

Université de Montréal – Université de Lille

Thèse de doctorat

**Prévention de l'hypoglycémie liée à l'exercice physique chez les personnes
vivant avec le diabète de type 1**

Par

Joséphine Molveau

Dirigée par Pr. Rémi Rabasa-Lhoret, Pre. Elsa Heyman et Dr. Sémah Tagougui

Département de Nutrition, Faculté de Médecine (Montréal)

Département STAPS, Faculté des Sciences du Sport, URePSSS, Unité de
Recherche Transdisciplinaire Sport, Santé, Société; UFR 3S (Lille)

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.) en
nutrition et en sciences du sport

24 avril 2025

©Joséphine Molveau, 2025

Université de Montréal et Université de Lille
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée
**Prévention de l'hypoglycémie liée à l'exercice physique chez les personnes
vivant avec le diabète de type 1**

Présentée par
Joséphine Molveau

Soutenue publiquement le 24 avril 2025 devant le jury composé des personnes
suivantes

Professeure Valérie Marcil
Présidente

Professeur Rémi Rabasa-Lhoret
Directeur de recherche

Professeure Elsa Heyman
Co-directrice de recherche

Docteur Sémah Tagougui
Co-directeur de recherche

Professeur Matthieu Ruiz
Professeure Véronique Gingras
Membres du jury

Professeur Eric Doucet
Professeur André Carpentier
Rapporteurs

Résumé

Le diabète de type 1 touche un nombre croissant de personnes à travers le monde. Bien que l'activité physique présente des bénéfices indéniables pour la santé globale, l'hypoglycémie reste une barrière majeure à sa pratique régulière pour les personnes vivant avec le diabète de type 1 (pvDT1). La gestion de l'hypoglycémie repose sur l'adaptation des doses d'insuline (quantité et moment) et des apports glucidiques, mais les recommandations actuelles restent relativement générales (pour revue, **article 1** de la thèse). Cette thèse vise à évaluer l'impact du moment de la journée (post-prandial vs post-absorptif) ainsi que des ajustements de l'insuline en fonction des modalités de traitement (multi-injections [MDI], pompe à insuline [CSII], pancréas artificiel) sur la prévention de l'hypoglycémie induite par l'exercice. Les travaux se divisent en trois volets basés sur des études cliniques randomisées (**articles 2 à 4**) et une étude observationnelle (**article 5**).

Principaux résultats et conclusions

- 1. Période postprandiale :** Une étude en laboratoire (**article 2**) a exploré l'effet de délais différents après un repas (1h vs. 2h avec une réduction du bolus d'insuline chez des participants sous MDI. Une autre étude (**article 3**) a évalué cet effet avec un pancréas artificiel utilisant l'annonce anticipée de l'exercice. Débuter l'exercice 2h vs. 1h après un repas (avec une réduction du bolus d'insuline de 50% pour les participants sous MDI et 33% pour ceux sous pancréas artificiel) n'a pas modifié l'ampleur de la baisse de glycémie, ni le risque d'hypoglycémie, qui était nul dans tous les cas.
- 2. Période post-absorptive :** Une étude clinique (**article 4**) a comparé les effets de deux réductions du débit basal d'insuline (80% vs 40%) et de deux modalités d'exercice (continu modéré vs intermittent intense) sur les fluctuations glycémiques, chez des participants sous CSII. La baisse de glycémie à l'exercice était atténuée lors de l'exercice intermittent intense comparé à l'exercice continu modéré et tendait à être atténuée lors de la réduction de 80%

vs. 40% du débit basal, mais sans différence significative sur le risque d'hypoglycémie.

3. **Période post-exercice** : Une étude observationnelle (**article 5**) a analysé les stratégies spontanées des participants pour prévenir l'hypoglycémie nocturne. Une autre étude clinique (**article 4, deuxième volet**) a comparé les stratégies basées sur la réduction de l'insuline ou les collations glucidiques après l'exercice. La collation au coucher était une stratégie fréquente mais souvent accompagnée d'un bolus d'insuline, augmentant le risque d'hypoglycémie nocturne. Les stratégies testées dans l'étude clinique n'ont pas montré de différences significatives sur le temps passé en hypoglycémie nocturne.

Nos travaux suggèrent que réduire davantage le débit basal 90 minutes avant un exercice en période post-absorptive ou réaliser un exercice intermittent intense plutôt qu'un exercice continu modéré pourrait atténuer la baisse de glycémie. Les situations étudiées étaient probablement déjà efficaces pour réduire le risque hypoglycémique, expliquant le faible nombre d'épisodes hypoglycémiques observés. Ces travaux soulignent la nécessité d'une approche personnalisée et ouvrent la voie à des recommandations plus précises pour adapter les doses d'insuline, promouvoir une pratique d'exercice mieux tolérée, et encadrer la gestion post-exercice pour prévenir l'hypoglycémie nocturne chez les pvDT1.

Mots clés : activité physique, risque d'hypoglycémie, diabète de type 1, stratégies de prévention

Abstract

Type 1 diabetes affects a growing number of people worldwide. While physical activity offers undeniable health benefits, hypoglycemia remains a major barrier to regular practice for people living with type 1 diabetes (T1D). Managing hypoglycemia relies on adjusting insulin doses (quantity and timing) and carbohydrate intake, but current recommendations remain relatively general (**for review, see article 1 of the thesis**). This thesis aims to evaluate the impact of the time of day (postprandial vs. postabsorptive) as well as insulin adjustments according to treatment modalities (multiple daily injections [MDI], insulin pump [CSII], artificial pancreas) on the prevention of exercise-induced hypoglycemia. The work is divided into three sections based on randomized clinical studies (**articles 2 to 4**) and an observational study (**article 5**).

Main results and conclusions

1. **Postprandial period:** A laboratory study (**article 2**) explored the effect of different delays after a meal (1h vs. 2h) with a reduced insulin bolus in participants using MDI. Another study (**article 3**) evaluated this effect with an artificial pancreas using exercise announcement features. Starting exercise 2h vs. 1h after a meal (with a 50% insulin bolus reduction for MDI participants and 33% for those using the artificial pancreas) did not alter the magnitude of glucose decline or hypoglycemia risk, which was null in all cases.
2. **Postabsorptive period:** A clinical study (**article 4**) compared the effects of two basal insulin rate reductions (80% vs. 40%) and two exercise modalities (moderate continuous vs. intense intermittent) on glycemic fluctuations in participants using CSII. The glucose decline during exercise was attenuated during intense intermittent exercise compared to moderate continuous exercise and tended to be reduced with the 80% basal rate reduction compared to 40%, although there were no significant differences in hypoglycemia risk.
3. **Post-exercise period:** An observational study (**article 5**) analyzed participants' spontaneous strategies to prevent nocturnal hypoglycemia. Another clinical

study (**article 4, second part**) compared strategies based on insulin reduction or carbohydrate snacks after exercise. Bedtime snacking was a common strategy but was often accompanied by an insulin bolus, increasing the risk of nocturnal hypoglycemia. The strategies tested in the clinical study did not show significant differences in nocturnal hypoglycemia time.

Our findings suggest that further reducing the basal rate 90 minutes before postabsorptive exercise or performing intense intermittent exercise rather than moderate continuous exercise may attenuate glucose decline. The situations studied were likely already effective in reducing hypoglycemia risk, explaining the low number of hypoglycemic episodes observed. This work underscores the need for a personalized approach and paves the way for more precise recommendations to adjust insulin doses, promote better-tolerated exercise practices, and guide post-exercise management to prevent nocturnal hypoglycemia in people with T1D.

Keywords: physical activity, risk of hypoglycemia, type 1 diabetes, prevention strategies

Tables des matières

Table des matières

Résumé	5
Abstract	7
Liste des figures	12
Liste des sigles et abréviations.....	13
Remerciements	16
Chapitre 1 – Introduction	20
1.1. Le diabète mellitus	20
1.2. Un bref historique du diabète de type 1	21
1.3. Epidémiologie et étiologie du diabète de type 1	22
1.4. Critères de diagnostic.....	25
1.5. Physiopathologie.....	26
1.6. Traitements	28
1.7. Complications associées au DT1	33
1.8. L'activité physique.....	43
Chapitre 2 : Objectifs et hypothèses.....	67
Chapitre 3: méthodes et résultats.....	70
Méthodologie générale.....	70
Article 1: Minimizing the risk of exercise-induced glucose fluctuations in people living with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: an overview of strategies.....	73
Avant-propos.....	74
Contributions détaillées à l'article 1.....	75
Article complet	76
Article 2: Assessing the influence of insulin type (ultra-rapid vs. rapid insulin) and exercise timing on post-prandial exercise-induced hypoglycemia risk in individuals with type 1 diabetes: A randomized controlled trial.	112
Avant-propos.....	113
Contributions détaillées à l'article 2.....	114
Article complet	115

Article 3: A randomized crossover pilot study evaluating glucose control during exercise initiated 1 or 2h after a meal in adults with type 1 diabetes treated with an automated insulin delivery system.	146
Avant-propos.....	147
Contributions détaillées à l'article 3.....	148
Article complet	149
Article 4: Impact of pre- and post-exercise strategies on hypoglycemic risk for two modalities of aerobic exercise among adults and adolescents living with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized controlled trial	175
Avant-propos.....	176
Contributions détaillées à l'article 4.....	177
Article complet	178
Article 5: Prevalence of nocturnal hypoglycemia in free-living conditions in adults with type 1 diabetes: what is the impact of daily physical activity?	210
Avant-propos.....	211
Contributions détaillées à l'article 5.....	212
Article complet	213
Chapitre 5 : Discussion.....	244
1. Stratégies en période post-prandiale (jusqu'à 4h suivant le repas).....	244
2. Stratégies en période post-absorptive (>4 heures après le début du repas)	248
3. Stratégies post-exercice et hypoglycémie nocturne	250
4. Technologies et innovation.....	254
5. Âge et Développement.....	256
6. Facteurs non explorés	257
7. Forces et limites	262
Chapitre 6 : Conclusions	264
Références bibliographiques	266
Annexes	285
Annexe 1. Articles publiés	286
Annexe 2. Conférences et présentations scientifiques orales	287
Annexe 3. Présentations scientifiques par affiche	289
Annexe 4. Liste des prix et bourses avec leur valeur financière :.....	291

Annexe 5. Distinctions.....292

Liste des figures

Figure 1. Histoire naturelle du diabète.	25
Figure 2. Profil d'action de l'insuline pour les traitements par injections multiples quotidiennes (gauche) et pour les traitements par pompe à insuline (droite).	29
Figure 3. Différents analogues de l'insuline et leur pic et durée d'action sur 24h.....	32
Figure 4. Effet de l'insulinothérapie intensive sur le risque de complications majeures chez les pvDT1. (Figure reproduite et adaptée en français à partir de Nathan et al. (66))......	39
Figure 5. DCCT/EDIC : Un contrôle intensif précoce de la glycémie entraîne une réduction à long terme de la mortalité (Figure reproduite en français sur PowerPoint (68))......	40
Figure 6. Relation entre le taux d'HbA1c, le risque d'hypoglycémie sévère et le risque de complications diabétiques	41
Figure 7. Régulation et déséquilibre de la glycémie durant l'exercice.	48
Figure 8. Effet du type, de la durée et de l'intensité de l'exercice sur le risque d'hypoglycémie.....	55
Figure 9. Recommandations pour le pourcentage de réduction de l'insuline prandiale en fonction de l'intensité et de la durée de l'exercice.....	60
Figure 10. Résumé des stratégies possibles pour réduire le risque d'hypoglycémie autour de l'exercice.	65

Liste des sigles et abréviations

AID : Automated Insulin Delivery (système automatisé d'administration d'insuline)

AMPK : 5' AMP-activated protein kinase (protéine kinase activée par l'AMP)

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CaMK : Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase (kinase dépendante du calcium/calmoduline)

CGM : Continuous Glucose Monitoring (capteur de glucose en continu)

CRP : C-reactive protein (Protéine C-réactive)

CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (pompe à insuline)

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DT1 : Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

EDIC : Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

GLUT4 : Glucose Transporter Type 4 (transporteur de glucose de type 4)

HbA1c : Hémoglobine glyquée

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase (kinase activée par les mitogènes)

MDI : Multiple Daily Injections (injections multiples quotidiennes)

NO : Nitric Oxide (monoxyde d'azote)

NPH : Neutral Protamine Hagedorn (insuline intermédiaire)

PvDT1 : Personnes vivant avec un Diabète de Type 1

ROS : Reactive Oxygen Species (espèces réactives de l'oxygène)

SMBG : Self-Monitoring of Blood Glucose (autosurveillance glycémique)

TAR : Time Above Range (temps passé au-dessus de la cible glycémique)

TBR : Time Below Range (temps passé sous la cible glycémique)

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance endothélial vasculaire)

À papa et maman, pour votre éternelle positivité,

“The way I see it, if you want the rainbow, you gotta put up with the rain.”

- **Dolly Parton**

Remerciements

Merci à mon jury : Éric, Véronique, André, Matthieu et Valérie, de ne pas m'avoir coulé. Blague à part, je vous remercie sincèrement pour le temps que vous avez consacré à évaluer mon travail. Je sais à quel point vous êtes tous très occupés. C'est déjà souvent difficile de trouver un jury de taille « standard » (trois) pour cette raison, alors je m'estime extrêmement chanceuse de vous avoir eu tous les 5. Ce fut un plaisir de répondre à vos questions et, aux vues de mes presque 100 pages de réponses, je sais avec certitude que vous avez vraiment lu toute ma thèse, assidûment ! Merci pour ça.

J'aimerais remercier en particulier Valérie et Matthieu, pour m'avoir accompagné tout au long de ce parcours doctoral et de m'avoir aidé à naviguer les méandres administratifs de la cotutelle. J'apprécie tout le temps que vous m'avez consacré, votre écoute et votre gentillesse sincère.

Merci à mes trois superviseurs Rémi, Elsa et Sémah d'avoir cru en moi.

Rémi, merci du fond du cœur. Vous avez su être là dans les bons moments et vous avez toujours été compréhensif et à l'écoute. Je vous suis extrêmement reconnaissante et je m'estime très chanceuse d'avoir eu un superviseur comme vous.

Valérie, ma sorcière bien-aimée. Je n'y serais pas arrivée sans toi, ton humour et ton soutien moral sans failles. Tu es la première amie que je me suis faite en arrivant à Montréal et je suis tellement heureuse de t'avoir dans ma vie.

À la merveilleuse équipe du RabLab : Vous êtes plus que des collègues de travail. La plupart d'entre vous êtes devenu.es des ami.es. J'ai énormément de chance de vous avoir dans mon quotidien.

Papa, maman, vous êtes mes exemples et mes héros. Ma capacité à garder le sourire quand les choses sont difficiles, à trouver le positif dans les pires situations, elle me vient de vous. Merci de m'avoir tout donné. Vous nous avez toujours fait passer avant tout le reste. Vous m'avez toujours supporté, vous m'avez laissé faire mon propre chemin. La vie a été injuste avec vous. Avec nous. Vous avez trouvé la force, je ne sais où, de prendre le positif et de le multiplier pour avancer. J'ai grandi entourée de

rire et d'amour. Je vous suis éternellement reconnaissante de la vie que vous m'avez offerte. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous. Merci pour cette vie. Papa, maman, Mathieu et Léonie : Je vous aime plus que tout.

Papi et mamie, je vous aime du fond du cœur. Vous m'avez tant apporté et je suis tellement chanceuse d'avoir des grands-parents comme vous.

Quand il s'agit d'amitié, une chose est sûre, c'est que j'ai décroché le jackpot. C'est en écrivant ces lignes que je me rends compte, encore une fois, à quel point j'ai de la chance. Je pense que c'est rare d'avoir des amitiés aussi réelles et sincères que celles que j'ai actuellement.

Anne, you are my person. The best friend a girl could ask for. Tu as été là dans les pires, comme dans les meilleurs moments. Tu es la personne vers qui je sais que je pourrai toujours me tourner, quoi qu'il arrive. Merci du fond du cœur pour tout. I love you to bits my lil short potato. Je suis tellement fière de la femme que tu es et de tout le travail que tu fais.

À ma Capu, Goofy, Capoutine, merci pour ta joie de vivre et tous ces beaux moments. Tu me manques beaucoup. Reviens. Merci.

« C'est pas la lumière... » - Olivier Mailhot (Olivie Maye-eau), avril 2024. Ces mots sont officiellement marqués à tout jamais dans ma thèse. Oli, Éhzo, Mier-miam, vous êtes les meilleurs amis dont on puisse rêver. Ensemble, on achève environ 2 neurones, et c'est beaucoup. Merci d'être là. Vous êtes d'un support incroyable dans les moments difficiles et le meilleur cheer crew imaginable. Le monde ne serait pas le même sans vous. Je vous aime.

À mes Diabetologia ladies, Merpsie, Anne, Flo & Maha, ceci marque la fin des Newsletters. Vous êtes des amies formidables. Je vous aime.

Lewis, what an amazing, incredibly kind and genuine person you are. You have helped me so much. Not only are you the most wonderful coach, you also are an incredible friend. We never run out things to talk about and I love our deep chats about life. I am incredibly proud of you and all your amazing accomplishments over the last couple of years! I feel so lucky to have you in my life. To your babygirl, I would like to say this: Very soon, you'll be making your way into this world, and I just want you to know how much your daddy is looking forward to meeting you. He's been patiently waiting for your arrival, and your parents are beyond excited. Every time I ask about you and your mum, I see him beaming with joy. One day, as you grow up, he might show you this message, and I hope you'll always know how much he has loved you from the very beginning. He is already so proud to be your dad, and you are incredibly lucky to have him.

Jane, you have been a mentor and a friend. Thank you for your guidance, your life advice, your friendship and more than anything, thank you for letting me hang out with your cats when you're out of town.

À mes plus vieilles amies, Amandine et Marie-No : Notre amitié reste intacte malgré les années qui s'écoulent et la distance qui nous sépare. Vous m'avez toujours soutenu et vous avez toujours été là. Rien ne changera ça. Je vous aime du fond du cœur.

Chapitre 1 – Introduction

1.1. Le diabète mellitus

Le diabète mellitus est une maladie chronique complexe qui affecte des centaines de millions de personnes à travers le monde et dont la prévalence progresse de façon importante chaque année. En 2021, le nombre de personnes traitées pour un diabète était estimé à 537 millions de personnes âgées de 0 à 79 ans, et ce nombre devrait augmenter à 643 millions en 2030 et 783 millions en 2045 (1). Caractérisée par des glycémies élevées, cette pathologie résulte souvent d'une production insuffisante d'insuline par le pancréas, phénomène dominant pour le diabète de type 1 (DT1) (2), et/ou d'une résistance à l'insuline dans les cellules de l'organisme, phénomène important pour le diabète de type 2 (DT2) (2). Il existe deux formes principales de diabète. Le DT2 est largement prépondérant, représentant environ 90 à 95 % des cas. Le DT1, quant à lui, constitue environ 5 à 8 % des cas. Les autres formes de diabète, qui représentent collectivement 2 à 5 % des cas, incluent notamment les diabètes monogéniques (comme les MODYs) et certaines formes secondaires (par exemple, dues à des maladies pancréatiques ou endocriniennes). Par ailleurs, le diabète gestationnel, bien que temporaire, est beaucoup plus fréquent, affectant entre 3 et 9 % des grossesses, et constitue un facteur de risque important pour le développement futur de DT2 (3).

Le DT1 est souvent diagnostiqué chez les enfants et les jeunes adultes (avant 30 ans), et il est causé par une réaction auto-immune qui détruit les cellules bêta du pancréas, productrices d'insuline (4). Il est tout de même important de noter que le DT1 peut également se déclarer plus tardivement (après l'âge de 30 ans). Chez l'adulte, le DT1 peut parfois prendre la forme d'un LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) qui est souvent caractérisé par un début plus progressif, dont les 6 premiers mois suivant le diagnostic ne nécessitent souvent pas d'insulinothérapie (5). Le DT2 survient généralement plus tardivement chez les adultes (après 35 ans) et est souvent associé à des facteurs de risque tels que l'obésité, le manque d'activité physique et les antécédents familiaux de DT2 (2).

Le DT1 nécessite une thérapie de remplacement avec de l'insuline exogène pour le reste de la vie dont le début est parfois différé de quelques mois dans la forme LADA. Le traitement du DT2 repose sur des mesures de modes de vie, éventuellement complétées par une thérapie hypoglycémiante orale, et enfin, par des thérapies injectables parmi lesquelles l'insulinothérapie est une des options (6). La chirurgie bariatrique fait aussi partie des options pour la prise en charge du DT2 (7). Quelle que soit la forme de diabète, la gestion de la maladie par le patient est essentielle pour prévenir les complications diabétiques aiguës et chroniques. Le traitement du diabète vise principalement à maintenir les glycémies dans une fourchette adéquate (4 – 10 mmol/L ; 70 – 180 mg/dL) (8). Outre les traitements pharmacologiques, le mode de vie joue un rôle crucial dans la gestion du diabète. L'alimentation équilibrée, l'activité physique régulière et la surveillance régulière de la glycémie sont des éléments clés de la prise en charge du diabète (9). Cependant, même avec un traitement et un suivi attentif, de nombreuses personnes vivant avec le diabète font face à des défis quotidiens, notamment la gestion des glycémies autour des repas, de l'activité physique et d'autres facteurs de stress.

Pour mieux comprendre ces défis et les progrès réalisés dans le traitement du diabète, il est utile de revenir sur l'histoire de cette maladie, en particulier le DT1.

1.2. Un bref historique du diabète de type 1

Le diabète mellitus est une maladie métabolique ancienne, dont les premières descriptions remontent à l'Antiquité. Des papyrus égyptiens datant de 1500 av. J.-C. décrivent déjà des symptômes de polyurie et de soif excessive, caractéristiques du diabète (10). Ces descriptions se retrouvent également dans des textes chinois anciens, qui mentionnent aussi une perte de poids significative associée à ces symptômes (10). Cependant, ce n'est qu'au 2ème siècle après J.-C. qu'une première description clinique précise a été réalisée par le médecin gréco-romain Aretaeus de Cappadoce. Aretaeus est crédité d'avoir introduit le terme "*diabète*", dérivé du grec signifiant "*qui traverse*", en référence à la polyurie caractéristique de la maladie (10).

Le terme "*mellitus*" a été ajouté au 17^{ème} siècle par le médecin Thomas Willis pour décrire le goût sucré de l'urine des personnes atteintes du diabète (11). Malgré ces avancées dans la description des symptômes, la cause sous-jacente du diabète est restée inconnue pendant des siècles. Ce n'est que grâce aux travaux de Claude Bernard au 19^{ème} siècle, qui a décrit l'action glycogénique du foie, que la compréhension de la maladie a progressé (12). Cependant, c'est à la fin du 19^{ème} et début du 20^{ème} siècle que des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du diabète.

En 1889, Oskar Minkowski et Joseph von Mering ont réalisé une série d'expériences sur des chiens qui ont révélé le lien entre le pancréas et le diabète. En enlevant le pancréas d'un chien, ils ont observé que l'animal développait des symptômes similaires à ceux du diabète (13). Plus tard, en 1921, Frederick Banting, Charles Best et John Macleod ont découvert l'insuline, l'hormone produite par le pancréas qui régule la glycémie (14,15). Cette découverte a révolutionné le traitement du diabète, permettant aux patients de vivre avec la maladie plutôt que d'en mourir rapidement. C'est le début de l'insulinothérapie. Bien que les modes d'administration de l'insuline et les analogues utilisés aient fortement évolué depuis la découverte de l'insuline, l'insulinothérapie reste le traitement de première intention pour la prise en charge du DT1.

1.3. Épidémiologie et étiologie du diabète de type 1

L'histoire du DT1 est également étroitement liée à son épidémiologie contemporaine. Actuellement, le DT1 représente 5 à 10% de tous les cas de diabète, avec une prévalence croissante dans le monde entier. En 2021, on estimait à 8,4 millions le nombre de personnes vivant avec le DT1 (pvDT1) dans le monde, et cette prévalence devrait atteindre 13,5 à 17,4 millions d'ici 2040 (16). Son incidence et prévalence varient grandement en fonction de la localisation géographique, mais aussi de l'âge et de l'origine ethnique. Le diabète se déclare en moyenne à l'âge de 32 ans, avec un âge médian de 29 ans (17). En Amérique du Nord, incluant le Canada, l'incidence du DT1 atteint environ 25,06 cas pour 100 000 personnes chez les moins de 20 ans en 2021 (17).

Les causes du DT1 ne sont pas parfaitement comprises. Il est intimement lié à des prédispositions génétiques qui pourraient se révéler au contact de causes environnementales. Parmi les causes environnementales suspectées il y a : des infections (entérovirus ou coxackies), des éléments nutritionnels (déficit en vitamine D, introduction précoce du lait de vache chez le nourrisson, l'obésité et le surpoids en particulier en cas d'apparition tôt dans la vie) ou encore certains polluants, par exemple (18). Il est probable que de multiples facteurs puissent jouer un rôle et que ce rôle soit différent selon le terrain génétique ou l'âge de la personne. Aucun de ces facteurs n'a été démontré de façon formelle à ce jour.

Des recherches ont clairement établi l'influence des facteurs génétiques sur l'apparition de cette pathologie. En effet, les enfants ayant un frère ou une sœur vivant avec le DT1 auraient 5% de probabilité de développer le DT1 avant l'âge de 20 ans, comparativement à 0,3 % pour la population générale (19). Lorsque le père vit avec le DT1, l'enfant a 8 % de probabilité de développer le DT1, contre 4 % lorsque c'est la mère qui vit avec le DT1(19). Cette différence pourrait être attribuée à des mécanismes d'empreinte génétique, un processus épigénétique par lequel certains gènes s'expriment différemment selon qu'ils sont hérités du père ou de la mère (20). Dans la région DLK1-MEG3 sur le chromosome 14q32.2, des gènes comme DLK1, exprimés uniquement à partir de l'allèle paternel, jouent un rôle clé dans des processus métaboliques et immunitaires essentiels (20). L'empreinte génétique est régulée par des modifications épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN, qui agit en ajoutant des groupes méthyle sur certaines régions de l'ADN pour moduler l'expression des gènes sans altérer leur séquence. Ces modifications influencent des fonctions critiques, comme la différenciation des cellules bêta du pancréas et la régulation des réponses auto-immunes. Wallace et al. (20) ont montré que des variants dans cette région, comme le SNP rs941576, sont associés à des effets parentaux spécifiques, la transmission paternelle étant liée à un risque accru de DT1 comparativement à la transmission maternelle.

Malgré tout, jusqu'à 90% des personnes vivant avec le DT1 n'ont pas d'historique familial de diabète, mais il peut y avoir un historique d'autres pathologies

auto-immunes, telles que la maladie coéliquue ou de la thyroïde. Bien que ces approches soient encore très nouvelles, certaines études ont même proposé d'établir le risque de DT1 en établissant un score de risque génétique, ou encore en mesurant un panel d'anticorps (21,22). En effet, ces études visent à affiner la prédiction du risque de DT1 grâce à l'intégration de scores de risque génétique, combinant gènes HLA et non-HLA, et de la détection d'autoanticorps, des marqueurs précoces d'auto-immunité. Cette approche multidimensionnelle pourrait permettre d'identifier précocement les individus à risque et de tester des interventions préventives bien avant l'apparition des symptômes cliniques (23).

Le DT1 se distingue des autres types de diabète par sa nature auto-immune. En effet, dans le DT1, on observe une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas, qui sont responsables de la production d'insuline (24). Cette destruction entraîne un déclin rapide de la production d'insuline et, ultimement, une carence totale en insuline endogène (19). L'insuline étant une hormone vitale, un remplacement par de l'insuline exogène est indispensable.

Les individus ayant une prédisposition génétique au DT1 seront éventuellement sujets à une rupture de la tolérance immunitaire, ce qui provoque l'activation de lymphocytes T autoréactifs ciblant spécifiquement les cellules bêta (25). Ces lymphocytes T activés attaquent les cellules bêta, conduisant à leur destruction progressive par des mécanismes impliquant à la fois des auto-anticorps et une cytotoxicité cellulaire (25). La progression de la maladie varie considérablement d'un individu à l'autre. Dans certains cas, elle se déclare très jeune avec une destruction rapide et soudaine des cellules bêta, alors que dans d'autres, elle apparaît beaucoup plus tard (après 30 ans) avec généralement une destruction plus progressive. Au début de la vie d'un individu, le capital insulaire (les cellules bêta, plus précisément les îlots de Langerhans fonctionnels) est de 100%. Lorsque cet individu présente une prédisposition génétique et que la maladie se déclare, les cellules bêta sont progressivement détruites sans causer de symptômes particuliers. C'est ce que l'on appelle l'insulite silencieuse (26). Lorsque 70% des cellules bêta sont détruites, une altération de la tolérance au glucose apparaît. Le diagnostic clinique de DT1 se fait

lorsque 85 % des cellules bêta sont détruites (**Figure 1**) (19). Cela résultera en une absence totale ou quasi-totale de sécrétion d'insuline et aura pour conséquence l'hyperglycémie chronique (≥ 10 mmol/L ; 180 mg/dL), qui peut induire une acidocétose diabétique, nécessitant une hospitalisation d'urgence.

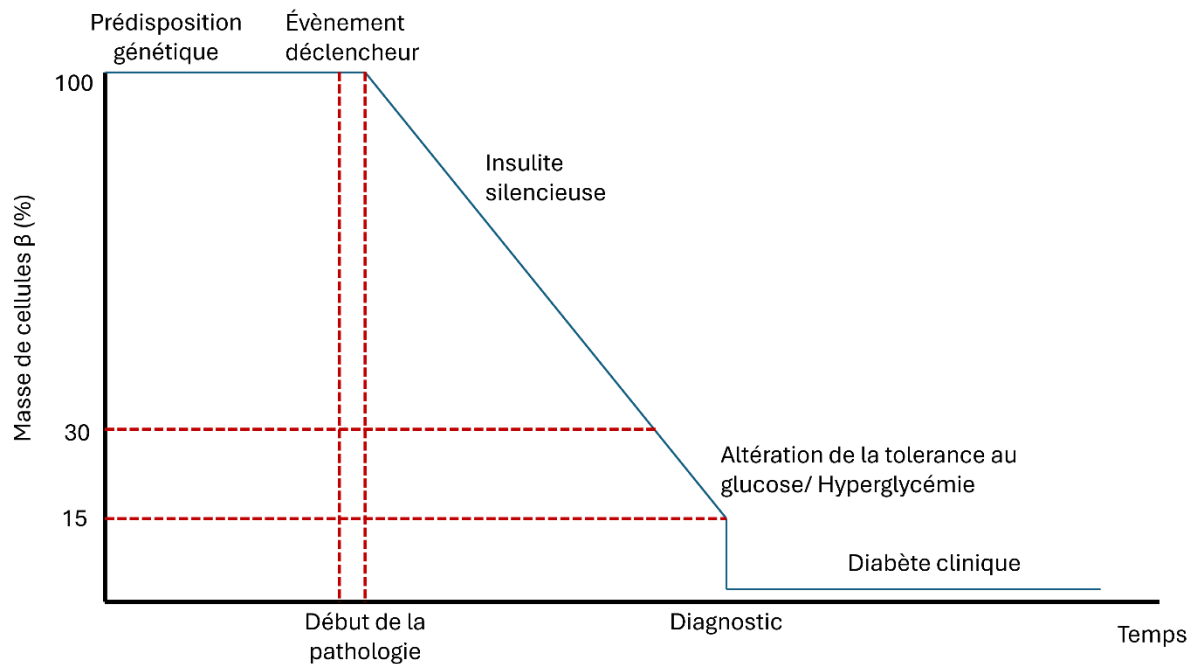


Figure 1. Histoire naturelle du diabète. N.B. Figure inspirée de Della Manna et al. (27)

1.4. Critères de diagnostic

Le diagnostic du DT1 implique généralement un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Ce test implique l'ingestion de 75 g de glucose, suivi de mesures de la glycémie lors d'intervalles de temps spécifiques. Chez une personne sans le DT1, la glycémie atteindra normalement son pic dans 30 à 60 minutes suivant l'ingestion du glucose et sera suivi d'un retour à la normale dans les deux heures. Chez les pvDT1, les glycémies resteront élevées avec des glycémies à 2 heures, typiquement au-dessus du seuil de 11,1 mmol/l (200 mg/dl) (2).

