organes les plus actifs de l'organisme sur le plan métabolique. Au repos, il consomme environ 20 % d'O₂ total utilisé par l'organisme. Le débit sanguin cérébrale représente environ 15% du débit cardiaque au repos. Ces besoins énergétiques élevés sont essentiels au fonctionnement cérébral. En effet le débit sanguin cérébrale subit une régulation complexe afin de garantir en toutes circonstances un apport d'O₂ suffisant au cerveau(121). Ces ajustements de débit sanguin cérébrale sont due à :

- La variation du diamètre artériolaire qui se fait par une autorégulation maintenant ce débit constant malgré les variations de la pression artérielle.
- La régulation métabolique (couplage entre métabolisme cérébral et débit sanguin cérébrale) et ce en ajustant le débit sanguin cérébrale aux changements de la demande métabolique locale.

L'exercice est associé à l'augmentation du débit sanguin dans les aires motrices et sensorimotrices primaires(122) et l'activation corticale entraînant une augmentation de la VO₂ des cellules nerveuses et par conséquence une élévation du volume sanguin cérébral et du débit sanguin cérébral pour répondre à l'augmentation des besoins en glucose et en O₂. Les changements du débit sanguin cérébral dépendent de l'intensité de l'exercice. Ainsi, une incrémentation de l'intensité de l'exercice jusqu'à environ 60% de VO_{2max} entraîne une augmentation du débit sanguin cérébral, qui diminue à partir de cette intensité pour revenir à des valeurs proches de celles de repos à 100 % de VO_{2max}. Cette diminution apparaît malgré l'augmentation de l'intensité d'exercice et du métabolisme cérébral. Il s'avère que la régulation du débit sanguin cérébral pendant l'exercice est aussi déterminée par d'autres facteurs

physiologiques(121, 122) que le métabolisme cérébral et l'activité neuronale, qui exigent la préservation d'un débit sanguin cérébral adéquat :

- Effet de la PaO₂ : Une faible PO₂ peut entraîner une dilatation de vaisseaux sanguin à travers la libération de l'adénosine, de K⁺ et de H⁺(123). En revanche, l'hyperoxie peut induire une vasoconstriction cérébrale. Néanmoins, il a été aussi montré qu'une hypoxie sévère (10 % d'O₂) pourrait avoir un effet vasoconstricteur. Ainsi, L'augmentation de la PaO₂ réduit jusqu'à 20 % le débit sanguin cérébral, ce dernier restant adapté aux besoins énergétiques(124). Inversement, les situations d'hypoxémie qui entraînent une désaturation de l'hémoglobine (PaO₂ < 60 mmHg) conduisent à une augmentation compensatrice importante du débit sanguin cérébral par une vasodilatation artérielle cérébrale.
- Effet de la PaCO₂ : la PaCO₂ est l'un des facteurs les plus important qui contribue à la régulation du débit sanguin cérébral. L'effet de PaCO₂ sur le débit sanguin cérébral est étroitement liée à l'intensité de l'exercice. Comme il a été mentionné précédemment, le débit sanguin cérébral augmente jusqu'à environ 60 % de VO_{2max}, accompagné par une légère élévation de la PaCO₂(122). Cette augmentation est accordée à une augmentation de l'activité neuronale et du métabolisme cérébral. Au-delà de cette intensité d'exercice, le débit sanguin cérébral diminue pendant un exercice incrémental. Cette diminution est le résultat de la baisse de la PaCO₂ due à l'hyperventilation(125) lors d'un exercice intense à une intensité supérieure au point de compensation respiratoire et donc à une vasoconstriction cérébrale consécutive à une hypocapnie d'exercice(105).

Les personnes atteintes de DT2 sont souvent confrontées à des défis cardiovasculaires qui peuvent influencer leur capacité à exercer. Parmi ces défis, on peut mentionner le dysfonctionnement diastolique attribué à une cardiomyopathie diabétique (126). Ce trouble altère la relaxation du muscle cardiaque pendant la phase de remplissage diastolique, réduisant ainsi la capacité du cœur à se remplir adéquatement de sang avant la phase de contraction suivante. Cette limitation de la relaxation cardiaque peut entraîner une diminution du volume de sang éjecté à chaque battement cardiaque, ce qui affecte directement la capacité du cœur à répondre à une demande accrue en oxygène pendant l'exercice.

De plus, les patients atteints de DT2 ont souvent un faible volume systolique, ce qui signifie que leur cœur ne peut pas pomper autant de sang à chaque battement (127). Cette limitation du

volume systolique réduit la capacité du cœur à augmenter le débit cardiaque pendant l'exercice, ce qui est essentiel pour répondre à la demande accrue en oxygène des muscles actifs pendant cette période. Par conséquent, même si le cœur peut se contracter, il ne peut pas le faire de manière aussi efficace que chez les individus en bonne santé.

En outre, la capacité vasodilatatrice du système vasculaire, à la fois systémique et cérébral, est altérée chez les personnes atteintes de DT2. Cette altération se traduit par une réactivité cérébrale réduite au dioxyde de carbone (CO₂) (128). En temps normal, lorsque le dioxyde de carbone augmente dans le sang, les vaisseaux sanguins cérébraux devraient se dilater pour permettre un apport accru d'oxygène au cerveau. Cependant, chez les patients atteints de DT2, cette réponse est compromise, ce qui peut entraîner une moindre oxygénation cérébrale pendant l'exercice.

Chez les sujets sains, l'exposition à une hyperglycémie peut atténuer la réponse de la réactivité cérébro-vasculaire à l'exercice(129). Cela signifie que, même en l'absence de diabète, une élévation du taux de sucre sanguin peut affecter négativement la réponse vasculaire cérébrale pendant l'exercice, ce qui aggrave encore la situation chez les personnes atteintes de DT2.

En somme, il existe plusieurs facteurs complexes qui contribuent à la limitation de la capacité d'exercice chez les patients atteints de DT2. Ces facteurs incluent le dysfonctionnement diastolique, le faible volume systolique, la réactivité vasculaire altérée et la sensibilité à l'hyperglycémie, tous susceptibles de compromettre le débit sanguin et l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice, ce qui peut limiter leur aptitude à l'activité physique et avoir des répercussions sur leur qualité de vie globale.

2-Oxygénation cérébrale chez les personnes atteintes de diabète :

Les études portant sur l'oxygénation cérébrale chez les individus atteints de diabète demeurent limitées. Une étude menée auprès de patients atteints de DT1 présentant un mauvais contrôle glycémique a révélé une diminution des niveaux de HbO₂, HHb et Hb_{tot} au niveau cérébral pendant l'exercice (130, 131). Cependant, une étude récente menée par Besnier et ses collaborateurs a rapporté des résultats différents, indiquant que l'hémodynamique cérébrale (HbO₂, HHb et Hb_{tot}) était comparable entre les individus atteints de DT2 et les témoins. En revanche, lors de la phase de récupération, ils ont observé une réduction de HbO₂ et HHb chez les patients atteints de DT2 par rapport au groupe témoin, ce qui reflète une altération de l'extraction cérébrale d'oxygène. Ils ont émis l'hypothèse que la glycation de l'hémoglobine pourrait affecter la cinétique de libération de HbO₂ (132).

L'étude de Kim et coll. a montré une réduction de la PaCO₂ (-0,8 mmHg), du débit sanguin cérébral (\approx -25 %) et de l'oxygénation cérébrale (-2,5 %) chez les personnes atteintes de DT2 par rapport aux témoins. En effet, chez le groupe contrôle ils ont montré une augmentation de la perfusion cérébrale à des faibles charges de travail, suivie d'une diminution de la perfusion cérébrale et de l'oxygénation avec une hypocapnie induite par l'hyperventilation et une vasoconstriction ultérieure à des intensités d'exercice plus élevées. En revanche, une réduction de la perfusion cérébrale a été observée même à de faibles niveaux d'exercice chez les personnes atteintes de DT2 et à une PaCO₂ comparable dans les deux groupes.

Généralement l'altération de l'oxygénation cérébrales chez les personnes atteintes de diabète est associée à une altération du débit sanguin cérébrale entraînant une baisse de la perfusion cérébrale et une diminution des apports en glucose et O₂ face à une augmentation des besoins. En outre, des études antérieures ont rapporté une altération des mitochondries cérébrales à cause de l'insulino résistance et le stress oxydatifs ce qui altèrent l'extraction de l'oxygène cérébrale(133).



Conclusion chapitre 2

En conclusion, ce deuxième chapitre met en lumière les nombreuses complexités entourant l'impact du diabète de type 1 (DT1) et du diabète de type 2 (DT2) sur la fonction pulmonaire, l'oxygénation musculaire, et l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice. Les principales conclusions de cette revue de littérature peuvent être résumées comme suit :

Impact sur la fonction pulmonaire : Les personnes atteintes de DT1 et DT2 présentent des altérations de la fonction pulmonaire, principalement en cas de contrôle glycémique inadéquat et avec une durée prolongée de la maladie. Des complications microvasculaires telles que la rétinopathie et la neuropathie sont également associées à ces altérations. Les différences entre les sexes et les tranches d'âge sont également des facteurs importants à considérer.

Mécanismes sous-jacents : Plusieurs mécanismes sont avancés pour expliquer ces altérations, notamment la glycation du collagène, la microangiopathie, la neuropathie autonome, et l'inflammation. Ces mécanismes contribuent à la perte du recul élastique pulmonaire et à l'obstruction des voies respiratoires périphériques.

Impact sur l'oxygénation musculaire : Les personnes atteintes de DT2 peuvent présenter des problèmes d'oxygénation musculaire, notamment en raison d'une altération de la perfusion musculaire et de la distribution du flux sanguin entre les zones nutritives et non nutritives pendant l'exercice. L'insulino-résistance périphérique peut également influencer la vasodilatation et le débit sanguin musculaire.

Impact sur l'oxygénation cérébrale : Le diabète peut également avoir des répercussions sur l'oxygénation cérébrale, avec des altérations de la réponse vasculaire cérébrale à l'exercice. Des facteurs tels que la pression partielle de dioxyde de carbone (PaCO_2) et la réactivité cérébrale au CO_2 jouent un rôle important dans la régulation de l'oxygénation cérébrale.

Spectroscopie de proche infrarouge : La spectroscopie dans le proche infrarouge émerge comme une méthode non invasive pour évaluer en continu l'oxygénation musculaire et cérébrale pendant l'exercice, offrant ainsi des perspectives intéressantes pour la recherche future.

En somme, le diabète exerce un impact complexe sur la fonction pulmonaire, l'oxygénation musculaire et cérébrale pendant l'exercice, ce qui peut contribuer à l'intolérance à l'exercice observée chez les personnes atteintes de DT1 et DT2. Comprendre ces mécanismes et les

implications pour la santé respiratoire, musculaire et cérébrale est essentiel pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des personnes atteintes de diabète. Il est important de noter que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir notre compréhension de ces processus complexes et pour développer des interventions spécifiques visant à atténuer ces altérations.

Contribution personnelle



Etude 1: Respiratory function in uncomplicated type 1 diabetes: blunted during exercise even though normal at rest! (publiée dans *Diabetic Medicine*)

Islem lali, Elsa Heyma, Régis Matran, Gaele Marais, Aurélien Descatoire, Rémi Rabasa-Lhoret, ImenTouil, Mehdi Pawlak-Chaouch, Patrick Mucci, Pierre Fontaine, Georges Baquet, Sémah Tagougui

I. Introduction :

L'exercice implique un système complexe de fonctions physiologiques qui permettent une augmentation de la dépense énergétique, du débit sanguin vers les muscles squelettiques et, par conséquent l'augmentation de l'apport d'oxygène. Le transport de l'O₂ des poumons vers les tissus nécessite plusieurs étapes impliquant la diffusion alvéolo-capillaire, le transport artériel de l'O₂, la perfusion locale et la dissociation de l'oxyhémoglobine au niveau tissulaire. Une altération à n'importe quel point de cette chaîne est un facteur limitant de la capacité aérobie (134). En raison de l'abondance de tissu conjonctif et de la densité de la circulation microvasculaire, le poumon est un organe cible de diabète de type 1 (87).

Le système respiratoire joue un rôle fondamental dans l'altération des capacités physiques aérobies. En effet, plusieurs études ont rapporté une faible capacité aérobie chez les personnes atteintes de diabète de type 1, qui est souvent associé à un mauvais contrôle glycémique (64, 134). Différents mécanismes liés au transport et à l'apport d'O₂ (capacité de diffusion pulmonaire altérée et ventilation altérée) pourraient modifier les réponses de l'exercice et conduire à la diminution de la consommation maximale d'oxygène chez les personnes atteintes de diabète de type 1. Néanmoins, la présence de ces déficiences dans la cascade de transport d'O₂ est documentée comme étant liée à des complications diabétiques et à un mauvais contrôle glycémique (135).

Il s'est avéré que la neuropathie autonome, qui affecte la modulation neuronale inhibitrice des afférences pulmonaires sympathiques, conduit à une ventilation accrue pendant l'exercice maximal. Chez les individus atteints de DT1, Tantucci et coll. explique la modification de la réponse ventilatoire par une augmentation excessive de la fréquence respiratoire, sans aucune modification de volume courant (136). Cependant, d'autres études montrent que la ventilation pendant l'exercice et la pente VE/VCO₂ (qui reflète l'augmentation de la ventilation en réponse à la production de CO₂) sont comparables entre les individus atteints de diabète de type 1 et les sujets sains (76, 137). La disparité entre les résultats dans la littérature pourrait être expliquée

par l'hétérogénéité de la population étudiée, la durée du diabète, le niveau d'activité physique, le contrôle glycémique ou la présence de complications micro et macrovasculaires (138, 139). En combinant les analyses de la fonction pulmonaire au repos (la capacité de diffusion de monoxyde de carbone [DLCO], la capacité de diffusion de l'oxyde nitrique [DLNO]) et pendant l'exercice maximal (ventilation pulmonaire, volume courant, fréquence respiratoire) chez les individus présentant un diabète de type 1 non compliqué et leurs groupes témoins sains appariés, cette étude vise à étudier l'effet possible de l'hyperglycémie chronique sur la fonction pulmonaire, et d'examiner les répercussions sur la capacité aérobie.

II. Méthodologie

1- Les sujets :

Dans cette étude, nous recrutons 34 adultes : hommes (n=22) et femmes (n=16). Ils sont répartis en deux groupes : le premier se compose de 17 individus vivants avec le diabète de type 1 et le second comprend 17 sujet sains formant le groupe contrôle.

Pour chaque patient atteint de DT1 inclus dans l'étude, un témoin sain est sélectionné en respectant des critères rigoureux visant à garantir une correspondance adéquate. Les critères de sélection comprennent le genre, l'indice de masse corporelle, l'âge, le statut tabagique et le niveau d'activité physique. Le sexe du témoin est identique à celui du patient DT1, et l'indice de masse corporelle est assorti dans une plage de ± 4 kg/m². De plus, l'âge du témoin est aligné sur celui du patient DT1 avec une marge de ± 7 ans. Le statut tabagique est également pris en compte, en différenciant les non-fumeurs des fumeurs, avec une distinction supplémentaire entre ceux qui fument moins de 10 cigarettes par jour et ceux qui en fument plus de 10. Enfin, le niveau d'activité physique du témoin est ajusté en fonction du niveau d'activité physique du patient DT1, avec des variations de ± 1 heure pour ceux qui ne pratiquent pas d'activité physique, ± 2 heures pour ceux qui en font de 2 à 6 heures par semaine, et ± 4 heures pour ceux qui dépassent les 6 heures d'activité physique par semaine. Cette approche méticuleuse vise à établir des comparaisons pertinentes entre les patients DT1 et leurs témoins sains dans le cadre de l'étude. Tous les participants ont été informés du but de la recherche, de la nature et la durée des expériences et ils ont accepté volontairement de participer à cette étude. Ainsi tous les sujets ont signé un consentement éclairé.

1.1 Critères d'inclusion :

- Tous les participants sont des adultes (hommes ou femmes), âgés de 18 à 40 ans.

- Les participants vivant avec le DT1 recrutés doivent présenter un diabète de type 1 depuis au moins 1 ans et au plus 10 ans.

1.2 Critères d'exclusion pour le groupe DT1 :

- Avoir un diabète de type 2
- Présence des complications diabétiques : les micro et macro angiopathies qui pourraient être l'origine de l'altération de l'oxygénation tissulaire (119).

Un endocrinologue du CHU de Lille, a pris le soin de vérifier l'absence de ces complications, en réalisant la liste des tests suivantes avant l'inclusion des patients :

Examens pour affirmer l'absence des macroangiopathies :

- Présence d'une hypertension artérielle traitée ou non.
- Antécédents des événements cardiovasculaires (infarctus de myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Insuffisance coronarienne (antécédents de revascularisations endovasculaire, angor).
- Insuffisance cérébro-vasculaire.
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Examen pour affirmer l'absence des microangiopathies :

- Néphropathie diabétique (taux élevés de microalbuminurie et créatinine).
- Rétinopathie diabétique (examen de fond d'œil).
- Neuropathie périphérique (test chaud- froid, reflexe, monofilament).
- Neuropathie autonome (hypotension orthostatique).

1.3 Critères d'exclusion pour le groupe contrôle :

- Avoir un diabète sucré. Les sujets témoins sont inclus après la réalisation d'un test de tolérance au glucose. Ceux qui ont une valeur de glycémie supérieure ou égale 11mmol/L après 2h d'avoir absorbé 75g de glucose dilué dans 250 à 350 ml d'eau ont été exclus de l'étude.

1.4 Critères d'exclusion pour tous les sujets :

- Indice de masse corporelle > 30 kg/m²
- La présence d'une pathologie chronique évolutive.
- Prise de traitements médicamenteux incompatibles avec l'expérience : traitement actuel à visée cardio-vasculaire, respiratoire, neurologique, rénale, endocrinienne ou digestive pour maladie chronique avérée.
- Contre-indication à l'exercice maximal.

2-Protocole expérimentale :

Notre étude nécessite une seule visite au CHU de Lille pour réaliser une épreuve d'effort maximal et évaluer la fonction pulmonaire. 48 heures avant la visite, les participants arrêtent les activités physiques vigoureuses et le tabagisme.

Le matin de la visite, les participants prennent chez eux un petit déjeuner standardisé, déterminé à l'avance par la diététicienne au vu de leurs petits déjeuners habituels contenant un apport aux alentours de 21% en lipides, 11% en protéines, et 68% en glucides. Avant le petit déjeuner, les participants vivants avec le diabète de type 1 réalisent leurs injections ou bolus habituels d'insuline. Les objectifs glycémiques sont fixés entre 1 et 1.5 g/L (5,56 et 8,33 mmol/L) à deux heures après le petit déjeuner standardisé. De ce fait, la dose d'insuline a été fixée au préalable en accord avec l'endocrinologue et après plusieurs essais de petit déjeuner standardisé.

A l'arrivée des participants dans le service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires au CHU de Lille, les mesures anthropométriques sont effectuées. Par la suite, les participants réalisent un test de diffusion alvéolo-capillaire et une spirométrie de repos pour examiner les volumes et les débits pulmonaires. A la fin, 3.5 h \pm 0.4 après la fin de petit déjeuner, une épreuve d'effort incrémentale maximale est effectuée. Cette épreuve permet d'évaluer la réponse ventilatoire et la consommation maximale d'oxygène.

2.1 Evaluations des caractéristiques des participants :

Mesures anthropométriques :

Nous mesurons la taille, la masse corporelle, l'indice de masse corporelle (IMC= masse corporelle (kg)/ taille² (m)) et la circonférence de la taille et des hanches. Également, pour mieux apparier les groupes au niveau de la composition corporelle, nous mesurons le pourcentage de masse maigre, la masse grasse et la densité minérale osseuse par absorption bi-photonique à rayons X (DEXA, HOLOGIC).

Evaluation de niveau d'activité physique habituel :

En premier lieu, l'évaluation de niveau d'activité physique s'est basée sur une question générale à propos du nombre d'heures et du type d'activités physiques pratiquées dans la vie quotidienne. Ensuite, en tenant compte de l'effet du niveau d'entraînement sur la diffusion alvéolo-capillaire(79) et la consommation d'oxygène pendant l'exercice (140), il semble nécessaire de vérifier, par des mesures objectives et validées, que les deux groupes ont un niveau d'activité physique similaire. Pour ce faire, nous demandons aux participants de porter un accéléromètre

uni axial (axe vertical) (The Actigraph, Manufacturing Technologies, Inc., model GT1M)) durant une semaine dès leurs réveils, pendant la journée jusqu'au coucher.

En effet, les mouvements du tronc et des membres induisent des accélérations et des décélérations relatives à la force musculaire exercés et par conséquent à l'énergie dépensée. Ce signal d'accélération ou de décélération est enregistré par l'accéléromètre portable et renseigne sur la fréquence, le temps et de l'intensité de l'activité physique produite par le mouvement du corps. Les résultats sont exprimés en unité de mouvements « coups » par unité de temps ou en dépense énergétique liée à l'activité.

Pour définir les profils individuels d'activité physique et classer l'intensité de chaque activité, nous nous sommes appuyés sur l'étude de Pate et coll qui les classe de façon suivante(141) :

- Légère : la dépense énergétique est inférieure à 3 METs.
- Modérée : la dépense énergétique entre 3 et 6 METs.
- Intense : la dépense énergétique est supérieure à 6 METs.

Tandis que l'accéléromètre nous permet d'évaluer le niveau d'activité physique d'une manière objective, cette méthode présente des limites : étant donné que l'accéléromètre n'est pas étanche à l'eau, il ne permet pas de mesurer le niveau des activités aquatiques. En outre, la dépense énergétique liée aux activités statiques (rame, vélo...) n'est pas prise en compte. C'est pourquoi, nous fournissons une fiche explicative à chaque participant sur laquelle il note l'intensité et le temps des activités qui ne peuvent pas être mesurées par l'accéléromètre.

2.2 Diffusion alvéolo-capillaire :

Afin d'examiner la capacité pulmonaire de diffusion du monoxyde de carbone chez les individus vivant avec le DT1 ainsi que les témoins sains, nous utilisons la méthode 'simple inspiration' impliquant la mesure simultanée de monoxyde de carbone et de l'oxyde nitrique. Ce test s'effectue au repos en position assise sur une chaise. Après la mise en place du pince-nez et l'embout buccal, le participant respire normalement pendant 2 à 3 cycle pour stabiliser la ventilation courante. Ainsi la manœuvre de DLCO commence par une expiration profonde jusqu'à volume résiduel. En ce moment, un circuit accédant à un mélange gazeux contenant NO (0,004%), de CO (0,3 %), d'hélium « He » (14 %), d'O₂ (21 %), et du solde en azote s'ouvre. A la fin de l'expiration complète, le participant réalise une inspiration maximale jusqu'à la capacité pulmonaire totale. A ce stade, une apnée d'environ 10 s est maintenue suivie d'une expiration rapide et maximale (142). Les appareils sont automatisés pour recueillir le gaz alvéolaire exhalé, afin d'être analysé et d'en calculer les fractions expiratoires.

Un intervalle de moins de 4 minutes, doit être respecté entre les manœuvres dans le but d'éliminer des poumons des gaz du test précédent. Outre cela, les mesures doivent suivre le critère de reproductibilité, elles ne sont retenues que lorsque l'écart entre les résultats de deux essais effectués chez le même sujet ne dépasse pas 5 % et que les différences de volume alvéolaire, de volume inspiré et celles des fractions inspirées de CO, de NO et d'He sont inférieures à 5 % (143).

2.3 Epreuve d'effort :

Après avoir fini le test de diffusion alvéolo capillaire, le participant réalise un exercice incrémental maximal sur bicyclette électromagnétique (Lode Excalibur Sport, Pays Bas). L'épreuve commence par un palier de 30 Watts durant 2 min. Puis, la puissance mécanique externe est augmentée de 20 watts chaque 2 minutes jusqu'à ce que le participant ne puisse plus entretenir la vitesse de pédalage cible entre 65 et 70 rpm. Un électrocardiogramme (Medisoft Ergocard, Belgique) est réalisé au repos, et surveillé tout au long de l'épreuve d'effort par un cardiologue.

Également, à l'aide d'un système de mesure de cycle à cycle (Medisoft Ergocard, Belgique), nous enregistrons les échanges gazeux respiratoires en continu pendant tout l'exercice, en faisant respirer le participant dans un masque adapté aux visages des adultes. Les systèmes d'analyse de l'O₂ et du CO₂ sont calibrés avant chaque test à travers un mélange de gaz (16,1% d'O₂ et 4,01% de CO₂) et de l'air ambiant.

La VO_{2max} est déterminée comme la valeur moyenne la plus élevée sur 15 secondes lors de l'épreuve d'effort. La validation de l'atteinte de la consommation maximale d'oxygène est validée par l'observation de trois de cinq critères suivants :

- Un quotient respiratoire ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$) supérieur ou égal à 1,1 (144).
- Un plateau de VO₂ malgré l'augmentation de la puissance (variation de VO₂ inférieure à 2,1 ml/kg/min entre la fin de l'avant dernier palier et le dernier palier) (145).
- Une fréquence cardiaque proche de la fréquence cardiaque théorique calculés ($210 - 0,65 * \text{âge}$) (146).
- L'épuisement de participant (une valeur de l'échelle de perception de l'effort proche de 20) (147).
- Une lactatémie supérieure à 8 mM chez l'adulte (144).

Les seuils ventilatoires SV1 et SV2 sont déterminés par deux évaluateurs, en cas de désaccord un 3eme avis est demandé. Graphiquement, le premier seuil ventilatoire est défini par une cassure au niveau de la ventilation (VE) et du rapport VE/ VO₂, cette cassure est due au

tamponnement des ions H^+ par HCO_3^- qui entraîne une augmentation de la production de CO_2 . Le deuxième seuil ventilatoires est expliqué par la production d'acide lactique qui ne peut plus être compensée par le pouvoir tampon de HCO_3^- , ceci se traduit par une cassure au niveau de la courbe VE/VCO_2 (148).

3- Analyses statistiques :

Les analyses statistiques sont réalisées en utilisant le logiciel SPSS (Inc., IBM company©, Version19). Les résultats sont rapportés comme moyenne \pm SD. La normalité des données est vérifiée par le test Shapiro-Wilks.

Les données relatives au niveau de l'activité physique, les paramètres anthropométriques et la diffusion alvéolo-capillaire sont comparés entre le groupe des individus vivant avec le DT1 et le groupe contrôle sain par un test t-Student indépendant.

Les données relatives à la réponse ventilatoire pendant l'exercice et les facteurs influençant cette dernière sont comparés entre les 2 groupes en utilisant un modèle mixte linéaire à mesures répétées. Dans ce modèle, nous tenons en compte plusieurs effets : l'effet groupe (groupe DT1 vs groupe Contrôle) ; effet exercice (selon l'intensité de l'exercice à 20%, 40%, 60%, 80% et 100% de VO_{2max}) et l'effet interaction groupe \times exercice.

Si un effet ou une interaction significative apparaît, nous effectuons un test post hoc Bonferroni pour examiner les différences spécifiques deux à deux.

Les corrélations sont examinées grâce au test p de Pearson. Nous considérons les résultats comme significative pour un $P < 0.05$.

III. Résultats :

Caractéristiques des participants :

Les données anthropométriques des participants ainsi que le niveau d'activité physique sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 4. Caractéristiques des participants

	Groupe DT1	Groupe contrôle
Donnés anthropométriques et démographiques		
N (Homme/Femme),	17 (11/6)	17 (11/6)
Age (année)	27.58 ± 7.28	27.70 ± 6.3
Statut tabagique (fumeur/Non-fumeur)	3/14	3/14
Masse grasse (%)	20.31 ± 6.48	18.99 ± 5.8
Taille (m)	1.7 ± 9.7	1.7 ± 10.1
Poids (kg)	73.7 ± 12.1	72.8 ± 12.1
IMC (kg.m ⁻²)	22.8 ± 2.32	22.77 ± 2.23
HbA _{1c} (%)	8.00 ± 1.35	5.22 ± 0.25
HbA _{1c} (mmol/mol)	67.42 ± 14.25	33.81 ± 2.66
Durée du diabète (years)	9.1 ± 5.48	NA
Personne sous pompe (n)	8	NA
Personne utilisant l'insulinothérapie (n)	9	NA
Apport journalière en nutriment		
Apport Energétique total (AET) (kcal)	1950.04 ± 477.91	2213.46 ± 476.65
Protéines (% de AET)	16.28 ± 4.11	16.60 ± 3.55
Protéines (g/KJ)	1.03 ± 0.30	1.25 ± 0.35
Lipides (% de AET)	36.45 ± 6.16	38.43 ± 4.43
Rapport acides gras insaturés/saturés	0.30 ± 0.11	0.35 ± 0.13
Cholestérols (mg)	299 ± 155.14	345.88 ± 152.26
Glucides (% de AET)	48.33 ± 7.55	46.39 ± 5.90
Glucides à index glycémique élevé (% of AET)	16.25 ± 5.65	17.76 ± 4.77
Apport en fibre (g.jour ⁻¹)	16.97 ± 5.38	18.95 ± 5.06
Niveau d'activité physique		
MVPA par accéléromètre (min·semaine ⁻¹)	198.88 ± 155.13	233.23 ± 150.52
Temps de sédentarité par accéléromètre (h·jour ⁻¹)	5.93 ± 5.13	8.36 ± 4.39

Moyenne ± SD ou nombre de participant. La masse grasse est évaluée par DEXA. HbA_{1c} est la moyenne de 4 mesures pendant l'année précédente.

Abréviation: IMC, indice de masse corporelle; MVPA, moderate to vigorous physical activity; AET, apport énergétique total

Spirométrie et test de diffusion alvéolo capillaire :

DLNO et DLCO ainsi que ses déterminants Dm et VC sont comparables entre les personnes atteintes de diabète de type 1 et le groupe contrôle (tableau 2). De plus, aucune différence n'est montrée entre les deux groupes au niveau de coefficient de transfert (KCO) au repos. Cependant, les patients atteints de diabète de type 1 ont une capacité vitale forcée et un VEMS inférieur au groupe contrôle. Nous détectons une corrélation négative significative entre la dose d'insuline basale ($\text{Ukg}^{-1} \text{ jour}^{-1}$) et la CVF ($r = -0,6, p < 0,05$).

Tableau 5. Mesures de la spirométrie et test de diffusion alvéolo capillaire au repos avant l'exercice

	Groupe DT1		Groupe contrôle		Valeur de P
	Valeurs mesurés	% Prédit	Valeurs mesurés	% Prédit	
DLCO ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$)	30.4 ± 6.1	87 ± 13.5	31.4 ± 5.7	91.9 ± 9.7	NS
DLNO ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$)	159.5 ± 28.0	87.0 ± 10.5	172.2 ± 34.7	93.2 ± 11.3	NS
Dm ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$)	80.9 ± 14.2	87.0 ± 10.5	87.0 ± 17.1	93.1 ± 11.3	NS
Vc (ml)	87.1 ± 22.2	76.3 ± 16.3	92.7 ± 20.0	83.3 ± 11.1	NS
Kco ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$)	4.7 ± 0.8	92.4 ± 15.7	4.3 ± 0.2	86.6 ± 8.6	NS
CVF (L)	4.9 ± 1.0	$101.4 \pm 10.9^*$	5.5 ± 1.0	116.5 ± 7.9	<0.05
VEMS1 (L)	4.0 ± 0.7	$97.9 \pm 10.1^*$	4.3 ± 0.7	108 ± 9.8	<0.05
DEP ($\text{L}\cdot\text{S}^{-1}$)	9.3 ± 1.9	102 ± 13.8	9.7 ± 1.6	107.4 ± 14.5	NS

Moyenne \pm SD ou nombre de participant.

*Les valeurs sont significativement différentes par rapport au groupe contrôle *P<0.05.

Dm, capacité de diffusion membranaire; VC, volume sanguin capillaire pulmonaire; Kco, Coefficient de transfert correspondant au rapport DLCO/VA ; CVF, capacité vitale forcée ; VEMS1, volume expiratoire maximal par seconde; DEP, débit expiratoire de pointe ; NS, non significatif.

La réponse ventilatoire pendant l'exercice :

L'exercice est associé à une augmentation des paramètres pulmonaire à la fois chez le groupe DT1 et le groupe contrôle (tableau3).

Tableau 6. Les paramètres pulmonaires au repos et durant l'exercice

	Groupe DT1	Groupe contrôle	Valeur de P Modèle mixte
les paramètres pulmonaires au repos et durant l'exercice			
VE (L·min⁻¹)			
Repos	9.64 ± 2.47	9.74 ± 1.70	Groupe: NS
50% VO _{2max}	33.34 ± 6.92	33.13 ± 7.32	Exercice:<0.01
100% VO _{2max}	107.06 ± 19.71	109.05 ± 29.10	Interaction: NS
FR (Bpm)			
Repos	15.80 ± 2.73	15.65 ± 5.01	Groupe: NS
50% VO _{2max}	23.16 ± 4.53	19.28 ± 4.23	Exercice:<0.01
100% VO _{2max}	46.03 ± 8.16	43.08 ± 11.65	Interaction : NS
VT (L)			
Repos	0.59 ± 0.14*	0.69 ± 0.37	Groupe:<0.05
50% VO _{2max}	1.34 ± 0.34*	1.67 ± 0.52	Exercice:<0.01
100% VO _{2max}	2.15 ± 0.53*	2.36 ± 0.45	Interaction: NS
QR			
Repos	0.87 ± 0.09*	0.80 ± 0.09	Groupe:<0.05
50% VO _{2max}	0.91 ± 0.09*	0.87 ± 0.07	Exercice:<0.01
100% VO _{2max}	1.17 ± 0.09	1.10 ± 0.13	Interaction: NS
VCO₂ (L·min⁻¹)			
Repos	0.22 ± 0.05	0.23 ± 0.05	Groupe: NS
50% VO _{2max}	1.14 ± 0.30	1.16 ± 0.30	Exercice:<0.01
100% VO _{2max}	2.92 ± 0.68	2.95 ± 0.74	Interaction: NS
VO₂ (ml·min⁻¹·kg⁻¹)			
Repos	3.47 ± 0.68	3.80 ± 0.63	Groupe:<0.05
50% VO _{2max}	17.35 ± 3.44	18.97 ± 3.19	Exercice:<0.01
100% VO _{2max}	34.70 ± 6.88*	37.94 ± 6.39	Interaction: NS
PET CO₂			
Repos	35.2 ± 3.2	32.2 ± 9.1	Groupe: NS
50% VO _{2max}	42.2 ± 3.2	39.9 ± 10.7	Exercice:<0.01
100% VO _{2max}	33.2 ± 3.7	30.4 ± 8.6	Interaction: NS
VE/VCO₂			
Repos	42.79 ± 5.9	47.76 ± 8.55	Groupe: NS
50% VO _{2max}	29.86 ± 3.45	28.96 ± 4.01	Exercice:<0.01
100% VO _{2max}	37.25 ± 4.85	37.12 ± 5.48	Interaction: NS

VE/VO₂			
Repos	36.9 ± 7.2	34.6 ± 6.9	Groupe: NS
50% VO _{2max}	27.4 ± 3.6	25.2 ± 3.5	Exercice:<0.01
100% VO _{2max}	42.0 ± 5.7	41.1 ± 8.3	Interaction: NS

Moyenne ± SD ou nombre de participant.

*Les valeurs sont significativement différentes par rapport au groupe contrôle *P<0.05.

Abréviations : VE, ventilations ; FR, fréquence respiratoire, QR, quotient respiratoire ; VCO₂, volume de monoxyde de carbone ; VO₂, consommation d'oxygène; PET CO₂, dioxyde de fin d'expiration ; NS, non significatif.

L'augmentation en ventilation, fréquence respiratoire, VCO₂ et VO₂ est comparable dans les deux groupes tout au long de l'exercice. Cependant, malgré des niveaux d'activité physique similaires et des fréquences cardiaques comparables à l'épuisement (185,3 ± 14,3 vs 184,4 ± 17,9 bpm, respectivement ; p = 0,8), les personnes vivant avec le diabète de type 1 montrent une VO_{2max} inférieur à celle du groupe contrôle.