En outre, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée peuvent également être des critères de diagnostic pour le DT1. Une glycémie à jeun supérieure à 7,0 mmol/l (126

mg/dl) ou une hémoglobine glyquée supérieure ou égale à 6,5 % sont généralement indicatrices de diabète (2).

1.5. Physiopathologie

L'insuline est produite par les cellules bêta du pancréas situées dans les îlots de Langerhans. Après sa sécrétion, l'insuline est libérée dans la circulation sanguine, via la veine porte hépatique. Environ 50 à 80% de la clairance de l'insuline se fait au niveau hépatique (28–32). Cela implique que l'insuline est absorbée puis dégradée au niveau des hépatocytes, régulant ainsi les niveaux d'insuline circulante et sa biodisponibilité pour les tissus périphériques (29). L'insuline endogène a une demi-vie biologique très courte, estimée entre 3 et 10 minutes, ce qui permet une régulation rapide des concentrations de glucose sanguin en fonction des besoins métaboliques (33). L'insuline a différentes actions au niveau du foie. Notamment, elle active la synthèse de glycogène, augmente l'expression des gènes lipogéniques, et diminue l'expression des gènes gluconéogéniques (34). Le reste de l'insuline se dirige vers les muscles et les tissus adipeux, où elle facilite l'absorption du glucose. Au niveau du tissu adipeux blanc, l'insuline inhibe la lipolyse, réduisant la libération des acides gras libres et favorisant l'utilisation du glucose comme substrat énergétique principal. En parallèle, l'insuline stimule le transport du glucose vers les adipocytes via l'activation du transporteur GLUT4 et favorise son métabolisme en intermédiaires clés (glycérol-3-phosphate et NADPH), qui soutiennent la lipogenèse et le stockage des lipides. Ces processus sont régulés par des voies métaboliques et transcriptionnelles dépendantes de l'insuline (34,35). Chez les adolescents atteints de DT1, la puberté représente une période de vulnérabilité particulière en raison des changements hormonaux significatifs qui augmentent la résistance à l'insuline. Cette résistance accrue, due principalement à l'augmentation des hormones de croissance et des hormones sexuelles, complique la gestion de la glycémie. Les fluctuations glycémiques deviennent plus fréquentes et plus difficiles à contrôler, nécessitant des ajustements fréquents des doses d'insuline pour prévenir les hyperglycémies et les hypoglycémies (36).

L'insuline joue un rôle crucial en tant qu'hormone glucorégulatrice. Elle facilite l'entrée du glucose sanguin dans les tissus insulino-dépendants, comme les muscles et le foie, où elle favorise son stockage. De plus, elle inhibe la glycogénolyse dans ces tissus et, spécifiquement dans le foie, la néoglucogenèse (22). En l'absence de DT1, le mécanisme physiologique de régulation de la glycémie fonctionne efficacement. Lorsque la glycémie augmente, la production d'insuline est stimulée, ce qui favorise la captation du glucose par les cellules insulino-dépendantes et inhibe la production hépatique (néoglucogenèse et glycogénolyse) de glucose (22), maintenant les glycémies dans une fourchette optimale.

Cependant, chez les pvDT1, la production insuffisante voire absente d'insuline perturbe ce processus de régulation (19). Sans l'action de l'insuline pour favoriser l'entrée du glucose dans les cellules des tissus insulino-dépendants (i.e. cellules des muscles squelettiques, adipocytes, fibroblastes, myocytes, hépatocytes), la glycémie reste élevée, donnant lieu à une hyperglycémie chronique. Les principaux symptômes de cette hyperglycémie sont la miction fréquente (polyurie) accompagnant l'excrétion urinaire du glucose et la soif (polydipsie) avec une fatigue intense. La polyurie massive est difficile à compenser avec des apports oraux de liquides, ce qui conduit à la déshydratation.

L'hyperglycémie importante peut conduire à la production de corps cétoniques. En effet, dans un contexte d'hypoinsulinémie, la lipolyse n'est plus inhibée, ce qui entraîne une production massive d'acides gras libres par les tissus adipeux et leur transfert vers le foie (37). Dans ce contexte, le glucagon joue un rôle déterminant. Le rapport élevé glucagon/insuline active la carnitine palmitoyltransferase-1, facilitant l'entrée des acides gras dans les mitochondries pour leur β -oxydation (38). Cette oxydation produit de grandes quantités d'acétylcoenzyme A (Acétyl-CoA), qui peut saturer le cycle de Krebs lorsque l'oxaloacétate, un composant essentiel du cycle, est détourné vers la néoglucogenèse sous l'effet du glucagon (38). Parallèlement, le glucagon stimule directement la HMG-CoA synthase, une enzyme clé de la cétogenèse, favorisant ainsi la conversion de l'acétyl-CoA en HMG-CoA, précurseur immédiat des corps cétoniques tels que l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate (38).

Lorsque l'oxaloacétate vient à manquer, l'acétyl-CoA est redirigé vers la cétogenèse, entraînant la formation de corps cétoniques au niveau hépatique qui sont ensuite libérés dans la circulation sanguine (39). Une fois dans la circulation sanguine, les corps cétoniques peuvent être utilisés comme source d'énergie par divers tissus, notamment les muscles et le cerveau. Toutefois, lorsque la production de cétones dépasse leur utilisation par les tissus, cela entraîne une accumulation de corps cétoniques dans le sang qui conduit à une acidose métabolique, caractéristique de l'acidocétose diabétique. L'acidocétose diabétique est une complication grave qui peut occasionner un coma et la mort (40). L'administration d'insuline intraveineuse et la réhydratation combinée à la réplétion de certains électrolytes comme le potassium sont au cœur du traitement. Une fois la situation stabilisée et l'alimentation orale reprise, une insulinothérapie avec insuline exogène est débutée et maintenue pour le reste de la vie. L'acidocétose est une modalité fréquente de diagnostic du DT1, mais dans la plupart des cas, le diagnostic est posé plus tôt, évitant ainsi cette urgence vitale.

Ainsi, puisque l'insuline est une hormone indispensable, les pvDT1 ont besoin d'une insulinothérapie à vie pour laquelle une administration sous cutanée, ou plus rarement par voie intrapéritonéale, et dans de rares cas par voie pulmonaire (disponible uniquement aux États-Unis) de l'insuline tente de reproduire la sécrétion physiologique via la veine porte.

1.6. Traitements

Trois éléments clés sont impliqués dans le traitement :

- 1) L'insuline, pour laquelle il existe différents types qui se différencient par leur pic et durée d'action.
- 2) Les deux façons de l'administrer : injections multiples, Multiple Daily injections (MDI) ou pompe à insuline, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII). Dans de rares cas, certaines pompes permettent d'administrer l'insuline directement dans le péritoine (disponible dans quelques centres spécialisés en France).

3) Les modalités de surveillance de la glycémie : glycémies capillaires (Self Blood Glucose Monitoring (SMBG)) ou lecture de glucose en continu (Continuous Glucose Monitoring (CGM)), qui estiment les glycémies à partir du glucose mesuré sous la peau dans le liquide interstitiel.

Le traitement par MDI consiste à s'administrer deux types d'insuline. Tout d'abord, une insuline à longue durée d'action, aussi appelée insuline basale, est injectée le plus souvent une fois par jour. Cette insuline, dont l'effet dure généralement au moins 24 heures, couvre les besoins d'insuline à distance des repas, par exemple pendant la nuit. Ensuite, une insuline rapide, appelée bolus ou insuline prandiale, est administrée pour couvrir les besoins en insuline liés aux repas. Cette insuline agit plus rapidement et pour une durée plus courte, souvent inférieure à 4 heures (**Figure 2**) (41). La pompe à insuline, quant à elle, mime la réponse physiologique du pancréas en libérant toutes les 3 minutes dans l'organisme des microdoses d'insuline rapide, appelées « taux de base » (41). En plus de l'insuline basale, les patients vont également s'administrer de l'insuline rapide pour couvrir les besoins des repas (**Figure 2**) en demandant à la pompe d'administrer une dose ponctuelle additionnelle d'insuline rapide aussi appelée « bolus » ou « insuline prandiale ».

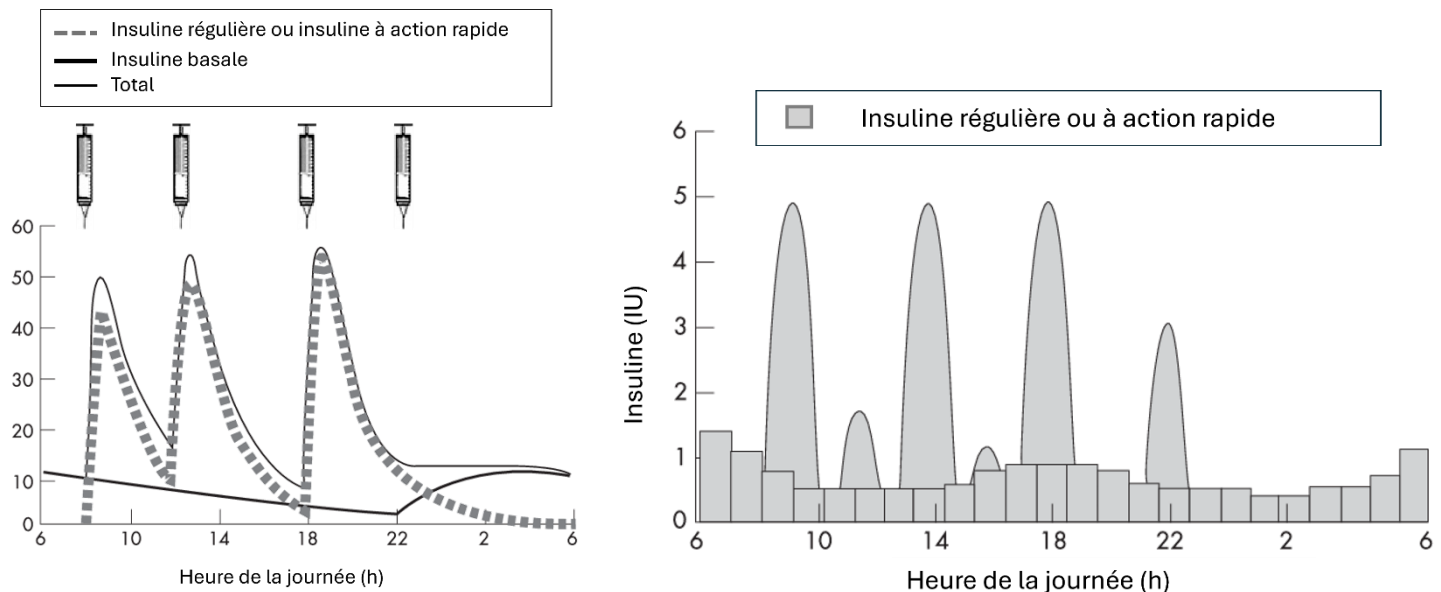


Figure 2. Profil d'action de l'insuline pour les traitements par injections multiples quotidiennes (gauche) et pour les traitements par pompe à insuline (droite). Figure adaptée en français sur powerpoint, à partir de Danne T et al. (41).

Pour mesurer les glycémies, la majorité des patients utilisent maintenant un lecteur CGM pour lequel il existe 2 types : le lecteur flash qui nécessite une action du patient pour récupérer les valeurs de glycémie ou en continu pour lesquels les glycémies s'affichent automatiquement sur un lecteur. Les lecteurs flash disparaissent progressivement du marché pour laisser la place aux lecteurs en continu. En plus de donner accès aux patients à la glycémie la plus récente, les CGM permettent de voir la tendance grâce à 2 fonctions : le rappel des glycémies des 8 dernières heures et une ou des flèches de tendance qui prédisent l'évolution des glycémies dans les 30 prochaines minutes. Il est aussi possible d'établir des alarmes pour aviser de glycémies hautes ou basses (42). Les CGM sont avantageux dans ce sens et facilitent la gestion glycémique en permettant aux individus d'ajuster leur insuline ou prise de glucides en fonction de la tendance observée. Bien qu'avantageux, ils présentent aussi des limites. Leur fonctionnement repose sur la lecture des valeurs de glucose interstitiel et non sanguin, ce qui engendre un délai de lecture entre la glycémie réelle et la valeur affichée. Ce décalage s'explique par la diffusion simple du glucose depuis le sang vers le fluide interstitiel à travers la paroi des capillaires, suivant un gradient de concentration (43). En pratique, cela crée un décalage temporel ou « lag time » entre la valeur affichée par le CGM et la glycémie réelle. Ce processus est également influencé par le débit sanguin et l'activité métabolique des cellules utilisant le glucose (43). Ainsi, dans une situation où la glycémie change rapidement, par exemple pendant l'activité physique ou en période post-prandiale, ce lag time peut augmenter jusqu'à 15 minutes pouvant rendre plus difficile la gestion glycémique en temps réel (44).

Les systèmes automatisés d'administration de l'insuline (automated insulin delivery systems (AID)) combinent un dispositif CSII, avec un CGM et un algorithme (45). L'algorithme adapte l'infusion d'insuline en fonction des variations glycémiques de l'individu. Il existe deux types de systèmes AID : les AID dits « commerciaux » et ceux dits « faits maison » (45,46). Ils aident à la gestion de la glycémie en étant plus efficaces (moins d'hyperglycémie), plus sûrs (moins d'hypoglycémie), tout en simplifiant la gestion de l'insulinothérapie grâce à l'automatisation. Ces systèmes ont été associés à une amélioration du temps dans la cible (3,9 à 10 mmol/L ; 70 – 180

mg/dl), à une réduction du temps au-dessus (>10 mmol/L ; 180 mg/dL) et en dessous des cibles ($< 3,9$ mmol/L ; 70 mg/dL) (47). Les systèmes AID ont aussi des fonctions pour gérer les glycémies dans des conditions particulières comme l'activité physique pendant laquelle il y a des fluctuations rapides de la glycémie.

1.6.1. Types d'insuline

Les analogues d'insuline ont considérablement évolué depuis la découverte de l'insuline dans les années 1920. Au départ, l'insuline était extraite de sources animales, mais les progrès en purification et la technologie de l'ADN recombinant, développée dans les années 1980, ont permis la production d'insuline humaine. Les années 1990 et 2000 ont vu l'émergence de nouveaux analogues, incluant des insulines à courte durée d'action et des insulines à longue durée d'action (48). Aujourd'hui, une variété d'analogues d'insuline est disponible sur le marché, chacun visant à imiter de plus en plus fidèlement la sécrétion physiologique d'insuline (**Figure 3**)(49). Ces analogues se répartissent principalement en trois grandes catégories :

- Les insulines longues ou ultra-longues qui, comme leur nom l'indique, ont une durée d'action pouvant aller jusqu'à 24h et plus, et qui jouent le rôle d'insuline basale. Ces insulines sont généralement indiquées pour les personnes sous MDI en combinaison d'une insuline rapide ou ultra-rapide, pour couvrir les besoins des repas. Dans le traitement du DT2, elle peut être utilisée en combinaison avec des antidiabétiques oraux. Les insulines ultra-longues (par exemple : Degludec, Glargine U300) sont particulièrement utiles pour les patients ayant des variations dans leurs horaires d'injection ou nécessitant une flexibilité accrue.
- Les insulines intermédiaires (NPH), qui, elles, nécessitent deux injections par jour. Cette insuline est de moins en moins utilisée aujourd'hui. Elles conviennent principalement aux patients disposant d'une routine bien établie et d'un régime alimentaire structuré, mais sont souvent remplacées par des insulines basales modernes offrant une meilleure flexibilité et moins de risques d'hypoglycémie.
- Les insulines régulières, rapides ou ultra-rapides, qui se libèrent rapidement dans l'organisme et permettent de couvrir les besoins en insulines liés aux

repas. Ces insulines sont également utilisées comme insuline basale par les utilisateurs de CSII, puisque le CSII libère des petites doses d'insuline toutes les 3 minutes.

Les nouveaux analogues d'insuline présentent plusieurs avantages. Les insulines ultra-longues comme la dégludec offrent des profils de réduction de glycémies plus stables, une variabilité moindre et une réduction des hypoglycémies nocturnes comparées aux insulines basales traditionnelles (50). Par ailleurs, les insulines à action ultra-rapides sont conçues pour commencer à agir plus rapidement qu'une insuline rapide (souvent en moins de 15 minutes) et peuvent offrir une meilleure gestion des pics glycémiques post-prandiaux et permettent une plus grande flexibilité pour les repas imprévus et les collations. Néanmoins, le risque d'hypoglycémie associé aux insulines rapides et ultra-rapides demeure présent. Les insulines ultra-rapides, et notamment la Faster Aspart (FiAsp®), sont encore récentes et, bien que des études aient montré qu'elles étaient sécuritaires et efficaces (51), leur effet sur le risque d'hypoglycémie autour de l'exercice n'a pas été évalué.

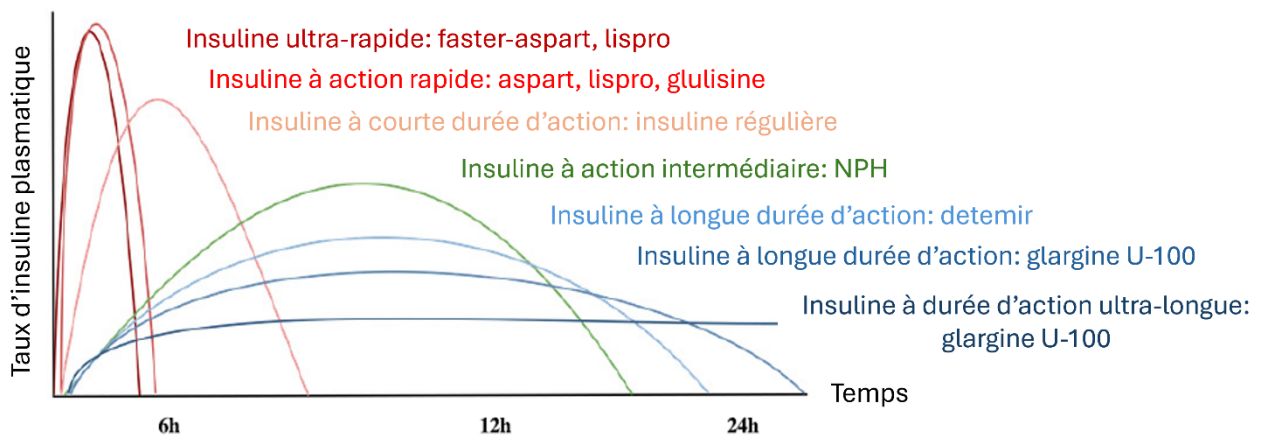


Figure 3. Différents analogues de l'insuline et leur pic et durée d'action sur 24h.
(adaptée en français avec powerpoint de la figure produite par Cheng R et al. (49)).

1.7. Complications associées au DT1

1.7.1. Complications aiguës

Bien que l'insulinothérapie intensive soit associée à une diminution significative des complications associées au diabète, elle peut également entraîner des complications aiguës.

L'hypoglycémie (glycémie < 3,9 mmol/L ; 70 mg/dL) est le principal risque de complication aiguë associée à l'insulinothérapie (52). Bien que, physiopathologiquement, le diagnostic de l'hypoglycémie repose sur la triade de Whipple, c'est-à-dire la présence de symptômes compatibles, une glycémie basse mesurée et la résolution des symptômes après administration de glucose (53), des seuils glycémiques spécifiques sont utilisés en clinique pour guider la prise en charge. Il existe plusieurs seuils d'hypoglycémie (54). L'hypoglycémie de niveau 1 est définie par une glycémie inférieure à 3,9 mmol/L, le niveau d'alerte pour lequel il faut agir. On parle de niveau 2 lorsqu'elle est inférieure de 3,0 mmol/L (54 mg/dL). Ce niveau sérieux augmente le risque de complications (par exemple, la diminution de la perception des hypoglycémies, des troubles cognitifs ou encore des arythmies cardiaques) de manière importante. Enfin, on parle de niveau 3 si la personne est incapable de se traiter seule, avec un risque de coma (55,56).

En raison de son caractère exogène, l'insuline administrée ne peut pas être modulée une fois qu'elle est administrée. Ainsi, en cas d'excès d'insuline circulante, le glucose sanguin sera utilisé de manière excessive, ce qui entraînera inévitablement une baisse de la glycémie. Chez une personne ne vivant pas avec le diabète, la production insulinique du pancréas sera inhibée, et les hormones de contre-régulation comme le glucagon et les catécholamines seront sécrétées. La combinaison de ces mécanismes va permettre une production de glucose hépatique augmentée, permettant ainsi de maintenir les glycémies dans les cibles optimales (57). Pour les pvDT1, non seulement la régulation de l'insuline circulante est impossible, mais la réponse des hormones contre-régulatrices est souvent déficiente (58).

Le glucagon, une hormone produite par les cellules alpha du pancréas, joue un rôle essentiel en stimulant la libération de glucose par le foie pour prévenir les hypoglycémies. Cependant, chez les pvDT1, la destruction des cellules bêta perturbe la communication normale entre les cellules des îlots pancréatiques, ce qui crée un déficit de sécrétion de glucagon (59,60). En outre, le milieu hyperglycémique chronique affecte davantage la capacité des cellules alpha à répondre correctement aux baisses glycémiques (59,60). En parallèle, les catécholamines, comme l'adrénaline, qui devraient normalement compenser en cas de défaillance du glucagon, présentent souvent une réponse affaiblie après des épisodes hypoglycémiques répétés. Ce phénomène, appelé « défaillance de contre-régulation associée à l'hypoglycémie », se manifeste par une diminution de la libération d'hormones contre-régulatrices et par un abaissement du seuil glycémique déclenchant ces réponses (47). Cela rend l'organisme moins capable de détecter et de corriger les hypoglycémies, augmentant le risque d'hypoglycémies sévères et asymptomatiques. L'hypoglycémie peut être associée à de nombreux symptômes désagréables tels que des tremblements, des sueurs froides, des sensations de faiblesse, une accélération du rythme cardiaque, des étourdissements ou une sensation de vertige, une vision floue, une fatigue ou une faiblesse soudaine, une nervosité ou une agitation, des maux de tête, des difficultés de concentration ou encore des troubles de l'humeur, comme l'irritabilité ou l'anxiété (12,13). Dans les cas plus graves, l'hypoglycémie peut entraîner des chutes avec un risque de traumatisme, une confusion mentale, des convulsions, une perte de conscience et, dans des cas extrêmes et non traités, un coma voire le décès (61). À moyen terme, l'hypoglycémie peut entraîner des effets cardiovasculaires négatifs, comme l'augmentation de marqueurs inflammatoires (CRP, VEGF, interleukine-6) et des troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire), en particulier lorsqu'elle déclenche une réponse contre-régulatrice excessive (62). En effet, bien que cette réponse soit affaiblie chez les pvDT1, elle n'est pas totalement absente : lorsqu'elle est activée, notamment lors d'hypoglycémies plus sévères ou prolongées, la libération importante de catécholamines peut induire des modifications électrophysiologiques, telles que la prolongation de l'intervalle QT (c'est-à-dire le temps nécessaire pour que les ventricules du cœur se dépolarisent et se repolarisent),

augmentant le risque d'arythmies ventriculaires (62). Elles provoquent également une augmentation transitoire de la charge de travail cardiaque, des déséquilibres électrolytiques (notamment l'hypokaliémie) et un état inflammatoire et pro-thrombotique. L'hypoglycémie déclenche aussi une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires et de VEGF, favorisant l'inflammation systémique et la dysfonction endothéliale, un précurseur de l'athérosclérose. La gravité de ces effets dépend de la durée et de la fréquence des épisodes hypoglycémiques, les épisodes récurrents aggravant l'inflammation et le stress oxydatif, contribuant à un risque cardiovasculaire accru. Certains effets persistent jusqu'à 48 heures, notamment la diminution de la vasodilatation et des changements hémodynamiques (augmentation de la charge de travail du cœur, de la contractilité et du débit cardiaque). D'autres effets peuvent durer jusqu'à 7 jours, tels que des anomalies de coagulation et des troubles du rythme cardiaque (24). En effet, l'insuline et les catécholamines peuvent toutes deux stimuler l'activité de la pompe sodium-potassium ATPase au niveau des membranes cellulaires, mais via des mécanismes distincts. L'insuline agit directement par l'activation de ses récepteurs spécifiques, déclenchant une cascade intracellulaire augmentant l'entrée de potassium dans les cellules. Les catécholamines, quant à elles, agissent indirectement via l'activation des récepteurs β_2 -adrénergiques, augmentant les niveaux d'AMPc et activant la protéine kinase A (62,63). Ces mécanismes combinés peuvent, en cas d'hypoglycémie sévère ou récurrente, conduire à une hypokaliémie (diminution du potassium dans le sang). Cette hypokaliémie peut provoquer une hyperpolarisation des cellules cardiaques, les rendant moins excitables, ce qui peut entraîner des arythmies et des troubles de la contractilité musculaire (63). Ainsi, l'hypoglycémie est susceptible d'avoir un impact à long terme lorsqu'elle est fréquente. Les pvDT1 peuvent développer une peur de l'hypoglycémie. Cela peut également entraîner des impacts psychologiques, et se traduire par une détérioration générale de qualité de vie (25). De plus, les hypoglycémies peuvent avoir des conséquences personnelles (perte de revenus et de productivité) et sociales (perte ou suspension du permis de conduire) très significatives. L'un des principaux facteurs de risque d'hypoglycémie est le recours à une insulinothérapie intensive visant des glycémies proches de la normale afin d'éviter les complications chroniques et à cela

s'ajoutent de nombreux facteurs de la vie quotidienne, tels que la consommation d'alcool ou l'activité physique (voir section suivante 1.8.)

À l'inverse, l'hyperglycémie aiguë (glycémie > 10 mmol/l ou 180 mg/dl) est une autre complication qui peut survenir de façon transitoire. Elle est considérée de niveau 1 lorsque la glycémie est supérieure à 10 mmol/l et de niveau 2 lorsqu'elle est supérieure à 13,9 mmol/l (ou 250 mg/dl) (54). Elle est généralement associée à des symptômes de soif intense, de polyurie, de maux de tête ou de fatigue, par exemple (23). Elle peut être causée par un oubli, une omission ou des doses insuffisantes d'insuline pour couvrir les repas, des niveaux de stress élevés, une infection, l'introduction de certains médicaments (ex. Cortisone), certaines modalités d'activité physique ou des problèmes de cathéter pour les personnes utilisant une pompe à insuline.

1.7.2. Complications chroniques

Lorsqu'elle est chronique, l'hyperglycémie peut entraîner des complications à long terme. Les principales complications comprennent les complications microvasculaires (la rétinopathie, la neuropathie, la néphropathie) et les complications macrovasculaires (coronaropathie, accident vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) (23). Il a été démontré qu'une bonne gestion des glycémies permet de limiter le risque de développement de ces complications liées au diabète. En particulier, une association claire existe entre les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et les risques de développement de complications diabétiques, telles que la néphropathie, la rétinopathie ou les complications cardiovasculaires par exemple (26). L'HbA1c représente la glycémie moyenne sur les trois derniers mois, car elle résulte de la fixation non enzymatique du glucose sur l'hémoglobine, qui est proportionnelle aux concentrations de glucose sanguin. Ainsi, elle reflète la quantité de glucose à laquelle les cellules ont été exposées sur une période prolongée. Elle est souvent utilisée pour avoir une idée de la gestion glycémique d'un individu et est indicatrice du risque de complications liées au diabète. Une HbA1c autour de 7 % sans augmenter significativement le risque d'hypoglycémie sévère est considérée comme optimale pour limiter le risque de complications vasculaires pour la majorité des pvDT1 (26). À l'inverse, une HbA1c $\geq 8\%$ est associée à un risque élevé de développer des

complications micro- et macrovasculaires, des comorbidités, et de façon générale, un risque élevé de mortalité.

Les bénéfices de l'insulinothérapie intensive visant des glycémies proches de la normale sur le risque de complications micro et macrovasculaires sont particulièrement notables. Les études DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), un essai randomisé contrôlé comparant 2 niveaux de contrôle glycémique (conventionnel vs intensif), et EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), le suivi épidémiologique de l'essai, ont montré que la mise en place d'une insulinothérapie intensive permettait de réduire considérablement le risque de complications micro et macro-vasculaires (64–66). Les résultats du DCCT mené sur une durée médiane de 6,5 ans ont montré une diminution de 76 % du risque de progression de la rétinopathie, ainsi qu'une réduction significative des risques de microalbuminurie, neuropathie clinique et neuropathie autonome chez les personnes sous insulinothérapie intensive (67). Ces effets bénéfiques étaient directement liés à une réduction des niveaux moyens d'HbA1c (7,2 % dans le groupe intensif contre 9,1 % dans le groupe conventionnel). Le suivi à long terme dans l'étude EDIC a démontré que ces bénéfices se maintiennent bien au-delà de la période d'intervention initiale, grâce à un phénomène de mémoire métabolique. Cette mémoire métabolique reflète l'impact protecteur durable d'un contrôle glycémique précoce sur les complications chroniques. En outre, l'étude EDIC a confirmé une réduction significative des événements macrovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, AVC) chez les participants ayant bénéficié d'un traitement intensif, soulignant l'importance d'une gestion glycémique rigoureuse dès les premières années de la maladie.

Ces résultats s'expliquent par une réduction précoce de l'exposition à l'hyperglycémie chronique, qui limite les dommages vasculaires cumulatifs et renforce l'effet mémoire métabolique, garantissant des bénéfices prolongés même après l'arrêt de l'intervention initiale.

L'impact des interventions sur les niveaux glycémiques moyens et leurs effets sur les complications est illustré dans la **Figure 4** (66). Cette figure résume les réductions des

risques de complications majeures observées avec l'insulinothérapie intensive par rapport à la thérapie conventionnelle, à travers les différentes phases des études DCCT et EDIC.

Les résultats montrent que :

- Pendant le DCCT (1983-1993), l'insulinothérapie intensive a entraîné une réduction significative du risque de progression de la rétinopathie (diminution de plus de 70 % du risque de progression de trois étapes ou plus), ainsi que des risques de microalbuminurie, macroalbuminurie et neuropathie clinique.
- Dans le suivi EDIC (1994-2011), les bénéfices se sont maintenus pour les complications microvasculaires et des réductions supplémentaires des risques de nouvelle neuropathie, microalbuminurie et macroalbuminurie ont été observées.
- En combinant les données du DCCT et EDIC, les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, AVC et décès cardiovasculaires) ont également été significativement réduits, avec une diminution proche de 60 %.

Ces observations confirment l'effet protecteur durable de l'insulinothérapie intensive, particulièrement sur les complications microvasculaires, mais également sur les événements cardiovasculaires à long terme. La figure illustre clairement l'impact cumulatif des interventions sur la santé des pvDT1.