En réponse à l'exercice, le volume courant augmente chez les deux groupes, avec un effet groupe significatif. A une ventilation donnée, le volume courant était significativement plus faible chez les individus vivant avec le DT1.

Le pouls d'O₂ augmente tout au long de l'exercice sans aucune différence intergroupe (p = 0,4). A une intensité donnée de l'exercice, le quotient respiratoire était plus élevé chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 par rapport au groupe contrôle, mais il n'a y pas de différence à l'exercice maximal. Aucune différence n'est observée dans la pente VE/VCO₂ entre les deux groupes. De plus, lors de l'exercice le seuil ventilatoire 1 (SV1) apparait chez les deux groupes au même moment (56±10,5 vs 57,1±6,5% de VO_{2max}). Également, nous trouvons le même résultat pour le seuil ventilatoire 2 (SV2) (86,6±6,5 vs 87,5±4,2% de VO_{2max}). En outre, la ventilation était similaire chez les personnes atteintes de diabète de type 1 et le groupe contrôle à SV1 (56±10,5 vs 57,1±6,5 L min⁻¹) et à SV2 (86,6 ± 6,5 vs 87,5 ± 4,2 L min⁻¹). La pression de CO₂ en fin d'expiration (PETCO₂) ne différait pas entre les deux groupes.

Fait intéressant, le volume courant à l'exercice maximal est corrélé à la VO_{2max} (p<0,05, r = 0,4) (Figure 5).

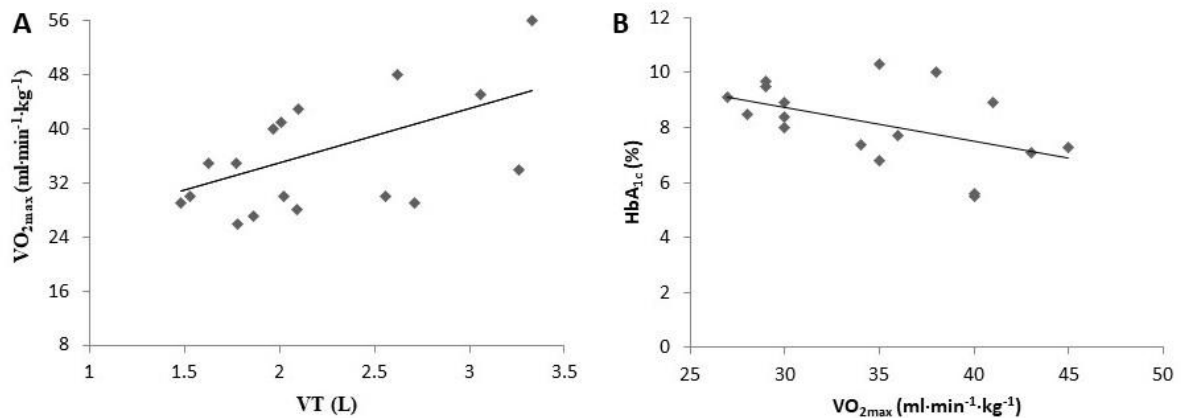


Figure 5. (a) Association entre le volume courant et la consommation maximale d'O₂ chez les personnes atteintes de diabète de type 1. (b) Association entre l'HbA_{1c} et la consommation maximale d'O₂ chez les personnes atteintes de diabète de type 1

L'utilisation de la charge de travail absolue au lieu de l'intensité relative pour l'effet d'exercice dans le modèle mixte ne modifie pas les résultats de la réponse ventilatoire.

Impact de contrôle glycémique et de la durée de maladie sur la fonction pulmonaire au repos et la réponse ventilatoire pendant l'exercice :

Les résultats montrent que chez les personnes atteintes de diabète de type 1, la durée de la maladie n'affecte ni les paramètres pulmonaires tout au long de l'exercice (toutes les valeurs p des modèles mixtes linéaires > 0,05) ni la fonction pulmonaire au repos (valeurs p de corrélations de Pearson > 0,05).

Cependant, l'augmentation de volume courant induite par l'exercice a une tendance d'être moins importante en cas d'HbA_{1c} plus élevée (estimation moyenne : $-0,0007\text{L}/\text{watt } 1\times$, pour 1 % d'HbA_{1c}, $p = 0,08$).

Chez les individus ayant des taux d'HbA_{1c} plus élevés, la VO_{2max} augmente d'une façon moins importante avec l'augmentation de l'intensité de l'exercice (estimation moyenne : $-0,009\text{ mlmin}^{-1}\text{ kg}^{-1}$ pour 1 % d'HbA_{1c}, $p = 0,01$).

Nous observons une corrélation négative entre VO_{2max} et taux d'HbA_{1c} ($r = -0,75$, $p = 0,032$) (voir Figure 5).

Il n'y a pas de différences entre les participants hommes et femmes lorsque le facteur sexe est pris en compte dans le modèle mixte.

IV. Discussion :

De nombreuses études ont déjà étudié la fonction pulmonaire pendant l'exercice chez les personnes atteintes de diabète de type 1. Néanmoins, il y a eu des résultats contradictoires et incohérentes. A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui examine la fonction pulmonaire au repos et la réponse ventilatoire pendant l'exercice maximal chez les personnes atteintes de diabète de type 1 non compliqué et des sujets contrôles sains strictement appariés. Au repos, nous trouvons une capacité de diffusion pulmonaire et une conductance de la membrane alvéolo-capillaire comparable entre personnes atteintes de diabète de type 1 sans complications et leurs sujets témoins sains appariés. Néanmoins, les paramètres de spirométrie sont plus faibles chez les personnes atteintes de type 1 diabète. Parallèlement à l'exercice maximal, certains paramètres pulmonaires sont plus faibles chez les individus atteints de type 1 diabète. Cela entraîne une VO_{2max} altérée chez les individus atteints de diabète de type 1 par rapport aux sujets témoins sains.

La fonction pulmonaire au repos :

Dans la présente étude, nous constatons que la diffusion alvéolo capillaire n'est pas altérée chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 indemnes des complications micro et macrovasculaire. Ce résultat est en contraste avec les études antérieures qui rapportent une réduction de la capacité de diffusion pulmonaire chez les personnes atteintes de type 1 diabète. En effet, plusieurs études suggèrent qu'une DLCO altérée pourrait être liée à la fois à un volume sanguin capillaire pulmonaire réduit et à une conductance de la membrane capillaire alvéolaire réduite(149).

La vascularisation profondément ramifiée du poumon, associé à l'accumulation de collagène et l'abondance de tissu conjonctif font du poumon le principal organe cible des complications microvasculaires chez les personnes atteintes de diabète de type 1(150, 151). Cependant, la nouveauté de la présente étude réside dans notre cohorte de personnes vivant avec le diabète de type 1 indemnes de complications micro et macrovasculaire. Une capacité de transfert de CO altérée a été liée à la prévalence et à la sévérité des micro angiopathies diabétiques. Une DLCO altérée est documenté chez les personnes atteintes de diabète de type 1 avec néphropathie et rétinopathie. Au repos, nos résultats chez les patients avec une courte durée du diabète de type 1 (<10 ans) confirment les résultats de Lee et al.(77) montrant que les individus atteints de

diabète de type 1 de courte durée (8,9 ans) ont un DLCO, DM et VC normal. L'épaississement de la base alvéolo-capillaire est en effet un processus progressif.

Un autre facteur qui peut expliquer la différence entre nos résultats et la littérature est que les études précédentes avaient examiné les personnes atteintes du diabète de type 1 avec un niveau glycémique plus élevé ($HbA_{1c} > 64 \text{ mmol mol}^{-1}$ ' $HbA_{1c} > 8\%$ ') que notre étude. Le contrôle glycémique est lié aux complications microvasculaires(152); par conséquent, les patients ayant un mauvais contrôle glycémique pourraient avoir une capacité de transfert pulmonaire diminuée. Une étude récente a montré une atteinte des voies respiratoires périphériques chez les enfants atteints de diabète de type 1 avec un mauvais contrôle glycémique(153). Il est à noter que dans cette étude, nous recrutons des adultes avec des valeurs d' HbA_{1c} ($67 \pm 14,2 \text{ mmol mol}^{-1}$ ' $8,00 \pm 1,3\%$ ') légèrement supérieures à la valeur seuil $HbA_{1c} > 64 \text{ mmol mol}^{-1}$ ($\geq 8\%$) utilisée par les lignes directrices de l'American Diabetes Association(154) pour représenter un mauvais contrôle glycémique, en comparaison avec d'autres études (Ljubic et al.(149) $HbA_{1c} = 9,26 \pm 2,19\%$, Weir et coll. (155) $HbA_{1c} = 10,7 \pm 3,9\%$) qui ont trouvé une diminution du DLCO, DLNO et Dm.

La fonction pulmonaire durant l'exercice :

L'exercice permet une exploration approfondie de la fonction pulmonaire car seul un petit pourcentage de la vascularisation pulmonaire est utilisé au repos. Par conséquent, les mesures de repos ne permettent pas d'évaluer adéquatement les réserves microvasculaires. De ce fait, l'exercice est essentiel pour examiner la réponse ventilatoire et détecter les modifications de la fonction pulmonaire entre les individus avec et sans diabète de type 1(89).

En accord avec plusieurs études (156), nous constatons que, malgré des niveaux d'activité physique similaires, la consommation maximale d'oxygène est plus faible chez les personnes atteintes de diabète de type 1. Cependant, contrairement aux études précédentes (89, 157) nous observons que la ventilation atteinte à l'exercice maximale est comparable dans les deux groupes. Niranjan et al. explique la plus faible ventilation chez les individus avec le diabète de type 1 au pic d'exercice par la réduction de recul élastique pulmonaire (84) dû à la modification du métabolisme d'élastine et de collagène suite à une hyperglycémie chronique. De plus, il a été démontré que la neuropathie autonome diabétique affecte le muscle respiratoire, qui diminue l'efficacité de la pompe ventilatoire. Cependant, les personnes atteintes de diabète de type 1 dans notre étude ne présentent aucun symptôme clinique de neuropathie. Hyrylä et al

(76) soutiennent notre résultat d'une ventilation similaire à l'exercice maximal. Fait intéressant, nous constatons que le volume courant était plus faible chez les personnes atteintes de diabète de type 1 par rapport au groupe contrôle, aussi le volume courant à l'exercice maximal est corrélé avec la VO_{2max} . Cette observation de faible volume courant est rapportée chez des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive. Cela peut s'expliquer par une capacité réduite à augmenter l'apport d' O_2 résultant d'une réduction de la force des muscles respiratoires et volume courant altéré face à des demandes ventilatoires plus élevées.

Auparavant, il a été montré qu'un mauvais contrôle glycémique est lié à une utilisation moins économique d'oxygène pendant l'exercice (63). Cela coïncide avec nos résultats montrant une corrélation négative entre VO_{2max} et HbA_{1c} . Cependant, nous ne sommes pas d'accord avec les résultats de Eckstein et al. qui n'a trouvé aucune relation entre HbA_{1c} et réponse pulmonaire pendant l'exercice (158). Cette contradiction peut s'expliquer par l' HbA_{1c} moyenne de 52 mmol/L (6,9 %) et la durée du diabète, qui sont légèrement plus élevées dans notre cohorte.

En analogie avec les études précédentes, le VE/VCO_2 était similaire chez les personnes atteintes de diabète de type 1 et le groupe contrôle. A l'exercice maximal, il n'y avait pas de différence de QR entre les deux groupes, bien que QR soit plus élevé chez les personnes atteintes de diabète de type 1 pendant l'exercice par rapport au groupe contrôle. Cela peut être due à une intensité relative plus élevée à tout rythme de travail absolu, reflétant ainsi une plus grande dépendance au métabolisme des glucides.

Nos groupes étaient étroitement appariés pour limiter les facteurs qui pourraient influencer la capacité pulmonaire ou la fonction cardiopulmonaire pendant l'exercice. Le nouvel aspect de notre étude était l'absence d'anomalies microvasculaires et macrovasculaires à l'état clinique.

Un autre avantage potentiel de l'étude actuelle est la mesure du taux d' HbA_{1c} . Pour refléter avec précision l'état glycémique d'un individu, nous avons mesuré le taux d' HbA_{1c} sur l'année dernière.

La principale limite de notre plan d'étude est l'absence de mesure de la capacité de diffusion pulmonaire à l'exercice maximal. Nous suggérons que l'augmentation dans la perfusion capillaire pulmonaire pendant l'effort maximal pourrait faire une différence par rapport aux valeurs de repos.

De plus, ce travail est limité aux adultes avec HbA_{1c} légèrement supérieur à 64 mmol/L (8%). Nous supposons que l'enrôlement des personnes ayant un très mauvais contrôle glycémie (c'est-

à-dire > 10 %) pourrait mettre en évidence des faiblesses dans la capacité alvéolo capillaire des poumons dans le diabète de type 1 non compliqué, même au repos.

Il est bien connu que l'HbA_{1c} reflète la moyenne glycémique au cours des 2 à 3 mois précédents(24). De plus, l'impact d'un an de contrôle glycémique (reflété par les valeurs d'HbA_{1c} durant 1 an) dans le développement de complications chroniques semble moins évident que le contrôle d'HbA_{1c} pendant la durée totale du diabète. Dans la présente étude, nous n'avons pas eu accès à l'ensemble des valeurs historiques d'HbA_{1c}. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si la variation l'HbA_{1c} tout au long de l'histoire du diabète peut influencer la fonction respiratoire dans le cas de diabète de type 1 sans complications.

Etude 2: Impaired muscle oxygenation despite normal pulmonary function in uncomplicated type 2 diabetes (En revision dans JCEM)

Islem Jlali, Imen Touil, Hassen Haj Amor, Mohamed Amine Bouzid, Omar Hammouda, Elsa Heyman, Pierre Fontaine, Hamdi Chtourou, Georges Baquet, Sémah Tagougui.

I. Introduction:

L'altération de la condition physique aérobie, un facteur de risque bien établi associé à une morbidité et une mortalité accrues (159), est largement attribuable à l'obésité, à l'inactivité physique et au diabète de type 2 (DT2) (160). Malgré l'importance de l'activité physique dans la prise en charge du DT2 (161), de nombreux adultes atteints de DT2 demeurent inactifs (162), potentiellement en raison de la détérioration de leur condition physique aérobie (163).

Une diminution de la capacité d'exercice est un puissant indicateur d'un état de santé global altéré (164). Même indemnes de complications, les individus atteints de DT2 présentent une tolérance à l'exercice réduite et une susceptibilité accrue au développement de problèmes cardio-pulmonaires (61, 62, 165). L'interaction complexe de plusieurs fonctions physiologiques, notamment la ventilation pulmonaire (60), l'échange gazeux (61), ainsi que la distribution sanguine musculaire et la diffusion (166), joue un rôle crucial dans la livraison et l'utilisation optimales de l'oxygène lors de l'exercice. Cependant, dans le DT2, ces fonctions ont été signalées comme altérées, bien qu'elles n'aient pas été étudiées de manière exhaustive dans le cadre d'essais d'intervention, ce qui rend difficile l'identification du facteur primaire responsable du déclin de la capacité aérobie.

Le DT2 entraîne également des modifications du métabolisme glucidique et lipidique, provoquant des changements structuraux et fonctionnels dans des organes vitaux tels que les poumons et les muscles (167). Ces changements sont particulièrement visibles au niveau de la fonction pulmonaire, car les individus atteints de DT2 présentent souvent une capacité vitale forcée réduite, un rapport volume expiratoire maximal par seconde / capacité vitale forcée diminué, ainsi qu'une capacité de diffusion alvéolo-capillaire compromise (168). Ces altérations sont liées à un mauvais contrôle glycémique, à une glycation non enzymatique et à une microangiopathie diabétique chronique, provoquant un épaississement de la membrane basale des capillaires et de l'endothélium. Cela peut entraîner une réduction de la force et de l'élasticité des tissus conjonctifs, ainsi qu'une diminution du volume sanguin capillaire, ce qui altère la diffusion pulmonaire (168). Ces altérations dans le poumon diabétique peuvent se traduire par une réserve fonctionnelle limitée, particulièrement évidente pendant l'exercice physique (169).

De plus, la réduction de la capacité aérobie dans le DT2 peut être liée à des altérations de l'oxygénation musculaire (62), y compris une densité capillaire réduite et des irrégularités du flux sanguin (170). Cependant, l'étude de l'oxygénation musculaire, de la fonction respiratoire et de leur impact sur la condition physique aérobie dans le DT2 sans complications micro et macrovasculaires reste non étudiée et nécessite une enquête approfondie.

Notre étude vise à examiner tous les éléments du processus d'approvisionnement en oxygène, depuis son absorption par les poumons jusqu'à sa libération dans les tissus actifs lors de l'exercice, chez des individus atteints de DT2 qui ne présentent pas de complications micro et macrovasculaires.

II. Méthodologie :

1-les sujets :

Dans cette étude, nous avons recruté un total de 30 adultes en surpoids, composés de 22 hommes et 8 femmes. Ils ont été répartis en deux groupes distincts : le premier groupe était constitué de 15 individus atteints de DT2, tandis que le deuxième groupe, servant de groupe témoin, était composé de 15 sujets en surpoids ne présentant pas de DT2.

Lors de la sélection des sujets du groupe témoin, des critères stricts ont été appliqués pour assurer une correspondance appropriée avec les patients atteints de DT2. Ces critères ont inclus le sexe, l'indice de masse corporelle, l'âge, le statut tabagique, et le niveau d'activité physique. Par conséquent, chaque témoin sain a été soigneusement choisi pour correspondre au patient DT2 en termes de ces critères spécifiques.

Avant de participer à l'étude, tous les participants ont été pleinement informés de l'objectif de la recherche, de la nature des expériences prévues, ainsi que de la durée de leur participation. Ils ont ensuite donné leur consentement éclairé de manière volontaire, en signant un formulaire de consentement.

1.1 Critères d'inclusion :

- Tous les participants sont des adultes (hommes ou femmes), âgée de 18 à 40 ans.
- Les participants atteints de DT2 recruté doivent présenter un diabète de type 1 depuis au moins 3 ans et au plus 10 ans.

1.2 Critères d'exclusion pour le groupe DT2 :

- Avoir un diabète de type 1
- Présence des complications micro et macrovasculaire qui pourraient être l'origine de l'altération de l'oxygénation tissulaire et cérébrale (119).
- Personne traité par insuline ou un médicament autre que le metformine.

1.3 Critères d'exclusion pour le groupe contrôle :

- Avoir un diabète sucré. Les sujets témoins sont inclus après la réalisation d'un test de tolérance au glucose. Ceux qui ont une valeur de glycémie supérieur ou égale 11 mmol/L après 2h d'avoir absorbé 75g de glucose dilué dans 250 à 350 ml d'eau ont été exclu de l'étude.
- Avoir un membre de la famille atteint de diabète.

1.4 Critères d'exclusion pour tous les sujets :

- Indice de masse corporelle < 30 kg/m²
- La présence d'une pathologie chronique évolutive.
- Prise de traitements médicamenteux incompatibles avec l'expérience : traitement actuel à visée cardio-vasculaire, respiratoire, neurologique, rénale, endocrinienne ou digestive pour maladie chronique avérée.
- Contre-indication à l'exercice maximal.

2-Protocole expérimentale :

Les participants viennent deux fois au laboratoire. Le matin de la première visite, après une nuit de jeûne, des échantillons de sang sont prélevés afin de mesurer l'hémoglobine glyquée, la glycémie, les HDL, les LDL, les TG, le cholestérol total, la créatinine et l'UREE. Nous utilisons l'estimation du taux d'élimination du glucose (eGDR) pour estimer la résistance à l'insuline dans notre population. L'eGDR (mg/kg/min) a été calculé selon la formule suivante :

$$eGDR = 19,02 - (0,22 * IMC) - (3,26 * HT) - (0,61 * HbA_{1c})$$

(IMC = indice de masse corporelle (kg/m²), HT = hypertension (oui = 1/non = 0) et HbA_{1c} = HbA_{1c} (%)).

Lors de la deuxième visite, nous évaluons la fonction pulmonaire au repos par spirométrie. Ensuite, un exercice maximal incrémental est effectué sur un tapis roulant pour estimer la consommation maximale d'oxygène. La fréquence cardiaque, la saturation en oxygène, la perfusion des muscles squelettiques et l'extraction d'O₂ ont été évaluées en continu. Finalement, les paramètres de spirométrie ont été évalués une seconde fois, 15 minutes après l'exercice.

De plus, nous évaluons le niveau d'activité physique grâce à un accéléromètre (GT3M ActiGraph) et les apports alimentaires des participants à l'aide d'un semainier alimentaire. Les données alimentaires et ceux de niveau d'activité physique ont été collectées sur une période de sept jours, comprenant cinq jours de semaine et deux jours de week-end.

2.1 Spirométrie :

La fonction pulmonaire au repos est évaluée par le spiromètre électronique (COSMED, Italie), conformément aux normes de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS). Nous avons pris en compte les paramètres anthropométriques de participants, les antécédents de tabagisme et le sexe. Avant la première manœuvre, les consignes de réalisation d'une spirométrie sont données à la personne. Des instructions orales et visuelles sont également fournies lors de la réalisation de la mesure. Il est demandé au participant de respirer dans un embout situé dans la bouche. Un pince-nez est également mis en place pour éviter de fausser les mesures. Tout d'abord le participant respire lentement, ensuite il lui est demandé d'inspirer puis d'expirer au maximum.

Tout au long du test, les paramètres suivants ont été mesurés : la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), le rapport entre le volume expiratoire maximal en une seconde et la capacité vitale forcée (VEMS/CVF), le volume expiratoire maximal en six secondes (VEMS) et débit expiratoire de pointe (DEMP). Les variables de la fonction pulmonaire sont affichées sous forme de pourcentage de la valeur normale prédite à partir de la taille et l'âge déclarés. Pour chaque examen, un minimum de trois spirométries reproductibles est réalisé et la spirométrie présentant la meilleure combinaison Volume expiratoire maximal par seconde, capacité vital forcée est retenue.

2.2 Epreuve d'effort :

Les personnes avec et sans DT2 effectuent un test maximal incrémentiel sur tapis roulant pour mesurer la consommation maximale d'oxygène. L'exercice commence à une vitesse de 1,7 km/h et une pente de 10 %. Ensuite, la vitesse augmente de 0,8 km/h et la pente augmente de 2 % toutes les trois minutes.

L'épreuve d'effort était supervisée par un cardiologue. De plus, un électrocardiogramme (Cardioline, Italie) est utilisé pour évaluer la fréquence cardiaque au repos et en continu pendant

l'exercice. Ainsi une oxymétrie de pouls (Oxymed, France) est utilisée pour surveiller les niveaux de saturation en oxygène.

2.3 Evaluation de l'oxygénation musculaire au cours de l'exercice :

Tout au long de l'exercice incrémental, l'oxygénation musculaire est mesurée d'une façon continue et non invasive à l'aide de la spectroscopie dans le proche infrarouge (PortaMon; Artinis Medical Systems, Gelderland, the Netherlands). Ce système permet d'estimer les variations en oxyhémoglobine (HbO_2) et en déoxyhémoglobine (HHb) et de calculer l'hémoglobine totale (Hb_{tot}) en mesurant les changements d'absorption de la lumière dans l'hémoglobine et la myoglobine. Le spectre lumineux de la NIRS traverse les micro-vaisseaux pendant l'exercice à des longueurs d'onde de 760 et 850 nm qui correspondent aux coefficients d'absorption d'HHb et d' HbO_2 , respectivement.

Le sujet est équipé en position assise, avant le début de l'exercice. Pour évaluer l'oxygénation musculaire, des optodes émettant de la lumière et des optodes réceptrices étaient mis sur le vaste latéral droit à mi-distance entre le grand trochanter du fémur et l'épicondyle latéral du genou. L'émetteur et récepteur sont fixées et maintenues sur la peau pour limiter les mouvements au cours de l'exercice. Ils sont aussi recouverts d'un bandage sombre afin de minimiser la contamination de la lumière externe. L'enregistrement des signaux NIRS est effectuée à 10 Hz, et les données sont exportés à 1 Hz pour l'analyse. Les changements en oxyhémoglobine et déoxyhémoglobine représentent une estimation de l'apport et extraction de l'oxygène alors que les variations en hémoglobine totale reflètent la perfusion musculaire et cérébrale (volume sanguin).

2.4 Evaluation de contenu artériel en O_2 :

Un prélèvement du sang artériel est fait au niveau de l'artère radiale au repos et à l'exercice maximal (immédiatement après la fin du test) pour mesurer le pH, la pression partielle en oxygène (PaO_2), la pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO_2), le lactate et HCO_3^- . Le lactate a été analysé à l'aide de l'appareil ABL800 FLEX de Radiometer, tandis que les niveaux de PCO_2 et de pH ont été mesurés par potentiométrie, également à l'aide de l'appareil ABL800 FLEX. Le contenu en oxygène artériel (CaO_2) a été calculée sur la base de la PaO_2 mesurée, de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2) et de la concentration en hémoglobine (Hb) selon la formule $\text{CaO}_2 = (\text{SaO}_2 \times 1,34 \times \text{Hb}) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031)$.

3- Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statistica pour Windows (version 10, StatSoft, Inc., Tulsa). Les résultats sont rapportés en moyenne \pm écart-type. Après avoir vérifié la normalité avec le test de Shapiro-Wilk, les données anthropométriques et le niveau d'activité physique sont comparés entre les groupes à l'aide du test indépendant t-student. Pour les paramètres de spirométrie et les analyses sanguines avant et après l'exercice, une ANOVA à deux facteurs avec des mesures répétées [groupes (diabète de type 2, contrôle) \times temps (avant l'exercice, après l'exercice)] est réalisée. Également, pour étudier l'évolution de la mesure NIRS au cours de l'exercice, une ANOVA à deux facteurs avec des mesures répétées [groupes (diabète de type 2, contrôle) \times temps (repos, 20 % de VO_{2max} , 40 % VO_{2max} , 60 % de VO_{2max} , 80 % de VO_{2max} , à l'exercice maximal)] est réalisée. En cas d'effets principaux ou d'interactions significatifs ont été observés, des comparaisons post hoc de Bonferroni sont appliquées. Les corrélations par paires entre VO_{2max} , HbA_{1c} et eGDR sont testées à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson (ρ).

III. Résultats :

Selon la procédure d'appariement, les deux groupes avec et sans DT2 ne diffèrent pas en termes d'âge, de masse corporelle, de taille, d'IMC et de sexe (Tableau 1). Comme prévu, les personnes atteintes de DT2 présentent des taux de glycémie à jeun et d' HbA_{1c} significativement plus élevés que les témoins ($P < 0,001$). Les deux groupes ont un profil lipidique similaire, notamment HDL, LDL, TG, cholestérol total, créatinine et UREE. De plus, aucun sujet ne souffre d'anémie (Tableau N7).

Tableau 7. Caractéristiques des participants

	Groupe DT2 (n=15)	Groupe contrôle (n=15)	Valeur de p
Donnés anthropométriques et démographiques			
Participants (n)	15	15	NS
Age (an)	39.5 ± 1.7	35.8 ± 5.4	NS
Poids (kg)	91 ± 13.8	92 ± 16.0	NS
IMC (kg·m ⁻²)	31.6 ± 3.3	31.3 ± 4.4	NS
HbA _{1c} (%)	8.3 ± 1.2**	5.3 ± 0.2	P<0.001
HB (g·dL ⁻¹)	13.27 ± 1.5	14.4 ± 0.9	NS
Durée de diabète (an)	6.14 ± 3.08	NA	NA
Fumeurs (n)	2	2	NS
Non-fumeurs (n)	13	13	NS
Données métabolique			
Cholestérol Total (mmo.L ⁻¹)	4.2 ± 0.8	4.8 ± 0.4	NS
HDLC (mmol·L ⁻¹)	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.2	NS
LDLC (mmol·L ⁻¹)	2.19 ± 0.1	2.8 ± 0.5	NS
Glycémie à jeun (mmol.L ⁻¹)	11.7 ± 3.0**	5.0 ± 0.6	P<0.001
Créatinine (umol·L ⁻¹)	58.2 ± 10.2	69.0 ± 13.6	NS
eGDR (mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	7.4 ± 2.4*	9.2 ± 0.9	P=0.02
Niveau d'activité physique (accéléromètre)			
Moyenne MVPA (min·J ⁻¹)	42.7 ± 8.9	41.5 ± 18.0	NS
Temps de sédentarité (h·J ⁻¹)	7.1 ± 1.7	7.6 ± 1.6	NS
Consumation maximale d'oxygène			
VO _{2max} (mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	37.8 ± 4.8*	44.8 ± 5.7	P<0.05
Apport journalière en nutriment			
Apport Energétique total (AET) (kcal)	2193.4 ± 348.5	2263 ± 583.2	NS
Protéines (% of AET)	15.4 ± 2.1	15.4 ± 1.7	NS
Lipides (% of AET)	27.1 ± 6.3	29.1 ± 5.6	NS
Carbohydate (% of AET)	48.3 ± 4.2	50.9 ± 5.0	NS

Moyenne ± SD ou nombre de participant.

*Les valeurs sont significativement différentes par rapport au groupe contrôle *P<0.05.

**Les valeurs sont significativement différentes par rapport au groupe contrôle *P<0.001.

Abréviation : IMC, indice de masse corporelle ; HB, hémoglobine ; HDLC, lipoprotéines de haute densité ; LDLC, lipoprotéines de basse densité ; AET, apport énergétique total.

4.1 La fonction pulmonaire au repos :

Les volumes pulmonaires dynamiques (FVC, FEV1, FEV1/FVC et FEV6) sont normaux au repos chez les individus avec et sans DT2 (Tableau 2). Aucune maladie pulmonaire cliniquement obstructive (VEMS > 80 % et VEMS/CVF > 70 %) ou restrictive (CVF > 80 %) n'est identifiée chez les deux groupes. Il n'y a pas de différence significative dans les paramètres de la spirométrie entre avant et après l'exercice. La spirométrie est effectuée 15 minutes après l'exercice ; nous remarquons une légère augmentation de la CVF, de la DEP et du VEMS, sans aucun effet significatif (ANOVA, $P > 0,05$).

Tableau 8. Mesure de la spirométrie avant et après l'exercice dans les deux groupes

%Prédit	Groupe DT2		Groupe control		ANOVA
	Avant l'exercice	Après l'exercice	Avant l'exercice	Après l'exercice	
CVF (L)	102.2 ± 11.74	103.3 ± 10.6	106.8 ± 16.15	107.26 ± 16.1	Groupe : NS Exercice : NS Interaction : NS
VEMS1 (L)	100.6 ± 10.5	103.21 ± 10.5	105.13 ± 16.5	105.3 ± 15.3	Groupe : NS Exercice : NS Interaction : NS
VEMS1/CVF (%)	102.28 ± 6.88	103.3 ± 5.37	100.9 ± 6.01	100.86 ± 6.09	Groupe : NS Exercice : NS Interaction : NS
DEP (L·S ⁻¹)	78.6 ± 18.9	82.92 ± 17.03	80.06 ± 17.82	83.4 ± 15.88	Groupe : NS Exercice : NS Interaction : NS

Abréviations : CVF, capacité vitale forcée ; VEMS1, volume expiratoire maximale pendant une seconde; DEP, débit expiratoire de pointe ; NS, non significatif.

4.2 La VO_{2max} et le contenu artériel en O₂ :

Malgré un niveau d'activité physique et une fréquence cardiaque similaire à l'exercice maximal (158,2 ± 21,6 contre 166,2 ± 10,5 bpm, respectivement), les personnes atteintes de DT2 présentent une consommation maximale d'oxygène inférieure à celle des témoins. Cependant, aucune différence significative dans les analyses de sang artériel (PaO₂ et PaCO₂) est observée

entre les groupes (Tableau 3). Les personnes atteintes de DT2 dont la capacité d'exercice était altérée présentent un eGDR inférieur à celui du groupe témoin ($P = 0,02$; $7,4 \pm 2,4$ contre $9,27 \pm 0,97$ mg/kg/min). Il est intéressant de noter que dans les deux groupes, l'eGDR était en corrélation négative avec l'HbA_{1c} ($P < 0,001$, $r = -0,64$) et en corrélation positive avec la VO_{2max} ($P < 0,05$, $r = 0,53$). En outre, la VO_{2max} est corrélé à l'HbA_{1c} ($P < 0,01$, $r = -0,65$).

Tableau 9. Les données métaboliques au repos et à l'exercice maximal dans les deux groupes

	Groupe DT2		Groupe control		ANOVA
	Avant l'exercice	A l'exercice maximal	Avant l'exercice	A l'exercice maximal	
FR (bpm)	87.26±6.8	158.2±21.6†	77.4±10.4	166.14±0.77†	Groupe : NS Exercice : p<0.01 Interaction : NS
SaO₂ (%)	97.4±0.91	94.3±4.9†	97.14±0.77	95.85±1.35†	Groupe : NS Exercice : p<0.01 Interaction: NS
PH	7.4 ± 0.02	7.37±0.05	7.4±0.04	7.36±0.05	Groupe : NS Exercice : p<0.01 Interaction : NS
PaO₂ (mmHg)	98.2±12.9	105.08±11.05	106.3±11.5	106.3±11.8	Groupe : NS Exercice : NS Interaction : NS
LAC (mmol·L⁻¹)	2.73±0.8	5.4±2.0†	1.69±0.43	4.7±2.7†	Groupe : NS Exercice : p<0.01 Interaction : NS
PCO₂ (mmHg)	36.7±2.6	34.4±3.2	36.7±3.1	34.5±1.3	Groupe : NS Exercice : p<0.01 Interaction : NS
HCO₃⁻ (mEq/L)	23.89 ± 2.24	20.4 ± 3.5	22.6 ± 2.4	19.7 ± 2.24	Groupe : NS Exercice : p<0.01 Interaction : NS
CaO₂ (mL·dL⁻¹)	17.8 ± 1.9	17.3 ± 1.8	19.3 ± 1.2	19.1 ± 1.3	Groupe : NS Exercice : p<0.01 Interaction : NS

4.3 L'oxygénation musculaire pendant l'exercice :

La variation de la désoxyhémoglobine [HHb] et de l'hémoglobine totale [Hb_{tot}] au niveau musculaire sont présentées dans la figure 5. Au cours de l'exercice maximal, l'augmentation de [Hb_{tot}] est plus faible chez les individus atteints de DT2 par rapport au groupe contrôle. L'augmentation de [HHb] du repos à l'exercice maximal est significativement plus faible chez les personnes atteintes de DT2 par rapport au contrôle. Fait intéressant, nous trouvons une corrélation positive entre l'[Hb_{tot}] à l'exercice maximal et la VO_{2max} (P <0,001, r=0,8).