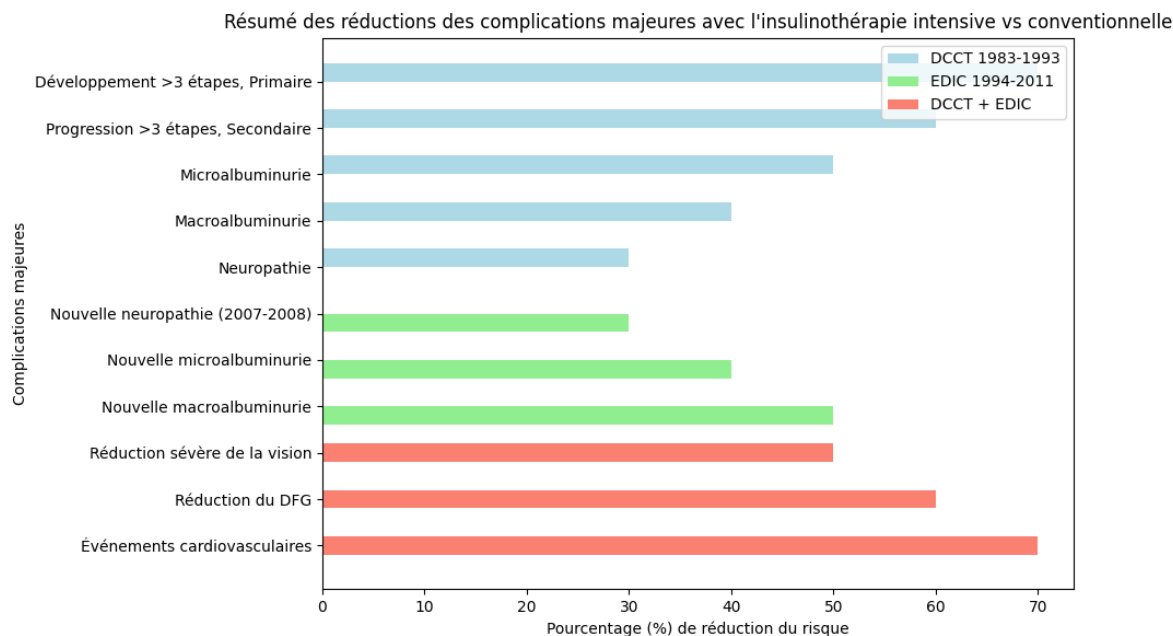


Figure 4. Effet de l'insulinothérapie intensive sur le risque de complications majeures chez les pvDT1. (Figure reproduite et adaptée en français à partir de Nathan et al. (66)).

Note : Cette figure a été reproduite à l'aide du logiciel Python 3.12.2. Elle illustre à titre indicatif mais ne reflète pas les chiffres exacts. **Légende :** La microalbuminurie est définie comme une excrétion d'albumine ≥ 40 mg/24 heures, et la macroalbuminurie comme une excrétion d'albumine > 300 mg/24 heures. La réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) correspond à un DFG estimé < 60 mL/min/1,73 m². Les événements cardiovasculaires (CVD) incluent les infarctus du myocarde, les AVC et les décès liés aux maladies cardiovasculaires.

Les bénéfices à long terme de l'insulinothérapie intensive sur les complications micro et macrovasculaires s'étendent également à la réduction du risque de mortalité. La **Figure 5** illustre comment une gestion glycémique intensive précoce, instaurée dans le cadre de l'étude DCCT et poursuivie dans le suivi EDIC, entraîne une réduction significative du risque de mortalité cumulative chez les participants ayant bénéficié du traitement intensif (68).

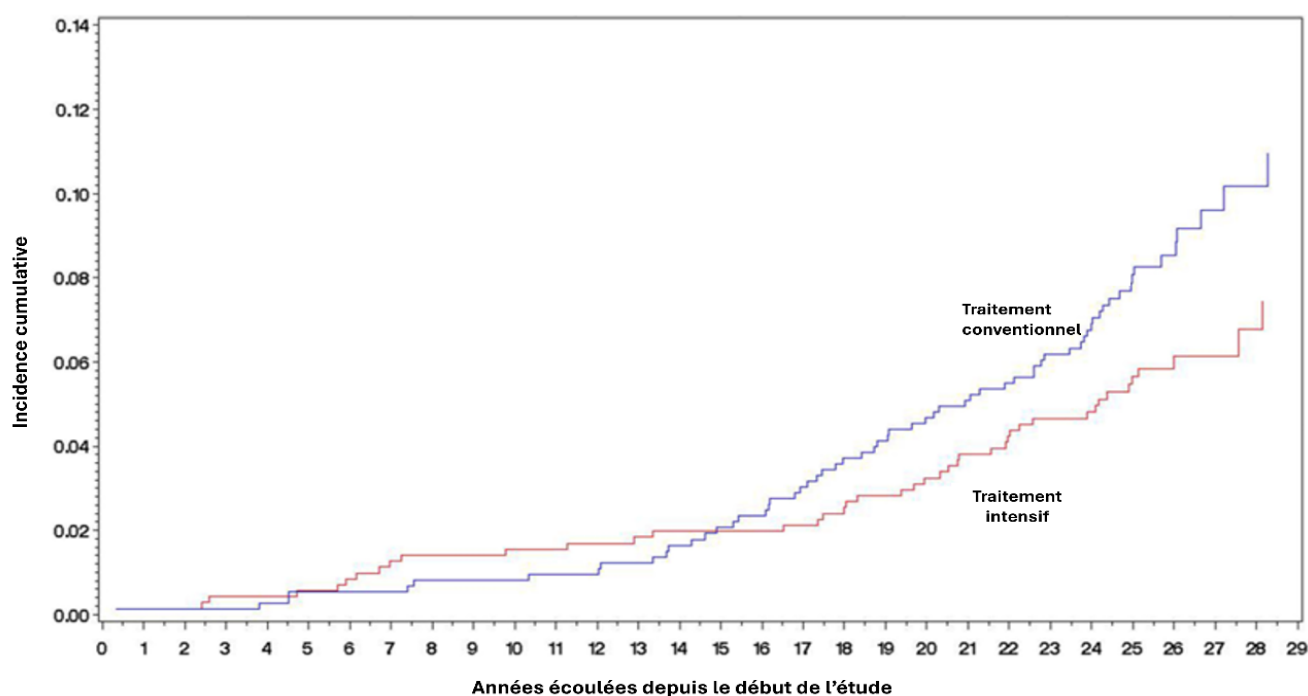


Figure 5. DCCT/EDIC : Un contrôle intensif précoce de la glycémie entraîne une réduction à long terme de la mortalité (Figure reproduite en français sur PowerPoint (68)).

Malgré les bénéfices incontestables associés à l'insulinothérapie intensive, la gestion des glycémies reste un défi quotidien pour les personnes vivant avec le diabète. Maintenir la glycémie dans une fourchette optimale nécessite une vigilance constante et une adaptation continue des doses d'insuline en réponse à divers facteurs, y compris l'alimentation, le stress et les variations hormonales. L'insulinothérapie intensive, bien qu'efficace, augmente jusqu'à 3 fois le risque d'hypoglycémie, y compris les hypoglycémies de niveau 3, rendant la gestion du diabète encore plus complexe (66). Ce risque était significativement augmenté pendant l'étude du DCCT.

La **Figure 6** illustre l'association entre la baisse du risque de complications microvasculaires selon le niveau d'HbA1c moyen pendant l'étude du DCCT contrastant avec le risque d'hypoglycémie sévère (niveau 3) montrant de façon claire la difficulté d'obtenir un bon contrôle glycémique afin de réduire le risque de complications chroniques sans majorer de façon disproportionnée le risque d'hypoglycémie sévère. En effet, les résultats montrent qu'une HbA1c proche de 7% est associée à une diminution marquée des risques de complications microvasculaires. Le risque relatif de rétinopathie (ligne bleue) diminue rapidement avec des niveaux d'HbA1c inférieurs à 8 %, atteignant son point le plus bas autour de 7 %. Les risques de néphropathie (ligne orange), neuropathie (ligne verte) et microalbuminurie (ligne noire) suivent une tendance similaire, bien que leur réduction soit légèrement moins prononcée par rapport à la rétinopathie. Cependant, le risque d'hypoglycémies sévères (ligne rose) augmente considérablement lorsque l'HbA1c descend en dessous de 7 %. Ceci met en évidence le défi clinique d'équilibrer la gestion glycémique pour minimiser les complications chroniques sans pour autant augmenter le risque d'hypoglycémie sévère.

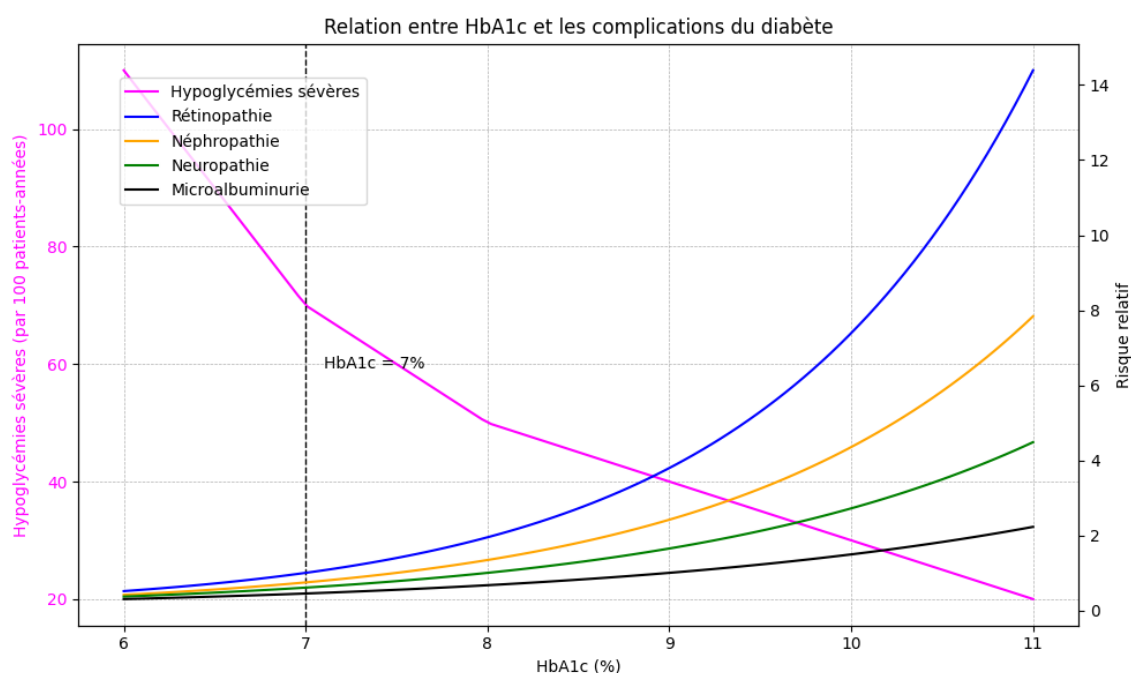


Figure 6. Relation entre le taux d'HbA1c, le risque d'hypoglycémie sévère et le risque de complications diabétiques (adaptée et reproduite en français à partir d'une figure tirée du DCCT Research Group. (66). Veuillez noter que cette figure a été reproduite à l'aide du logiciel Python 3.12.2 et illustre à titre indicatif mais ne reflète pas les chiffres exacts.)

De plus, les participants sous traitement intensif ont pris significativement plus de poids que ceux sous traitement conventionnel, avec une prise moyenne de 5 kg au cours de l'étude DCCT. Environ 25 % des participants du groupe intensif ont atteint un indice de masse corporelle (IMC) correspondant à l'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), contre 14% dans le groupe conventionnel. Cette prise de poids pourrait, à long terme, limiter les bénéfices macrovasculaires associés au traitement intensif en augmentant les facteurs de risque cardiovasculaire, tels que la résistance à l'insuline et l'hypertension (69). Cependant, il a été suggéré qu'une importante variabilité de l'HbA1c au cours de la vie d'une personne était également un facteur de risque pour le développement de complications microvasculaires (70). Er et al. (70) ont montré que des fluctuations prolongées de l'HbA1c, mesurées par une déviation standard (SD) supérieure à 0,97 ou un coefficient de variation (CV) supérieur à 11,99 %, augmentent significativement le risque de complications telles que la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie (70). Ces risques persistent même lorsque l'HbA1c moyenne est similaire entre les patients avec et sans complications. Ces observations mettent en évidence l'importance non seulement d'une bonne gestion glycémique, mais également d'une stabilité glycémique dans le temps pour limiter les dommages vasculaires cumulés et prévenir les complications chroniques associées au DT1.

Outre l'HbA1c comme indicateur du risque de complications liées au diabète, un certain nombre d'études rapportent que la variabilité glycémique (c'est-à-dire, l'ampleur des fluctuations glycémiques sur une période donnée) semble également être un bon indicateur du risque de développement de complications cardiovasculaires (71–73). En effet, la mesure de la variabilité glycémique permet d'obtenir une idée de l'importance des fluctuations glycémiques sur une période donnée, incluant les pics d'hypo- et hyperglycémie. Cela permet de capturer les changements dynamiques, à l'inverse de la moyenne de glycémies sur une période, qui elle, reflète plutôt un équilibre global. Ainsi, une variabilité glycémique élevée (i.e. Total Standard Deviation (SDT) $\geq 4.1 \text{ mmol/L}$, Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE) $\geq 6.9 \text{ mmol/L}$, and CV ≥ 0.43) pourrait être associée à un risque plus élevé de complications cardiovasculaires (71).

Cependant, certains aspects du mode de vie peuvent grandement améliorer la gestion glycémique, le bien-être, la qualité de vie, l'intégration sociale et possiblement réduire le risque de certaines complications à long terme ou encore d'effets secondaires du traitement comme la prise de poids. Parmi eux, l'activité physique joue un rôle crucial.

1.8. L'activité physique

1.8.1. Les bienfaits de l'activité physique

L'activité physique est grandement recommandée pour les pvDT1 en raison de ses nombreux bénéfices pour la santé. L'accumulation de tissu adipeux abdominal est particulièrement néfaste car elle est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de résistance à l'insuline, problèmes déjà plus fréquents chez les pvDT1. L'activité physique régulière permet de réduire cette accumulation de tissu adipeux abdominal et de mieux gérer le poids corporel (74–76). En plus de ces effets physiques, elle améliore la santé mentale en réduisant le stress, l'anxiété et la dépression (77).

Pour les pvDT1, l'exercice régulier offre des avantages spécifiques, notamment l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (75). Une meilleure sensibilité à l'insuline permet une utilisation plus efficace de l'insuline disponible, facilitant ainsi la gestion glycémique. De plus, l'activité physique contribue à réduire le risque de complications liées au diabète, telles que les maladies cardiovasculaires, en améliorant la santé cardiovasculaire, en contrôlant les taux de cholestérol, en réduisant la pression artérielle et en améliorant la fonction endothéliale (qui joue un rôle dans la régulation de la vasomotricité, la perméabilité vasculaire, la tonicité et la structure des vaisseaux) (28,29).

1.8.2. Physiologie de l'exercice chez des individus sans DT1

Chez un individu ne vivant pas avec le DT1, les glycémies sont maintenues pendant l'exercice grâce à un équilibre complexe entre l'utilisation du glucose par les muscles et la production de glucose par le foie. Pendant l'exercice, la demande énergétique des muscles augmente considérablement, ce qui accroît l'utilisation du glucose jusqu'à 30 à 50 fois, comparé au repos (78). L'exercice stimule également le transport du

glucose vers les muscles en augmentant la translocation des transporteurs de glucose (GLUT4) à la surface des cellules musculaires (79).

Lors de l'exercice ou en situation de stress, l'activité du système nerveux sympathique augmente, ce qui inhibe la sécrétion d'insuline. Cette réduction de la sécrétion d'insuline diminue sa concentration dans la veine porte hépatique, facilitant ainsi l'action du glucagon sur la libération de glucose par le foie. Parallèlement, au niveau musculaire, plusieurs voies métaboliques alternatives insuline-indépendantes sont activées pour soutenir l'absorption du glucose (79–81) :

- La voie de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) stimule la translocation du GLUT4 des stocks intracellulaires vers la membrane plasmique, augmentant ainsi l'entrée de glucose dans les cellules musculaires.
- L'AMPK agit en synergie avec la voie calcium/protéine kinase calmoduline-dépendante (CaMK). Lors de la contraction musculaire, le calcium libéré du réticulum sarcoplasmique active la voie CaMK, déclenchant une cascade de phosphorylations qui favorise la translocation des GLUT4.
- Le stress mécanique de la contraction musculaire peut également stimuler directement la translocation des GLUT4 via l'activation de Rac1, une petite GTPase impliquée dans le remodelage du cytosquelette d'actine.
- Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites pendant l'exercice peuvent activer des cascades de signalisation, incluant les mitogen-activated protein kinases (MAPK), contribuant ainsi à la translocation des GLUT4.
- Enfin, l'augmentation du débit sanguin et du stress mécanique en réponse à l'exercice entraîne la production d'oxyde nitrique (NO), lequel active des cascades de signalisation qui facilitent également la translocation des GLUT4.

Ainsi, la diminution de l'insuline favorise la production de glucose par le foie, tandis que la contraction musculaire augmente l'absorption du glucose par les muscles.

Les hormones contre-régulatrices, telles que le glucagon, les catécholamines, l'hormone de croissance et le cortisol, augmentent également en réponse à l'exercice

(82). Cependant, la magnitude de la réponse est influencée par la durée et l'intensité de l'exercice. En effet, le cortisol et les hormones de croissance sont sécrétés durant n'importe quelle modalité d'exercice, mais elles sont sécrétées de manière plus marquée lors de l'exercice de haute intensité ou de l'entraînement en résistance (83). Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) sont impliquées dans le métabolisme glucidique et lipidique en promouvant la dégradation du glycogène, la lipolyse et l'oxydation des acides gras (82). La sécrétion des catécholamines est fortement influencée par la durée et l'intensité de l'exercice avec une sécrétion plus importante, plus l'exercice est long ou intense. Lors d'un exercice continu sous-maximal, à intensité constante, les concentrations de noradrénaline augmentent continuellement jusqu'à épuisement du sujet, peu importe l'intensité (84,85). Les concentrations d'adrénaline et de noradrénaline augmentent même à très faible intensité. Cependant, pour une même durée, les concentrations de noradrénaline circulantes augmentent exponentiellement avec l'intensité de l'exercice, avec des concentrations pouvant augmenter jusqu'à 2-3 ng/ml lorsque l'on excède 75% de la puissance aérobie maximale (versus 0,2 ng/ml au repos) (82,86,87). La sécrétion des catécholamines est également influencée par le niveau d'entraînement de la personne, avec une réponse plus efficiente chez les personnes entraînées (83). En outre, chez les hommes, comme chez les femmes, on observe également une augmentation des taux de testostérone lors de séances d'exercice de haute intensité ou en résistance (83).

Cette coordination entre la diminution de l'insuline et l'augmentation du glucagon et des catécholamines ajuste la production de glucose par le foie pour correspondre à l'augmentation de son utilisation par les muscles. Après l'exercice, les concentrations de catécholamines reviennent rapidement à la normale (87,88). Les réserves de glycogène commencent à se reconstituer dans les premières heures suivant l'exercice avec une augmentation de l'activité de la glycogène synthase, de la perméabilité des membranes cellulaires au glucose et de la sensibilité à l'insuline (89). Cette phase permet de reconstituer les réserves de glycogène musculaire jusqu'à un niveau proche des niveaux préexercice. Toutefois, cette reconstitution optimale des réserves

nécessite un apport adéquat en glucides. Il est recommandé de consommer environ 1 à 1,2 g de glucides par kilogramme de masse corporelle dans les deux premières heures suivant l'exercice, afin de maximiser la synthèse du glycogène musculaire (90). En parallèle, l'insuline augmente de nouveau pour favoriser le stockage du glucose dans les muscles et le foie, contribuant à la reconstitution des stocks de glycogène (89).

1.8.3. Physiologie de l'exercice chez les pvDT1

Chez les pvDT1, la régulation de la glycémie pendant l'exercice est plus complexe en raison de l'absence d'insuline endogène. En effet, puisque les pvDT1 requièrent l'administration d'insuline exogène, l'ajustement en temps réel en fonction des besoins métaboliques immédiats ne peut pas se faire. Ainsi, les niveaux d'insuline circulante peuvent rester élevés, surtout lorsqu'elle a été administrée peu de temps avant l'exercice, par exemple dans un contexte d'exercice post-prandial, avec le bolus d'insuline prandial en circulation. La présence d'importantes concentrations d'insuline limite donc la production de glucose par le foie. En parallèle, la réponse contre-régulatrice est souvent altérée chez les pvDT1, réduisant la capacité de l'organisme à répondre aux besoins énergétiques qui sont augmentés à l'exercice (58).

Ainsi, dans un contexte hyperinsulinémique, l'organisme ne parvient pas à compenser l'utilisation du glucose par les muscles par la majoration des hormones contre-régulatrices, favorisant la néoglucogenèse et la glycogénolyse, et par la production de glucose grâce aux réserves hépatiques. Ceci se traduit inévitablement par une baisse rapide de la glycémie, et donc, par un risque accru d'hypoglycémie. De plus, l'augmentation du débit sanguin sous-cutané à l'exercice, pour assurer la thermorégulation, favorise l'absorption sous-cutanée de l'insuline, aggravant ainsi l'hyperinsulinémie (91). En effet, lors d'une activité physique, la vasodilatation et l'afflux sanguin qui est accéléré dans les tissus sous-cutanés entraînent une absorption plus rapide de l'insuline injectée, provoquant une élévation excessive de ses niveaux dans le sang. Cette absorption accrue intensifie la diminution de la glycémie en favorisant davantage le stockage de glucose dans les cellules musculaires et hépatiques, aggravant ainsi le risque d'hypoglycémie.

À l'inverse, dans un contexte d'hypoinsulinémie, par exemple lorsque l'individu est à jeun et n'a pas encore administré d'insuline, l'utilisation du glucose par les muscles est limitée par l'absence d'insuline. Cette limitation entraîne une diminution de la captation du glucose par les muscles, tandis que la réponse contre-régulatrice est activée pour compenser la chute des niveaux de glucose disponibles dans les tissus (57,92). La réponse contre-régulatrice implique une augmentation des hormones telles que le glucagon et l'adrénaline, qui stimulent la production hépatique de glucose (via la glycogénolyse et la néoglucogenèse) (57). Par conséquent, une quantité accrue de glucose est libérée dans la circulation sanguine. Simultanément, le métabolisme anaérobie est mobilisé pour répondre aux besoins énergétiques immédiats des muscles, ce qui inclut la dégradation de la phosphocréatine catalysée par la créatine kinase (93). Cette voie fournit rapidement de l'énergie mais n'exige pas de glucose, renforçant ainsi le déséquilibre entre la production hépatique de glucose et son utilisation musculaire (**Figure 7**)(85). En résumé, cette combinaison de mécanismes, une production accrue de glucose par le foie, une utilisation musculaire limitée en raison de l'absence d'insuline et une mobilisation préférentielle du métabolisme anaérobie, favorise une accumulation de glucose dans le sang, augmentant ainsi le risque d'hyperglycémie pendant l'exercice.

Régulation et déséquilibre glycémique pendant l'exercice:

A) Euglycémie:

↓ Insuline

↑ Contre-régulation (glucagon, hormone de croissance, cortisol, catécholamines)

B) Hypoglycémie:

- Hyperinsulinémie relative
- Contre-régulation altérée

C) Hyperglycémie:

- Hypoinsulinémie relative
- ↑ Catécholamines
- Métabolisme anaérobie (production de lactate)

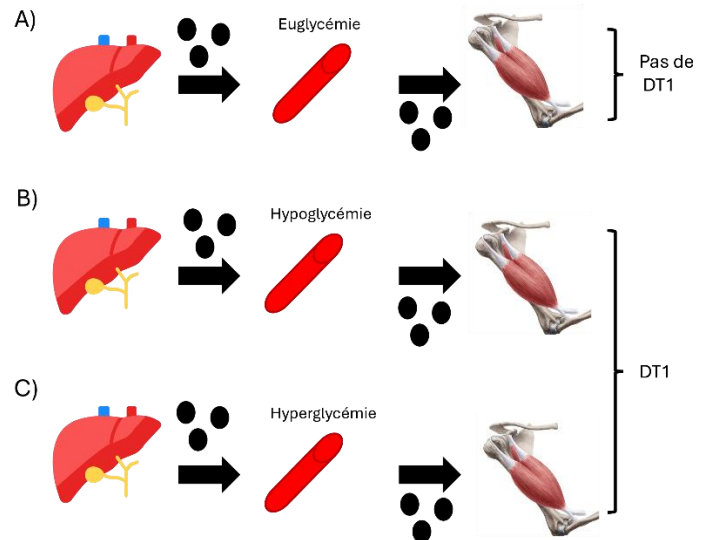


Figure 7. Régulation et déséquilibre de la glycémie durant l'exercice.

(Image adaptée et reproduite en français avec Powerpoint à partir de celle produite par Chu L et al.)(94).

1.8.4. Défis en lien avec l'activité physique

Risque d'hypoglycémie pendant l'exercice

Malgré les nombreux bénéfices de l'activité physique, plus de 60% des pvDT1 sont sédentaires (95). En plus des obstacles rencontrés par la population générale (manque de temps, impact de la météo, etc.), les pvDT1 font face à des barrières spécifiques au DT1, dont la principale est la peur de l'hypoglycémie (96,97). En effet, l'activité physique entraîne des fluctuations glycémiques importantes, et notamment, une augmentation du risque d'hypoglycémie. Ce risque est non seulement augmenté pendant, mais aussi jusqu'à 31 heures après l'exercice (98).

Tel que mentionné dans la section 1.8.3, chez les pvDT1, la combinaison entre la concentration importante d'insuline exogène en circulation, la réponse contre-régulatrice altérée et l'utilisation du glucose par les muscles qui est augmentée pendant l'exercice résulte en un risque accru d'hypoglycémie. Après l'activité physique, lorsque l'organisme reconstitue ses stocks de glycogène, la combinaison d'une réponse contre-régulatrice altérée à l'hypoglycémie, caractérisée par une

sécrétion réduite d'épinéphrine et de polypeptides pancréatiques (99), qui limite la production de glucose par le foie, ainsi qu'une sensibilité accrue à l'insuline, induit un risque persistant d'hypoglycémie. Ce risque est majoré la nuit puisque la pvDT1 sera à distance d'un repas, ce qui réduit les réserves de glucose disponibles dans le sang. De plus la perception des hypoglycémies est largement altérée la nuit car les signaux physiologiques d'alerte, tels que les palpitations, les sueurs ou les tremblements, sont atténués ou passent inaperçus (100). Ainsi, l'hypoglycémie n'est pas seulement une source d'inquiétude pendant l'exercice, mais aussi pendant les heures suivant l'exercice, incluant la nuit. L'hypoglycémie est associée à de multiples risques et est une source d'inquiétude importante pour de nombreuses pvDT1 ce qui explique que le risque d'hypoglycémie constitue la première barrière pour la pratique de l'activité physique (96).

Risque d'hypoglycémie après l'exercice

Le risque d'hypoglycémie n'est pas seulement un problème durant l'exercice mais aussi pendant les heures suivant l'exercice. McMahan et al. (101) ont démontré un potentiel effet biphasique du risque d'hypoglycémie en période de récupération avec une première phase se produisant immédiatement après l'exercice et la seconde phase, quelques heures plus tard, généralement pendant la nuit. L'augmentation de la sensibilité à l'insuline et de la translocation des GLUT4, indépendamment de l'insuline, facilite l'absorption du glucose, même après la fin de l'exercice. Ceci, combiné à la nécessité de reconstituer les réserves de glycogène hépatique, contribue grandement au risque d'hypoglycémie post-exercice (101). Cependant, l'importance du moment de la journée où l'exercice est pratiqué, comme mentionné par Davey et al. (102), joue un rôle crucial dans l'apparition de ce phénomène biphasique. Lorsque l'exercice est réalisé en fin de journée, le risque d'hypoglycémie nocturne est particulièrement élevé, ce qui peut être expliqué par les variations diurnes des hormones contre-régulatrices telles que le cortisol et l'hormone de croissance, qui sont essentielles pour maintenir l'équilibre glycémique en stimulant la production de glucose par le foie. Ces hormones ont des niveaux de sécrétion qui varient en fonction de l'heure de la journée (103). Ainsi, un exercice en fin de journée peut perturber davantage ces mécanismes,

augmentant ainsi le risque de la deuxième phase d'hypoglycémie pendant la nuit. En revanche, un exercice réalisé en milieu de journée semble moins susceptible de déclencher cette deuxième phase, probablement en raison d'une meilleure adaptation hormonale à ce moment de la journée, malgré la sensibilité à l'insuline augmentée jusqu'à 31-h post-exercice (98).

1.8.5. Facteurs influençant la glycémie pendant l'exercice et stratégies de mitigation

Lorsque l'on vit avec le DT1, de nombreux facteurs peuvent influencer la glycémie et doivent être considérés autour de l'activité physique. Le type d'insulinothérapie, par exemple, peut moduler la flexibilité de l'ajustement des doses d'insuline, influençant ainsi le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie pendant l'effort. L'insuline circulante au début de l'exercice est un facteur clé : plus la concentration d'insuline est élevée, plus le risque de baisse rapide de la glycémie est important (104). La glycémie de départ est un autre facteur déterminant : Une glycémie initialement élevée est associée à une chute glycémique plus importante durant l'exercice, bien que cela réduise souvent le risque immédiat d'hypoglycémie pendant l'activité. Cependant, une baisse rapide de la glycémie peut augmenter le risque d'hypoglycémie différée, notamment si aucune stratégie préventive n'est mise en place (104). Enfin, le risque d'hypoglycémie est également majoré en cas de survenue récente d'un épisode d'hypoglycémie de niveau 2 ou 3, car la réponse contre-régulatrice à l'hypoglycémie peut être altérée, rendant la gestion de la glycémie plus difficile pendant et après l'exercice (105). Il faut également considérer le moment de la journée et la période prandiale, ainsi que les facteurs en lien avec l'activité elle-même. En effet, à l'initiation de l'activité physique, il faut tenir compte du type d'activité physique, de sa durée, de son intensité, mais aussi du niveau d'entraînement de la personne. Ainsi, la multitude de facteurs à considérer rend la gestion de la glycémie autour de l'exercice d'autant plus complexe.

Dans la prochaine section, nous expliquerons les mécanismes physiologiques derrière certains de ces facteurs, tels que le statut prandial, mais aussi le type, la modalité, la durée et l'intensité de l'activité physique, pour mieux comprendre comment ils modulent le risque d'hypoglycémie pendant l'exercice.

1.8.6. Type d'activité physique

L'un des facteurs influençant grandement la glycémie à l'exercice est le type et la modalité d'activité physique. La modalité d'exercice décrit la manière précise dont le type d'exercice est appliqué en précisant l'intensité, la durée et la structure de la séance.

L'exercice peut être catégorisé en deux types principaux : aérobie et anaérobie. L'exercice aérobie est défini par l'American College of Sports Medicine (ACSM) comme étant tout type d'activité physique induisant la contraction de grands groupes musculaires et pouvant être maintenu de manière continue et qui est rythmique par nature (106). 'Aérobie' sous-entend que ce type d'exercice repose majoritairement sur le métabolisme aérobie et donc tire son énergie de la conversion d'acides aminés, glucides et acides gras en adénosine triphosphate (ATP) (106). L'exercice anaérobie se définit par un effort physique très intense de courte durée qui implique principalement le métabolisme anaérobie comme source d'énergie (106). La formation d'ATP se fait alors par glycolyse et fermentation lactique, ce qui entraîne généralement l'accumulation de lactate (106). Le métabolisme anaérobie peut également être alactique, c'est-à-dire qu'il opère sans produire de lactate en utilisant la dégradation de phosphocréatine comme source d'énergie. Le corps ne repose sur cette voie métabolique que pour des exercices de très haute intensité et de très courte durée, par exemple des sprints de 5 à 10 secondes (107). Une fois les réserves de phosphocréatine épuisées, la production d'ATP repose principalement sur la glycolyse, qui mobilise le glucose ou le glycogène musculaire. Pour des efforts intenses compris entre 15 secondes et 2 minutes, jusqu'à 80 à 90 % de l'énergie peut provenir du glucose par cette voie métabolique, accompagnée de la production de lactate (107,108).

L'exercice aérobie est le type d'exercice le plus largement pratiqué puisqu'il englobe un grand nombre d'activités telles que le vélo, la danse, la randonnée, la course à pied ou la natation par exemple, pouvant être pratiquées sous différentes modalités (i.e. continu modéré ou intermittent intense sans composante anaérobie : high intensity interval exercise). L'exercice anaérobie correspond généralement à des exercices du

type sprint, haltérophilie, ou encore de l'exercice intermittent intense avec une composante anaérobie (i.e. des répétitions de sprints maximaux ou supra maximaux (ou sprint interval exercise)). Ces différentes modalités ont des effets variables sur la glycémie et de fait, des effets variables sur le risque d'hypoglycémie et nécessitent donc la mise en place de stratégies différentes.