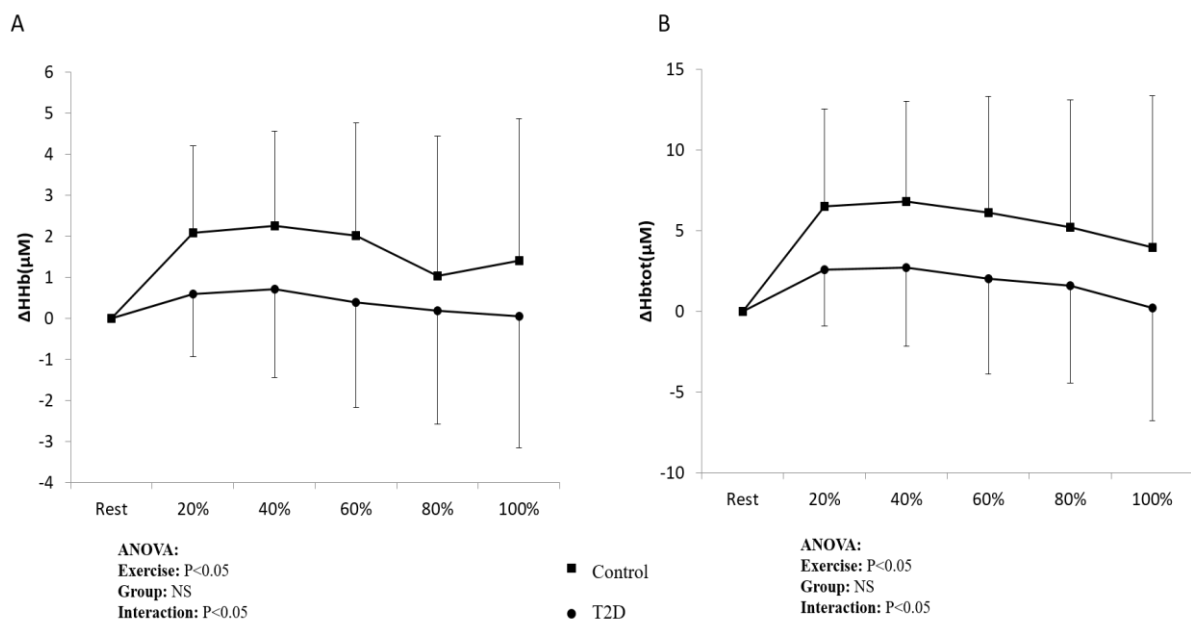


Figure 6. La variation de la [HHb] et de [Hb_{tot}] au niveau musculaire

IV. Discussion :

Dans la présente étude, nous examinons plusieurs étapes de la voie de l'oxygène, depuis le moment où il est capté dans le poumon jusqu'à son relâchement dans les tissus en exercice chez les sujets obèses atteints de diabète de type 2 non compliqué et les sujets obèses appariés sans diabète de type 2. Pour ce faire, nous avons utilisé à la fois une approche in vivo et in vitro. Nous avons constaté qu'au repos, le volume pulmonaire dynamique, tel qu'examiné par spirométrie avant et après l'exercice, était comparable entre les individus atteints de DT2 sans

complications microvasculaires et macrovasculaires et leur groupe témoin apparié. De plus, le transport d'oxygène artériel était normal dans les deux groupes. Néanmoins, nous avons confirmé que les individus atteints de DT2 non compliqué présentent une diminution du VO_{2max} . Ce défaut dans la consommation maximale d'oxygène peut s'expliquer par une altération de l'oxygénation du muscle squelettique pendant l'exercice, liée à une réduction du volume sanguin des membres et à une altération de la désoxygénation musculaire chez les personnes atteintes de DT2 non compliqué. Notre étude est la première à examiner de manière exhaustive cette voie chez les personnes atteintes de DT2 non compliqué et fournit des informations importantes sur les mécanismes sous-jacents de la capacité réduite à l'exercice dans cette population.

Impact de la fonction pulmonaire

Le diabète de type 2 a été associé à une réduction du volume pulmonaire, de la capacité de diffusion alvéolo-capillaire, de l'élasticité pulmonaire, de la compliance pulmonaire et de la force des muscles inspiratoires (170). Des études précédentes ont montré que l'altération de la fonction pulmonaire était liée à une hyperglycémie sévère (171), à une résistance à l'insuline(172), à une glycosylation non enzymatique du tissu conjonctif, à des complications diabétiques à long terme (173) et aux effets secondaires de médicaments multiples tels que l'insuline. Cependant, contrairement aux études précédentes, notre cohorte de DT2 ne présentait aucun facteur qui aurait pu contribuer à une altération de la fonction pulmonaire au repos. Les individus atteints de DT2 de notre étude étaient traités uniquement par la metformine, un médicament antidiabétique oral largement recommandé. Des études cliniques ont montré que l'utilisation de la metformine était corrélée à une amélioration de la force des muscles inspiratoires et de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive et de diabète (174). En effet, par le biais de diverses voies de signalisation, la metformine serait capable d'inhiber la fibrose pulmonaire induite par le facteur de croissance transformant anti-bêta, d'atténuer le stress oxydatif et les réponses cytokiniques pro-inflammatoires pour réduire l'inflammation et la transformation des voies respiratoires et d'améliorer ou de maintenir l'expression de cytokines anti-inflammatoires (175).D'autres études sont nécessaires pour déterminer pleinement les implications de la metformine sur la fonction pulmonaire.

Les résultats précédents montrant une altération de la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes de DT2 peuvent s'expliquer par la plus longue durée de la maladie ($15,88 \pm 7,94$ ans) et le contrôle glycémique médiocre (171) (comme indicateur d'un diabète plus avancé et de la présence de complications micro et macrovasculaires), comparativement à notre population d'étude présentant une durée de maladie plus courte ($6,4 \pm 3,8$ ans) et un âge moyen plus jeune (176). De plus, une étude précédente menée chez 65 individus gravement obèses atteints de DT2 et 65 individus gravement obèses sans DT2 a montré que la présence de DT2 n'était pas associée à une fonction pulmonaire réduite (177). Par conséquent, nous suggérons que la capacité cardiorespiratoire altérée chez les individus obèses atteints de DT2 ne résulte pas d'une altération pulmonaire, mais plutôt d'autres facteurs liés au diabète et à l'obésité.

Impact du transport artériel de l'oxygène

Outre la fonction pulmonaire, divers facteurs pathognomoniques du DT2 peuvent contribuer à la faible capacité cardiorespiratoire, mais les mécanismes pathologiques précis demeurent flous. Un facteur possible est le transport anormal de l'oxygène artériel, qui affecte la capacité à transporter et à utiliser l'oxygène pour le métabolisme énergétique oxydatif dans les muscles en travail. Dans cette étude, nous avons étudié l'impact du DT2 sur le transport de l'oxygène, tel que reflété par CaO_2 , SaO_2 et PaO_2 , et nous avons constaté qu'il n'y avait pas de différences significatives entre le groupe de diabétiques et le groupe témoin. Ces résultats suggèrent que chez les patients atteints de DT2 sans microangiopathie cliniquement détectable, les augmentations induites par l'exercice à haute intensité du flux sanguin capillaire pulmonaire et de la diffusion alvéolo-capillaire ne révèlent aucune limitation de la fonction pulmonaire.

Impact du volume sanguin musculaire (ΔTHb)

Bien que les premières étapes de la voie de l'oxygène qui se produisent dans les poumons et les artères aient permis un transport normal de l'oxygène artériel pendant l'exercice chez les patients atteints de DT2, les étapes ultérieures dans les microvaisseaux musculaires semblent être atténuées. Il est connu que les changements dans l'hémoglobine totale reflètent les changements du volume sanguin local et de l'hématocrite microvasculaire (178). Ainsi, l'augmentation significative de ΔTHb dans les deux groupes d'individus obèses avec et sans DT2 dans la présente étude est conforme à l'augmentation normalement observée du volume sanguin musculaire lors de l'exercice progressif. Plus précisément, nous avons observé des

augmentations plus faibles de l'hémoglobine totale en réponse à l'exercice chez les individus atteints de DT2, ce qui suggère une réduction du volume sanguin vers les muscles.

À cet égard, Emile R et al. ont documenté une altération significative du volume sanguin induit par l'exercice chez les individus atteints de diabète de type 2 avec ou sans artériopathie périphérique (119), ce qui indique une réponse vasodilatatrice microvasculaire atténuée du muscle squelettique lors de l'exercice maximal. La présence du DT2 est connue pour être associée à une dysfonction endothéliale (179), ce qui pourrait potentiellement contribuer à la dysfonction microvasculaire et expliquer l'évolution atténuée du volume sanguin observée dans l'étude précédente.

Nos résultats suggèrent que même avant l'apparition clinique de la microangiopathie et de la macroangiopathie, l'hyperglycémie chronique pourrait altérer la microcirculation et la fonction endothéliale, entraînant une diminution du volume sanguin pendant l'exercice. De plus, la corrélation positive entre THb à l'exercice maximal et VO_{2max} implique une relation causale entre l'oxygénation altérée du muscle squelettique et la capacité à l'exercice.

Impact de l'hyperglycémie chronique et de la résistance à l'insuline

Nos résultats montrent une corrélation négative entre l'eGDR et l'HbA_{1c}, renforçant ainsi l'idée que des niveaux plus élevés d'HbA_{1c} reflétant un contrôle glycémique à long terme médiocre sont associés à une eGDR altérée. Des valeurs d'eGDR plus faibles ont été signalées comme indiquant une sensibilité à l'insuline réduite (180). De plus, la résistance à l'insuline, une caractéristique du DT2, contribue à la glucotoxicité, à la lipotoxicité, à l'inflammation et perturbe l'équilibre entre les mécanismes endothéliaux vasodilatateurs et vasoconstricteurs (181). La résistance à l'insuline joue un rôle essentiel non seulement dans l'hyperglycémie chez les patients atteints de DT2, mais aussi dans diverses conditions pathologiques telles que la dysfonction myocardique, la dysfonction endothéliale et la diminution de la consommation maximale d'oxygène. Des rapports antérieurs ont systématiquement démontré que la résistance à l'insuline, évaluée à l'aide d'un clamp euglycémique-hyperinsulinémique ou d'une évaluation du modèle de l'homéostasie, est négativement corrélée à la condition cardiorespiratoire dans cette population (111, 182).

Notre étude confirme davantage l'idée que la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie chronique peuvent avoir un impact négatif sur la consommation maximale d'oxygène. La corrélation positive entre l'eGDR et le VO_{2max} dans l'étude actuelle suggère que la sensibilité à l'insuline altérée peut être l'un des mécanismes sous-jacents contribuant à la réduction de la capacité cardiorespiratoire chez les patients atteints de DT2. Ces résultats soulignent l'importance d'identifier et de traiter la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie dans la prise en charge du DT2, non seulement pour améliorer le contrôle glycémique, mais aussi pour prévenir le développement de pathologies associées pouvant altérer la santé cardiovasculaire.

Impact de la déoxygénation musculaire (ΔHb)

Les individus atteints de DT2 ont montré une altération significative de l'extraction d'oxygène musculaire (ΔHb) lors de l'exercice maximal progressif, ce qui représente la dernière étape de la voie de l'oxygène de l'air au muscle squelettique. Plusieurs facteurs pourraient contribuer à la diminution de l'augmentation de ΔHb induite par l'exercice et aux niveaux atténués de ΔHb observés chez les individus atteints de DT2. Tout d'abord, cette altération pourrait s'expliquer par une capacité réduite de dissociation de l'oxyhémoglobine dans le muscle actif, due à une plus grande affinité de l'hémoglobine glyquée pour l'oxygène par rapport à l'hémoglobine non glyquée (183).

La deuxième explication possible des niveaux inférieurs de ΔHb observés chez les individus atteints de DT2 non compliqué pourrait être liée à une dysfonction mitochondriale. Des études antérieures ont documenté une détérioration structurelle et fonctionnelle de la fonction mitochondriale dans le muscle squelettique des individus atteints de DT2. Par exemple, Kelley et coll. ont montré que les individus atteints de DT2 avaient moins de mitochondries et de mitochondries plus petites que les individus maigres et obèses non diabétiques, ce qui indique une réduction du contenu mitochondrial et/ou de la biogenèse (184). De plus, il a été démontré que les individus atteints de DT2 avaient moins de fibres de type 1 dans le muscle (185), ce qui pourrait affecter la fonction mitochondriale compte tenu de la capacité oxydative élevée de ces fibres. Une autre étude a révélé que les individus atteints de DT2 avaient une activité réduite de la chaîne de transport d'électrons, entraînant une réduction de 7 fois de la production d'énergie (186).

Bien que cette étude fournisse des informations précieuses sur la voie de l'oxygène et les mécanismes sous-jacents de la capacité réduite à l'exercice dans le DT2 non compliqué, il existe certaines limitations à noter. Tout d'abord, la principale limitation de notre étude est l'absence de mesures de la réponse ventilatoire et de la capacité de diffusion pulmonaire (DLCO) pendant l'exercice maximal. De futures recherches devraient examiner la capacité de diffusion pulmonaire dans le DT2 non compliqué, car la DLCO est le meilleur prédicteur de l'hypoxémie à l'effort. Deuxièmement, la taille de l'échantillon de notre étude était relativement petite, et la conception de l'étude était transversale. Des études futures avec un plus grand nombre de sujets et une conception longitudinale sont nécessaires pour confirmer nos résultats. Troisièmement, nous n'avons examiné que des individus atteints de DT2 non compliqué et des sujets obèses appariés sans DT2. Les résultats peuvent ne pas être généralisables à des individus atteints de formes plus graves de diabète ou à d'autres populations. Enfin, nous n'avons pas examiné les effets de différents types d'exercice ou d'interventions telles que des médicaments ou des modifications du mode de vie sur la voie de l'oxygène. Des études ultérieures sont nécessaires pour étudier l'impact de différents types d'exercice et d'interventions sur la voie de l'oxygène chez les individus atteints de DT2 non compliqué.

L'étude actuelle est la première à examiner l'ensemble de la voie de l'oxygène chez les individus atteints de DT2 non compliqué et les sujets obèses appariés sans DT2. De plus, notre population d'étude était bien contrôlée en termes de niveau d'activité physique, de médicaments et d'absence de complications microvasculaires et macrovasculaires. Cela nous a permis d'étudier les effets du DT2 sur la capacité à l'exercice sans les facteurs de confusion d'autres complications de santé.

Enfin, notre étude offre des implications cliniques importantes pour la gestion de l'exercice chez les individus atteints de DT2. Nos résultats suggèrent que les programmes d'exercice pour cette population devraient être soigneusement conçus pour cibler l'amélioration de l'oxygénation du muscle squelettique et du volume sanguin. Cela peut impliquer des stratégies telles que l'exercice aérobic combiné à la musculation ou l'utilisation ciblée d'interventions pharmacologiques pour améliorer la fonction vasculaire. Dans l'ensemble, notre étude contribue à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la capacité réduite à l'exercice dans le diabète de type 2 et peut informer le développement d'interventions ciblées pour améliorer les résultats de l'exercice dans cette population.

Etude 3: Impaired Cerebral Hemodynamics and Oxygenation in Type 2 Diabetes: Insights into Insulin Resistance and Hyperglycemia Effects (*Article en rédaction*).

I. Introduction:

Le diabète de type 2 (T2D) est un problème de santé en croissance rapide associé à l'évolution des habitudes de vie et à l'urbanisation (187, 188). Des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont révélé des modifications de la structure cérébrale chez les personnes atteintes de DT2, qui sont associées à des scores cognitifs (189). En outre, dans le DT2, l'hyperglycémie chronique et le stress oxydatif endommagent l'endothélium vasculaire et favorisent l'athérosclérose, entraînant diverses complications vasculaires (190). Le DT2 est associé à un risque accru d'accident vasculaire cérébral ischémique (191). En outre, l'hyperglycémie chronique entraîne également un remodelage de la microvascularisation cérébrale, mis en évidence par l'épaississement de la membrane basale des capillaires cérébraux chez les patients diabétiques (192, 193). Cet épaississement peut altérer l'intégrité des cellules musculaires lisses vasculaires (194) et entraîne une augmentation de la résistance microvasculaire (195). Le dérèglement de la fonction vasculaire cérébrale dans le diabète peut avoir de graves répercussions sur la perfusion et la fonction cérébrales.

Les anomalies hémodynamiques et neurophysiologiques peuvent survenir avant même l'apparition clinique des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète, ce qui affecte considérablement la qualité de vie des personnes atteintes de DT2 (131). Une gestion efficace du diabète nécessite des stratégies permettant de réduire les complications et les déficiences fonctionnelles. Il a été démontré que l'exercice physique joue un rôle crucial dans la prévention et la gestion du DT2. Cependant, l'exercice régulier est souvent limité chez les adultes atteints de DT2 (196). La tolérance réduite à l'exercice dans le DT2 a été attribuée à l'insuffisance cardiaque (197) et à l'altération du métabolisme musculaire (198). En outre, un facteur limitant commun est la réduction de la perfusion cérébrale et/ou de l'oxygénation pendant l'exercice (199).

Chez les patients atteints de diabète de type 2 d'âge moyen, l'augmentation du débit sanguin cérébrale qui est présente pendant l'exercice chez les jeunes et les personnes âgées en bonne santé ne se développe pas (131). En conséquence, ces patients présentent une réduction précoce de l'oxygénation cérébrale, et ils expriment une perception accrue de l'effort, ce qui signifie un problème fondamental dans le contrôle vasculaire du cerveau pendant l'exercice (131, 200).

Des études antérieures ont indiqué une vasodilatation cérébrale altérée chez les personnes atteintes de DT2, reflétée par une réactivité émoussée au CO₂ pendant l'exercice, accompagnée d'un dysfonctionnement endothélial, qui peut affecter la perfusion sanguine cérébrale (119, 129). Il est important de noter que l'hypoperfusion cérébrale est fortement corrélée au niveau de résistance à l'insuline, ce qui suggère que la résistance à l'insuline peut avoir un effet délétère sur le débit sanguin cérébral par rapport à d'autres facteurs de risque vasculaire et que ce processus peut se produire dès le milieu de la vie avant le développement d'une maladie métabolique (201, 202).

Par conséquent, l'objectif de cette étude était d'étudier l'effet possible du DT2 non compliqué et de la résistance à l'insuline sur l'oxygénation cérébrale au cours d'un exercice maximal. Comprendre l'impact du DT2 sur l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice peut permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et d'élaborer des interventions ciblées pour améliorer la capacité d'exercice et la santé cérébrale des personnes atteintes de DT2.

II. Méthodologie :

Cette étude, axée sur l'oxygénation cérébrale, partage le même protocole et la même population que l'étude 2. Dans cette étude, nous recrutons 30 adultes obèses/en surpoids âgés de 18 à 40 ans. Le premier groupe avec DT2 (n = 15) formant le groupe expérimental et le deuxième groupe sans DT2 (n = 15). Les personnes atteintes de DT2 sont indemnes des complications micro et macrovasculaires (examen de rétinopathie ; néphropathie : microalbuminurie; neuropathie périphérique : réflexes; neuropathie autonome; antécédents d'événements cardiovasculaires ; insuffisance cérébrovasculaire ; insuffisance coronarienne). Les participants atteints de DT2 sont exclus de l'étude s'ils sont traités par l'insuline ou des médicaments autres que la metformine. Nous incluons les personnes atteintes de diabète depuis 3 à 10 ans. Les participants témoins sont définis comme ne prenant aucun médicament, n'ayant aucun membre de leur famille atteint de diabète de type 2 et étant confirmés comme tolérants au glucose via un test oral de tolérance au glucose. Nous évaluons le niveau d'activité physique sur sept jours consécutifs par accélérométrie (GT3M ActiGraph).