En effet, l'exercice continu d'intensité légère à modérée est associé à une baisse de la glycémie rapide et importante pendant l'exercice, suivi d'une stabilisation des glycémies immédiatement après l'exercice (102). Ce type d'exercice favorise une utilisation progressive du glycogène musculaire et du glucose plasmatique, avec une augmentation modérée de l'entrée du glucose dans les muscles grâce à la translocation du transporteur GLUT4, qui est stimulée par les contractions musculaires. Cependant, cette translocation est renforcée par des mécanismes insulino-indépendants, notamment l'activation de l'AMPK et des voies calciques intracellulaires, facilitant ainsi une captation accrue du glucose (109,110).

Toutefois, l'utilisation des substrats énergétiques est influencée par l'intensité de l'effort selon le « cross-over concept » : à faible intensité, les lipides constituent la principale source d'énergie, mais à mesure que l'intensité augmente, la part du glucose dans la production d'ATP devient prédominante (111). Dans le cas d'un exercice d'intensité modérée, cette transition reste progressive, mais elle devient plus marquée avec l'intensité croissante. De plus, la durée de l'exercice joue un rôle clé : un effort prolongé entraîne une déplétion accrue des réserves de glycogène musculaire, favorisant un recours progressif aux lipides comme substrat énergétique principal. Cela peut influencer la réponse glycémique post-exercice, notamment en fonction de l'apport en glucides et de la réponse insulinaire.

Après l'exercice, la resynthèse du glycogène musculaire suit un modèle biphasique. La première phase, rapide et indépendante de l'insuline, dure environ 30 à 60 minutes et est dominée par une translocation accrue des transporteurs GLUT4 vers la membrane cellulaire sous l'effet des contractions musculaires, ainsi qu'une activation de la glycogène synthase. Cette phase permet une captation efficace du glucose sans

nécessiter d'insuline. La seconde phase, plus lente et dépendante de l'insuline, repose sur une sécrétion et une administration optimales d'insuline ainsi qu'un apport adéquat en glucides, ce qui favorise une activation prolongée de la glycogène synthase et une récupération optimale des réserves énergétiques (109,112).

L'exercice intermittent intense, lui, est associé à un déclin plus lent voire à une stabilisation des glycémies pendant l'exercice, avec un risque plus important d'hypoglycémie en période post-exercice, lorsqu'il est pratiqué en période post-prandiale ou post-absorptive (113,114). Ceci peut être expliqué par les périodes à intensité élevée, suffisantes pour stimuler la sécrétion d'hormones contre-régulatrices comme les catécholamines qui vont permettre de maintenir ou de réduire le déclin de la glycémie, en stimulant la glycogénolyse hépatique. De plus, la sécrétion accrue d'hormone de croissance (GH) pendant et après l'exercice peut contribuer à la réduction de l'utilisation du glucose par les muscles, ce qui contribue à stabiliser la glycémie durant l'exercice et la récupération précoce (114,115). Le lactate, produit en plus grande quantité lors d'exercices de haute intensité, sert également de substrat énergétique alternatif au glucose, ce qui peut jouer un rôle dans la stabilisation de la glycémie (114,115). Après un exercice intermittent intense, la resynthèse du glycogène bénéficie d'une captation accrue du glucose facilitée par GLUT4, ainsi que d'une contribution importante du lactate via le cycle de Cori, qui soutient la néoglucogenèse hépatique (109,116).

En revanche, lorsqu'une séance d'exercice intermittent intense est pratiquée à jeun, elle pourrait être associée à des glycémies stables, voire une hyperglycémie transitoire (117). Ce phénomène s'explique par une forte activation des hormones contre-régulatrices, comme les catécholamines, qui stimulent la production hépatique de glucose, combinée à une utilisation musculaire limitée en raison de l'hypoinsulinémie. De plus, le lactate produit pendant l'effort peut être reconverti en glucose par le foie via le cycle de Cori, contribuant à l'élévation temporaire des glycémies (116).

Ainsi, ces modalités d'exercice ayant différents impacts glycémiques signifient que les stratégies de mitigation du risque d'hypoglycémie pendant l'exercice seront différentes.

1.8.7. Effet de la durée et de l'intensité de l'activité physique

L'intensité et la durée de l'exercice affectent grandement le risque d'hypoglycémie. Un exercice d'intensité légère à modérée entraîne une baisse immédiate plus prononcée de la glycémie, comparé à un exercice intermittent intense. Shetty et al. (118) ont montré que lors d'un exercice d'intensité modérée de 60 minutes, l'utilisation du glucose surpassait la production du glucose, résultant en un besoin accru d'infusion de glucose exogène afin de maintenir l'euglycémie. À très haute intensité ($\geq 80\%$ du VO_{2pic}), la production hépatique de glucose reste supérieure à sa valeur de base jusqu'à une heure après l'exercice, tandis que son utilisation par les muscles revient rapidement à son niveau basal dès l'arrêt de l'effort. Ce phénomène pourrait limiter le risque d'hypoglycémie pendant et après l'exercice (115). Cette réponse métabolique a été observée pour des exercices de durée équivalente. Une autre étude (119) a également mis en évidence cet effet en comparant les réponses glycémiques entre un exercice continu d'intensité modérée (55% du VO_{2pic}) et un exercice intermittent intense (100% du VO_{2pic}). Les résultats ont montré que l'exercice intermittent intense atténuait la baisse de la glycémie pendant l'effort, principalement en raison d'une augmentation des catécholamines, qui stimulent la glycogénolyse hépatique et contribuent ainsi à maintenir une glycémie plus stable.

Dans des conditions de vie réelle, il a également été montré que plus la durée de l'exercice était longue, pour une intensité modérée, plus le risque d'hypoglycémie était élevé pendant et après l'exercice (120). La **Figure 8** résume l'effet de ces facteurs sur le risque d'hypoglycémie.

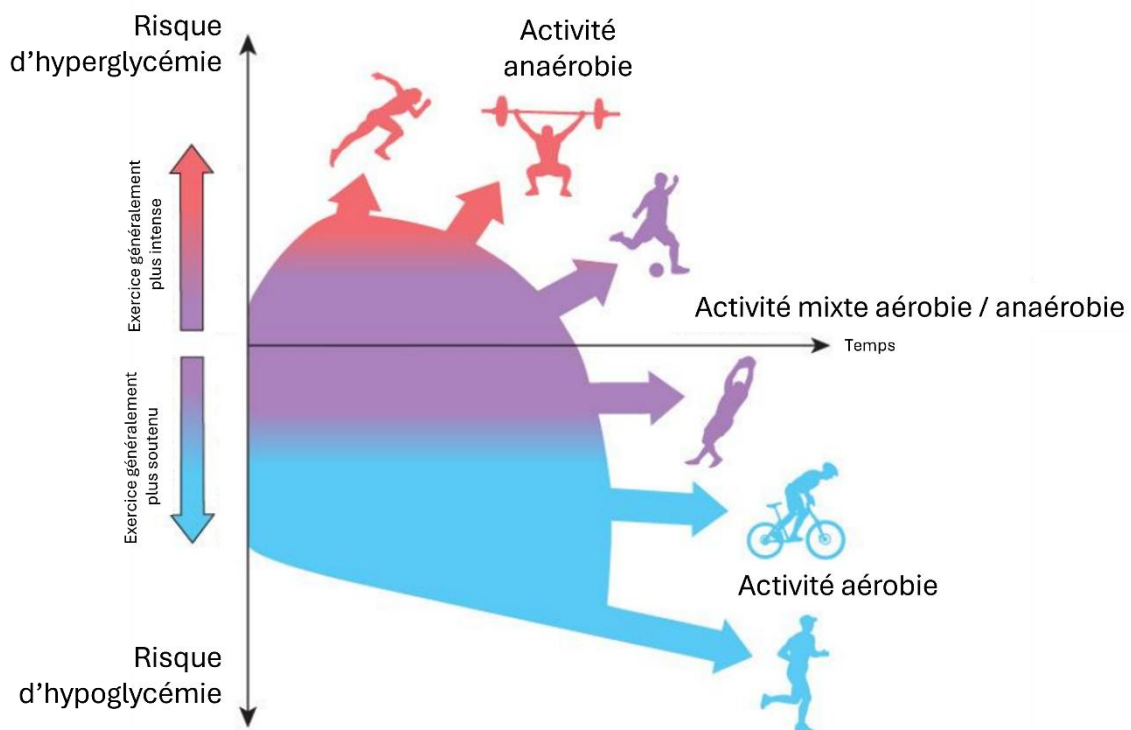


Figure 8. Effet du type, de la durée et de l'intensité de l'exercice sur le risque d'hypoglycémie
(Figure reproduite en français à partir de celle présentée par Adolfsson et al. (121))

1.8.8. Effet du statut prandial

Pour mieux comprendre l'impact de l'activité physique sur la glycémie, il est essentiel de considérer le statut prandial, qui se compose de trois périodes distinctes : le jeûne, la période post-prandiale et la période post-absorptive. Chaque période influence différemment la régulation de la glycémie en particulier le niveau d'insuline circulant et l'utilisation des réserves énergétiques par l'organisme.

Le jeûne fait référence à une période prolongée sans apport alimentaire durant laquelle l'organisme puise dans ses réserves énergétiques pour répondre à ses besoins métaboliques. En effet, chez les personnes qui vivent sans DT1, en période de jeûne, la glycémie diminue, ce qui entraîne une sécrétion accrue de glucagon par le pancréas (122). Le glucagon active la glycogénolyse hépatique et la néoglucogenèse. L'organisme peut généralement se reposer sur les réserves de glycogène pour les premières 24h de jeûne. Toutefois, l'utilisation des lipides et des protéines comme

sources énergétiques est constante, mais leur contribution relative augmente progressivement avec la durée du jeûne (122). Cette transition métabolique peut être évaluée via le quotient d'échange respiratoire (RER), qui reflète le ratio entre la production de CO_2 et la consommation d' O_2 : un RER élevé (≈ 1.0) indique une prédominance de l'utilisation des glucides, tandis qu'une diminution du RER (≈ 0.7) traduit un passage vers une oxydation accrue des lipides. Ainsi, au fur et à mesure que le jeûne se prolonge et que les réserves de glycogène s'épuisent, le RER diminue, indiquant une dépendance croissante aux lipides et, dans une moindre mesure, aux protéines pour assurer les besoins énergétiques (122). Chez les pvDT1, sous insulinothérapie, l'insuline basale exogène imite l'insuline endogène en inhibant la production de glucose hépatique mais cette régulation n'est pas aussi précise que lorsqu'elle se fait naturellement par le pancréas. Ainsi, en cas d'hypoinsulinémie, cela peut entraîner une hyperglycémie et, en cas d'hyperinsulinémie, cela peut entraîner une hypoglycémie.

Un certain nombre d'études ont regardé l'effet du moment de la journée sur la réponse glycémique à l'exercice, en comparant notamment, le matin à jeun avec un exercice pratiqué en fin de journée (117,123–125). Alors que certaines n'ont pas trouvé de différences entre l'exercice pratiqué le matin à jeun et l'exercice pratiqué en après-midi après un repas (123,124), d'autres suggèrent que l'exercice à jeun, généralement pratiqué le matin, peut permettre une stabilisation des glycémies à l'exercice, voire des pics d'hyperglycémies (117). Lorsque l'exercice est initié en période de jeûne, le risque d'hypoglycémie semble diminué en comparaison à la période post-prandiale ou post-absorptive, et se traduit parfois par une augmentation des glycémies. Physiologiquement, cette augmentation glycémique à l'exercice en période de jeûne pourrait s'expliquer par une combinaison entre une faible insulinémie et les effets hormonaux du rythme circadien, avec notamment une augmentation de la sécrétion de cortisol et d'hormone de croissance le matin (126). Cependant, il ne faut pas négliger l'impact de la modalité d'exercice sur cette augmentation. En effet, l'exercice intermittent intense, ou anaérobie, pourrait jouer un rôle important dans le risque d'hyperglycémie transitoire en stimulant la sécrétion d'hormones contre-régulatrices,

tel que mentionné dans la partie 1.8.6. Si l'hyperglycémie est prolongée, elle pourrait donc nécessiter des corrections d'insuline, ce qui augmente le risque d'hypoglycémie ultérieure, notamment dans la période de récupération post-exercice, où la sensibilité à l'insuline est augmentée.

1.8.9. La période post-prandiale

La période post-prandiale constitue la période suivant un repas, durant laquelle les nutriments sont absorbés puis libérés dans la circulation sanguine.

La durée de la période post-prandiale peut varier dépendamment de la composition du repas. Les repas riches en glucides seront typiquement associés à une période post-prandiale de 2 à 3 heures, alors qu'un repas très riche en graisses se traduirait par une période post-prandiale pouvant aller jusqu'à 8 heures (127). Les glucides sont la principale cause de l'augmentation de la glycémie après un repas, mais d'autres nutriments, tels que les lipides et les protéines, peuvent influencer cette réponse (128). En ralentissant la vidange gastrique et l'absorption du glucose, ils atténuent le pic glycémique tout en prolongeant la durée de l'excursion glycémique (128). Par ailleurs, l'impact glycémique des glucides varie selon leur type, souvent évalué par l'indice glycémique (IG) (128). Les aliments à faible IG sont digérés et absorbés plus lentement, ce qui permet une montée plus progressive de la glycémie. Ces mécanismes combinés contribuent à la gestion optimale de la glycémie postprandiale. Chez les personnes ne vivant pas avec le DT1, elle se traduit par une augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline afin de stimuler la captation du glucose et son oxydation dans les tissus insulino-dépendants, ainsi qu'une inhibition de la production de glucose hépatique (92). En parallèle, cette augmentation de l'insuline inhibe la lipolyse dans les tissus adipeux, ce qui entraîne une diminution de l'oxydation des acides gras libres (92).

À l'inverse, une pvDT1 devra s'administrer un bolus d'insuline rapide pour couvrir les besoins en insuline du repas, le principal déterminant de cette dose étant le contenu en glucides du repas, résultant en une quantité importante d'insuline d'origine exogène en circulation. Ainsi, initier l'exercice en période post-prandiale pourrait être associé à

un plus grand risque d'hypoglycémie comparé à la période de jeûne. De plus, le moment pour débiter l'exercice pourrait avoir un effet différent sur les excursions glycémiques selon le résultat net de l'impact des nutriments qui entrent dans la circulation et celui de l'insuline favorisant leur stockage. Des études ont montré que l'exercice post-prandial entraîne une baisse glycémique, bien que cette baisse puisse varier selon le moment de début de l'activité physique et son intensité. Rabasa-Lhoret et al. (129) ont observé que la réduction de la dose d'insuline prandiale devait être ajustée en fonction de l'intensité et de la durée de l'exercice, avec une baisse glycémique de 2 à 5 mmol/L lors d'exercices continus modérés d'une durée de 30 à 60 minutes. Dubé et al. (130) ont également mis en évidence une baisse glycémique similaire (2 à 4 mmol/L) pendant un exercice intermittent intense, mais avec un risque d'hypoglycémie diminué par rapport à l'exercice continu modéré. En ce qui concerne le timing post-prandial, West et al. (131) ont rapporté qu'un exercice débuté 120 minutes après un repas entraînait une plus grande baisse glycémique qu'un exercice initié seulement 30 minutes après le repas. Enfin, Mallad et al. (132) ont montré qu'un exercice d'intensité modérée d'une durée de 75 minutes, débuté 120 minutes après un repas, augmentait la concentration d'insuline plasmatique pendant l'exercice, suggérant une plus grande mobilisation de l'insuline sous-cutanée. Cependant, malgré une baisse glycémique observée, l'augmentation de la production de glucose hépatique, stimulée par des niveaux accrus de glucagon et de catécholamines, contribuait à limiter le risque d'hypoglycémie.

Lorsqu'il s'agit d'un exercice intermittent intense, une baisse glycémique variant de 2 – 4 mmol/L a également été observée, suggérant un effet relativement similaire sur les glycémies (113,130,133). Néanmoins, Dubé et al. (130) ont mis en évidence que bien que la baisse glycémique demeurerait similaire entre l'exercice continu modéré et l'exercice intermittent intense, le risque d'hypoglycémie était significativement diminué pendant l'exercice intermittent intense, avec moins de participants nécessitant du Dextrose pendant l'exercice (36% versus 64% pendant l'exercice continu). Ainsi, le risque d'hypoglycémie durant l'exercice est présent quel que soit le moment ou la modalité d'exercice entrepris. Il existe néanmoins des stratégies pour réduire ce risque

d'hypoglycémie. L'une des options les plus communes lorsque l'exercice est anticipé et pratiqué en période post-prandiale est la réduction de la dose d'insuline prandiale (ou bolus d'insuline). De nombreuses études ont évalué l'effet d'une réduction du bolus d'insuline sur l'incidence des hypoglycémies pendant l'exercice (134). La littérature suggère que des réductions importantes de la dose d'insuline, soit 50 à 75%, sont nécessaires pour prévenir l'hypoglycémie lors d'exercices continus d'intensité modérée à élevée (131,135–138). D'ailleurs, Rabasa-Lhoret et al. (129) ont montré qu'une réduction de 50% de l'insuline prandiale pour un exercice à 50% du VO_{2max} pendant 30 minutes limitait efficacement les baisses glycémiques ($-2,26 \pm 0,54$ mmol/L), tandis qu'une réduction de 75% était nécessaire pour maintenir une glycémie dans les cibles pendant 60 minutes ($-0,39 \pm 1,26$ mmol/L). Ces ajustements réduisent le risque d'hypoglycémie de 75%, soulignant l'importance de réduire l'insuline proportionnellement à l'intensité et à la durée de l'exercice (**Figure 9**).

Pour les personnes utilisant un système AID, la gestion de la glycémie pour un exercice en période post-prandiale pourrait être différente des MDI ou CSII. En effet, les AID ajustent continuellement l'insuline basale en fonction des lectures en temps réel du lecteur CGM. Dans un contexte post-prandial et en combinaison avec l'exercice, les fluctuations glycémiques sont rapides, ce qui pourrait entraîner des imprécisions de lecture du CGM, en raison du lag-time (ou « délai de lecture »), tel que mentionné dans la partie 1.6. Ainsi, le système est susceptible de surcorriger, ce qui pourrait entraîner une hypoglycémie. La réduction du bolus du repas pourrait donc également être recommandée pour les utilisateurs d'AID. Cependant, il reste incertain si la réduction de 50 à 75 % du bolus prandial, recommandée pour les systèmes MDI/CSII, est également applicable aux systèmes AID. Il existe également une fonction « activité physique » qui vise une glycémie cible plus haute (entre 7,7 et 8,8 mmol/L, en fonction du modèle). Tagougui et al. (139) ont suggéré qu'une réduction du bolus du repas de 33% pourrait réduire le risque d'hypoglycémie durant l'exercice, mais lorsque combiné à l'utilisation du mode activité physique (exercice annoncé), cela se faisait au détriment de plus de temps en hyperglycémie.

Réduction de la dose d'insuline (bolus) du repas pour un exercice post-prandial planifié

% du VO2peak	30 minutes	60 minutes
25%	-25%*	-50%
50%	-50%	-75%
75%	-75%	ND

*estimé

Figure 9. Recommandations pour le pourcentage de réduction de l'insuline prandiale en fonction de l'intensité et de la durée de l'exercice.

Figure reproduite sur Canva à partir des données présentées par Rabasa-Lhoret et al (129).

La période post-absorptive est la phase métabolique qui suit immédiatement la période post-prandiale, lorsque l'absorption des nutriments du repas est terminée. Elle se caractérise par une absence de nouvel apport alimentaire et une transition de l'organisme vers l'utilisation de ses propres réserves énergétiques (92). Durant cette période, chez une personne ne vivant pas avec le DT1, les niveaux d'insuline diminuent tandis que ceux de glucagon augmentent, favorisant ainsi la mobilisation des réserves énergétiques internes (92). La glycémie est initialement maintenue via la glycogénolyse, un processus par lequel le glycogène hépatique est dégradé en glucose pour répondre aux besoins énergétiques (92). La diminution des niveaux d'insuline et l'augmentation des niveaux de glucagon favorisent la mobilisation des réserves énergétiques. Toutefois, à mesure que les réserves de glycogène s'épuisent, la néoglucogenèse prend le relais (92). Ce processus permet de synthétiser du glucose à partir de précurseurs non glucidiques, tels que le lactate (provenant de l'activité musculaire), le glycérol (issu de la lipolyse) et les acides aminés (comme

l'alanine et la glutamine) (92). La néoglucogenèse est principalement régulée par le glucagon, qui stimule les enzymes clés responsables de la conversion de ces précurseurs en glucose (92). Parallèlement, la sécrétion de cortisol peut également renforcer ce mécanisme en augmentant la disponibilité des substrats gluconéogéniques et en favorisant l'expression des enzymes associées (92). Pendant la période post-absorptive, la glycémie tend à se stabiliser grâce à la production continue de glucose par le foie, même en l'absence d'apport alimentaire. Cependant, chez les pvDT1, cette régulation peut être perturbée, notamment lorsque l'on ajoute la composante d'activité physique. Puisque l'insulinémie circulante est plus faible, le risque d'hypoglycémie est plus faible qu'en période post-prandiale, mais il n'est pas absent puisque les pvDT1 ne peuvent pas réguler l'insuline circulante et que la sécrétion des hormones contre-régulatrice est souvent déficiente. En période post-absorptive, il est donc également nécessaire de mettre en place des stratégies pour limiter le risque d'hypoglycémie pendant l'exercice. L'une des stratégies les plus simples reste la supplémentation en glucides avant et pendant l'exercice, mais cette option n'est pas toujours préférée par les pvDT1, puisqu'elle peut être en contradiction avec des objectifs de perte de poids (140). Comparativement aux femmes qui ont tendance à préférer une stratégie de prévention principalement basée sur la réduction de la dose d'insuline, les hommes privilégient plus souvent des apports en glucides (141). De plus, la quantité de glucides recommandée peut varier dépendamment de la durée de l'exercice et du niveau d'entraînement, avec des recommandations allant de 15 à 30 g par tranches de 30 minutes pour les activités récréatives (142). Une option accessible aux personnes utilisant un CSII ou un AID est de moduler l'infusion d'insuline basale. Pour une activité non anticipée, suspendre ou réduire l'insuline basale de 50 à 80% au début d'un exercice continu modéré réduit le risque d'hypoglycémie, avec 40 à 60% des participants ne présentant aucun événement hypoglycémique (143,144). Cependant, cela reste insuffisant pour l'éliminer complètement. En revanche, pour l'exercice intermittent intense, la suspension de l'insuline basale ou la réduction de 50% au début de l'exercice pourrait être suffisante, avec seulement 8% des participants ayant eu une hypoglycémie (145). Pour un exercice anticipé, réduire l'insuline basale de 50-80%, 40 à 60-min avant l'exercice

permettrait de réduire le risque d'hypoglycémie, mais elles surviennent encore dans 21 à 27 % des cas, montrant que cette stratégie reste insuffisante pour les éliminer complètement (146,147). En revanche, d'autres études ont montré qu'une réduction de 80%, 90 min avant de débuter un exercice continu modéré, permettait de réduire significativement le risque d'hypoglycémie (jusqu'à 94%) et serait donc une stratégie de prévention plus optimale (148,149).

1.8.10. Les stratégies de mitigation de l'hypoglycémie pendant l'exercice

Il existe plusieurs stratégies pour limiter le risque d'hypoglycémie pendant l'exercice, mais il est difficile de déterminer laquelle est la plus appropriée, dépendamment des différents facteurs cités précédemment. Les stratégies doivent également être adaptées en fonction de l'anticipation ou non de l'activité physique. En effet, sans anticipation de l'activité physique, plusieurs méthodes peuvent être envisagées juste avant de débuter l'exercice. La prise de glucides avant et pendant l'exercice est la solution la plus simple et ne nécessite pas de tenir compte du type d'insulinothérapie (150). Néanmoins, la quantité, le type de glucides et le meilleur moment pour les prendre peuvent être difficiles à déterminer. Les recommandations en termes de quantité de glucides varient de 15 g/h à 60 g/h en fonction du niveau d'entraînement, avec plus de glucides pour les athlètes afin de répondre également aux besoins de performance (142). En ce qui concerne le type de glucides, des sources à absorption rapide, telles que le glucose, le saccharose ou les maltodextrines, sont privilégiées pour augmenter rapidement la glycémie et fournir une énergie immédiate, particulièrement lors d'exercices d'intensité élevée ou prolongés (150).

Pour les personnes utilisant un CSII, l'option de réduire (de 50 à 80%) ou de suspendre l'insuline basale au début de l'exercice ou 5 minutes avant, peut être une stratégie intéressante (142,145,148). La plupart des études ayant évalué l'effet d'une réduction ou d'une suspension d'insuline basale au début de l'exercice montrent que cette stratégie permet de réduire le risque d'hypoglycémie. Par exemple, Zaharieva et al. (151) ont observé une réduction du risque d'hypoglycémie de 59 % lors de la suspension complète de l'insuline et jusqu'à 94 % avec une réduction anticipée de l'insuline basale de 80%, appliquée 90 minutes avant l'effort. Toutefois, bien que ces

stratégies atténuent le risque, elles ne permettent pas d'éliminer totalement l'hypoglycémie (148,151,152).

Lorsque l'exercice est anticipé, la supplémentation en glucides reste une solution, mais l'option de réduire l'insuline basale ou le bolus d'insuline de repas en prévision de l'exercice sont également des options qui permettent de réduire ce risque.

Ainsi, trois stratégies principales peuvent être considérées pour réduire le risque d'hypoglycémie induite par l'exercice :

1. Une supplémentation en glucides simples, tels que du jus de fruit, des comprimés de glucose (ex. : DEX4) ou des barres tendres (16 à 30 g de glucides), avant, pendant et après l'exercice, représente l'option la plus fréquemment choisie par les pvDT1, en particulier chez les hommes qui se préoccupent moins des implications potentielles de cette consommation sur la gestion du poids (141,150,153).
2. Réduire le bolus du repas peut être considéré quand l'exercice est anticipé et pratiqué en période post-prandiale, à la fois pour les patients ayant recours aux MDI et pour ceux utilisant des CSII (129).
3. Pour les personnes utilisant un CSII, réduire le débit basal d'insuline en amont de l'exercice est une autre option (145,148,149,151).

Cependant, même lorsque les patients utilisent l'une ou une combinaison de ces stratégies avant, pendant et après l'exercice, il reste difficile de déterminer le moment optimal de mise en place (quand ?), l'approche basée sur glucides et/ou de réduction de la dose d'insuline (quoi faire?) et aussi comment mettre en place ces stratégies (combien ?).

Des stratégies peuvent également être mises en place pour réduire le risque d'hypoglycémie après l'exercice mais peu de recherches ont été menées à ce sujet ce qui rend l'établissement de recommandations difficile. La collation post-exercice et en soirée ainsi que la réduction du bolus du repas qui suit l'exercice sont deux options qui s'offrent à toutes les pvDT1, peu importe leurs modalités de traitement. La prise d'une collation avant et après l'exercice peut avoir un effet protecteur contre les

hypoglycémies, mais elle n'est souvent pas suffisante pour prévenir le risque d'hypoglycémie nocturne (154). En revanche, combiner une réduction de l'insuline basale et bolus avec une collation avant, après l'exercice, et au moment du coucher permettrait de réduire significativement les hypoglycémies (155). Cependant, le niveau de preuve concernant l'efficacité de la collation en soirée pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne reste faible (156), et le risque d'hypoglycémie est augmenté lorsque la collation est associée à un bolus d'insuline (157). Pour les personnes ayant recours aux CSII, une étude a démontré que réduire l'insuline basale de 20% pendant 6 heures après l'exercice permet de réduire efficacement le risque d'hypoglycémie post-exercice et nocturne (158). Toutefois, le nombre limité d'études et leurs résultats parfois contradictoires rendent difficile l'établissement de recommandations claires. Ces divergences s'expliquent par des différences méthodologiques, telles que la composition des collations ou les protocoles d'ajustement de l'insuline, ainsi que par une variabilité interindividuelle importante. Par exemple, si une réduction de 20 % de l'insuline basale après l'exercice a montré son efficacité chez les enfants utilisant des CSII (158), cette stratégie peut être insuffisante chez des adultes, après des exercices prolongés ou sans ajustement glucidique simultané. De même, les collations à faible index glycémique combinées à une réduction du bolus d'insuline semblent prometteuses, mais leur efficacité dépend fortement des paramètres individuels et des modalités d'insuline associées (154). Ainsi, comme pour les stratégies à mettre en place avant et pendant l'exercice, celles à mettre en place après l'exercice reposent principalement sur les apports en glucides et/ou la réduction des doses d'insuline, mais de façon comparable, les questions de quoi faire, de combien et quand restent largement imprécises pour les pvDT1.

La figure suivante, adaptée des travaux de Taleb et Rabasa-Lhoret (159), est basée sur une synthèse de la littérature existante et représente les 10 moments avant, pendant et après l'exercice pendant lesquels les pvDT1 peuvent agir pour limiter les fluctuations reliées à l'exercice (**Figure 10**).

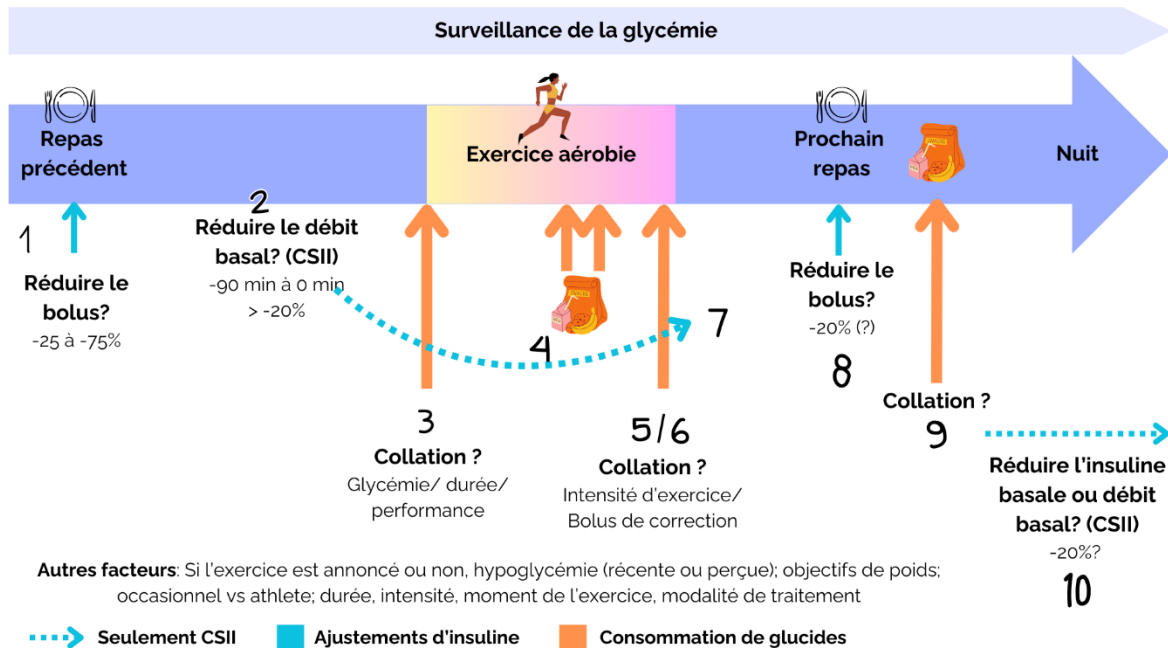


Figure 10. Résumé des stratégies possibles pour réduire le risque d'hypoglycémie autour de l'exercice.
Figure créée sur Canva et inspirée de Taleb, N. et Rabasa-Lhoret, R (159)

Il reste donc difficile pour les pvDT1 de savoir quelle est la meilleure stratégie pour prévenir efficacement les hypoglycémies pendant et après l'exercice. Les nombreux facteurs à considérer (modalité de traitement, durée et intensité de l'exercice, moment de la journée) rendent la gestion glycémique particulièrement difficile et les recommandations restent générales.

Le chapitre suivant se concentrera sur les objectifs et hypothèses de cette thèse, visant à évaluer les stratégies de réduction du risque d'hypoglycémie autour de l'activité physique pour les pvDT1.

Chapitre 2 : Objectifs et hypothèses

1. Rappel du rationnel

Malgré des recommandations générales, les stratégies de prévention de l'hypoglycémie basées sur des adaptations de l'insuline ou des apports glucidiques manquent de personnalisation, notamment au regard de la modalité d'exercice, du moment de la journée ou de la modalité de traitement. Il est essentiel de mieux comprendre comment adapter ces stratégies aux besoins individuels pour réduire le risque d'hypoglycémie et encourager une pratique sécuritaire de l'activité physique chez les pvDT1.

2. Objectifs

Objectif global : Identifier des stratégies optimales pour prévenir l'hypoglycémie pendant et après l'activité physique chez les pvDT1.

Objectifs spécifiques :

1. Évaluer l'impact de différents moments de l'exercice postprandial sur le risque d'hypoglycémie et autres fluctuations glycémiques, en fonction de la modalité d'insulinothérapie.
2. Examiner l'effet de l'ampleur de la réduction d'insuline basale sur le risque d'hypoglycémie lors d'exercices aérobies réalisés en période post-absorptive, en fonction de leur modalité.
3. Évaluer l'impact de la variété des stratégies utilisées par les pvDT1 dans la vie de tous les jours ainsi que de stratégies standardisées basées sur la réduction d'insuline ou l'apport en glucides pour limiter les hypoglycémies nocturnes après l'exercice.

3. Hypothèses

- 1.** L'exercice débuté une heure après un repas réduit le risque de montée glycémique post-prandiale tout en maintenant un risque d'hypoglycémie équivalent à un exercice débuté deux heures après le repas.
- 2.** Une réduction plus importante de l'insuline basale (anticipée 90 minutes avant l'exercice) permettra de limiter les hypoglycémies lors d'un exercice aérobic continu modéré mais n'aura pas d'influence sur le risque hypoglycémique lors d'un exercice aérobic intermittent intense (risque qui sera d'ores et déjà réduit par cette modalité d'exercice).
- 3.** Les stratégies post-exercice basées sur une réduction prolongée de l'insuline basale minimisent le risque d'hypoglycémie nocturne par rapport aux stratégies basées sur l'apport en glucides. Un niveau d'activité physique élevé durant la journée augmente le risque d'hypoglycémie nocturne.

Chapitre 3: méthodes et résultats

Méthodologie générale

Contexte et sites de réalisation

Les études incluses dans cette thèse ont été menées à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), au Canada, entre juillet 2019 et mars 2024. Elles ont été approuvées par le comité d'éthique de l'IRCM et menées conformément à la Déclaration d'Helsinki et aux normes des *Bonnes Pratiques Cliniques*.

Population étudiée

Les participants recrutés étaient des adultes et adolescents vivant avec un DT1, sous CSII, AID ou MDI. Les critères d'inclusion généraux comprenaient un âge minimal de 14 ans, une durée de DT1 d'au moins un an, une $Hb_{A1c} \leq 10\%$, et une capacité à pratiquer un exercice modéré à intense. Les critères d'exclusion comprenaient des complications microvasculaires graves, des événements macrovasculaires récents, ou des antécédents d'hypoglycémie sévère au cours des deux semaines précédentes.

Conception des études

Les études étaient pour la plupart des études croisées randomisées (randomized crossover) pour comparer diverses stratégies de gestion glycémique autour de l'exercice physique. Les protocoles incluaient des périodes d'interventions séparées par des jours de repos pour éviter les interférences entre les sessions (wash-out period). Une randomisation équilibrée en blocs a été utilisée pour l'ordre des interventions, et lorsque possible, les participants étaient aveugles à l'ordre des stratégies testées.

Procédures expérimentales

Chaque étude commençait par une visite d'inclusion où les critères d'éligibilité étaient confirmés, et un consentement éclairé était obtenu. Pour la majorité des études, les participants ont ensuite réalisé un test d'effort maximal pour déterminer leur VO_{2pic} , utilisé pour calculer l'intensité d'exercice. Les sessions d'exercice, généralement d'une

durée de 60 minutes, étaient précédées par une réduction de la dose d'insuline ou un ajustement du bolus de repas, selon le protocole.

Les sessions d'exercice ont été réalisées sur un ergocycle. Ce choix repose sur plusieurs raisons : il permet une mesure précise et reproductible de l'intensité d'exercice, avec un meilleur contrôle des paramètres physiologiques (fréquence cardiaque et puissance adaptée au VO_{2max} du participant) qu'avec des activités de mise en charge comme la course à pied. L'utilisation de l'ergocycle permet aussi de réaliser facilement des prélèvements sanguins sans interruption pendant l'effort, contrairement au tapis roulant, par exemple. De plus, le vélo est une activité physique largement pratiquée, notamment pour les déplacements quotidiens ou les loisirs, ce qui en fait une modalité pertinente et représentative pour une partie importante de la population active.

Des échantillons de sang veineux étaient prélevés à intervalles réguliers avant, pendant et après l'exercice pour analyser les niveaux de glucose plasmatique et d'insuline.

Standardisation et contrôle

Des repas standardisés (en termes de macronutriments) étaient fournis avant et après les sessions d'intervention pour minimiser les variations liées à l'alimentation. Les participants étaient également priés d'éviter l'alcool et l'exercice intense dans les 24 heures précédant chaque visite.

Analyse statistique

Les données recueillies étaient analysées à l'aide de modèles linéaires mixtes, incluant les identifiants des participants comme effets aléatoires. Les comparaisons multiples étaient ajustées selon la méthode de Tukey, et un seuil de significativité bilatéral de $p < 0,05$ était appliqué.

Article 1: Minimizing the risk of exercise-induced glucose fluctuations in people living with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: an overview of strategies

Article publié dans Canadian Journal of Diabetes, Volume 45, Issue 7, 666 – 676, 2021. DOI : 10.1016/j.jcjd.2021.01.003

Avant-propos

Ce premier travail de thèse présente une revue de littérature exhaustive sur les stratégies existantes pour réduire les fluctuations glycémiques induites par l'exercice chez les pvDT1. Il examine en détail les ajustements d'insuline et les apports en glucides nécessaires, en fonction des caractéristiques de l'exercice et des modalités d'insulinothérapie (injections multiples, pompe à insuline, pancréas artificiel). Cette synthèse met en lumière les lacunes actuelles, notamment l'absence de recommandations individualisées et l'intégration limitée des nouvelles technologies. Elle fournit une base théorique essentielle pour les études expérimentales ultérieures.

Contributions détaillées à l'article 1

Pour cet article, j'ai réalisé la revue de littérature avec l'aide de Rémi Rabasa-Lhoret et Sémah Tagougui. Je me suis occupée de la création des figures et tableaux ainsi que l'écriture de la première version du manuscrit. Le tout a ensuite été révisé par mes co-auteurs, Rémi Rabasa-Lhoret, Sémah Tagougui ; Nadine Taleb, Elsa Heyman, Étienne Myette-Côté, Corinne Suppère et Serge Berthouin. J'ai également eu la charge de la soumission de l'article au journal et de sa révision après l'obtention des commentaires des arbitres.

Article complet

Minimizing the risk of exercise-induced glucose fluctuations in people living with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: an overview of strategies

Joséphine Molveau^{1,2}, Rémi Rabasa-Lhoret^{1,2,3,4,5}, Nadine Taleb^{1,3}, Elsa Heyman⁶, Etienne Myette Coté^{1,7}, Corinne Suppère¹, Serge Berthoin⁶, Sémah Tagougui^{1,2,6}.

ST and RRL contributed equally to this work.

Affiliations :

¹ Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

² Département de Nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

³ Département des Sciences Biomédicales, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

⁴ Division of Endocrinology, McGill University, Montreal, QC, Canada

⁵ Endocrinology Division, Montreal Diabetes Research Center, Montreal, QC, Canada

⁶ Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France

⁷ Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Correspondance:

Dr. Sémah Tagougui

semah.tagougui@univ-lille.fr

Pr. Rémi Rabasa-Lhoret

remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

Word count: 4790 (Main text), and 201 (Abstract), 2 tables, 2 figures

Abstract:

Physical activity (PA) is important for individuals living with type 1 diabetes (T1D) due to its various health benefits. Nonetheless, maintaining adequate glycemic control around PA remains a challenge for many individuals living with T1D because of the difficulty to properly manage circulating insulin levels around PA. While the most common problem is increased incidence of hypoglycemia during and after most types of PA, hyperglycemia can also occur. Accordingly, a large proportion of people living with T1D are sedentary partly due to the fear of PA-associated hypoglycemia.

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) offers a higher precision and flexibility to adjust insulin basal rates and boluses according to the individual's specific needs around PA practice. Indeed, for physically active patients with T1D, CSII can be a preferred option to facilitate glucose regulation. To our knowledge, there are no guidelines to manage exercise-induced hypoglycemia during PA, specifically for individuals living with T1D and using CSII. This review highlights the current state of knowledge on exercise-related glucose variations, especially the hypoglycemic risk as well as its underlying physiology. Further, we detail the current recommendations for insulin modulations according to the different PA modalities (type, intensity, duration, frequency) in individuals living with T1D using CSII.

Keywords: CSII, insulin pump, physical activity, exercise, hypoglycemia, hyperglycemia, type 1 diabetes

Introduction

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic condition caused by the autoimmune destruction of the insulin producing pancreatic beta cells that requires life-long insulin replacement treatment therapy. Intensive insulin therapy can be implemented using multiple daily injections (MDI) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) also known as insulin pump therapy (1). CSII provides increased flexibility for insulin dosing and is becoming an increasingly popular option among people living with T1D. Nonetheless, this method presents certain drawbacks including higher costs, technological issues such as catheter replacements, and pump visibility (2,3). In contrast to the fixed rates delivered by long-acting insulin pens/syringes, the basal rate insulin infusion with CSII can be frequently adjusted throughout the day according to individual's needs and activity levels. Thus, as physical activity (PA) is associated with rapid changes for insulin needs, this CSII feature is of particular interest for active people living with T1D, including children and adolescents.

Regular PA is highly recommended as it can contribute to meet key therapeutic objectives in T1D including the reduction of chronic hyperglycemia and hypoglycemic events (4). Moreover, by improving insulin sensitivity, physical fitness, endothelial function, body composition and lipid levels, PA can be effective at limiting diabetes-related complications (5). Regular PA is also associated with psychosocial benefits such as overall well-being, improved quality of life and decreased stress and anxiety (6). However, despite these benefits, over 60% of individuals living with T1D are not meeting the current PA guidelines (7,8) mainly because of the fear of hypoglycemia and difficulty to maintain optimal glucose control during and after PA (9). In addition to the absence of endogenous insulin secretion, individuals with T1D also experience other endocrine disturbances such as dysregulated secretion of counterregulatory hormones (e.g., glucagon and epinephrine) putting them at very high risk of PA-associated glucose fluctuations, especially hypoglycemic episodes (10). Previously, MacDonald et al. (11) showed that the risk of PA-associated hypoglycemia remains elevated for up to 31-h after exercise. Over that period, insulin sensitivity is increased and some counterregulatory mechanisms are blunted which together limit the metabolic defenses against hypoglycemia (12). The fact that blood glucose responses

vary depending on the type, intensity, timing, and duration of PA, largely explain the difficulty of people living with T1D to predict and avoid extreme glucose fluctuations (13).

So far, the most common strategies to improve glucose control during and after PA has been focused on modulating insulin injection and carbohydrate (CHO) intake around PA sessions. With aerobic PA, patients usually require less insulin (basal and/or meal insulin) and/or additional CHO intake, while for moderate to high intensity anaerobic PA, small extra doses of insulin might be necessary with or without the addition of CHO (14). Indeed, continuous aerobic moderate-intensity (MOD) exercise (e.g. running, swimming, cycling) is known to induce progressive blood glucose lowering, whereas anaerobic PA (e.g., resistance training, gymnastics) or mixed activities (e.g., high-intensity intermittent exercise 'HIE': Tennis, basketball, volleyball) are often associated with a higher risk of hyperglycemia during exercise (14–18) (figure 2). In addition to the risk of hyperglycemia during mixed and anaerobic activities, hypoglycemia can occur during recovery when exercise is performed in the post-absorptive state (19). In the hours following a PA session, glucose is diverted from the blood to restore hepatic and muscle glycogen content, putting individuals living with T1D at higher risk of hypoglycemia. Additionally, if the PA session is performed in the evening, this transition period where the risk of hypoglycemia is increased will frequently occur overnight at a time when hypoglycemic detection is altered (20).

For individuals living with T1D who want to participate in regular PA, several factors starting ahead of PA and extending largely after need to be considered, which can easily become tedious and discourage them from staying active.

The current review aims to summarize the available literature on PA for CSII users with a focus on **1)** the key factors implicated in PA-associated glucose fluctuations and **2)** the available strategies to minimize PA-associated glucose fluctuations depending on the chosen type, intensity, duration and timing of PA.

Mechanisms of PA-induced glycemic dysregulations in T1D

PA represents a physiological stressor that disrupts glucose homeostasis and energy needs according to its type and modalities. During PA, glucose utilization from the circulation and glycogen stores is upregulated to meet the energy demand of the working muscles (15). In addition, the metabolic benefits expand largely beyond the PA period as the muscles will replenish their glycogen stores and insulin sensitivity will be improved for several hours.

In individuals without T1D, the secretion of insulin during most types of PA is rapidly suppressed while that of glucose counterregulatory hormones (e.g., glucagon, catecholamines, growth hormone and cortisol) is increased allowing hepatic glucose production to match the elevated muscle glucose disposal rate and minimize glucose fluctuations (21). In individuals with T1D, the inability to reduce circulating insulin levels once insulin has been administered along with defective counterregulatory hormones responses in conditions of glucose lowering greatly increase the risks of hypoglycemia during and after PA. In some instances of very high intensity PA, counterregulatory hormones have been shown to induce hyperglycemia while endogenous insulin secretion is not possible (22). Since all types of PA enhance insulin sensitivity for 12-18 hours, the risk of hypoglycemia extends to the following overnight hours (14). The underlying mechanisms of PA-induced hypoglycemia are well understood (10,23). In individuals without T1D, several physiological adaptations occur during PA including increase in blood flow, insulin and glucose delivery to skeletal muscle. Moreover, muscle contractions enhance insulin receptor sensitivity and stimulate glucose-transporter 4 (GLUT-4) translocation both translating into glucose uptake upregulation (24). In addition, PA and/or stress (e.g., competition) increase the sympathetic nervous activity which has an inhibitory effect on insulin secretion and stimulates hepatic glucose production limiting the risk of hypoglycemia (25). A key regulator of all these mechanisms is the ability of individuals without T1D to rapidly reduce endogenous insulin secretion after PA onset (26).

Conversely, in people living with T1D, without anticipated action, exogenous insulin is not reduced with PA and glucose utilization is further increased while hepatic glucose

production is inhibited, resulting in a rapid glucose decrease (27). In addition, counterregulatory hormones regulation is frequently altered in individuals with T1D while the remaining counterregulatory hormone regulation is both inhibited and can be largely insufficient in a context of relative or absolute hyperinsulinemia (28). Some of these abnormalities are further exacerbated by PA as low-moderate intensity exercise causes a significantly blunted increase in epinephrine, lipolysis and other factors that constitute the adrenergic response generated by a hypoglycemic episode (29). Finally, during PA, increased blood circulation favours the subcutaneous absorption of insulin which can thus increase, further exacerbating the risk of hypoglycemia (14) (figure 1).

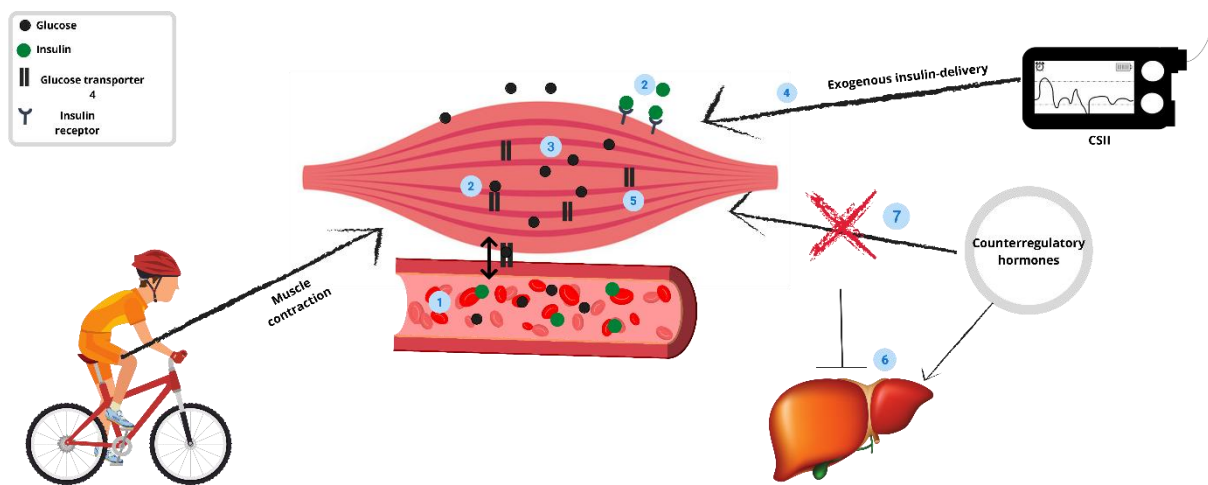


Figure 1 Mechanisms of PA-induced glycaemic dysregulations in T1D

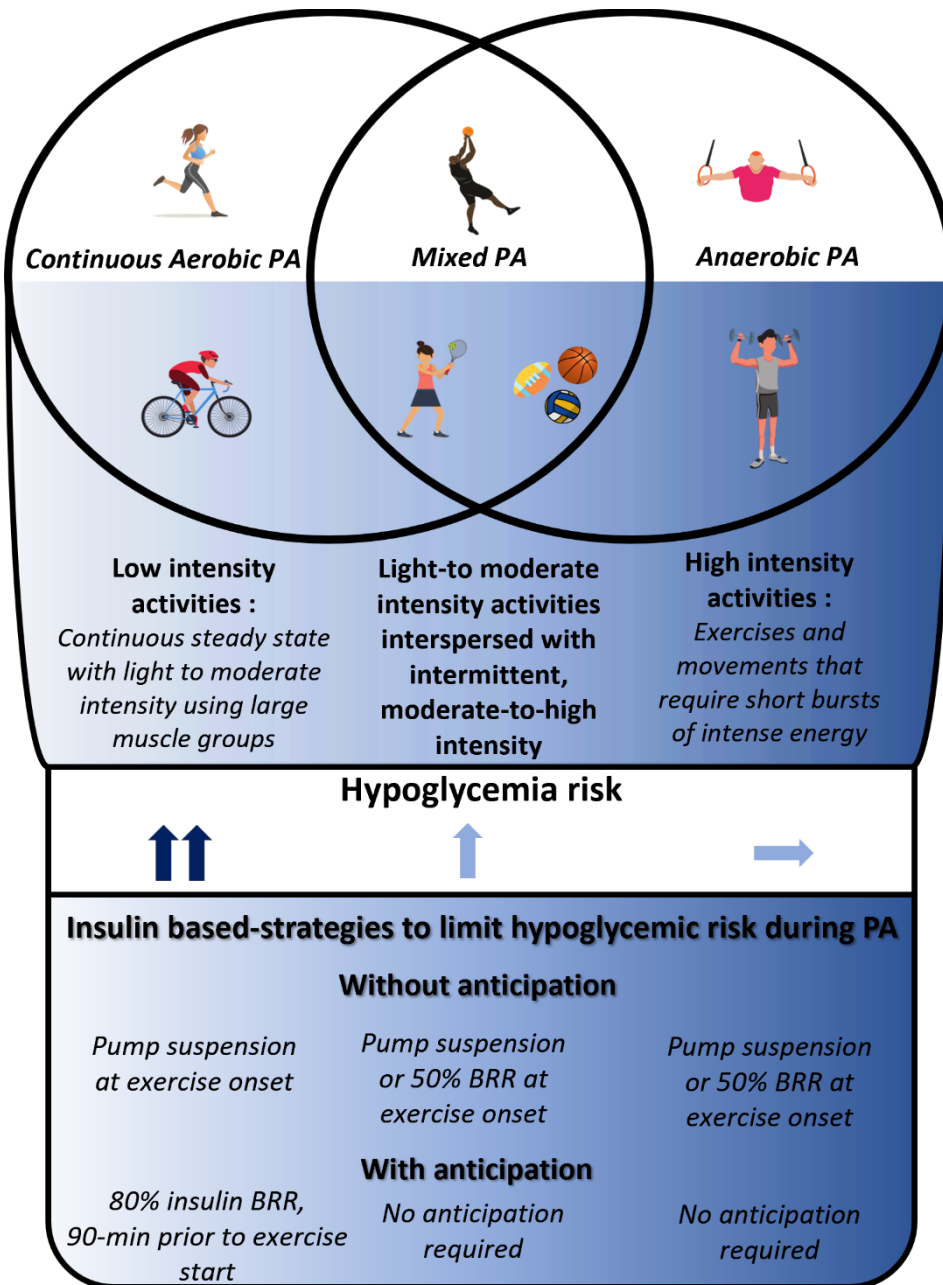
(1) Increased blood flow (2) Insulin sensitivity and glucose transporter 4 translocation enhanced by muscle contraction (3) Upregulated glucose uptake (4) Possibly high levels of circulating insulin if lowering basal insulin delivery is not applied before and/or during PA (5) further increase of glucose utilization (6) inhibited hepatic glucose production resulting in a rapid glucose decrease (7) altered counterregulatory response while the remaining counterregulatory response is both inhibited and can be largely insufficient in a context of relative or absolute hyperinsulinemia

Figure 1 Mechanisms of glycaemic dysregulation during exercise: (1) Increased blood flow (2) Enhanced Insulin sensitivity and glucose transporter 4 translocation by muscle contraction (3) Upregulated glucose uptake (4) Possibly high levels of circulating insulin if lowering basal insulin delivery is not applied before and/or during PA (5) further increase of glucose utilization (6) inhibited hepatic glucose production resulting in a rapid glucose decrease (7) altered counterregulatory response while the remaining counterregulatory response is both inhibited and can be largely insufficient in a context of relative or absolute hyperinsulinemia.

As reported by Diabetes Canada (30), PA are often classified into two major types, each displaying specific effects on blood glucose levels (figure 2) :

1) Aerobic PA (continuous low-to-moderate intensity exercise, e.g., jogging, running, swimming, cycling, etc. and HIE PA). In the current review we will refer to this type of exercise as ‘aerobic’ for simplicity, even though when achieved at a very high intensity, such as with HIE PA, it also includes some anaerobic PA.

2) Anaerobic PA (e.g., resistance exercise, sprint, etc.). However, most activities rely on the interplay between both aerobic and anaerobic PA (e.g., ***mixed activities***).



*Physical activities (PA)

*Insulin basal rate reduction (BRR)

* Figure created using published data from: Zaharieva et al. 2019, Zaharieva et al. 2020 and Riddell et al. 2017

Figure 2 Organigram describing the hypoglycemic risk depending on the type and intensity of PA

PA can also be classified as post-prandial when performed within 2-3 hours following a meal or post-absorptive otherwise. During the post-prandial period, monosaccharides are absorbed and released into the bloodstream followed by the post-absorptive period during which glucose levels are maintained through hepatic gluconeogenesis and glycogenolysis. A good understanding of the physiological effects associated with the different types of PA is important in order to choose the optimal strategy to regulate blood glucose levels around PA in individuals with T1D using CSII.

Low-to-moderate intensity continuous PA remains the most practiced type of PA by individuals with T1D and is associated with an increased risk of PA-induced hypoglycemia during and for up to 11-h after PA (31). Riddell et al. (32) reported that when no strategy was applied to minimize the drop in blood glucose levels, the incidence of exercise-induced hypoglycemia reached ~44%. Their research also indicated that higher blood glucose levels at the onset of exercise were associated with greater glucose reduction during and after exercise but resulted in less hypoglycemic events overall, a finding that has not been observed in another study (33).

High intensity PA (>75% of VO_{2max}) and anaerobic PA are usually associated with a lesser drop in blood glucose levels due to a higher release in catecholamines and glucose from the liver that can meet or even exceed muscle glucose's need (34,35). Though the counterregulatory hormonal response is frequently defective in individuals living with T1D performing low-to-moderate intensity PA, it is usually preserved during high intensity sessions (36). Indeed, glucose production will increase up to eight fold and glucose utilization will increase up to three fold (37,38). In individuals without T1D, insulin levels following exercise will increase to restore euglycemia. However, in individuals with T1D, the inability to increase insulin levels endogenously can induce prolonged hyperglycemia (38) if there is no insulin administration. Such scenarios do not protect from late-onset hypoglycemia as muscle glucose utilization also remains elevated in subsequent hours (35).

Intermittent high intensity PA (HIE) consists of continuous moderate intensity PA interspersed with short bouts of very intense effort ($\geq 85\%$ of VO_{2max}). During HIE, the

drop in blood glucose levels induced by moderate intensity PA is limited by the stimulation of counterregulatory hormone secretion (39).

Thus, in people living with T1D, six key factors modulate glucose fluctuations during PA:

1. **The type of PA** with moderate intensity aerobic exercise mainly increasing hypoglycemic risk during PA and anaerobic exercise or high intensity aerobic exercise inducing hyperglycemia during PA. Both types of PA are associated with an increased risk of late-onset hypoglycemia.
2. **The duration of PA** as the body becomes more dependent on plasma glucose with prolonged PA (>60-min) (40).
3. **The intensity of PA** as it impacts the balance between muscle glucose utilization and hepatic glucose production in response to some counterregulatory hormones.
4. **The timing of PA** during the day and the consumption of the last meal prior to PA also need to be considered since they have a major impact on the availability of glucose from the gut and active insulin from the last bolus.
5. **Blood glucose levels at PA onset** can have a buffering effect (e.g. close to 10.0 mmol/L) which will limit the risk of hypoglycemia during PA. Although, blood glucose levels should not be too high (e.g. > 15.0 mmol/L), at the risk of reaching a critical point where active insulin becomes insufficient thus increasing the risk of hyperglycemia and ketosis.
6. **Active or 'on-board' insulin** must be taken into consideration prior to engaging in exercise.

Strategies to reduce the risk of PA-induced hypoglycemia

Several strategies to prevent PA-induced hypoglycemia exist, but it is often difficult for individuals with T1D to determine which one is the most appropriate to apply depending on the type, duration, intensity, period of PA (e.g. post-prandial or post-absorptive PA) and interindividual differences in responsiveness. Most studies have addressed aerobic PA, but where applicable, we will address other types of PA.

PA without anticipation

In a pediatric population it was reported that as compared to continued CSII, suspending CSII at the start of a 75-min post-absorptive MOD, the frequency of hypoglycemic events was limited (16%), but not eliminated (41). Other studies have compared significant basal rate reduction (BRR) to no change in CSII settings. Franc et al. (42) reported that reducing insulin basal rate by 80% at the beginning of a 30 min MOD session performed 3-h after the last meal and kept at such level for 2-h after PA also limited the risk of PA-induced hypoglycemia by 55%. Admon et al. (43) found that a 50% BRR or CSII suspension at the beginning of a 40-min MOD session started 2-h after the last meal limited the risk of hypoglycemia as well. It was reported that with a 50% BRR 5-min prior to a 45-min MOD session (55% VO_{2max}), the time spent in hypoglycemia during and after PA was limited but not suppressed (10% and 8%, respectively) as compared to glucose tablet ingestion (0% and 8%, respectively) and mini dose glucagon (1% and 6%, respectively) (44). One could speculate that with longer PA, these BRR might delay, but not reduce hypoglycemic risk. Indeed, among individuals living with T1D and exercising regularly, most PA sessions last 1h or more (45) but data in such condition are currently lacking.

For unplanned PA, *CHO supplementation* before and/during PA is often one of the simplest solutions, but the modalities such as the optimal amount and timing of CHO intake have not been well studied. Thus, there is a risk of overcompensation with excessive CHO intake and rebound hyperglycemia, especially during intense PA and immediately after. CHO consumption could also contribute to undesired weight gain or limit weight loss attempts and possibly worsen individuals with T1D's glycated hemoglobin ($A1_c$) levels (46). Recommended amount of CHO intake for activities lasting from 30-60-min ranges widely from 10-15 g per hour of activity for athletes to 15-30 g per 30-min for recreational activities (14). However, the glucose threshold before or during PA at which CHO intake should be prescribed to prevent hypoglycemia can be a controversial point. While some studies have suggested that values above 7.0 mmol/L might be protective (14), a new position statement (47) reported that with a glucose threshold of 7.0 mmol/L associated with a horizontal trend arrow, 10-15 g of CHO should be consumed.

PA with anticipation

PA undertaken in the post-prandial period

Individuals using CSII have the option of *reducing insulin basal rate delivery* which allows a more precise insulin adjustment than with MDI regimens. Although this approach was extensively tested in post-absorptive period (see below: 'PA undertaken in the post-absorptive period') we are not aware of any studies that have investigated if reducing basal rate should be combined with a meal bolus reduction. Although, Franc et al. (42) have compared the effect of meal bolus reduction with insulin BRR and found a favorable trend for meal bolus reduction when MOD was undertaken within 90-min after the meal. However, this study did not aim to combine meal bolus and BRR strategies. Most studies have tested PA undertaken 90-min after a meal and to our knowledge no data is available to confirm if general guidelines about meal bolus reduction should be adapted if PA is undertaken earlier or later than 90-min after a meal. Reducing meal bolus is also an important option when exercise is performed in the post-prandial state for individuals with T1D using either MDI or CSII. For an MOD session starting 90-min after a meal, the proportion of the reduction should be adapted to the duration and intensity of PA (Table 1) (47). It should be noted that, though this meal-bolus reduction strategy allows to reduce pre-PA hypoglycemic risk, it can be associated with a post-PA hyperglycemic trend (47).

PA undertaken in the post-absorptive period

Studies using CSII suspension or BRR at the start of PA failed to eliminate hypoglycemia (41,43,48). Based on available rapid-acting insulin analog pharmacokinetics, anticipated BRR would be needed to reproduce the desired lower insulin levels at the time of PA. For practical reasons, the shorter the time needed to anticipate PA and modify CSII setting, the better. Thus, Roy Fleming et al. (33) found a trend toward fewer hypoglycemic events occurring late towards the end of the PA sessions when an 80% BRR was applied 40-min prior PA onset, suggesting that earlier time-points should be tested (table 2). McAuley et al. (49) investigated the effect of a 50% insulin BRR, 60-min prior to performing a 30-min moderate intensity cycling and found a protective effect when pre-exercise blood glucose was above 5.0 mmol/L, but

as mentioned above, the short duration of PA session might limit the applicability of this finding (table 2). Implementing BRR by 50 or 80%, 90-min prior to a 60-min PA session starting 3-h after the last meal significantly reduced hypoglycemic risk compared to CSII suspension at PA onset (table 2) (16).

The downside of such prolonged insulin BRR is that it increases the risk of hyperglycemia before PA and even more in the immediate (1-2 hours) post-PA period (3). However, post-PA hyperglycemia tends to be lower in individuals using CSII compared to MDI (50). A recent proof of concept study suggested that for prolonged training, CSII basal rate could be partially replaced by a long-acting basal insulin Degludec. This would allow CSII suspension or disconnection 60 min before PA and reconnected immediately after PA. Using this approach could reduce post-PA hyperglycemia (51). Such an approach could be useful in situations where CSII cannot be used (e.g. prolonged swimming, scuba diving, martial arts, etc.).

Overall, when PA is unplanned, BRR can only be made at the start of PA and/or during the recovery period. In the context of continuous moderate intensity aerobic PA of 45-min or shorter, pump suspension at exercise onset seems to be the best strategy. Ideally, an 80% BRR should be set at least 60-90 min before the onset of exercise to reduce circulating insulin levels given the pharmacokinetics of available insulin formulations. However, this type of BRR requires significant anticipation of PA and may not be feasible in many situations. These strategies can be combined with CHO intake.