Les participants viennent deux fois au laboratoire. Le matin de la première visite, après une nuit de jeûne, des prélèvements sanguins sont effectués afin de mesurer l'hémoglobine glyquée, la glycémie, les HDL, les LDL, les TG, le cholestérol total, la créatinine et l'UREE. Nous utilisons

l'estimation du taux d'élimination du glucose (eGDR) pour estimer la résistance à l'insuline dans notre population.

L'eGDR (mg/kg/min) a été calculé selon la formule suivante :

$$19,02 - (0,22 * IMC) - (3,26 * HT) - (0,61 * HbA_{1c})$$

(IMC = indice de masse corporelle (kg/m²), HT = hypertension (oui = 1/non = 0) et HbA_{1c} = HbA_{1c} (%)).

Au cours de la deuxième visite, un exercice maximal incrémental est effectué sur tapis roulant pour mesurer la consommation maximale d'oxygène. La fréquence cardiaque, la saturation en oxygène, l'oxygénation cérébrale sont évaluées en continu.

Placement des optodes de la NIRS au niveau cérébrale :

Comme il est mentionné pour l'évaluation de l'oxygénation musculaire dans l'étude 2, nous utilisons la spectroscopie dans le proche infrarouge (PortaMon; Artinis Medical Systems, Gelderland, the Netherlands) pour évaluer en continu et d'une façon non invasive l'évolution de l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice.

Une seconde paire d'optodes est mis au niveau du cortex préfrontal gauche en se basant sur sur le système international 10-20 pour évaluer l'oxygénation cérébrale(203) . Pour placer ces optodes, nous prenons 10% de la distance entre le nasion et l'inion puis nous faisons un marquer sur la ligne médiane du front à partir de l'inion et à 1 cm de la ligne médiane où nous plaçons l'optode émettrice. L'optode réceptrice est placée 5 cm en haut à droite de l'optode émettrice.

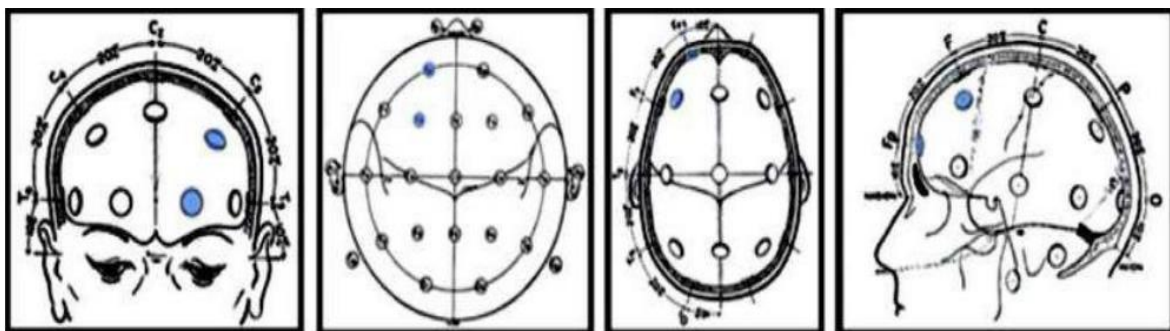


Figure 7. Placement des optodes de la NIRS au niveau cérébral.

Le système international 10-20 (2008) (203)

III. Résultats :

Les données démographiques et anthropométriques ne différaient pas entre les deux groupes. Nous avons également pris soin de bien faire correspondre le niveau d'activité physique, compte tenu de son effet possible sur l'oxygénation cérébrale. Le profil lipidique comprenant les HDL, LDL, TG, le cholestérol total, la créatinine et l'UREE sont similaire chez les individus avec et sans DT2. De plus, aucun sujet ne présentait d'anémie.

Remarquablement, la VO_{2max} est altéré chez les personnes atteintes de DT2 malgré des fréquences cardiaques comparables à l'exercice maximal et un niveau d'activité physique comparable.

L'oxygénation cérébrale pendant l'exercice :

Pendant l'exercice maximal, l' Hb_{tot} augmente de manière significative dans les deux groupes. Néanmoins, les niveaux de Hb_{tot} ainsi que sa pente d'augmentation sont plus élevés dans le groupe témoin, notamment à des intensités d'exercice $> 80\%$ du VO_{2max} .

L' HHb augmente de manière significative avec l'intensité de l'exercice chez les individus avec et sans diabète de type 2, aucune différence intergroupe n'est observée entre les groupes.

L'augmentation de l' HbO_2 tout au long de l'exercice est différente entre les individus atteints de diabète de type 2 et leurs témoins, en particulier à des intensités d'exercice $> 80\%$ du VO_{2max} .

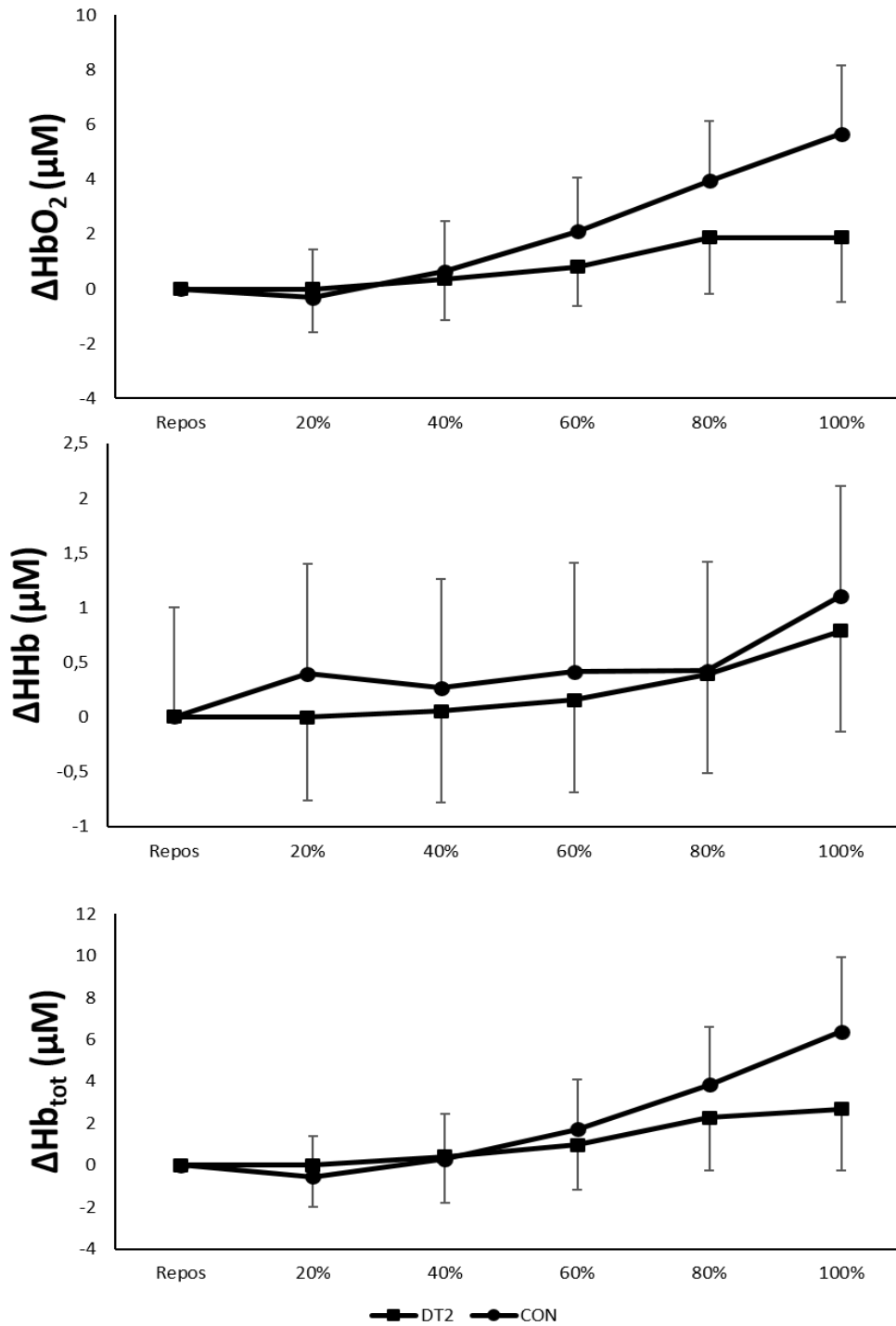


Figure 8: La variation de la $[\text{HHb}]$, $[\text{HbO}_2]$ et de $[\text{Hb}_{\text{tot}}]$ au niveau cérébrale

Facteurs pouvant altérer l'hémodynamique et l'oxygénation du cortex préfrontal

Au repos et à l'exercice maximum, il n'y avait aucune différence intergroupe en matière de PaO_2 et de PaCO_2 . Le lactate a augmenté et le pH a diminué pendant l'exercice sans aucune différence

entre les groupes. Les personnes atteintes de diabète de type 2 dont la capacité d'exercice était altérée présentaient un eGDR inférieur à celui du groupe témoin ($P = 0,02$; $7,4 \pm 2,4$ contre $9,27 \pm 0,97$ mg/kg/min).

IV. Discussion :

Cette étude met en lumière l'impact potentiel de la résistance à l'insuline et de l'hyperglycémie sur l'hémodynamique et l'oxygénation cérébrale dans le cortex préfrontal, même en l'absence de manifestations cliniques de micro-angiopathie chez les personnes atteintes de DT2. Nos résultats suggèrent que ces anomalies métaboliques peuvent avoir des effets précoces sur la fonction vasculaire cérébrale et l'apport d'oxygène au cerveau. Ces observations ont des implications importantes pour comprendre la physiopathologie de la résistance à l'insuline et de l'hyperglycémie et leur contribution potentielle au dysfonctionnement cognitif et aux troubles neurovasculaires.

Volume sanguin du cortex préfrontal pendant l'exercice :

Nous avons constaté une augmentation significative du volume sanguin du cortex préfrontal chez les personnes atteintes ou non de DT2. Ce résultat s'explique rationnellement par l'élévation de la PaCO_2 pendant l'exercice, qui entraîne une vasodilatation cérébrale et, par conséquent, une augmentation du volume sanguin régional (106). Il est particulièrement intéressant de noter que nous avons constaté que l'augmentation du volume sanguin cérébral reflétée par la Hb_{tot} était significativement atténuée chez les personnes atteintes de DT2, bien que ces personnes ne présentent pas de complications microvasculaires cliniques. Il est bien connu qu'il existe une relation dynamique entre le volume sanguin cérébral et le débit sanguin cérébral, défini comme le volume de sang circulant dans une masse cérébrale sur une période donnée (204, 205). Compte tenu du fait que le couplage entre le volume sanguin cérébral et le débit sanguin cérébral a fait l'objet de nombreuses études (206–208), l'altération notable du volume sanguin cérébral chez les personnes atteintes de DT2 révélée dans notre étude peut refléter une altération du volume sanguin cérébral. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par Kim et al. (131) chez des personnes atteintes de DT2 sans complication mais souffrant d'hypertension, ce qui peut contribuer au remodelage des artères de résistance systémiques et à la réduction de la conductance vasculaire périphérique (209). Il convient de noter que le débit sanguin cérébral joue un rôle crucial en assurant un apport adéquat d'oxygène et de substrats au cerveau, et que sa régulation fait intervenir divers mécanismes, notamment la pression partielle de dioxyde de carbone artériel (210).

Il est intéressant de noter que notre étude a montré des niveaux similaires de PaCO₂ dans les deux groupes pendant l'exercice. Cependant, des recherches antérieures ont démontré une altération de la capacité vasodilatatrice chez les personnes atteintes de DT2, affectant à la fois la vascularisation systémique et cérébrale. Cette altération se traduit par une modification de la réactivité cérébrale au CO₂ (128, 211) et une réduction de la dilatation médiée par le flux en raison d'une diminution de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (212). En outre, la résistance à l'insuline, qui est élevée dans le DT2, peut également influencer le débit sanguin cérébral. En fait, les personnes présentant une résistance à l'insuline mais non atteintes de DT2 présentaient une altération significative du flux sanguin cortical (213). Hoscheidt et al. suggèrent que la résistance à l'insuline peut influencer à la fois les macrovaisseaux et les microvaisseaux et, ce qui est peut-être plus intrigant, suggèrent que la résistance à l'insuline peut contribuer à un découplage entre le flux sanguin artériel et la microperfusion corticale régionale. Ce découplage apporte une nouvelle preuve qu'un décalage entre l'offre et la demande de flux sanguin peut se produire dans des régions cérébrales distinctes chez les personnes présentant une résistance élevée à l'insuline (20). Bien que les mécanismes sous-jacents de la diminution de la perfusion cérébrale liée à la résistance à l'insuline soient inconnus, des études menées sur des rats obèses montrent que la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (et le découplage de l'enzyme oxyde nitrique synthase) atténue la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) et la vasodilatation en réponse aux niveaux d'insuline (214). Une diminution de la biodisponibilité du NO dans l'obésité et la résistance à l'insuline a également été attribuée à une diminution de l'activité de la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et à une augmentation de la cavéoline-1 (215), augmentant ainsi potentiellement le risque de maladie vasculaire par la perturbation des mécanismes impliqués dans la fonction artérielle normale.

Le cortex préfrontal joue un rôle majeur dans les fonctions exécutives. Bien que l'incapacité du patient à augmenter de manière adéquate le débit sanguin cortical en réponse à de courtes séances d'exercice ne se traduise probablement pas par des symptômes cliniques à court terme, cette limitation pourrait devenir problématique à long terme si le patient entreprend des programmes d'exercice intense pendant de nombreuses années.

Oxygénation du cortex préfrontal pendant l'exercice :

En plus des changements dans le volume sanguin cérébral, les niveaux d'oxyhémoglobine cérébrale (HbO₂) augmentent également pendant l'exercice. Cette augmentation dépend de l'extraction d'oxygène neuronal et du débit sanguin cérébral régional. Cependant, nos résultats

indiquent que les personnes atteintes de DT2 présentait des augmentations plus faibles de l'HbO₂, en particulier à des intensités d'exercice dépassant 80 % du VO_{2peak}. Cette observation est cohérente avec l'étude d'Akira et al. qui expliquent les modifications de l'HbO₂ chez les patients avec insuffisance cardiaques par la présence d'une hypoperfusion cérébrale pendant l'exercice incrémental et d'une PaCO₂ réduite au pic de l'exercice (216). Il est intéressant de noter que dans notre étude, il n'y avait pas de différence de PaCO₂ entre les groupes. Par conséquent, nous proposons que les niveaux inférieurs d'HbO₂ chez les personnes atteintes de DT2 puissent être attribués à un dysfonctionnement mitochondrial. Des études animales ont approfondi ce phénomène et rapporté que les mitochondries cérébrales de souris DT2 traitées au saccharose présentent une diminution du ratio de contrôle respiratoire, du potentiel membranaire et du ratio ATP/ADP par rapport à des souris non diabétiques. Ce dysfonctionnement mitochondrial observé dans le DT2 peut être attribué à une production plus importante d'espèces réactives de l'oxygène en combinaison avec une plus grande susceptibilité aux dommages oxydatifs (217).

Bien que cette étude fournisse des informations précieuses sur l'impact de l'hyperglycémie et de la résistance à l'insuline sur l'hémodynamique cérébrale, il convient de noter certaines limites. Tout d'abord, l'échantillon de cette étude est relativement petit, ce qui peut limiter la généralisation des résultats. Deuxièmement, l'exclusion des personnes souffrant de complications microvasculaires et macrovasculaires associées au DT2 peut limiter la compréhension de leur impact sur l'hémodynamique cérébrale.

Il est intéressant de noter que, dans la présente étude, nous avons soigneusement comparé les niveaux démographiques, anthropométriques et d'activité physique entre les groupes, ce qui a renforcé la validité des comparaisons. En outre, l'utilisation de mesures NIRS fournit des informations précieuses sur l'hémodynamique et l'oxygénation du cortex préfrontal.

Dans l'ensemble, nos résultats fournissent des informations précieuses sur l'interaction complexe entre la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie, le débit sanguin cérébral et l'oxygénation chez les personnes atteintes de DT2. Nous suggérons que les perturbations de l'oxygénation et du métabolisme cérébraux chez les personnes atteintes de DT2 peuvent provoquer une fatigue centrale ou une incapacité du système nerveux central à recruter pleinement les muscles impliqués dans le défi de l'exercice.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes sous-jacents et les cibles thérapeutiques potentielles afin d'atténuer les effets néfastes de ces anomalies métaboliques sur la fonction vasculaire cérébrale et la santé du cerveau.

Conclusion Générale

Notre objectif était d'analyser en détail l'impact du diabète sur les différents éléments qui déterminent l'aptitude aérobie. Nous avons spécifiquement cherché à comprendre les interactions complexes entre la fonction pulmonaire, l'oxygénation musculaire et cérébrale. À travers nos recherches, nous avons pu apporter des éclairages significatifs sur ces mécanismes, offrant ainsi des perspectives importantes pour une meilleure compréhension de l'aptitude aérobie chez les individus atteints de diabète.

Tout d'abord, dans notre première étude, nous avons constaté que le diabète de type 1 (DT1) non compliqué n'avait pas d'effet observable sur la fonction pulmonaire au repos, telle que mesurée par un test de diffusion alvéolo-capillaire pré-exercice. Cependant, nous avons souligné que cette évaluation au repos pourrait ne pas refléter pleinement la capacité des poumons à répondre à une demande maximale en oxygène pendant l'exercice. Il reste donc à explorer davantage la capacité de diffusion alvéolo-capillaire chez les patients atteints de DT1 non compliqués par des angiopathies micro et macrovasculaires.