Strategies to reduce the risk of PA-induced hyperglycemia

During high-intensity PA, individuals living with T1D can experience a rise in blood glucose levels. Therefore, for this type of PA, it would be suitable to propose less or no insulin BRR as compared to continuous moderate PA. It has been proposed in individuals living with T1D using CSII to reduce by 50% their insulin basal rate 60-min before PA onset (45-min of resistance exercise vs. 45-min of 60% $\text{VO}_{2\text{max}}$ aerobic exercise) until the end of PA (13). Importantly, while glucose levels drop less during resistance than during aerobic continuous sessions, the risk of late-onset PA-induced hypoglycemia was two times higher after the resistance sessions (13). Although the risk of late-onset PA-related hypoglycemia is present, it was reported that performing

resistance PA prior to aerobic PA significantly reduced glycemic variability throughout PA (52). Furthermore, Reddy et al. (53) suggested that acute resistance PA was more efficient than acute aerobic PA to improve overall glucose control in adults with T1D using CSII. Results indicated that the time spent within glycemic target range was improved by 14.6% after resistance PA and the time spent in hyperglycemia was also significantly reduced (-16%) during the 24-h following the PA session (53). However, this study only investigated the acute effects of these PA sessions.

Another study reported that basal insulin suspension at the onset of PA led to a greater reduction in glycemia during continuous versus circuit-based PA suggesting that lower reduction could be appropriate for circuit-based sessions (table 2) (54). More recently, it was reported that during a 40-min HIE session, reducing basal rate by 50% or suspending insulin pump at PA onset were both effective methods to limit the risk of PA-induced hypoglycemia (17). However, insulin pump suspension during HIE have also been reported to decrease the risk of late-onset hypoglycemia during the recovery period (1% of the time in the 12-h following PA). In terms of post-HIE hyperglycemia, Aronson et al. (55) reported that a 100 to 150% correction bolus implemented just after PA sessions and based on the individual's insulin correction factor (how much one unit of rapid or regular insulin will lower blood glucose) was effective at reducing plasma glucose levels without increasing the risk of delayed onset hypoglycemia.

Overall, for high intensity PA (e.g. high intensity aerobic, interval and, resistance training), it would be suitable to propose less or no insulin BRR as well as less CHO consumption as compared to those recommended for continuous moderate PA. Therefore, it would be valuable to suspend the insulin delivery or reduce insulin basal rate by 50% at exercise onset for these types of PA. However, the risk of PA-induced late-onset hypoglycemia should be monitored after all types of PA.

Strategies to reduce PA-induced late-onset hypoglycemia in T1D

PA per se can increase muscle glucose uptake during and early post-exercise (2-3h) due to increased GLUT-4 and the working muscles' energy demand raising the risk of early hypoglycemia. Moreover, the enhanced insulin sensitivity, also seen early on, remains pronounced for up to 31-h post-exercise, which combined with the need to replenish muscle and liver glycogen stores, increases the risk of late-onset or nocturnal hypoglycemia (11,56). Therefore, applying one or a combination of the strategies described previously may be appropriate to prevent hypoglycemia during PA, but might be insufficient to reduce or avoid post-PA-hypoglycemia. Here, we will review the existing strategies available to prevent post-PA nocturnal hypoglycemia.

Limited evidence-based data is available to mitigate post-PA hypoglycemia. The current proposed strategies are often supported by a single publication and include:

- PA timing: Gomez and colleagues (57) reported that practicing PA in the morning rather than in the afternoon resulted in a significantly reduced risk of late-onset hypoglycemia and was associated with improved metabolic control the next day.
- Qualitative CHO modifications: consuming low-glycemic index (LGI) snacks 1-h pre-PA and 180-min post-PA was found to be protective against hypoglycemia for approximately 8-h, but was insufficient to prevent the risk of nocturnal hypoglycemia beyond this timeframe (58).
- Increased CHO intake: the consumption of whole milk or sports drinks containing CHO before, during and after MOD also reduced the risk of post-PA hypoglycemia, but did not prevent late-onset nocturnal hypoglycemia events (59). As reviewed by Desjardins et al. (60) evidence for the benefit of bedtime snacks to prevent nocturnal hypoglycemia is low, but supported by some data after a PA session.
- Insulin reduction combined with qualitative and quantitative CHO intake: In Campbell et al. (61), participants reduced their basal insulin by 20% in the morning before performing late afternoon exercise. One hour before PA-onset, a regular CHO meal was consumed, and one-hour post-exercise LGI meal (glycemic index: 37 for LGI vs. 92 for high glycemic index meal) was ingested. Both were combined with an insulin bolus reduction (75% reduction and 50% reduction, respectively) and then consumed a late-night LGI snack without insulin bolus. Authors reported that this combination

effectively reduced the risk of hypoglycemia during and 24-h following the exercise without increasing the risk of hyperglycemia.

- All of the strategies above can be used by individuals with T1D using CSII or MDI. However, for those using CSII, insulin BRR is also an option following PA. Taplin et al. (62) indicated that the combination of CSII suspension during prolonged MOD sessions followed by a 20% BRR for 6-h (from 21:00 to 3:00) does effectively reduce the risk of post-PA nocturnal hypoglycemia. Another study found that a pump suspension during MOD or HIE exercise followed by a 20% BRR during 4-h of early recovery significantly limited the risk of hypoglycemia during and the following hours after exercise. Authors also reported a slightly increased risk of hyperglycemia with HIE (48). Moreover, for the meal following the exercise session a 25% meal bolus reduction followed by a bedtime snack with or without bolus and associated with a 20% insulin BRR for 6-h also effectively reduces the risk of nocturnal hypoglycemia (16).

Overall, reducing insulin basal rate by 20% in the early night (e.g. up to 3 AM) for approximately 6-h and/or consuming a post-exercise snack as well as a bedtime snack with prudent or without insulin doses to prevent late-onset post-exercise hypoglycemia appear to be efficient options for MOD. However, no studies have investigated insulin basal rate reductions in the early evening to prevent late-onset hypoglycemia after practicing high intensity PA.

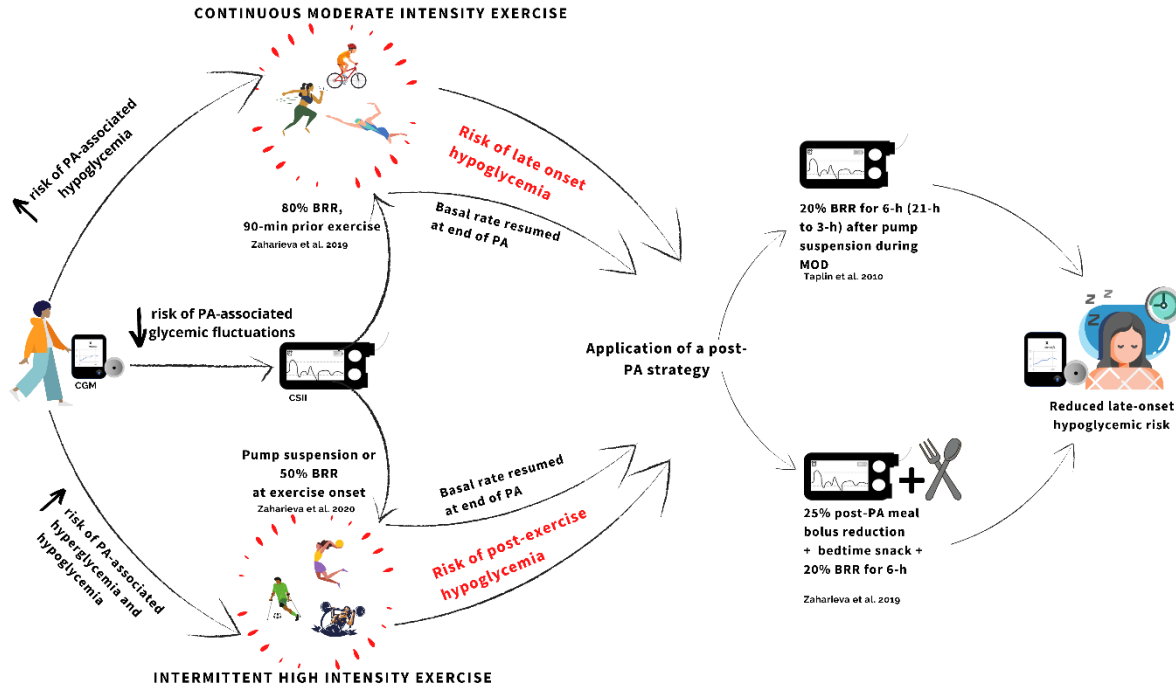


Figure 3 Insulin BRR strategies during and post exercise

CSII provides the flexibility of adjusting insulin basal rates and boluses according to people's specific needs around exercise. In the past 20 years, the combination of real-time continuous glucose monitoring (CGM) with CSII, has had a great impact on facilitating glucose profiling and helping with diabetes management (66, 67). Tagougui et al. (65) reported that the use of the CGM around PA improves glucose management during and after PA in individuals with T1D. However, people living with T1D need to be educated about the lower accuracy of these devices during exercise (65).

In this respect, technological advances such as the artificial pancreas, combining CGM and CSII and predictive suspend algorithms have been developed over the past decade. Several studies have evaluated artificial pancreas systems with these specific algorithms during PA (15,66,67). As of now, two artificial pancreas systems are being developed: single-hormone artificial pancreas delivering insulin, and dual hormone artificial pancreas delivering glucagon and insulin. Several studies have compared the efficacy of artificial pancreas systems with usual CSII and reported overall improved glucose control with significantly more time spent within the glycemic target range (68).

Recent studies looking at the addition of glucagon found that the dual hormone artificial pancreas seems to be a more efficient method to maintain normoglycemia than the single-hormone artificial pancreas system (69,70). Importantly, a more recent study reported that combining the exercise announcement to the single-hormone artificial pancreas system at mealtime with a 33% bolus reduction was an adequate strategy to mitigate most of the hypoglycemic risk related to aerobic exercise performed during the post-prandial period (71). This study suggests that even in the context of artificial pancreas glucose control some anticipation might be necessary to mitigate exercise-induced glucose fluctuations. Integrating CHO counting or CHO ratio learning algorithms to the artificial pancreas systems could be an efficient tool to help people with T1D maintain glycemic target levels. However, to our knowledge, no study has shown significant effects on glucose variations with this kind of algorithm (72,73).

Conclusions

Regular PA is associated with a wide range of proven and potential benefits in individuals living with T1D. However, PA-induced blood glucose fluctuations, mainly hypoglycemia, frequently occur during and after PA in this population, highlighting the need to provide better recommendations to overcome these adverse events. In order to avoid PA-related glycemic events, people with T1D need to combine a wide variety of insulin reduction and/or increase CHO intake strategies before, during and after PA. It is necessary to consider key factors such as PA type, intensity, duration, timing of the day, relation with food intake as well as active insulin. The hypoglycemic risk and insulin implement specific to the individual, as well as possible mitigation strategies such as CGM/Flash glucose monitor (FGM), should be considered as well. CSII provides greater flexibility to implement insulin strategies and could thus favor a more active lifestyle. Based on current evidence for continuous moderate intensity PA, an 80% BRR, performed 90-min prior to PA might be an effective strategy to reduce hypoglycemia (16). For intense, high intensity intermittent exercise or resistance exercise, a CSII suspension or a 50% BRR at PA onset could be sufficient (17,54). Less data is available on how to prevent late-onset hypoglycemic risk but a 20 to 25% BRR for 6-h in early night hours seems to provide some protection (16,62). Adjusting

PA time, duration, and intensity requires a lot of trial and error to individualize the strategy or the combination of approaches to prevent PA-associated hypoglycemia. Emerging use of CSII in the context of artificial pancreas systems could further minimize blood glucose fluctuations associated with PA and thus, reduce the burden of people living with T1D.

Acknowledgements: This work was supported by the JA-DeSève and Lamarre Gosselin research chairs awarded to RRL. ST was supported by CMDO « Réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité ». NT was supported by a scholarship from the scholarships of Canadian Institutes of Health Research and Fonds de Recherche Santé du Québec.

Conflict of interest:

RRL has received research grants from the Canadian Diabetes Association, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Cystic Fibrosis Canada, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has been a consultant or member of advisory panels of Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, and Takeda. He has received honoraria for conferences by Abbott, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has received in kind contributions related to closed-loop technology from Animas, Medtronic, and Roche. He also benefits from unrestricted grants for clinical and educational activities from Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, and Sanofi. He holds intellectual property in the field of type 2 diabetes risk biomarkers, catheter life and the closed-loop system. He received purchase fee Lilly in relation with closed-loop technology. The remaining authors declare that there are no relationships or activities that might bias, or be perceived to bias, their work.

Table 1 Recommendations for the reduction of pre-meal insulin bolus depending on the duration and intensity of PA (Rabasa-Lhoret et al., 2001)

	PA duration	PA intensity (%VO _{2max})		
		25%	50%	75%
Dose of meal bolus reduction (%)	30-min	25	50	75
	60-min	30	75	Ø

Authors	Study population	Strategies	PA description	Main outcomes during exercise	Outcomes during early recovery	Outcomes during late recovery
PA without anticipation						
Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, 2006	N=49 children Mean A1c: 7.5 ± 0.9 %	Insulin pump suspension (PS) at PA onset Or Insulin pump continued	75-min moderate intensity PA (15-min walking at 55%VO _{2max} interspersed with 5-min resting periods, cycle repeated three times) Timing of PA: ≈ 4-h post-meal	↓ BG[1] drop with PS (2.4 ± 2.1 mmol/L vs. 3.5 ± 1.8 mmol/L with pump continued) Frequency of hypoglycemia with PS < Pump continued (16% vs. 43% respectively, p=0.003)	4 hypoglycemic events within the 45-min of recovery with pump continued	No data
Diabetes Care		Basal rate was resumed after 45-min of recovery				

Douc et al. 2017 Diabetologia	N=20 children Mean A1c: 7.7 ± 0.6 %	Insulin pump suspension Or Closed loop system with unannounced PA Basal rate was resumed after 4-h of recovery	40-min, continuous moderate intensity PA (55%VO ₂ max) 40-min, continuous moderate intensity PA (55%VO ₂ max) interspersed with 20-s sprints (80% VO ₂ max) every 6-10-min (HIE) Timing of PA: ≈ 3.5-h post-meal	Limited time spent in hypoglycemia during PA for both types of PA and both PS and closed-loop systems Less time spent in hyperglycemia with continuous PA (0.0% vs. 1.1% with HIE)	Limited time spent in hypoglycemia the 4-h after PA for both types of P and both PS and closed-loop systems	Few hypoglycemic events overnight with PS or closed loop (4 vs. 3, respectively)
----------------------------------	---	--	--	---	---	--

Admon et al. 2005 Pediatrics	N=10 children Mean A1c: 8.1 ± 0.8 %	Pump suspension Or 50% BRR Basal rate was resumed after end of PA	40-45-min, moderate intensity PA (60%VO _{2max}) Timing of PA: 2- h post-meal	No difference in BG ↓ during PA with PS or BRR (- 3.3 ± 3.2 mmol/L vs. -4.1 ± 2.8 mmol/L with BRR, p=0.48) No difference in the number of hypoglycemic events between the strategies Hypoglycemic events occurred within 20 to 30- min of the PA session	No data	specific	No difference in the number of late hypoglycemic events between the strategies All subjects had 1 to 3 late hypoglycemic events regardless of the strategy
---------------------------------	--	--	---	--	------------	----------	---

Rickels et al. 2018 Diabetes Care	N=15 adults Mean A1c: 6.8%	5-min prior to PA start: BRR by 50% vs. oral glucose tablets (20g at PA start + 20g at 30-min of PA) vs. mini-dose glucagon (MDG) with G-Pen (150µg at PA start) Insulin pump was resumed at end of PA	45-min continuous moderate-intensity PA (50-55% VO _{2max}) Timing of PA: after overnight fasting (at least 8-h)	BG ↓ with BRR and ↑ with glucose tablets and MDG during PA (BG at end of PA: 4.7 ± 1.4 vs. 9.7 ± 3.3 vs. 8.9 ± 2.6 mmol/L, respectfully, p<.001) Time spent with BG<3.8 mmol/L (%): -BRR: 10 ± 17 -Glucose tablets: 0 ± 0 -MDG: 1 ± 0 Time spent with BG>10 mmol/L (%): -BRR: 1 ± 4 -Glucose tablets: 28 ± 33 -MDG: 20 ± 32	No difference in the time spent in hypoglycemia nor hyperglycemia between the strategies	No difference in the time spent in hypoglycemia nor hyperglycemia between the strategies
-----------------------------------	-------------------------------	---	--	---	--	--

Zaharieva et al. 2017	N=12 adults Mean A1c: 7.0 ± 0.9 %	Insulin pump suspension at exercise onset Basal rate was resumed at end of PA	40-min, continuous moderate intensity PA (40-50%VO _{2max}) 40-min, circuit-based PA: 3 series of 13 exercises Timing of PA: 4-h post-meal	BG ^[2] ↓ continuous moderate PA > circuit-based PA (from pre-PA to end of PA: 9.5 ± 0.7 to 5.7 ± 0.4 mmol/L and 8.1 ± 0.4 to 6.8 ± 0.6 mmol/L, respectively; p<0.05)	↓ BG variability after circuit-based PA	↑ time spent in hypoglycemia (+12-h post-PA) with moderate PA (10% vs. 3% with circuit-based PA)
-----------------------	--------------------------------------	---	---	---	---	--

Zaharieva et al. 2020	N=12 adults	Pump suspension at PA onset	40-min circuit walk, marching on the spot with dumbbells, 60-s squats with front sweeps, 4 jumping jacks, 30-s quadruped, 2 jumping jacks, 4 push-ups, 20-s prone forearm plank, 4-min cycling at moderate intensity; repeated three times)	HIE (4-min 45-s)	No difference in BG variation during both strategies	No more time spent in hypoglycemia during the 12-h following PA with 50% BRR or PS
Can J Diabetes	Mean A1c: 7.0 ± 0.9 %	Or BRR by 50% Basal rate was resumed at end of PA				
			Timing of PA: ≈ 4-h post-meal			

Franc et al. 2015	N= 20 adults	Mean $A1_c$: 7.9 $\pm$ 0.9%	Continuous moderate PA: BRR[3] by 50% or 80% at start of exercise Continuous intense PA: BRR by 80% or pump suspension at start of PA Basal rate was resumed after 2-h of recovery	30-min, continuous moderate intensity (50%VO _{2pic}), 30-min, continuous Intense PA (75%VO _{2pic}) Timing of PA: 3-h post-meal	Continuous moderate PA: $\uparrow$ hypoglycemic events with 50% BRR compared with rest (p=0.03). No more hypoglycemic events with 80%BRR compared with rest (p=0.58) Continuous intense PA: hypoglycemic events between pump suspension $\approx$ rest (p=0.14). Hypoglycemic events during PA with 80% BRR >with rest (p=0.0028)	No data	No difference in the number of hypoglycemic events overnight for any PA session (vs. rest)
-------------------	--------------	------------------------------	---	---	--	---------	--

PA with anticipation

PA undertaken in the post-absorptive period

Roy-Fleming et al. 2018 Diabetes Metab	N= 22 adults Mean A1c: 56.3 ± 10.2 mmol/mol (7-7,5%)	80% BRR, 40- min or 20-min prior to PA vs. at start of PA (T0) No mention of when basal rate was resumed	45-min moderate intensity PA at 60%V0 _{2pic} Timing of PA: 3- h post-lunch	Time spent in hypoglycemia was equivalent for either timing of reduction (p=0.19). Reducing BRR up to 40-min prior to PA was insufficient to prevent hypoglycemia.	No data	No data
---	---	--	--	--	---------	---------

Zaharieva et al., 2019	N=17 adults Mean A1c: 6.5 ± 0.5%	80% or 50% BRR, 90-min prior to PA Or pump suspension at PA onset Basal rate resumed at the end of PA 30-min rest followed by a standardized meal consumption with 25% insulin bolus reduction	60-min continuous moderate intensity at 45-55%VO _{2peak} Timing of PA: ≈ 3-h post-lunch	Less ↓ in BG with 80% (T-90) compared with the other strategies (-1.7 ± 3.2 vs. -2.6 ± 2.8 mmol/L with 50% BRR and 3.7 ± 2.3 mmol/L with PS) Hypoglycemic events: 1 with 80% BRR and with 50% BRR, 7 with PS BRR set 90 min pre-PA may decrease hypoglycemia risk during PA better than PS.	A post-PA strategy was tested to prevent late onset hypoglycemia.
------------------------	-------------------------------------	---	---	---	---

McAuley et al. 2016 Diabetologia	n=14 adults Mean A1c: 7.2 ± 0.5	50% BRR, 60- min prior to PA	30-min moderate intensity PA or rest Timing of PA: no data	During exercise, 3 participants required glucose supplementation to prevent/ treat hypoglycemia (baseline glucose was 5.0 ± 0.1 mmol/L). BG ↑ during PA: + 0.8 ± 0.2 mg/dL (BG at baseline 8.4 ± 0.5 mmol/L) Circulating free insulin ↑ with PA (+ 6 ± 2 pmol/L after 15 min; + 5 ± 2 pmol/L after 30 min; p<0,001)	No hypoglycemia occurred during the 2-h following PA BG kept increasing after PA(p<0.001)	No data
-------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------	---	---	---	---------

Table 2 Studies evaluating basal insulin reduction strategies to prevent PA induced hypoglycemia among individuals with T1D using CSII

References:

1. Gan MJ, Albanese-O'Neill A, Haller MJ. Type 1 Diabetes: Current Concepts in Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Care, and Research. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2012 Nov 1;42(10):269–91.
2. Bonato L, Taleb N, Gingras V, Messier V, Gobeil F, Ménard J, et al. Duration of Catheter Use in Patients with Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A Review. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Jul 1;20(7):506–15.
3. Shetty G, Wolpert H. Insulin pump use in adults with type 1 diabetes--practical issues. *Diabetes Technol Ther*. 2010 Jun;12 Suppl 1:S11-16.
4. Colberg SR, Laan R, Dassau E, Kerr D. Physical Activity and Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Jan 6;9(3):609–18.
5. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012 Mar 1;55(3):542–51.
6. Norris R, Carroll D, Cochrane R. The effects of physical activity and exercise training on psychological stress and well-being in an adolescent population. *J Psychosom Res*. 1992 Jan;36(1):55–65.
7. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, Courneya KS, Sigal RJ, Birkett N, et al. Factors Associated with Physical Activity in Canadian Adults with Diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Aug;38(8):1526–34.
8. Thomas N, Alder E, Leese G. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2004 May;80(943):287–91.
9. Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2108–9.
10. Younk L, Mikeladze M, Tate D, N Davis S. Exercise-related hypoglycemia in diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011;93–108.
11. MacDonald MJ. Postexercise Late-Onset Hypoglycemia in Insulin-Dependent Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 1987 Sep 1;10(5):584–8.
12. Sandoval DA, Guy DLA, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Acute, same-day effects of antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006 Jun;290(6):E1331-1338.
13. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malcolm J, et al. Resistance Versus Aerobic Exercise: Acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Mar 1;36(3):537–42.
14. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May 1;5(5):377–90.
15. Tagougui S, Taleb N, Molvau J, Nguyen É, Raffray M, Rabasa-Lhoret R. Artificial Pancreas Systems and Physical Activity in Patients with Type 1 Diabetes: Challenges, Adopted Approaches, and Future Perspectives. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 Nov;13(6):1077–90.
16. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care*. 2019;42(5):824–31.

17. Zaharieva DP, Cinar A, Yavelberg L, Jamnik V, Riddell MC. No Disadvantage to Insulin Pump Off vs Pump On During Intermittent High-Intensity Exercise in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020 Mar 1;44(2):162–8.
18. Tagougui S, Taleb N, Rabasa-Lhoret R. The benefits and limits of technological advances in glucose management around physical activity in patients type 1 diabetes. *Front Endocrinol*. 2018;
19. Rempel M, Yardley JE, MacIntosh A, Hay JL, Bouchard D, Cornish S, et al. Vigorous Intervals and Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: A Randomized Cross Over Trial. *Sci Rep*. 2018 Oct 26;8(1):15879.
20. Schultes B, Jauch-Chara K, Gais S, Hallschmid M, Reiprich E, Kern W, et al. Defective Awakening Response to Nocturnal Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS Med*. 2007 Feb;4(2).
21. Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose Counterregulatory Responses to Hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2011 Sep;9(1):463–75.
22. Riddell MC, Perkins BA. Type 1 Diabetes and Vigorous Exercise: Applications of Exercise Physiology to Patient Management. *Can J Diabetes*. 2006 Jan 1;30(1):63–71.
23. Basu R, Johnson ML, Kudva YC, Basu A. Exercise, Hypoglycemia, and Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014 May 8;16(6):331–7.
24. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and Type 1 Diabetes (T1DM). In: *Comprehensive Physiology*. American Cancer Society; 2013. p. 1309–36.
25. Christensen NJ, Galbo H. Sympathetic nervous activity during exercise. *Annu Rev Physiol*. 1983;45:139–53.
26. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med*. 2000 Jan;21(1):1–12.
27. Bally L, Laimer M, Stettler C. Exercise-associated glucose metabolism in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Jul;18(4):428–33.
28. Ben Brahim N, Place J, Renard E, Breton MD. Identification of Main Factors Explaining Glucose Dynamics During and Immediately After Moderate Exercise in Patients With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Oct 18;9(6):1185–91.
29. Sandoval DA, Guy DLA, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of Low and Moderate Antecedent Exercise on Counterregulatory Responses to Subsequent Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2004 Jul 1;53(7):1798–806.
30. Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boulé NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al. Physical Activity and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42:S54–63.
31. Davey RJ, Howe W, Paramalingam N, Ferreira LD, Davis EA, Fournier PA, et al. The effect of midday moderate-intensity exercise on postexercise hypoglycemia risk in individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2908–14.
32. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, Tsalikian E, Admon G, Li Z, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(1):99–106.
33. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V, Suppère C, Cameli C, Elbekri S, et al. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial

- exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab.* 2018 Aug 27;
34. Bally L, Zueger T, Buehler T, Dokumaci AS, Speck C, Pasi N, et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia.* 2016 Apr 1;59(4):776–84.
 35. Guelfi, Ratnam N, Smythe GA, Jones TW, Fournier PA. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2007 Mar 1;292(3):E865–70.
 36. Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta Diabetol.* 2017 Jul 1;54(7):615–30.
 37. Kreisman SH, Ah Mew N, Arsenault M, Nessim SJ, Halter JB, Vranic M, et al. Epinephrine infusion during moderate intensity exercise increases glucose production and uptake. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 May;278(5):E949-957.
 38. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes.* 2002 Feb;51 Suppl 1:S271-283.
 39. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. The 10-s Maximal Sprint: A novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Mar 1;29(3):601–6.
 40. Lisle DK, Trojian TH. Managing the athlete with type 1 diabetes. *Curr Sports Med Rep.* 2006 Mar 1;5(2):93–8.
 41. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care.* 2006 Oct;29(10):2200–4.
 42. Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit M-H, Randazzo C, Petit C, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Dec;17(12):1150–7.
 43. Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, et al. Exercise With and Without an Insulin Pump Among Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics.* 2005 Sep 1;116(3):e348–55.
 44. Rickels MR, DuBose SN, Toschi E, Beck RW, Verdejo AS, Wolpert H, et al. Mini-Dose Glucagon as a Novel Approach to Prevent Exercise-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018 Sep 1;41(9):1909–16.
 45. Czenczek-Lewandowska E, Leszczak J, Baran J, Weres A, Wszyńska J, Lewandowski B, et al. Levels of Physical Activity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in Relation to the Healthy Comparators and to the Method of Insulin Therapy Used. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep;16(18).
 46. Dubé M-C, Prud'homme D, Lemieux S, Lavoie C, Weisnagel SJ. Relation between energy intake and glycemic control in physically active young adults with type 1 diabetes. *J Sci Med Sport.* 2014 Jan;17(1):47–50.
 47. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson J-L. Guidelines for Premeal Insulin Dose Reduction for Postprandial Exercise of Different Intensities and Durations

in Type 1 Diabetic Subjects Treated Intensively With a Basal-Bolus Insulin Regimen (Ultralente-Lispro). *Diabetes Care*. 2001 Apr 1;24(4):625–30.

48. Dovc K, Macedoni M, Bratina N, Lepej D, Nimri R, Atlas E, et al. Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: a randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*. 2017 Nov 1;60(11):2157–67.

49. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, La Gerche A, Gooley JL, Jenkins AJ, et al. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016;59(8):1636–44.

50. Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC. Insulin pump therapy is associated with less post-exercise hyperglycemia than multiple daily injections: an observational study of physically active type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Jan;15(1):84–8.

51. Aronson R, Li A, Brown RE, McGaugh S, Riddell MC. Flexible insulin therapy with a hybrid regimen of insulin degludec and continuous subcutaneous insulin infusion with pump suspension before exercise in physically active adults with type 1 diabetes (FIT Untethered): a single-centre, open-label, proof-of-concept, randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):511–23.

52. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Malcolm J, Boulay P, et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Apr;35(4):669–75.

53. Reddy R, Wittenberg A, Castle JR, El Youssef J, Winters-Stone K, Gillingham M, et al. Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Aug 30;

54. Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC. The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun 1;19(6):370–8.

55. Aronson R, Brown RE, Li A, Riddell MC. Optimal Insulin Correction Factor in Post-High-Intensity Exercise Hyperglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: The FIT Study. *Diabetes Care*. 2019;42(1):10–6.

56. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW, Tamborlane WV, Janz KF, Chase HP, et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2005 Oct;147(4):528–34.

57. Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Muñoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 May;9(3):619–24.

58. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Stevenson EJ, Turner D, Bracken RM, et al. A low-glycemic index meal and bedtime snack prevents postprandial hyperglycemia and associated rises in inflammatory markers, providing protection from early but not late nocturnal hypoglycemia following evening exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1845–53.

59. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 May;32(5):904–10.
60. Desjardins K, Brazeau A-S, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Are bedtime nutritional strategies effective in preventing nocturnal hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes? *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(7):577–87.
61. Campbell MD, Walker M, Bracken RM, Turner D, Stevenson EJ, Gonzalez JT, et al. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015 May 1;3(1):e000085.
62. Taplin CE, Cobry E, Messer L, McFann K, Chase HP, Fiallo-Scharer R. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2010 Nov;157(5):784-788.e1.
63. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2012 Dec;55(12):3155–62.
64. Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013 Jul 23;5(1):39.
65. Tagougui S, Taleb N, Rabasa-Lhoret R. The Benefits and Limits of Technological Advances in Glucose Management Around Physical Activity in Patients Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol.* 2018;9:818.
66. Bally L, Thabit H. Closing the Loop on Exercise in Type 1 Diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2018;14(3):257–65.
67. Riddell MC, Zaharieva DP, Yavelberg L, Cinar A, Jamnik VK. Exercise and the Development of the Artificial Pancreas: One of the More Difficult Series of Hurdles. *J Diabetes Sci Technol.* 2015 Oct 1;9(6):1217–26.
68. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018 Apr 18;361.
69. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, et al. Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia.* 2016 Dec 1;59(12):2561–71.
70. Weisman A, Bai J-W, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul 1;5(7):501–12.
71. Tagougui S, Taleb N, Legault L, Suppere C, Messier V, Boukabous I, et al. Single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemia risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies. *Diabetologia.* 2020;
72. Gingras V, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Ladouceur M, Legault L, Haidar A. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting

burden of type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab.* 2016 Feb 1;42(1):47–54.

73. Palisaitis E, El Fathi A, Von Oettingen JE, Krishnamoorthy P, Kearney R, Jacobs P, et al. The Efficacy of Basal Rate and Carbohydrate Ratio Learning Algorithm for Closed-Loop Insulin Delivery (Artificial Pancreas) in Youth with Type 1 Diabetes in a Diabetes Camp. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(3):185–94.

Article 2: Assessing the influence of insulin type (ultra-rapid vs. rapid insulin) and exercise timing on post-prandial exercise-induced hypoglycemia risk in individuals with type 1 diabetes: A randomized controlled trial.

Article publié dans Diabetologia (2024), Volume 67, Issue 11, 2408–2419, 2024,
DOI : 10.1007/s00125-024-06234-0

Avant-propos

Ce second travail de thèse s'inscrit dans les objectifs globaux visant à optimiser les stratégies de prévention de l'hypoglycémie chez les pvDT1 sous MDI, pendant l'exercice en période post-prandiale. Il explore en particulier l'impact du type d'insuline prandiale (rapide ou ultra-rapide) et du moment choisi pour débiter un exercice après un repas sur le risque d'hypoglycémie.

Cette étude randomisée contrôlée a comparé les effets d'une insuline ultra-rapide et d'une insuline rapide chez des participants effectuant un exercice d'intensité modérée une ou deux heures après un repas. Les résultats ont montré que débiter l'exercice 60 minutes après le petit-déjeuner limite l'augmentation de la glycémie pré-exercice et entraîne une diminution plus modérée de la glycémie pendant l'exercice. De plus, l'utilisation de l'insuline ultra-rapide Aspart est associée à une réduction plus faible de la glycémie pendant l'exercice et pourrait contribuer à diminuer le risque d'hypoglycémie post-exercice.

En démontrant que débiter l'exercice 60 minutes après un repas atténue l'augmentation glycémique pré-exercice et limite la réduction glycémique pendant l'effort, et que l'utilisation de l'insuline ultra-rapide Aspart peut réduire le risque d'hypoglycémie post-exercice, cette étude fournit des données concrètes pour guider les ajustements thérapeutiques. Ces résultats s'inscrivent dans une démarche visant à individualiser les recommandations, en fonction du choix du type d'insuline et du moment de l'exercice post-prandial pour limiter le risque d'hypoglycémie autour de l'activité physique chez les pvDT1.

Contributions détaillées à l'article 2

Pour cette étude, j'ai été impliquée dans la conception, la planification et la réalisation de l'étude, ainsi qu'à l'analyse et l'interprétation des résultats, avec la contribution de Rémi Rabasa-Lhoret, Sémah Tagougui, Étienne Myette-Côté. Roxane St-Amand, Corinne Suppère et Valérie Boudreau ont contribué à la conception de l'étude et à la collecte des données. Nadine Taleb et Elsa Heyman ont participé à l'analyse et à l'interprétation des résultats. Étienne Myette-Côté et moi-même avons rédigé la première version du manuscrit, et tous les auteurs ont révisé, édité et approuvé la version finale du manuscrit. J'ai réalisé les tables et les figures. J'ai également eu la charge de la soumission de l'article dans les différents journaux et de sa révision après l'obtention des commentaires des arbitres.

Article complet

Assessing the influence of insulin type (ultra-rapid vs. rapid insulin) and exercise timing on post-prandial exercise-induced hypoglycemia risk in individuals with type 1 diabetes: A randomized controlled trial.

Joséphine Molveau^{1,2,4}, Étienne Myette-Côté^{1, 5}, Sémah Tagougui⁴, Nadine Taleb^{1,3}, Roxane St-Amand¹, Corinne Suppère¹, Valérie Bourdeau¹, Elsa Heyman^{4,6}, Rémi Rabasa-Lhoret¹⁻⁴.

1 Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

2 Département de Nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

3 Endocrinology Division Montreal University Hospital, Montréal, QC, Canada

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

5 Department of Applied Human Sciences, Faculty of Science, University of Prince Edward Island, PE, Canada

6 Institut Universitaire de France (IUF)

Correspondance :

Pr. Rémi Rabasa-Lhoret

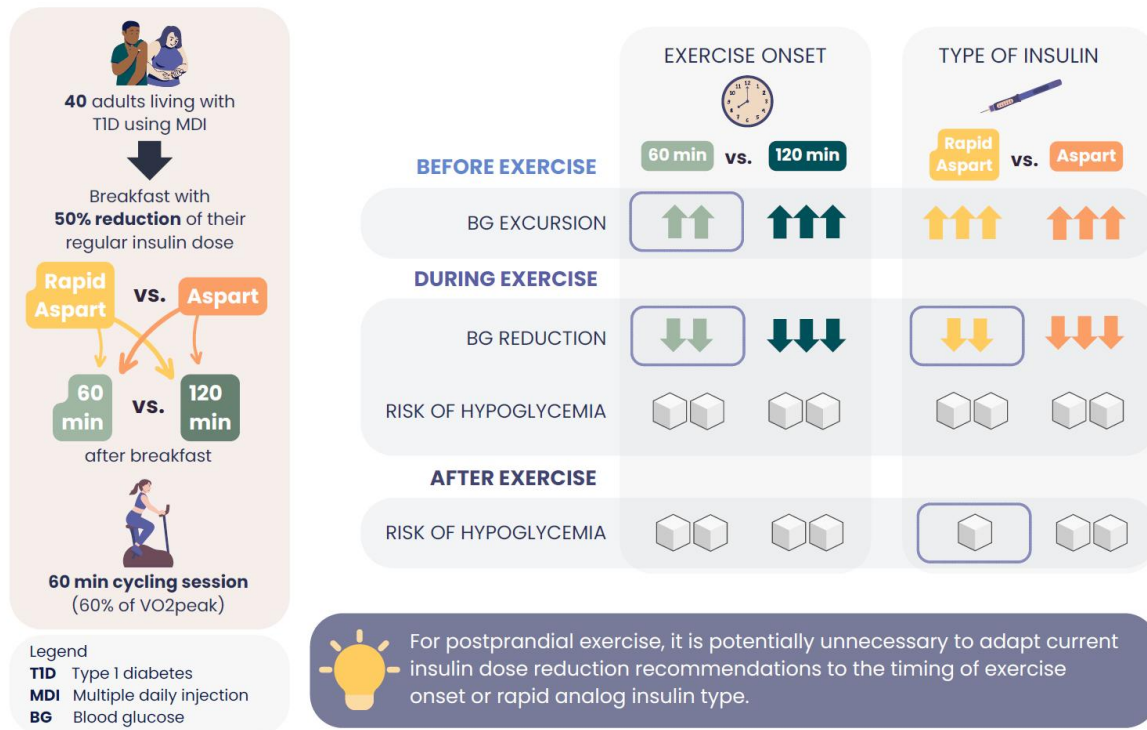
remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

Key words: hypoglycemia, ultra-rapid insulin, post-prandial exercise, exercise timing

Word count: 3818 (main text), and 256 (Abstract), 3 table(s), 2 figure(s)

ClinicalTrials.gov: NCT03659799

Assessing the Influence of Insulin Type and Exercise Timing on Postprandial Exercise-Induced Hypoglycemia Risk in Individuals with Type 1 Diabetes.



Abstract:

Aim: The relationship between pre-meal insulin type, exercise timing, and the risk of postprandial (PP) exercise-induced hypoglycemia in people living with type 1 diabetes (pwT1D) is unknown. We aimed to evaluate the effect of exercise timings (60 vs. 120-min post-meal) and different insulin types (Aspart vs. Ultra-rapid Aspart) on hypoglycemic risk.

Methods: Four-way crossover randomized trial with 40 pwT1D using multiple daily injections; (HbA1c: $7.4 \pm 0.9\%$) undertaking 60-min cycling session (60% of VO_{2peak} with 50% of their regular insulin dose after breakfast: 60-min (EX60min) or 120-min (EX120min) with Aspart or Ultra-rapid Aspart. The primary outcome was changes in blood glucose (BG) levels between exercise onset and nadir.

Results: Prior to exercise onset, time spent in hyperglycemia was lower EX60min vs EX120min (Time >10 mmol/L: 56.5 (1.2 – 100) vs. 78.0 (52.7 – 97.9) %; $p<0.001$). The glucose reduction between exercise onset and nadir was less pronounced with EX60min vs EX120min (-3.8 ± 2.7 vs. -4.7 ± 2.5 mmol/L; $p<0.001$). A similar number of hypoglycemic events occurred during both exercise timing. BG between exercise onset and nadir decreased less with Ultra-rapid Aspart compared to Aspart (-4.1 ± 2.3 vs. -4.4 ± 2.8 mmol/L; $p=0.037$). While a similar number of hypoglycemic events during exercise were observed, less post-exercise hypoglycemia occurred with Ultra-rapid-Aspart (n:0; 0% vs n:15; 38%; $p=0.003$). No interactions between insulin types and exercise timings were found.

Conclusion: EX60min blunted the pre-exercise glucose increase following breakfast and was associated with a smaller glucose reduction during exercise. Ultra-rapid Aspart led to a smaller BG reduction during exercise and might be associated with diminished post-exercise hypoglycemia.

Research in context

- What is already known about this subject?

- Reducing prandial insulin dose prior to an aerobic exercise session performed 90-min after a meal is efficient to limit the risk of hypoglycemia during exercise.
- People with type 1 diabetes also exercise further away or closer to their mealtime and the risk of hypoglycemia associated with those timings may be different.
- Current recommendations are based on older insulin analogs and are yet to be updated.

- What is the key question?

- Do current recommendations need to be adapted to insulin type and timing of post-prandial exercise?

- What are the new findings?

- Our results suggest that rapid-acting insulins may be associated with a greater post-exercise hypoglycemic risk compared to ultra-rapid insulins. While both exercise timings (60-min vs. 120-min post-meal) had a comparable risk of hypoglycemia, initiating exercise at 60-min could improve post-prandial glucose management.

- How might this impact on clinical practice in the foreseeable future?

- This study might help adapt current recommendations for post-prandial exercise depending on the type of insulin used (rapid- vs. ultra-rapid), thus having a direct impact on the quality of life of people living with type 1 diabetes.

Introduction

Type 1 diabetes is an autoimmune condition characterized by the destruction of pancreatic beta cells, eventually resulting in complete insulin deficiency and chronic hyperglycemia (1). To prevent devastating complications, people living with type 1 diabetes (pwT1D) require life-long intensive insulin replacement therapy with the goal of maintaining blood glucose levels within target range (2). In addition to intensive insulin therapy, the incorporation of regular physical activity (PA) and exercise are highly recommended for type 1 diabetes management as they promote well-being, social integration, improved blood glucose control, and a reduced risk of complications such as cardiovascular diseases (3). Despite these benefits, most pwT1D fail to adhere to established PA guidelines (150-min of moderate intensity exercise per week) (4). This disparity arises from various challenges commonly faced by the general population, including time constraints, but notably includes a pronounced fear of hypoglycemia, one of the main barriers to the practice of PA in pwT1D (5). In pwT1D, PA associated hypoglycemia is mainly related to the inability to regulate circulating insulin levels during PA with exogenous insulin therapy (6). Several factors can modulate glucose response during PA, such as the exercise type, duration, intensity, and timing (i.e. post-prandial, post-absorptive or fasted state) of PA. Continuous moderate intensity aerobic activity is the most common exercise modality, but it is associated with a significant risk of hypoglycemia, especially if exercise duration exceeds 45-min (7). All these factors implicated in PA-associated glucose fluctuations imply multiple therapeutic adjustments with much anticipation for pwT1D.

Due to pre-meal insulin bolus, postprandial exercise presents specific challenges for pwT1D, because of the complex interplay between glucose absorption, while high circulating insulin levels inhibit hepatic glucose production and stimulate glucose uptake (8). In such context, pwT1D are advised to reduce meal insulin bolus according to PA type, duration, and intensity (9,10). Patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or automated insulin delivery (AID) systems can also combine pre-meal insulin bolus reduction with reduced or suspended insulin basal rate (11). While most studies evaluating pre-meal insulin bolus reduction for postprandial

exercise have been tested for a 90-min post-meal exercise onset (9,12), real-life scenarios, such as active commute, may involve earlier or more extended intervals between PA and the meal, raising the question of the impact of exercise timing on the risk of hypoglycemia. In addition, the availability of ultra-rapid insulin with earlier onset of action such as Ultra-rapid-Aspart have shown improved post-meal glucose excursion compared to the rapid acting analog such as Aspart (13). By combining a different pharmacokinetic with a reduced postprandial glucose excursion, ultra-rapid acting insulin could potentially influence the postprandial glycemic response around exercise. In multiple countries, Ultra-rapid-Aspart has not been approved for CSII-treated pwT1D and is thus mostly used by patients using multiple daily injections (MDI) as insulin delivery mode.

Thus, in the context of postprandial aerobic exercise with recommended pre-meal insulin bolus reduction, this study aimed to compare the impact of two postprandial (PP) timings of exercise onset (60-min vs. 120-min) as well as two types of fast-acting insulins (Aspart vs. Ultra-rapid-Aspart) on hypoglycemic risk in pwT1D treated with MDI.

We hypothesized that there would be no differences between insulin types in terms of hypoglycemic risk and that a 60-min post-prandial exercise may be associated with an increase in hypoglycemia due to higher circulating insulin.

Materials and methods

Experimental design

We carried out a 4-arm double-blinded randomized cross-over trial comparing the impact of one ultrarapid- and one rapid-acting insulin (Ultra-rapid-Aspart and Aspart (NovoRapid®), Novo Nordisk®) and two PP exercise onset timings (60min vs. 120min: 60EX and 120EX). Fifty-three pwT1D using MDI were recruited at the Montreal Clinical Research Institute (IRCM) from April 2019 to November 2022, including a 7-month pause during the COVID pandemic lockdown. Inclusion criteria included living with type 1 diabetes for at least one year, age ≥ 18 years, HbA1c ≤ 80.0 mmol/mol (9.5%), use of MDI with basal-bolus insulin regimen and insulin analogs and, ability to give written informed consent. Exclusion criteria included abnormal blood glucose panel (e.g., significant anemia), clinically significant microvascular complications, or recent (<3months) acute macrovascular events, and ongoing or planned pregnancy. The current study was approved by the Montreal Clinical Research Institute research ethics committee and carried out in accordance with the principles of the declaration of Helsinki.

Baseline testing

Admission visit

During the admission visit, written informed consent was obtained from each participant. HbA1c, anthropometric measurements, as well as records of insulin therapy (e.g., total daily dose, basal dose and carbohydrate to insulin ratios) were obtained. A peak oxygen uptake test (VO₂peak) was conducted on a cycle ergometer (Corival 2015, Lode BV, NL) to assess cardiorespiratory fitness as previously reported (14). Power output, starting at 40W, was increased by 10-20 W/min until exhaustion. The highest 30s mean value reached during the test corresponded to VO₂peak. The results were used to estimate the exercise intensity (60% of VO₂peak) for the four intervention visits.

Randomization

Block-balanced randomization was performed to determine the order of interventions (insulin A (Aspart) vs. B (Ultra-rapid-Aspart); EX60 vs. EX120). The study manager, who had no access to study participants, conducted the randomization using a block-balanced method and concealed 56 sequences into a randomization table.

Experimental protocol

Participants were admitted to the clinic at 7:30 am after a > 10h overnight fast. A catheter was inserted into the antecubital vein of the arm for blood sampling. At 8:00 am, participants were given a standardized breakfast (for women 50 g carbohydrates (CHO), 25 g proteins, 16 g fats, 460 kcal; for men, 65 g CHO, 25 g protein, 18 g fats, 530 kcal). Two minutes before breakfast (according to usual practice by most pwT1D), the usual insulin bolus (U/10g of carbohydrate; insulin Aspart or Ultra-rapid-Aspart) reduced by 50% was administered to the participant (figure 1). Participants were asked to remain seated until exercise onset. One hour of continuous moderate-intensity exercise on a cycle ergometer (60% of VO₂peak) was performed starting 60-min or 120-min post-meal, followed by a recovery period of 90-min, respectively. At 12:30 pm, the catheter was removed. Participants were offered lunch (optional) and allowed to leave, if blood glucose levels were > 5.5 mmol/L (figure 1). Intervention visits were separated by a minimum of 3 days and a maximum of 28 days.

Blood collection and analysis

The first blood sample was collected at 8:00 am, when participants were still fasted. Blood samples were then collected every 20 minutes until exercise onset, every 10 minutes during the 60-min exercise period, and every 15 minutes following exercise until the end of the recovery period at 12:30 pm (figure 1). Hypoglycemia was defined as a single blood glucose reading <3.9 mmol/L. Blood samples (4 – 6 mL) were collected using Ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) tubes. Blood glucose was

immediately analyzed using a YSI 2300STAT Plus analyzer (Yellow Springs, OH), while samples for total insulin levels were stored at -80°C upon measurement using enzyme-linked immunoassays (Millipore Corporation, MA).

Treatment of hypoglycemia

Treatment of hypoglycemia was based on blood glucose and reported symptoms. Outcomes were defined using classical level-1 hypoglycemia threshold BG <3.9mmol/L (or 70 mg/dL). For treatment we used either: 1. Participant decision as for any value <3.9mmol/L; 2. <3.3 mmol/L with symptoms if participant had not already requested a treatment or in case of persistent hypoglycemia despite carbohydrate intake; and 3. Any value <3.0 mmol/L.

Equity, diversity, and inclusion statement

Although our author group is comprised of a majority of women, we include a variety of career stages from various disciplines such as nutrition, exercise science and medicine. Our final study population included 24 (60%) of males and 16 (40%) of females from age groups ranging from 19 to 67 years with different socio-economical backgrounds (ESM Fig. 1).

Statistical analyses

Our primary endpoint was the decrease in plasma glucose levels during exercise (from exercise onset to nadir (i.e., the lowest glucose level during exercise). All statistical analyses were performed using R (version 4.2.1). Linear mixed models were used to compare the effects, on glycaemic metrics, of treatment (Ultra-rapid-Aspart vs. insulin Aspart) and timing of exercise (60-min vs 120-min) and their interactions as fixed effects, with the patient ID as random effect, controlling for fasting blood glucose (included as a confounding factor). Time below- (<3.9 mmol/L), in- (3.9 – 10 mmol/L) and above range (>10 mmol/L), were calculated based on venous blood glucose measurements. Given that blood glucose measurements were obtained at 15-minute

intervals, we employed a linear interpolation method using Python (version 3.12.2) to fill in the gaps between data points.

Backward selection was used to remove non-significant interaction terms from the final model. Post-hoc pairwise comparisons were then performed using Tukey method of p-value adjustment for multiple testing. A one-sided two-sample t-test with an equivalence margin of 10% was used to assess the non-inferiority of Ultra-rapidRapid-Aspart-60min compared to insulin Aspart-60min and Ultra-rapidRapid-Aspart-120min to insulin Aspart-120min for plasma glucose time in range from beginning of exercise up to 90-min post-exercise (one-tailed p values < 0.05 were considered statistically significant). Assuming a one-sided type 1 error of 5%, a power of 80%, a non-inferiority margin of 20% (0.5 mmol/L), it was estimated that 40 participants would be required to reach statistical power.

Results

A total of 40 adults using MDI completed the study (24 males, 16 females). ESM Fig. 1 describes the recruitment flow. Baseline characteristics of study participants are presented in table 1. Breakfast insulin bolus did not differ between each condition (Aspart 60-min: 4.6 ± 2.5 U; Ultra-rapid-Aspart 60-min: 4.6 ± 2.5 U; Aspart 120-min: 4.5 ± 2.5 U; Ultra-rapid-Aspart 120-min: 4.6 ± 2.5 U, $p=0.950$). Regardless of insulin type or exercise timing, we found a lower decrease in blood glucose levels between exercise onset and end of exercise (-4.9 ± 2.6 , males vs. -2.8 ± 2.6 mmol/L, females; $p=0.001$) as well as a higher value of nadir in female participants (7.3 ± 3.3 , males vs. 9.4 ± 3.6 mmol/L, females; $p=0.02$).

No interaction between the type of insulin (Aspart vs. Ultra-rapid-Aspart) and the timing of exercise onset (60-min vs. 120-min) was observed for any outcomes (ESM Table S1). Thus, the main effect of timing (EX60 vs. EX120) and insulin (Aspart vs. Ultra-rapid Aspart) will be presented independently from one another.

Timing of exercise

A significant main effect of timing was observed for time in range (TIR: 3.9 – 10mmol/L) and time above range (TAR: >10mmol/L) from breakfast to exercise onset. More time was spent in hyperglycemia before exercise onset with EX120. During exercise, blood glucose decreased significantly for both exercise timings (fig. 2A and B) but the drop in blood glucose levels from exercise onset to nadir (i.e., the lowest glucose point during exercise), which was our primary outcome, was greater with EX120.

The number of hypoglycemic events and the percentage of TIR and TAR were similar for both exercise timings during exercise and during the 90-min recovery period (table 3). Similarly, the number of participants requiring CHO intake as well as the mean CHO intake during and after exercise was comparable in both conditions (table 3).

Out of 160 exercise sessions, only 12 sessions required CHO treatment during exercise. Circulating insulin levels remained comparable between both exercise timings during the interventions (table 2).

Insulin Aspart vs. Ultra-rapid-Aspart

Increase in blood glucose levels from breakfast to exercise onset as well as the percentage of time spent in- and above range, were comparable for both insulins (table 4). During exercise, blood glucose decreased significantly for both insulins (fig. 2A and B), but the drop in blood glucose levels from exercise onset to nadir was reduced with insulin Ultra-rapid-Aspart.

The number of hypoglycemic events was identical during exercise for both insulins (6, Ultra-rapid-Aspart vs. 6, Aspart). During the 90-min recovery period following exercise, less time was spent in hypoglycemia and hypoglycemia occurred less frequently with insulin Ultra-rapid-Aspart (2.1 ± 1.2 , Ultra-rapid-Aspart vs. $5.9 \pm 1.2\%$, Aspart, $p=0.021$ and 3, Ultra-rapid-Aspart vs. 16, Aspart; $p=0.003$; respectively). Overall circulating

insulin levels during the 3.5 hours of the interventions remained comparable for both insulins ($p=0.650$).

We compared the effects of both insulins on time in range during exercise, for EX60 and EX120, using a non-inferiority test. Non-inferiority of Ultra-rapid-Aspart to insulin Aspart was not confirmed when exercise was initiated at 60-min. When exercise was initiated at 120-min, Ultra-rapid-Aspart was non-inferior to insulin Aspart ($p=0.049$).

Discussion

To the best of our knowledge, this study is the first to compare two types of mealtime insulins (Ultra-rapid-Aspart vs. Aspart) and two timings for postprandial exercise onset on PA-associated hypoglycemic risk in pwT1D using MDI. For exercise timing, our findings suggest that with the recommended 50% insulin bolus reduction, pre-exercise glucose excursion was lower with exercise initiated at 60-min (EX60min) versus exercise initiated at 120-min (EX120min) following the meal. During exercise, glucose levels between exercise onset and nadir decreased less with EXx60min compared to EXx120min. Despite this difference, the number of hypoglycemic events between both conditions remained similar. For insulin type, blood glucose levels during exercise decreased less with Ultra-rapid-Aspart compared to Aspart. Although the number of hypoglycemic events remained comparable during exercise, fewer post-exercise hypoglycemic episodes were observed with Ultra-rapid-Aspart, regardless of the timing of exercise onset. Additionally, our study showed sex-related disparities in two key metrics: the decline in blood glucose levels and the nadir during exercise. Female participants showed lower reductions in blood glucose levels and reached a higher nadir during exercise compared to male participants. These findings are in line with existing literature, which indicates that women tend to rely more on lipid oxidation and have a greater capacity for glycogen sparing, leading to a greater reliance on fat as a fuel source (15–17). This pattern translates to a reduced decline in blood glucose levels during exercise. Moreover, women typically exhibit elevated circulating estrogen levels, which enhance fat utilization and glycogen sparing (17,18). Thus, our study

underscores the importance of considering sex-related differences in fuel metabolism during exercise, suggesting that further research may be needed to tailor recommendations to sex-related metabolic responses.

Timing of exercise

As previously reported with automated insulin delivery (AID), our results show in pWT1D using MDI a greater increase in blood glucose levels from breakfast to exercise onset when exercise was initiated later (EX120min) compared to an earlier onset (EX60min) (19). During exercise, both the current study and our previous one on automated insulin delivery (AID) systems (19) showed a greater decrease in glucose levels from the onset of exercise to the end of recovery when exercise was initiated 120-min after the meal. The risk of hypoglycemia remained the same during exercise for both timings, with some episodes in the current study contrasting with no hypoglycemic events in the AID study (19).

Indeed, the present trial found fewer hypoglycemic events (~8%) than previous publications investigating exercise initiated 60-min after the meal with a meal bolus reduction (20,21). McCarthy et al. (20) found that with a 50% insulin meal bolus reduction administered 1-h prior to exercise (45-min continuous cycling at 60% of VO_{2peak}), hypoglycemia during exercise occurred in 50% of participants. West et al. (21) evaluated the impact of reducing meal insulin bolus by 75% and incorporating CHO intake before 45-min at 70% of VO_{2peak} . The exercise was initiated at different intervals post-meal, specifically at 30-, 60-, or 120-min. Authors found a high incidence of hypoglycemia during exercise (71% of participants) when exercise was initiated at 120-min, versus 14% of participants when exercise was initiated at 60-min. Multiple factors could explain these differences including sample size (e.g., $n=7$ in West, $n=16$ in McCarthy vs. 40 in our study), age (e.g., 31 years in West, 35 years in McCarthy vs. 44 in our study) (22), cardiorespiratory function (e.g., VO_{2peak} 40.3 mL/kg/min in McCarthy vs. 32.0 in our study) (23), exercise intensity (e.g., 75% of VO_{2peak} in West vs. 60% in McCarthy and our study), duration of physical activity (e.g. 45-min in both West and McCarthy vs. 60-min in our study), gender differences (e.g., 81% of males

in McCarthy vs. 60% in our study), percent of prandial insulin reduction (e.g., 75% in West vs. 100- or 50% in McCarthy, vs. 50% in our study) or, time of day (e.g., morning in both West and our study, vs. late afternoon in McCarthy). (20–22). While it is well established that duration and intensity of physical activity are key factors impacting hypoglycemic risk (9), undertaking exercise in the postprandial state adds multiple specificities including high circulating insulin impacting hepatic glucose production and muscle glucose utilization, substrate utilization (lipid vs. CHO oxidation), as well as intestinal glucose absorption, which is reduced if exercise intensity exceeds 50% of VO₂peak due to the redistribution of blood flow to the working muscles (21,24,25).

An additional important factor influencing postprandial PA-related hypoglycemic risk could be the glucose level prior and/or at the start of exercise which is usually higher for postprandial compared to post-absorptive exercise. Although Riddell et al. (26) suggested that higher blood glucose levels at exercise onset only offered a marginal protection against exercise related hypoglycemia during and immediately after exercise, a recent study based on real-life CGM data-analysis showed that higher glucose levels 2-hours before exercise start were associated with fewer exercise-induced hypoglycemic events for up to 2-hours after exercise, although the latter study did not account for exercise timing (27). In our study, blood glucose levels at arrival (i.e., 1- or 2-h before exercise) were not different between the 2 timings of exercise onset, which might explain comparable hypoglycemic risk during physical activity. Notably, trends emerged during the early (90-min) post-exercise period with 13% of participants experiencing hypoglycemia when exercise was initiated 60-min post-meal and 25%, when exercise was initiated 120-min post-meal. This might be related to the timing of meal carbohydrate absorption with less significant remaining amounts when exercise is initiated later. Indeed, exercise timing has some impact on glucose excursions in people without type 1 diabetes (28). In pwT1D, however, some complex interactions with glycemic load and/or meal composition and insulin doses may influence glucose excursions (29). In addition, in the context of active transportation or recreational PA, initiating exercise earlier can be a good strategy to limit glucose excursion.

Type of insulin

A recent study conducted a comparative analysis between Ultra-rapid-Aspart and Aspart, examining their impact on post-prandial glucose excursions under real-life conditions (30). These findings revealed that the use of Ultra-rapid-Aspart was associated with both, a reduced risk of immediate post-prandial hyperglycemia and a reduced risk of late post-prandial hypoglycemia. While this study was conducted under real-life conditions and in a non-exercise context, these outcomes align closely with our own study results. Indeed, our results showed a greater decrease in glucose levels from exercise onset to nadir with insulin Aspart compared to insulin Ultra-rapid-Aspart. Still, the number of treated hypoglycemic episodes during exercise were similar between both types of insulin. Although the risk of hypoglycemia during exercise was comparable, immediate post-exercise hypoglycemia occurred more frequently with Aspart. The possibility of a lower hypoglycemic risk with Ultra-rapid-Aspart after aerobic exercise will need to be replicated and investigated in other studies to assess its possible impact on clinical practice. From a clinical standpoint, a post-exercise snack may even further reduce hypoglycemic episodes, which occurred in less than 10% of our tests.

While this could be related to the reported plasma insulin profiles, which have been shown to be shifted to the left with Ultra-rapid-Aspart compared to Aspart, along with an earlier onset of appearance and earlier insulin peak (31), measured concentrations did not fully reflect it. Indeed, these may have been impacted by both the 50% insulin dose reduction and/or physical activity, a well-known factor affecting insulin absorption (32). Despite standardized conditions, the huge standard deviation of plasma insulin at each timepoint highlight the great inter-individual variability. This probably resulted in difficulties to predict individual blood glucose response. It is important to remember that current recommendations for meal insulin dose reduction are a starting point and need to be individualized (9) with a trade-off between hypoglycemic risk reduction and the risk of postprandial hyperglycemia (33).

Strengths and limitations

Our study has several strengths. It is the first to compare two timings for post-meal exercise onset and two types of insulin analogs using a four study-arms double-blinded, randomized, controlled design in standardized conditions, thus controlling for multiple potential confounding factors. The large sample size brings statistical power and the diversity (age, diabetes duration, etc.) of our population reinforces external validation. We measured primary outcomes with venous blood glucose levels instead of relying on continuous glucose monitoring, reducing the risk of sensor inaccuracies and time delays when glucose levels are changing rapidly, as observed with postprandial exercise (34).

Our study also has some limitations. Firstly, we did not account for female menstrual cycle which probably impacts glucose response to exercise (35,36). Although our study demographic was broad in terms of age, glucose control and physical fitness, we did not include children and adolescents, another group in which hormonal variations can impact glucose response to exercise (37). The research team provided standardized meals, this may have led some participants to consume different amounts of carbohydrates than their usual intake and consequently, impact their blood glucose excursions. As time of day can influence glucose excursions our results will need to be investigated later in the day to extend applicability (38). Previous use of CGM was not accounted for in our study. Although venous blood glucose measurements provided accurate readings during exercise, it is important to acknowledge that in real-life settings, pwT1D will be relying on their CGM readings. Integrating CGM data may have offered supplementary insights to refine our recommendations. Also timing of insulin injection recapitulated usual practice but an earlier injection time provides significant improvements in post-meal control (39). Though we have targeted a frequent form of physical activity (aerobic at moderate intensity) other type of exercise, duration, intensity will need to be studied. Snack intake might also provide an alternative option simplifying insulin adjustment but provide additional caloric intake and optimal composition and timing to prevent hypoglycemia have not been studied for

postprandial exercise (40). Additionally, data collection was paused for seven months, due to COVID-19 pandemic.

Conclusions

In conclusion, in pwT1D treated with multiple insulin injections, when meal insulin bolus is reduced by 50%, initiating exercise 60-min post-meal blunted post-prandial glucose excursions, resulting in a reduced drop in blood glucose levels during exercise. The risk of exercise related hypoglycemia remained comparable whether exercise was initiated 60- or 120-min following the meal. The risk of hypoglycemia was also comparable with both Aspart and Ultra-rapid-Aspart, despite a greater drop in blood glucose levels with Aspart. The possible reduced risk in the post-exercise period with Ultra-rapid-Aspart will need to be confirmed. These findings suggest that for a frequent form of postprandial exercise, in most cases, neither exercise timing nor insulin type requires specific adjustments beyond usual insulin dose recommendations.

Acknowledgements

We are thankful to all the participants who dedicated their time and efforts to completing this study. We would like to equally acknowledge the contributions of the diabetes nurses (Delphine Bouchard, Marie Raffray, Valérie Parent and Marie Devaux) at Montreal Clinical Research Institute for the conduction of the interventions and the biostatistician Caroline Grou for conducting the statistical analysis and Sarah Haag for her work on the visual abstract.

Funding

This study was funded by Novo Nordisk Canada Inc.

Patient and public involvement

Our clinical research projects are conducted in close collaboration with patient partners (PP) of the BETTER registry (Behaviours, Therapies, Technologies, and the hypoglycemic risk for Type 1 diabetes), co-developed with PP. This registry

encompasses the patient-reported outcomes of over 4,000 individuals living with type 1 diabetes. Subsequently, our findings are shared directly with PP and disseminated widely through the BETTER newsletter, website/blog, and informative webinars. Patients receive a summary of study results after publication.