De plus, notre première étude a révélé une altération du volume courant pendant l'exercice maximal chez les individus atteints de DT1, face à des besoins ventilatoires accrus. Cette réduction du volume courant pourrait expliquer en partie la diminution de la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) observée chez ces patients lors de l'exercice maximal. Ces résultats suggèrent l'importance de prendre en compte la fonction pulmonaire dans l'analyse de l'aptitude aérobie des patients atteints de DT1.

Dans notre deuxième étude, nous avons constaté que le diabète de type 2 (DT2) non compliqué n'avait pas d'impact sur les volumes pulmonaires mesurés par spirométrie au repos, ni avant ni après l'exercice. Cependant, nos investigations ont révélé une diminution moins significative de l'oxyhémoglobine totale (Hb_{tot}) chez les patients atteints de DT2, ce qui suggère une vasodilatation locale moins marquée pendant l'exercice. Cette altération de la perfusion musculaire et cérébrale pourrait contribuer à la diminution de l'apport en oxygène aux tissus actifs, ce qui entraînerait une apparition précoce de la fatigue. Nous avons également observé une corrélation positive entre Hb_{tot} et la VO_{2max} , ce qui indique que la diminution de Hb_{tot} pourrait être à l'origine de la baisse de l'aptitude aérobie chez les patients atteints de DT2.

De plus, nous avons noté une augmentation moins importante de la désoxyhémoglobine musculaire (HHb) pendant l'exercice chez les patients atteints de DT2. Cette observation pourrait s'expliquer par l'augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène due à la glycation non enzymatique, limitant ainsi l'extraction et l'utilisation de l'oxygène par les

muscles actifs. Cette réduction de l'extraction musculaire de l'oxygène pendant l'exercice maximal pourrait constituer un facteur limitant de l'aptitude aérobie maximale.

En outre, nous avons relevé une augmentation moins importante de l'oxyhémoglobine cérébrale (HbO₂) chez les patients atteints de DT2 pendant l'exercice. Cette altération de HbO₂ cérébrale pourrait être due à des anomalies structurales et fonctionnelles des mitochondries. Ces constatations suggèrent que l'oxygénation musculaire et cérébrale peut être affectée chez les patients atteints de DT2, même en l'absence de complications micro et macrovasculaires.

En somme, notre étude apporte de nouvelles perspectives sur les mécanismes sous-jacents de l'altération de l'aptitude aérobie chez les individus atteints de DT1 et DT2, qui ne présentent pas de complications micro et macrovasculaires. Ces découvertes suggèrent que, malgré l'absence d'effet néfaste sur la fonction pulmonaire au repos, l'hyperglycémie chronique et la résistance à l'insuline associées au DT2 peuvent influencer directement l'oxygénation musculaire et cérébrale pendant l'exercice. Cette compréhension plus approfondie ouvre la voie à des interventions thérapeutiques plus ciblées pour améliorer l'aptitude aérobie chez les patients atteints de diabète.

En conclusion, notre étude révèle l'importance cruciale d'un contrôle glycémique optimal pour retarder l'apparition de complications micro et macrovasculaires, lesquelles peuvent influencer la fonction pulmonaire au repos. Ces conclusions renforcent la nécessité de mettre en œuvre des stratégies thérapeutiques globales visant à préserver la santé globale des individus atteints de diabète, avec pour objectif d'améliorer leur qualité de vie. Sur le plan pratique, nos résultats suggèrent que les programmes d'entraînement destinés aux personnes atteintes de diabète devraient être soigneusement adaptés pour cibler spécifiquement l'amélioration de l'oxygénation musculaire et du volume sanguin. Cela peut impliquer l'intégration de stratégies combinant l'exercice aérobie et la musculation, offrant ainsi des perspectives prometteuses pour une prise en charge plus efficace de cette population.

Bibliographie

1. Simon D. [Epidemiology of diabetes: meeting of the international Group in Noumea]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1994;42(1):94–6.
2. Standards of Medical Care in Diabetes—2010 | Diabetes Care | American Diabetes Association [date unknown]; [cited 2023 Jun 6] Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/33/Supplement_1/S11/25792/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2010.
3. Masson E. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. *EM-Consulte*. [date unknown]; [cited 2023 Jun 8] Available from: <https://www.em-consulte.com/article/66133/etiologie-et-physiopathologie-du-diabete-de-type-1>.
4. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S125-136.
5. Virtanen SM, Läärä E, Hyppönen E, et al. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. Childhood diabetes in Finland study group. *Diabetes*. 2000;49(6):912–7.
6. Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia*. 2006;49(1):20–4.
7. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787–94.
8. Dialogues L. *Diabète de type II - André Grimaldi - Elsevier Masson*. [date unknown]. [cited 2023 Jun 17] Available from: <https://www.librairiedialogues.fr/livre/433794-diabete-de-type-ii-andre-grimaldi-elsevier-masson>.
9. Fery F, Paquot N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Revue médicale de Liège* [Internet]. 2005 [cited 2023 Jun 17]; Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Etiopathog%C3%A9nie-et-physiopathologie-du-diab%C3%A8te-de-2-Fery-Paquot/defc7bd1457bc3d79ef5e85afe71fac357fa0767>.
10. O'Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ. Genetic factors in type 2 diabetes: the end of the beginning? *Science*. 2005;307(5708):370–3.
11. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345(11):790–7.
12. West KM, Kalbfleisch JM. Influence of nutritional factors on prevalence of diabetes. *Diabetes*. 1971;20(2):99–108.
13. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171–6.
14. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000;49(5):749–58.

15. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1992;41(9):1076–83.
16. Deng M-G, Cui H-T, Lan Y-B, Nie J-Q, Liang Y-H, Chai C. Physical activity, sedentary behavior, and the risk of type 2 diabetes: A two-sample Mendelian Randomization analysis in the European population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:964132.
17. Raccach D. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC - Endocrinologie*. 2004;1(1):29–42.
18. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
19. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group *Lancet*. 1998;352(9131):837–53.
20. Ido Y, Kilo C, Williamson JR. Cytosolic NADH/NAD⁺, free radicals, and vascular dysfunction in early diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1997;40 Suppl 2:S115-117.
21. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40(4):405–12.
22. Williamson JR, Chang K, Frangos M, et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes*. 1993;42(6):801–13.
23. Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11):a007641.
24. Standards of Medical Care in Diabetes—2019 Abridged for Primary Care Providers *Clin Diabetes*. 2019;37(1):11–34.
25. Foretz M, Viollet B. Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2009;3(1):48–54.
26. Vatier C, Bourcigaux N. [Evolution of the non-insulin therapeutic strategy in type 2 diabetes]. *Rev Med Interne*. 2023;S0248-8663(23)00115-7.
27. Choukem SP, Gautier J-F. Le GLP-1 : de la physiologie à l'application thérapeutique. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2007;42(4):199–206.
28. Mesure de la glycémie : glycémie post prandial[date unknown]; [cited 2023 Jun 29] Available from: <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/glycemie>.
29. CATARGI B, MGHARI GE, SAUVANET J-P. Mesure en continu de la glycémie : pourquoi ? comment ? pour quelles indications ? *MEDECINE DES MALADIES METABOLIQUES*. 2008;(vol.2 n°4):400–9.
30. Cheyne EH, Cavan DA, Kerr D. Performance of a continuous glucose monitoring system during controlled hypoglycaemia in healthy volunteers. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(5):607–13.

31. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16.
32. Physical activity strategy for the WHO European Region 2016–2025[date unknown];
33. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065–79.
34. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126–31.
35. Krook A, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR. Sending the signal: molecular mechanisms regulating glucose uptake. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(7):1212–7.
36. Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M, et al. Does Exercise Improve Glycaemic Control in Type 1 Diabetes? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e58861.
37. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Sigal RJ, Armstrong MJ, et al. Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S54–63.
38. Kourek C, Karatzanos E, Raidou V, et al. Effectiveness of high intensity interval training on cardiorespiratory fitness and endothelial function in type 2 diabetes: A systematic review. *World J Cardiol*. 2023;15(4):184–99.
39. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451–62.
40. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30(1):162–72.
41. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol*. 1993;137(1):74–81.
42. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(5):377–90.
43. McCarthy MM, Funk M, Grey M. Cardiovascular health in adults with type 1 diabetes. *Prev Med*. 2016;91:138–43.
44. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003;26(2):404–8.
45. Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical Activity in U.S. Adults With Diabetes and At Risk for Developing Diabetes, 2003. *Diabetes Care*. 2007;30(2):203–9.
46. Hays LM, Clark DO. Correlates of physical activity in a sample of older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(5):706–12.
47. Thomas N, Alder E, Leese GP. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2004;80(943):287–91.

48. Advika TS, Idiculla J, Kumari SJ. Exercise in patients with Type 2 diabetes: Facilitators and barriers - A qualitative study. *J Family Med Prim Care*. 2017;6(2):288–92.
49. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, et al. Physical activity and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Diabetes Care*. 2008;31(2):230–2.
50. Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108–9.
51. 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.
52. Alharbi M, Gallagher R, Neubeck L, et al. Exercise barriers and the relationship to self-efficacy for exercise over 12 months of a lifestyle-change program for people with heart disease and/or diabetes. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2017;16(4):309–17.
53. Bekele H, Asefa A, Getachew B, Belete AM. Barriers and Strategies to Lifestyle and Dietary Pattern Interventions for Prevention and Management of TYPE-2 Diabetes in Africa, Systematic Review. *J Diabetes Res*. 2020;2020:7948712.
54. Gallé F, Di Onofrio V, Cirella A, et al. Improving Self-Management of Type 2 Diabetes in Overweight and Inactive Patients Through an Educational and Motivational Intervention Addressing Diet and Physical Activity: A Prospective Study in Naples, South Italy. *Diabetes Ther*. 2017;8(4):875–86.
55. Dubé M-C, 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.
56. Mier N, Medina AA, Ory MG. Mexican Americans With Type 2 Diabetes: Perspectives on Definitions, Motivators, and Programs of Physical Activity. *Prev Chronic Dis*. 2007;4(2):A24.
57. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653–99.
58. Aspenes ST, Nilsen TIL, Skaug E-A, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1465–73.
59. Findikoglu G, Altinkapak A, Alkan H, Yildiz N, Senol H, Ardic F. Cognitive function and cardiorespiratory fitness affect gait speed in type-2 diabetic patients without neuropathy. *Croat Med J*. 2022;63(6):544–52.
60. Röhling M, Strom A, Bönhof G, et al. Differential Patterns of Impaired Cardiorespiratory Fitness and Cardiac Autonomic Dysfunction in Recently Diagnosed Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(2):246–52.
61. Ucok K, Yalcinkaya H, Acay A, et al. Do patients with newly diagnosed type 2 diabetes have impaired physical fitness, and energy expenditures? *Neth J Med*. 2015;73(6):276–83.
62. Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, et al. Mechanisms of reduced peak oxygen consumption in subjects with uncomplicated type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):124.

63. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, et al. Poor glycaemic control is associated with reduced exercise performance and oxygen economy during cardio-pulmonary exercise testing in people with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:93.
64. Tagougui S, Leclair E, Fontaine P, et al. Muscle oxygen supply impairment during exercise in poorly controlled type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(2):231–9.
65. Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Physical activity level and body composition among adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(11):e402-408.
66. Dafoe W. Principles of Exercise Testing and Interpretation. *Can J Cardiol*. 2007;23(4):274.
67. Billat V. *Physiologie et méthodologie de l'entraînement: de la théorie à la pratique*. 3e éd. Bruxelles [Paris]: De Boeck; 2012.
68. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 211 p. - Recherche Google[date unknown]; [cited 2023 Oct 8] Available from: https://www.google.com/search?q=West+JB.+Respiratory+Physiology%3A+The+Essentials.+Lippincott+Williams+%26+Wilkins%3B+2012.+%0D%0A211+p.&sca_esv=571739304&rlz=1C1JZAP_frFR938FR938&sxsrf=AM9HkKIE2TQfd_sjzntDhqj1l34Ccit5g%3A1696785502647&ei=XuQiZZmAJ9uqkdUPmfSc6AQ&ved=0ahUKEwiZp5TJ-uaBAxVbVaQEHRk6B00Q4dUDCBA&uact=5&oq=West+JB.+Respiratory+Physiology%3A+The+Essentials.+Lippincott+Williams+%26+Wilkins%3B+2012.+%0D%0A211+p.&gs_lp=Egxnd3Mtd2l6LXNlcnAiXVdlc3QgSkulFJlc3BpcmF0b3J5IFBoeXNpb2xvZ3k6IFRoZSBFc3NlbnRyYWxzLiBMaXBwaW5jb3R0IFdpcGxpYWVzICYgV2lsa2luc2sgMjAxMi4gCjlxMSBwLkgAUABYAHAAeACQAQCYAQCgAQCqAQC4AQPIAQD4AQL4AQHiAwQYACBB&scient=gws-wiz-serp
69. Hall JE, Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology: Student consult. Activate at studentconsult.com. Searchable full text online*. 12. ed. Philadelphia, Pa: Saunders, Elsevier; 2011. 1091 p.
70. Martin C, Riou B, Vallet B. *Physiologie humaine appliquée*. Wolters Kluwer France; 2006. 1144 p. - Recherche Google[date unknown]; [cited 2023 Oct 8] Available from: https://www.google.com/search?q=Martin+C%2C+Riou+B%2C+Vallet+B.+Physiologie+humaine+appliqu%C3%A9e.+Wolters+Kluwer+France%3B+2006.+1144+p.&rlz=1C1JZAP_frFR938FR938&oq=Martin+C%2C+Riou+B%2C+Vallet+B.+Physiologie+humaine+appliqu%C3%A9e.+Wolters+Kluwer+France%3B+2006.+1144+p.&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzY3NWowajSoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8
71. Becklake MR, Griffiths SB, McGregor M, Goldman HI, Schreve JP. OXYGEN DISSOCIATION CURVES IN SICKLE CELL ANEMIA AND IN SUBJECTS WITH THE SICKLE CELL TRAIT. *J Clin Invest*. 1955;34(5):751–5.
72. Hamid Q, Shannon J, Martin J. *Physiologic Basis of Respiratory Disease*. PMPH-USA; 2005. 824 p. - Recherche Google[date unknown]; [cited 2023 Oct 8] Available from: https://www.google.com/search?q=Hamid+Q%2C+Shannon+J%2C+Martin+J.+Physiologic+Basis+of+Respiratory+Disease.+PMPH-USA%3B+%0D%0A2005.+824+p.+&sca_esv=571739304&rlz=1C1JZAP_frFR938FR938&sxsrf=AM9HkKmOnAMjldB03Chdk_DopG6SMfVTrw%3A1696786337488&ei=oeciZd-qHc6tkdUP8KCswAE&ved=0ahUKEwif_57X_eaBAxXOVQqEHXAQCxgQ4dUDCBA&uact=5&oq=Hamid+Q%2C+Shannon+J%2C+Martin+J.+Physiologic+Basis+of+Respiratory+Disease.+PMPH-USA%3B+%0D%0A2005.+824+p.+&gs_lp=Egxnd3Mtd2l6LXNlcnAiYEHhbWkIFeIFNoYW5ub24gSiwgTWYfdGlulEouIFBoeXNpb2xvZ2ljlEJhc2lzlG9mIFJlc3BpcmF0b3J5IERpc2Vhc2UuIFBNUeGtVVB

OyAKMjAwNS4gODI0IHAuIDIHECMYigUYJzIEECMYJzIEECMYJzIREC4YgAQYsQMYgwEYxwEY0QMY BRAuGIAEMgsQLhiABBjHARjRAzILEAAYgAQYsQMYgwEyERAuGIAEGLEDGIMBGMcBGNEDMhEQL hiABBixAxiDARjHARjRAzILEAAYgAQYsQMYgwFIRsQBUBAByhrwBcAN4AJABAjgBRqABfqbATK4AQ PIAQD4AQH4AQLiAwQYACBBiAYB&scient=gws-wiz-serp.

73. Kuziemski K, Słomiński W, Jassem E. Impact of diabetes mellitus on functional exercise capacity and pulmonary functions in patients with diabetes and healthy persons. *BMC Endocrine Disorders*. 2019;19(1):2.
74. Zhang R-H, Zhou J-B, Cai Y-H, Shu L-P, Simó R, Lecube A. Non-linear association between diabetes mellitus and pulmonary function: a population-based study. *Respiratory Research*. 2020;21(1):292.
75. Roberts TJ, Burns AT, Maclsaac RJ, Maclsaac AI, Prior DL, La Gerche A. Diagnosis and Significance of Pulmonary Microvascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(4):854–61.
76. Hyrylä VV, Rissanen A-PE, Peltonen JE, Koponen AS, Tikkanen HO, Tarvainen MP. Altered Expiratory Flow Dynamics at Peak Exercise in Adult Men With Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Front Physiol*. 2022;13:836814.
77. Lee MJ, Coast JR, Hempleman SC, Baldi JC. Type 1 Diabetes Duration Decreases Pulmonary Diffusing Capacity during Exercise. *Respiration*. 2016;91(2):164–70.
78. Villa MP, Montesano M, Barreto M, et al. Diffusing capacity for carbon monoxide in children with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(11):1931–5.
79. Wheatley CM, Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Snyder EM. Glycemic control influences lung membrane diffusion and oxygen saturation in exercise-trained subjects with type 1 diabetes: alveolar-capillary membrane conductance in type 1 diabetes. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(3):567–78.
80. Davis TM, Knuiman M, Kendall P, Vu H, Davis WA. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50(2):153–9.
81. Röhling M, Pesta D, Markgraf DF, et al. Metabolic Determinants of Impaired Pulmonary Function in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(9):584–9.
82. Tai H, Jiang X-L, Kuang J-S, et al. Early changes in pulmonary function and intrarenal haemodynamics and the correlation between these sets of parameters in patients with T2DM. *PLoS One*. 2019;14(12):e0224923.
83. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Hernández C, Mesa J, Simó R. Type 2 diabetes impairs pulmonary function in morbidly obese women: a case-control study. *Diabetologia*. 2010;53(6):1210–6.
84. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113(1):37–41.
85. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TME, Fremantle Diabetes Study. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2004;27(3):752–7.

86. Lange P, Groth S, Mortensen J, et al. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow-up study. *Eur Respir J*. 1990;3(3):288–92.
87. van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AMWJ. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. *Chest*. 2010;138(2):393–406.
88. Milla CE, Zirbes J. Pulmonary complications of endocrine and metabolic disorders. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(1):23–8.
89. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 1997;103(6):504–13.
90. Vracko R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120(5):973–83.
91. Foster DJ, Ravikumar P, Bellotto DJ, Unger RH, Hsia CCW. Fatty diabetic lung: altered alveolar structure and surfactant protein expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;298(3):L392-403.
92. Thyagarajan B, Jacobs DR, Apostol GG, Smith LJ, Lewis CE, Williams OD. Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA Study. *Int J Epidemiol*. 2006;35(4):1001–8.
93. Williams JG, Morris AI, Hayter RC, Ogilvie CM. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia, and exercise. *Thorax*. 1984;39(7):529–34.
94. Forno E, Han Y-Y, Mullen J, Celedón JC. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults-A Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):570-581.e10.
95. Wang S, Sun X, Hsia T-C, Lin X, Li M. The effects of body mass index on spirometry tests among adults in Xi'an, China. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6596.
96. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):755–67.
97. Bhambhani YN. Muscle oxygenation trends during dynamic exercise measured by near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*. 2004;29(4):504–23.
98. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth*. 2009;103 Suppl 1:i3-13.
99. Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta*. 1988;933(1):184–92.
100. Neary JP, Hall K, Bhambhani YN. Vastus medialis muscle oxygenation trends during a simulated 20-km cycle time trial. *Eur J Appl Physiol*. 2001;85(5):427–33.
101. DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Relationship between pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2003;95(1):113–20.
102. Legrand R, Marles A, Prieur F, Lazzari S, Blondel N, Mucci P. Related trends in locomotor and respiratory muscle oxygenation during exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(1):91–100.

103. Grassi B, Quaresima V, Marconi C, Ferrari M, Cerretelli P. Blood lactate accumulation and muscle deoxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 1999;87(1):348–55.
104. Subudhi AW, Miramon BR, Granger ME, Roach RC. Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;106(4):1153–8.
105. Bhambhani Y, Malik R, Mookerjee S. Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;156(2):196–202.
106. Subudhi AW, Lorenz MC, Fulco CS, Roach RC. Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: effect of oxygenation on maximal performance. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008;294(1):H164–71.
107. Bassett DR, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(1):70–84.
108. Rissanen A-PE, Tikkanen HO, Koponen AS, Aho JM, Peltonen JE. Central and peripheral cardiovascular impairments limit VO₂peak in type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(2):223–30.
109. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1643–8.
110. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med*. 1989;87(4):382–8.
111. Reusch JEB, Bridenstine M, Regensteiner JG. Type 2 diabetes mellitus and exercise impairment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):77–86.
112. Sarelius I, Pohl U. Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199(4):349–65.
113. Whyte JJ, Laughlin MH. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199(4):441–50.
114. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev*. 2015;95(2):549–601.
115. Lalande S, Gusso S, Hofman PL, Baldi JC. Reduced leg blood flow during submaximal exercise in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(4):612–7.
116. Pichler G, Urlesberger B, Jirak P, et al. Reduced forearm blood flow in children and adolescents with type 1 diabetes (measured by near-infrared spectroscopy). *Diabetes Care*. 2004;27(8):1942–6.
117. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):513–21.
118. Clerk LH, Vincent MA, Lindner JR, Clark MG, Rattigan S, Barrett EJ. The vasodilatory actions of insulin on resistance and terminal arterioles and their impact on muscle glucose uptake. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2004;20(1):3–12.

119. Mohler ER III, Lech G, Supple GE, Wang H, Chance B. Impaired Exercise-Induced Blood Volume in Type 2 Diabetes With or Without Peripheral Arterial Disease Measured by Continuous-Wave Near-Infrared Spectroscopy. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1856–9.
120. Bauer TA, Reusch JEB, Levi M, Regensteiner JG. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2880–5.
121. Ogoh S, Ainslie PN. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;107(5):1370–80.
122. Secher NH, Seifert T, Van Lieshout JJ. Cerebral blood flow and metabolism during exercise: implications for fatigue. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;104(1):306–14.
123. Clausen T, Scharf A, Menzel M, et al. Influence of moderate and profound hyperventilation on cerebral blood flow, oxygenation and metabolism. *Brain Res*. 2004;1019(1–2):113–23.
124. Watson NA, Beards SC, Altaf N, Kassner A, Jackson A. The effect of hyperoxia on cerebral blood flow: a study in healthy volunteers using magnetic resonance phase-contrast angiography. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17(3):152–9.
125. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2 Pt 2):S35-40.
126. Brassard P, Legault S, Garneau C, Bogaty P, Dumesnil J-G, Poirier P. Normalization of diastolic dysfunction in type 2 diabetics after exercise training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(11):1896–901.
127. Regensteiner JG, Bauer TA, Reusch JEB, et al. Cardiac dysfunction during exercise in uncomplicated type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(5):977–84.
128. Kim Y-S, Davis SCAT, Truijen J, Stok WJ, Secher NH, van Lieshout JJ. Intensive blood pressure control affects cerebral blood flow in type 2 diabetes mellitus patients. *Hypertension*. 2011;57(4):738–45.
129. Kim Y-S, Krogh-Madsen R, Rasmussen P, et al. Effects of hyperglycemia on the cerebrovascular response to rhythmic handgrip exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H467-473.
130. Tagougui S, Fontaine P, Leclair E, et al. Regional cerebral hemodynamic response to incremental exercise is blunted in poorly controlled patients with uncomplicated type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(5):858–67.
131. Kim Y-S, Seifert T, Brassard P, et al. Impaired cerebral blood flow and oxygenation during exercise in type 2 diabetic patients. *Physiol Rep [Internet]*. 2015;3(6) doi:10.14814/phy2.12430.
132. Besnier F, Gagnon C, Monnet M, et al. Acute Effects of a Maximal Cardiopulmonary Exercise Test on Cardiac Hemodynamic and Cerebrovascular Response and Their Relationship with Cognitive Performance in Individuals with Type 2 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(8):5552.

133. Merdzo I, Rutkai I, Sure VNLR, Katakam PVG, Busija DW. Effects of prolonged type 2 diabetes on mitochondrial function in cerebral blood vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(5):H1086–92.
134. Heyman E, Daussin F, Wieczorek V, 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.
135. Baldi JC, Hofman PL. Does careful glycemic control improve aerobic capacity in subjects with type 1 diabetes? *Exerc Sport Sci Rev*. 2010;38(4):161–7.
136. Tantucci C, Bottini P, Dottorini ML, et al. Ventilatory response to exercise in diabetic subjects with autonomic neuropathy. *J Appl Physiol (1985)*. 1996;81(5):1978–86.
137. Baraldi E, Monciotti C, Filippone M, et al. Gas exchange during exercise in diabetic children. *Pediatr Pulmonol*. 1992;13(3):155–60.
138. Innocenti F, Fabbri A, Anichini R, et al. Indications of reduced pulmonary function in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994;25(3):161–8.
139. Cooper BG, Taylor R, Alberti KG, Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respir Med*. 1990;84(3):235–9.
140. Lakoski SG, Barlow CE, Farrell SW, Berry JD, Morrow JR, Haskell WL. Impact of body mass index, physical activity, and other clinical factors on cardiorespiratory fitness (from the Cooper Center longitudinal study). *Am J Cardiol*. 2011;108(1):34–9.
141. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995;273(5):402–7.
142. Salcedo-Posadas A, Villa-Asensi JR, de Mir Messa I, Sardon-Prado O, Larramona H. Measurement of CO diffusion capacity (II): Standardisation and quality criteria. *An Pediatr (English version) (Barc)*. 2015;83(2):137.e1-137.e7.
143. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720–35.
144. Lacour JR, Flandrois R. [Role of aerobic metabolism in prolonged intensive exercise]. *J Physiol (Paris)*. 1977;73(2):89–130.
145. Howley ET, Bassett DR, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(9):1292–301.
146. Bruce RA, Fisher LD, Cooper MN, Gey GO. Separation of effects of cardiovascular disease and age on ventricular function with maximal exercise. *Am J Cardiol*. 1974;34(7):757–63.
147. Robertson RJ. *Perceived Exertion for Practitioners: Rating Effort with the OMNI Picture System*. Human Kinetics; 2004. 190 p.
148. Hofmann P, Tschakert G. Special needs to prescribe exercise intensity for scientific studies. *Cardiol Res Pract*. 2010;2011:209302.

149. Ljubić S, Metelko Z, Car N, Roglić G, Džarić Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest*. 1998;114(4):1033–5.
150. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1945–54.
151. Martín-Frías M, Lamas A, Lara E, Alonso M, Ros P, Barrio R. Pulmonary function in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(1–2):163–9.
152. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial *Diabetes*. 1995;44(8):968–83.
153. Anik A, Anik A, Uysal P. Assessment of pulmonary function by impulse oscillometry and spirometry in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(12):3517–24.
154. Pinsker JE, Shank T, Dassau E, Kerr D. Comment on American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S41-S48. *Diabetes Care*. 2015;38(10):e174.
155. Weir DC, Jennings PE, Hendy MS, Barnett AH, Burge PS. Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. *Thorax*. 1988;43(9):725–6.
156. Peltonen JE, Koponen AS, Pullinen K, et al. Alveolar gas exchange and tissue deoxygenation during exercise in type 1 diabetes patients and healthy controls. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;181(3):267–76.
157. Komatsu WR, Gabbay MAL, Castro ML, et al. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(3):145–9.
158. Eckstein ML, Farinha JB, McCarthy O, et al. Differences in Physiological Responses to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults With and Without Type 1 Diabetes: A Pooled Analysis. *Diabetes Care*. 2020;44(1):240–7.
159. Patterson R, McNamara E, Tainio M, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):811–29.
160. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*. 2010;33(2):442–9.
161. Francesconi C, Niebauer J, Haber P, Weitgasser R, Lackinger C. [Lifestyle: physical activity and training as prevention and therapy of type 2 diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):61–6.
162. Krug LM, Haire-Joshu D, Heady SA. Exercise habits and exercise relapse in persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Educ*. 1991;17(3):185–8.
163. Regensteiner JG. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular exercise performance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004;5(3):269–76.

164. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778–86.
165. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145–54.
166. Travers G, Kippelen P, Trangmar SJ, González-Alonso J. Physiological Function during Exercise and Environmental Stress in Humans—An Integrative View of Body Systems and Homeostasis. *Cells*. 2022;11(3):383.
167. Estacio RO, Regensteiner JG, Wolfel EE, Jeffers B, Dickenson M, Schrier RW. The association between diabetic complications and exercise capacity in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1998;21(2):291–5.
168. Uz-Zaman S, Banerjee J, Singhamahapatra A, et al. Assessment of lung function by spirometry and diffusion study and effect of glyceamic control on pulmonary function in type 2 diabetes mellitus patients of the eastern India. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):BC01-04.
169. Pitocco D, Fuso L, Conte EG, et al. The Diabetic Lung - A New Target Organ? *Rev Diabet Stud*. 2012;9(1):23–35.
170. Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2010;27(9):977–87.
171. Al-Khlaifi T, Alsabih AO, Khan A, Habib SH, Sultan M, Habib SS. Reduced pulmonary functions and respiratory muscle strength in Type 2 diabetes mellitus and its association with glyceamic control. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(23):7363–8.
172. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women’s Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2004;47(2):195–203.
173. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med*. 1984;101(4):527–37.
174. Ho T-W, Huang C-T, Tsai Y-J, Lien AS-Y, Lai F, Yu C-J. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019;20:69.
175. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res*. 2016;119(5):652–65.
176. Fuso L, Pitocco D, Condoluci C, et al. Decline of the lung function and quality of glyceamic control in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):273–8.
177. Wilms B, Ernst B, Thurnheer M, Spengler CM, Schultes B. Type 2 Diabetes is Associated with Lower Cardiorespiratory Fitness Independent of Pulmonary Function in Severe Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(5):301–6.
178. Grassi B, Pogliaghi S, Rampichini S, et al. Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2003;95(1):149–58.

179. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992;35(8):771–6.
180. Li Z, Qi C, Pan X, et al. The relationship between estimated glucose disposal rate and bone turnover markers in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2022;77(2):242–51.
181. Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Doroszko A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3634948.
182. Byrkjeland R, Edvardsen E, Njerve IU, Arnesen H, Seljeflot I, Solheim S. Insulin levels and HOMA index are associated with exercise capacity in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014;6(1):36.
183. Ditzel J. Oxygen transport impairment in diabetes. *Diabetes*. 1976;25(2 SUPPL):832–8.
184. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(10):2944–50.
185. Segerström ÅB, Elgzyri T, Eriksson K-F, Groop L, Thorsson O, Wollmer P. Exercise capacity in relation to body fat distribution and muscle fibre distribution in elderly male subjects with impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and matched controls. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(1):57–63.
186. Ritov VB, Menshikova EV, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(1):8–14.
187. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107–11.
188. Gassasse Z, Smith D, Finer S, Gallo V. Association between urbanisation and type 2 diabetes: an ecological study. *BMJ Glob Health*. 2017;2(4):e000473.
189. Bruehl H, Wolf OT, Sweat V, Tirsi A, Richardson S, Convit A. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res*. 2009;1280:186–94.
190. Zhou H, Zhang X, Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014;14(4):185–90.
191. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer’s disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154(7):635–41.
192. Johnson PC, Brendel K, Meezan E. Thickened cerebral cortical capillary basement membranes in diabetics. *Arch Pathol Lab Med*. 1982;106(5):214–7.
193. Ergul A, Kelly-Cobbs A, Abdalla M, Fagan SC. Cerebrovascular Complications of Diabetes: Focus on Stroke. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012;12(2):148–58.
194. McCuskey PA, McCuskey RS. In vivo and electron microscopic study of the development of cerebral diabetic microangiopathy. *Microcirc Endothelium Lymphatics*. 1984;1(2):221–44.

195. Influence of Chronic Hyperglycemia on Cerebral Microvascular Remodeling | Stroke[date unknown]; [cited 2024 Jan 26] Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.113.003150>.
196. Korkiakangas EE, Alahuhta MA, Laitinen JH. Barriers to regular exercise among adults at high risk or diagnosed with type 2 diabetes: a systematic review. *Health Promotion International*. 2009;24(4):416–27.
197. Poirier P, Garneau C, Bogaty P, et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2000;85(4):473–7.
198. Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D, et al. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation*. 2003;107(24):3040–6.
199. Flück D, Braz ID, Keiser S, et al. Age, aerobic fitness, and cerebral perfusion during exercise: role of carbon dioxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(4):H515-523.
200. Kim Y-S, Immink RV, Stok WJ, Karemaker JM, Secher NH, van Lieshout JJ. Dynamic cerebral autoregulatory capacity is affected early in Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(8):255–62.
201. Cui Y, Liang X, Gu H, et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction. *Brain Imaging Behav*. 2017;11(5):1248–57.
202. Hoscheidt SM, Kellawan JM, Berman SE, et al. Insulin resistance is associated with lower arterial blood flow and reduced cortical perfusion in cognitively asymptomatic middle-aged adults. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(6):2249–61.
203. Perrey S. Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods*. 2008;45(4):289–99.
204. Rostrup E, Knudsen GM, Law I, Holm S, Larsson HBW, Paulson OB. The relationship between cerebral blood flow and volume in humans. *NeuroImage*. 2005;24(1):1–11.
205. Gomez A, Sainbhi AS, Froese L, et al. The Quantitative Associations Between Near Infrared Spectroscopic Cerebrovascular Metrics and Cerebral Blood Flow: A Scoping Review of the Human and Animal Literature. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 27];13 Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2022.934731>.
206. Zheng Y, Johnston D, Berwick J, Chen D, Billings S, Mayhew J. A three-compartment model of the hemodynamic response and oxygen delivery to brain. *Neuroimage*. 2005;28(4):925–39.
207. Wesolowski R, Blockley NP, Driver ID, Francis ST, Gowland PA. Coupling between cerebral blood flow and cerebral blood volume: Contributions of different vascular compartments. *NMR Biomed*. 2019;32(3):e4061.
208. Lin A-L, Lu H, Fox PT, Duon TQ. Cerebral Blood Volume Measurements – Gd_DTPA . VASO - and Their Relationship with Cerebral Blood Flow in Activated Human Visual Cortex. *The Open Neuroimaging Journal* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jan 27];5(1) Available from: <https://openneuroimagingjournal.com/VOLUME/5/PAGE/90/FULLTEXT/>. doi:10.2174/1874440001105010090.

209. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation*. 2002;106(24):3037–43.
210. Baron JC. The effect of changing arterial blood pressure and carbon dioxide on cerebral blood flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(7):678–9.
211. Palazzo P, Maggio P, Altavilla R, et al. Cerebral hemodynamics and systemic endothelial function are already impaired in well-controlled type 2 diabetic patients, with short-term disease. *PLoS One*. 2013;8(12):e83287.
212. Contreras C, Sánchez A, García-Sacristán A, Martínez MC, Andriantsitohaina R, Prieto D. Preserved insulin vasorelaxation and up-regulation of the Akt/eNOS pathway in coronary arteries from insulin resistant obese Zucker rats. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):331–9.
213. Rusinek H, Ha J, Yau PL, et al. Cerebral perfusion in insulin resistance and type 2 diabetes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(1):95–102.
214. Katakam PVG, Snipes JA, Steed MM, Busija DW. Insulin-induced generation of reactive oxygen species and uncoupling of nitric oxide synthase underlie the cerebrovascular insulin resistance in obese rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(5):792–804.
215. Grayson TH, Chadha PS, Bertrand PP, et al. Increased caveolae density and caveolin-1 expression accompany impaired NO-mediated vasorelaxation in diet-induced obesity. *Histochem Cell Biol*. 2013;139(2):309–21.
216. Koike A, Itoh H, Oohara R, et al. Cerebral oxygenation during exercise in cardiac patients. *Chest*. 2004;125(1):182–90.
217. Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, Durr AJ, Kunovac A, Hollander JM. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(2):E268–85.