Patient consent for publication

Not applicable.

Ethics approval

The study received approval from the Montreal Clinical Research Institute's research ethics board (ref 2019-939). This study was registered on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03659799) (NCT03659799).

Provenance and peer review

Not commissioned, externally peer reviewed.

Data availability statement

Data are available upon reasonable request.

Contributors

RRL, JM, EMC and ST were involved in the conception, design, and conduct of the study and the analysis and interpretation of the results. RST, CS and VB were involved in the conduct of the study. NT and EH were involved in the analysis and interpretation of the results. JM and EMC wrote the first draft of the manuscript, and all authors edited, reviewed, and approved the final version of the manuscript. RRL is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Competing interests

Novo-Nordisk funded this trial through an unrestricted grant for investigator-initiated studies.

RRL: Research grants: Diabetes Canada, Astrazeneca, E Lilly, Cystic Fibrosis Canada, CIHR, FFRD, Janssen, JDRF, Merck, NIH, Novo-Nordisk, Société Francophone du Diabète, Sanofi-Aventis, Vertex Pharmaceutical. Consulting /advisory panel: Abbott, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer I, Dexcom, E Lilly, HLS therapeutics, INESSS, Insulet, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis. Honoraria for conferences: Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer I, CPD Network, Dexcom, CMS Canadian Medical&Surgical Knowledge Translation Research group, E Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, Tandem, Vertex Pharmaceutical. Consumable gift (in Kind): E Lilly, Medtronic. Unrestricted grants for clinical and educational activities: Abbott, E Lilly, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis

Patent: T2D risk biomarkers, catheter life. Purchase fees: E Lilly (artificial pancreas).

References

1. Cryer PE. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):641–54.
2. The DCCT Research group. 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 30;329(14):977–86.
3. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012 Mar 1;55(3):542–51.
4. 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* 1971 - [Internet]. 2021 Aug 24 [cited 2022 Apr 20]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02741-w>
5. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2108–9.
6. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, Adolfsson P, Rabasa-Lhoret R, van den Boom L, et al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Diabetologia*. 2020 Dec;63(12):2501–20.
7. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May 1;5(5):377–90.
8. Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*. 2021 Jan 6;13(1):159.
9. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care*. 2001 Apr;24(4):625–30.
10. Zaharieva DP, Riddell MC. Prevention of Exercise-Associated Dysglycemia: A Case Study–Based Approach. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2015 Jan;28(1):55–62.

11. Molveau J, Rabasa-Lhoret R, Taleb N, Heyman E, Myette-Côté É, Suppère C, et al. Minimizing the Risk of Exercise-Induced Glucose Fluctuations in People Living With Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: An Overview of Strategies. *Can J Diabetes*. 2021 Jan 20;
12. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Garnier JP, Vexiau P, Duvallet A, et al. Glucose Response to Intense Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes: Maintenance of near euglycemia despite a drastic decrease in insulin dose. *Diabetes Care*. 2003 Apr 1;26(4):1316–7.
13. Senior P, Hramiak I. Fast-Acting Insulin Aspart and the Need for New Mealtime Insulin Analogues in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Canadian Perspective. *Can J Diabetes*. 2019 Oct;43(7):515–23.
14. Tagougui S, Legault L, Heyman E, Messier V, Suppère C, Potter KJ, et al. Anticipated Basal Insulin Reduction to Prevent Exercise-Induced Hypoglycemia in Adults and Adolescents Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2022 May;24(5):307–15.
15. Devries MC, Hamadeh MJ, Phillips SM, Tarnopolsky MA. Menstrual cycle phase and sex influence muscle glycogen utilization and glucose turnover during moderate-intensity endurance exercise. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Oct;291(4):R1120–8.
16. Venables MC, Achten J, Jeukendrup AE. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol*. 2005 Jan;98(1):160–7.
17. Horton TJ, Pagliassotti MJ, Hobbs K, Hill JO. Fuel metabolism in men and women during and after long-duration exercise. *J Appl Physiol*. 1998 Nov;85(5):1823–32.
18. Isacco L, Duché P, Boisseau N. Influence of Hormonal Status on Substrate Utilization at Rest and during Exercise in the Female Population. *Sports Med*. 2012 Apr 1;42(4):327–42.
19. Myette-Côté É, Molveau J, Wu Z, Raffray M, Devaux M, Tagougui S, et al. A Randomized Crossover Pilot Study Evaluating Glucose Control During Exercise Initiated 1 or 2 h After a Meal in Adults with Type 1 Diabetes Treated with an Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Feb 1;25(2):122–30.
20. McCarthy O, Deere R, Churm R, Dunseath GJ, Jones C, Eckstein ML, et al. Extent and prevalence of post-exercise and nocturnal hypoglycemia following peri-exercise bolus insulin adjustments in individuals with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Jan 4;31(1):227–36.

21. West DJ, Stephens JW, Bain SC, Kilduff LP, Luzio S, Still R, et al. A combined insulin reduction and carbohydrate feeding strategy 30 min before running best preserves blood glucose concentration after exercise through improved fuel oxidation in type 1 diabetes mellitus. *J Sports Sci.* 2011 Feb;29(3):279–89.
22. Yardley JE, Brockman NK, Bracken RM. Could Age, Sex and Physical Fitness Affect Blood Glucose Responses to Exercise in Type 1 Diabetes? *Front Endocrinol [Internet]*. 2018 [cited 2023 Dec 21];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00674>
23. Al Khalifah RA, Suppère C, Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Ladouceur M, Legault L. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2016;33(12):1686–90.
24. Pirnay F, Crielaard JM, Pallikarakis N, Lacroix M, Mosora F, Krzentowski G, et al. Fate of exogenous glucose during exercise of different intensities in humans. *J Appl Physiol.* 1982 Dec;53(6):1620–4.
25. Rabasa-Lhoret R, Burelle Y, Ducros F, Bourque J, Lavoie C, Massicotte D, et al. Use of an alpha-glucosidase inhibitor to maintain glucose homeostasis during postprandial exercise in intensively treated Type 1 diabetic subjects. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2001 Sep;18(9):739–44.
26. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, Tsalikian E, Admon G, Li Z, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(1):99–106.
27. Prasanna S, Barua S, Siller AF, Johnson JJ, Sabharwal A, DeSalvo DJ. Hypoglycemia risk with physical activity in type 1 diabetes: a data-driven approach. *Front Digit Health [Internet]*. 2023 [cited 2023 Jul 22];5. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fdgth.2023.1142021>
28. Reynolds AN, Venn BJ. The Timing of Activity after Eating Affects the Glycaemic Response of Healthy Adults: A Randomised Controlled Trial. *Nutrients.* 2018 Nov 13;10(11):1743.
29. Elleri D, Allen JM, Harris J, Kumareswaran K, Nodale M, Leelarathna L, et al. Absorption patterns of meals containing complex carbohydrates in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2013 May 1;56(5):1108–17.
30. Gómez-Peralta F, Valledor X, López-Picado A, Abreu C, Fernández-Rubio E, Cotovad L, et al. Ultrarapid Insulin Use Can Reduce Postprandial Hyperglycemia and Late Hypoglycemia, Even in Delayed Insulin Injections: A Connected Insulin Cap-Based Real-World Study. *Diabetes Technol Ther.* 2024 Jan;26(1):1–10.

31. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(7):682–8.
32. Pitt JP, McCarthy OM, Hoeg-Jensen T, Wellman BM, Bracken RM. Factors Influencing Insulin Absorption Around Exercise in Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol*. 2020 Oct 21;11:573275.
33. Tagougui S, Taleb N, Legault L, Suppère C, Messier V, Boukabous I, et al. A single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemia risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies. *Diabetologia*. 2020 Nov;63(11):2282–91.
34. Larose S, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Suppère C, Tagougui S, Messier V, et al. Changes in Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Using Dexcom G4 Platinum Over the Course of Moderate Intensity Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Jun;21(6):364–9.
35. Goldner WS, Kraus VL, Sivitz WI, Hunter SK, Dillon JS. Cyclic Changes in Glycemia Assessed by Continuous Glucose Monitoring System During Multiple Complete Menstrual Cycles in Women with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004 Aug;6(4):473–80.
36. Toor S, Yardley JE, Momeni Z. Type 1 Diabetes and the Menstrual Cycle: Where/How Does Exercise Fit in? *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 4;20(4):2772.
37. Plamper M, Gohlke B, Woelfle J, Konrad K, Rohrer T, Hofer S, et al. Interaction of Pubertal Development and Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8615769.
38. Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Muñoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 May;9(3):619–24.
39. Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med*. 2018;35(3):306–16.
40. Goulet-Gélinas L, Saade MB, Suppère C, Fortin A, Messier V, Taleb N, et al. Comparison of two carbohydrate intake strategies to improve glucose control during exercise in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2021 Apr 9;31(4):1238–46.

Figures:

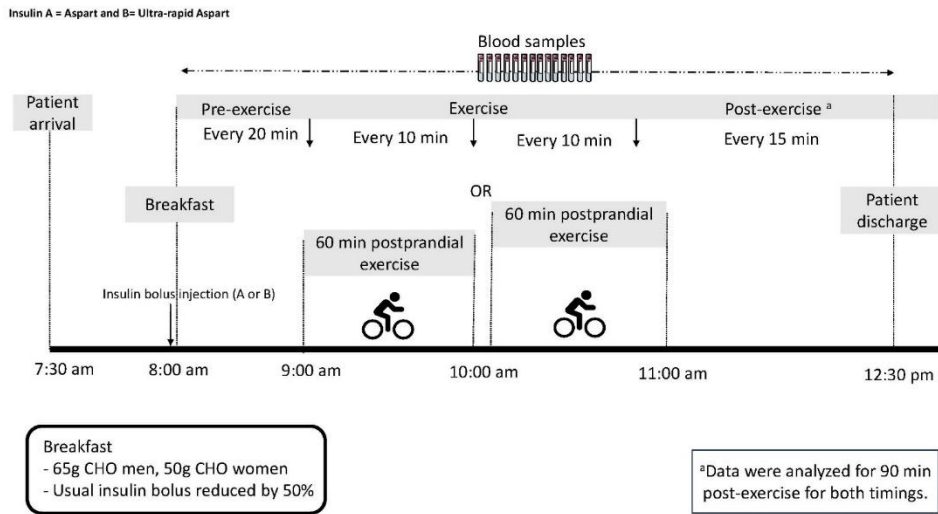


Figure 1. Description of study design; All participants tested both insulins and both exercise timings.

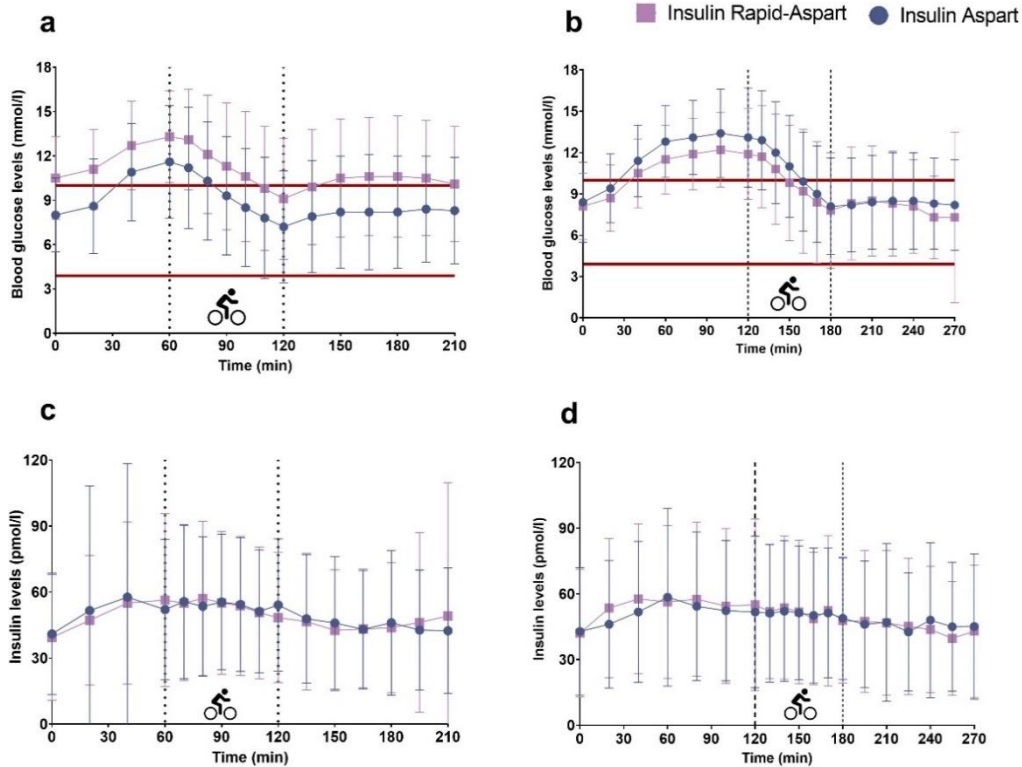
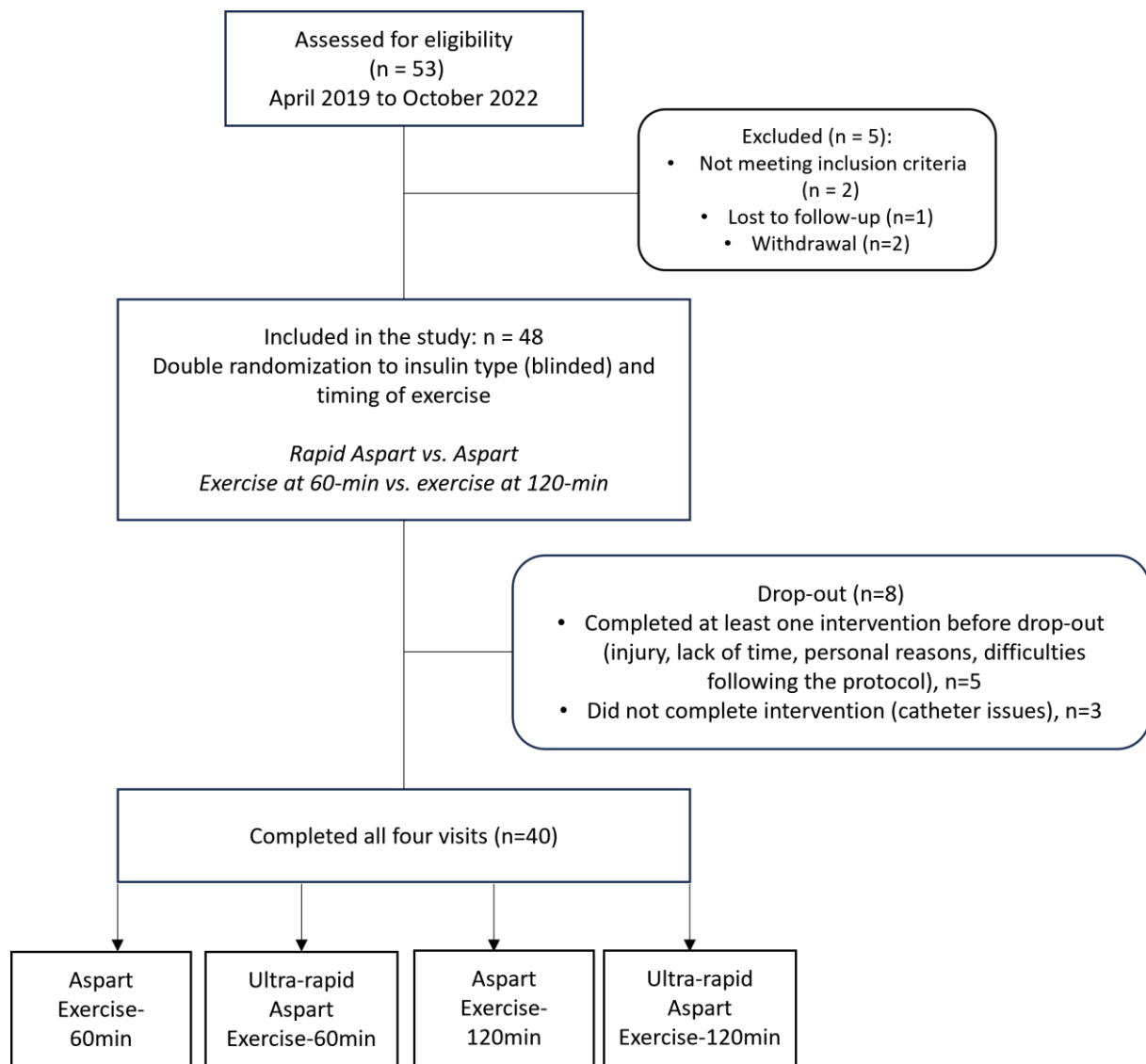


Figure 2. Blood glucose and insulin profiles during intervention.

A) and C) correspond to blood glucose (A) and insulin (C) profiles for exercise 60-min. B) and D) correspond to blood glucose (B) and insulin (D) profiles for exercise 120-min.



ESM Figure 1 Study flow chart

Tables:

Table 1. Baseline characteristics

N, TOTAL

40

DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS	
AGE, (YEARS)	44.1 ± 13.1 (19 – 67)
SEX (M/F)	24/16
BMI (KG.M⁻²)	25.7 ± 4.3 (18.6 – 43.0)
GLYCATED HEMOGLOBIN (HBA_{1c}), %	7.3 ± 0.9 (5.6 – 9.2)
GLYCATED HEMOGLOBIN (HBA_{1c}), MMOL/MOL	56.0 ± 0.0 (38.0 – 77.0)
DIABETES DURATION (YEARS)	20.8 ± 11.4 (3 – 43)
VO_{2PEAK} (ML.MIN⁻¹.KG⁻¹)	32.0 ± 9.7 (16.2 – 50.8)
TOTAL DAILY INSULIN DOSE (U/24H)	49.8 ± 23.6 (21 – 142)
TOTAL DAILY BASAL DOSE (U/24H)	23.5 ± 12.8 (6 – 57)
BREAKFAST INSULIN RATIO (U/10G OF CHO)	1.5 ± 0.8 (0.6 – 5)
INSULIN TYPE	
1ST GENERATION BASAL INSULIN ANALOG (GLARGINE U 100) /2RD GENERATION BASAL INSULIN ANALOG (DEGLUDEC - GLARGINE U300)	13 / 22 - 4
DATA ARE REPORTED AS MEAN ± SD (MIN – MAX) OR N (%). SD, STANDARD DEVIATION; VO_{2PEAK}; PEAK OXYGEN CONSUMPTION	

Table 2. Baseline outcomes for insulin and glucose data

		INSULIN ASPART – 60MIN	INSULIN ULTRA- RAPID ASPART – 60MIN	INSULIN ASPART – 120MIN	INSULIN ULTRA- RAPID ASPART – 120MIN	P-VALUE INSULINS	EFFECT SIZE	95% CI	P- VALUE TIMING	EFFECT SIZE	95% CI
BREAKFAST BOLUS	Insulin dose (U)	4.6 ± 2.5	4.6 ± 2.5	4.6 ± 2.5	4.6 ± 2.5	0.950	-0.02	-0.81 – 0.76	0.950	0.03	-0.76 – 0.81
PRE- BREAKFAST (FASTING)	Blood glucose (mmol/L)	8.0 ± 2.5	10.5 ± 2.8	8.5 ± 2.7	8.1 ± 2.4	0.060	-0.83	-1.68 – 0.03	0.188	0.58	- 0.27 – 1.44
EXERCISE ONSET	Plasma Insulin (pmol/L)	41.0 ± 27.6	39.4 ± 28.5	42.8 ± 29.2	42.1 ± 29.2	0.833	1.07	-8.6 – 10.77	0.688	-1.99	-11.68 – 7.71
	Blood glucose (mmol/L)	11.6 ± 3.8	13.3 ± 3.1	13.1 ± 2.7	11.9 ± 3.3	0.841	-0.10	-1.13 – 0.93	0.271	-0.57	-1.60 – 0.46
POST- EXERCISE	Plasma Insulin (pmol/L)	52.1 ± 31.9	56.4 ± 39.2	51.7 ± 34.6	56.2 ± 39.1	0.650	-2.73	-14.50 – 9.03	0.772	1.77	-9.99 – 13.54
	Blood glucose (mmol/L)	7.2 ± 3.8	9.1 ± 4.1	8.0 ± 3.5	8.0 ± 3.7	0.391	-0.50	-1.66 – 0.66	0.656	0.26	- 0.89 – 1.42
	Plasma Insulin (pmol/L)	54.1 ± 30.1	48.4 ± 29.6	48.4 ± 26.8	49.9 ± 28.2	0.866	0.86	-9.87 – 11.58	0.594	2.88	-7.86 – 13.61

Data are reported as mean ± SD. ANOVA was performed to compare the 4 study arms. *P<0.05. “P-value insulins” compares insulin Aspart with insulin Ultra-rapid Aspart, regardless of exercise timing. “P-value timing” compares both exercise timings (60-min vs. 120-min), regardless of the type of insulin. CI, confidence interval.

Table 3 Main effects of exercise timing. Due to a high incidence of zeros, no p-values were obtained for TBR.

		Exercise 60-min	Exercise 120-min	P-value	Effect size	95% confidence interval
PRIMARY OUTCOMES						
Δ Exercise onset to nadir (mmol/L)	Blood glucose	-3.8 ± 2.7	-4.7 ± 2.5	<0.001	-0.92	-1.42 – -0.42
SECONDARY OUTCOMES						
Nadir (mmol/L)	Blood glucose	8.3 ± 0.5	8.0 ± 0.5	0.494	0.29	-0.82 – 1.41
Δ Pre-breakfast to exercise onset (mmol/L)	Blood glucose	3.0 ± 2.1	4.2 ± 3.2	0.004	1.00	0.33 – 1.67
Δ Exercise onset to end of exercise (mmol/L)	Blood glucose	-3.7 ± 2.8	-4.6 ± 2.5	0.001	-0.95	-1.50 – -0.39
Δ Exercise onset to 90-min post-exercise (mmol/L)	Blood glucose	-2.8 ± 3.3	-4.6 ± 3.3	<0.001	-2.24	-3.07 – -1.41
Time spent at blood glucose % (Breakfast to exercise onset)						
	TBR < 3.9 mmol/L	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	-	-	-
	TIR 3.9 - 10 mmol/L	43.4 (0.0 – 98.7)	21.9 (2.0 – 47.3)	<0.001	-0.19	-0.25 – -0.12
	TAR > 10 mmol/L	56.6 (1.2 – 100.0)	78.0 (52.7 – 97.9)	<0.001	0.18	0.12 – 0.25
Time spent at blood glucose % (exercise onset to end of exercise)						
	TBR < 3.9 mmol/L	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	-	-	-
	TIR 3.9 - 10 mmol/L	49.1 (0.0 – 70.5)	37.7 (0.0 – 70.5)	0.410	0.05	-0.11 – 0.12
	TAR > 10 mmol/L	45.9 (16.4 – 100.0)	60.7 (0.0 – 100.0)	0.238	-0.01	-0.14 – 0.12
Time spent at blood glucose % (exercise onset to 90-min post-exercise)						
	TBR < 3.9 mmol/L	0.0 (0.0 – 0.0)	0.0 (0.0 – 0.0)	-	-	-
	TIR 3.9 - 10 mmol/L	60.9 (0.0 – 85.7)	68.8 (14.0 – 80.8)	0.270	-0.47	-0.16 – 0.07
	TAR > 10 mmol/L	26.4 (8.9 – 100.0)	27.8 (8.6 – 84.2)	0.566	0.04	-0.09 – 0.17
Time to first hypoglycemia (min)		41.6 ± 11.9	41.5 ± 11.0	<1	19.839	-8.77 – 48.50
Number of hypoglycemia events necessitating correction (n (%))						
	During exercise	6 (8)	6 (8)	<1	-	-
	During recovery	5 (6)	10 (13)	0.329	-	-
Amount of CHO given per hypoglycemic episode (g)						
	During exercise	19 ± 1.4	18.9 ± 3.2	0.865	-	-
	During recovery	23.1 ± 11.2	9.0 ± 1.3	0.177	-	-

All results were reported as mean ± SD, except for “time spent at glucose levels”, which were reported as median (interquartile range).

Table 4 Main effects of insulin type. Due to a high incidence of zeros, no p-values were obtained for TBR.

		Ultra-Rapid Aspart	Aspart	P-value	Effect size	95% confidence interval
PRIMARY OUTCOMES						
Δ Exercise onset to nadir (mmol/L)	Blood glucose	-4.1 ± 2.3	-4.4 ± 2.8	0.037	0.54	0.03 – 1.04
SECONDARY OUTCOMES						
Nadir (mmol/L)	Blood glucose	7.9 ± 0.5	8.4 ± 0.5	0.313	-0.39	-1.51 – 0.73
Δ Pre-breakfast to exercise onset (mmol/L)	Blood glucose	3.7 ± 2.4	3.5 ± 2.9	0.133	-0.52	-1.20 – 0.16
Δ Exercise onset to end of exercise (mmol/L)	Blood glucose	-3.9 ± 2.5	-4.3 ± 3.0	0.050	0.56	-0.00 – 1.13
Δ Exercise onset to 90-min post-exercise (mmol/L)	Blood glucose	-3.5 ± 3.1	-3.8 ± 3.5	0.388	0.37	-0.47 – 1.21
Time spent at blood glucose % (Breakfast to exercise onset)						
	TBR < 3.9 mmol/L	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	-		
	TIR 3.9 - 10 mmol/L	31.7 (6.3 – 76.6)	28.4 (0.0 – 62.8)	0.185	0.04	-0.02 – 0.11
	TAR > 10 mmol/L	68.3 (23.3 – 93.6)	71.6 (37.1 – 100.0)	0.191	-0.04	-0.11 – 0.02
Time spent at blood glucose % (exercise onset to end of exercise)						
	TBR < 3.9 mmol/L	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	-		
	TIR 3.9 - 10 mmol/L	40.9 (0.0 – 69.3)	44.2 (0.0 – 71.3)	0.553	0.19	-0.10 – 0.14
	TAR > 10 mmol/L	59.0 (0.0 – 100.0)	54.0 (18.9 – 100.0)	0.468	-0.03	-0.15 – 0.10
Time spent at blood glucose % (exercise onset to 90-min post-exercise)						
	TBR < 3.9 mmol/L	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.021	0.04	0.01 – 0.07
	TIR 3.9 - 10 mmol/L	63.1 (14.0 – 81.6)	70.8 (0.3 – 85.8)	0.810	-0.15	-0.12 – 0.10
	TAR > 10 mmol/L	26.5 (5.5 -85.2)	29.1 (10.6 – 99.7)	0.348	-0.02	-0.15 – 0.10
Time to first hypoglycemia (min)		38.3 ± 11.6	43.5 ± 11.0	<1	14.4	-15.43 - 44.4
Number of hypoglycemia events necessitating correction (n (%))						
	During exercise	6 (8)	6 (8)	<1	-	-
	During recovery	0 (0)	15 (38)	0.003	-	-
Amount of CHO given per hypoglycemic episode (g)						
	During exercise	20.2 ± 1.5	17.8 ± 3.1	0.202	-	-
	During recovery	11.8 ± 6.0	20.3 ± 6.5	0.760	-	-

All results were reported as mean ± SD, except for “time spent at glucose levels”, which were reported as median (interquartile range).

ESM table 1. Blood glucose outcomes during intervention visits

		INSULIN ASPART – 60MIN	INSULIN ULTRA RAPID ASPART – 60MIN	INSULIN ASPART – 120MIN	INSULIN ULTRA RAPID ASPART – 120MIN	P-VALUE INSULINS	P-VALUE TIMING	P-VALUE INTERACTION
PRIMARY OUTCOMES								
Δ EXERCISE ONSET TO NADIR (MMOL/L)	Blood glucose	-3.8 ± 2.9	-3.9 ± 2.4	-5.0 ± 2.7	-4.3 ± 2.2	0.037*	<0.001***	0.533
SECONDARY OUTCOMES								
NADIR (MMOL/L)	Blood glucose	7.9 ± 3.8	8.7 ± 3.5	8.0 ± 3.6	7.6 ± 0.2	0.313	0.494	0.245
Δ PRE-BREAKFAST TO EXERCISE ONSET (MMOL/L)	Blood glucose	2.5 ± 2.2	3.5 ± 2.1	4.5 ± 3.6	3.9 ± 2.7	0.133	0.004	0.940
Δ EXERCISE ONSET TO END OF EXERCISE (MMOL/L)	Blood glucose	-3.7 ± 3.1	-3.7 ± 2.6	-4.9 ± 2.8	-4.2 ± 2.3	0.050*	0.001***	0.371
Δ EXERCISE ONSET TO 90-MIN POST-RECOVERY (MMOL/L)	Blood glucose	-2.8 ± 3.5	-2.7 ± 3.1	-4.8 ± 3.4	-4.4 ± 3.1	0.388	<0.001***	0.405
TIME TO FIRST HYPOGLYCEMIA (DURING EXERCISE) (MIN)		43.1 ± 11.9	37.7 ± 13.4	44.3 ± 10.5	38.8 ± 12.3	0.497	0.209	0.517
TIME SPENT AT BLOOD GLUCOSE % (BREAKFAST TO EXERCISE ONSET)								
	TBR < 3.9 mmol/L	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.9	0.0 ± 0.0	-	-	-
	TIR 3.9 - 10 mmol/L	56.6 ± 38.1	38.7 ± 37.8	29.0 ± 33.1	36.8 ± 35.4	0.185	<0.001***	0.606
	TAR > 10 mmol/L	46.4 ± 38.1	62.1 ± 42.4	70.8 ± 33.4	63.2 ± 35.4	0.191	<0.001***	0.627
TIME SPENT AT BLOOD GLUCOSE % (EXERCISE ONSET TO END OF EXERCISE)								
	TBR < 3.9 mmol/L	5.7 ± 12.4	3.2 ± 11.9	2.2 ± 9.0	4.1 ± 13.1	-	-	-
	TIR 3.9 - 10 mmol/L	47.4 ± 37.2	41.0 ± 38.4	42.3 ± 37.9	45.9 ± 38.9	0.553	0.410	0.746
	TAR > 10 mmol/L	46.9 ± 41.4	55.8 ± 41.2	55.4 ± 39.9	50.0 ± 42.0	0.468	0.238	0.839
TIME SPENT AT BLOOD GLUCOSE % (EXERCISE ONSET TO 90-MIN POST-EXERCISE)								
	TBR < 3.9 mmol/L	6.8 ± 14.3	1.7 ± 6.1	4.9 ± 12.2	2.4 ± 6.8	-	-	-
	TIR 3.9 - 10 mmol/L	51.2 ± 36.3	49.0 ± 42.0	42.8 ± 39.4	38.6 ± 37.0	0.050*	0.487	0.795
	TAR > 10 mmol/L	41.9 ± 40.6	49.2 ± 43.0	42.8 ± 39.4	38.6 ± 37.0	0.504	0.898	0.721
NUMBER OF HYPOGLYCEMIA EVENTS NECESSITATING CORRECTION (N (%))								
	During exercise	4 (10)	2 (5)	2 (5)	4 (10)	<1	<1	-
	During recovery	5 (13)	0 (0)	10 (25)	0 (0)	0.003**	0.329	-
AMOUNT OF CHO GIVEN FOR TREATMENT OF HYPOGLYCEMIA (G)								
	During exercise	17.0 ± 2.7	21.0 ± 0.0	18.5 ± 3.5	19.3 ± 2.9	0.202	0.865	-
	During recovery	22.7 ± 10.3	23.5 ± 12.0	17.9 ± 2.6	0.0 ± 0.0	0.760	0.177	-

Data are reported as mean ± SD. Fasted glucose was used as a confounding factor for statistical analysis. A linear mixed model analysis was performed. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.0001. “P-value insulins” compares insulin aspart with insulin ultra-rapid aspart, regardless of exercise timing. “P-value timing” compares both exercise timings (60-min vs. 120-min), regardless of the type of insulin.

Article 3: A randomized crossover pilot study evaluating glucose control during exercise initiated 1 or 2h after a meal in adults with type 1 diabetes treated with an automated insulin delivery system.

Article publié dans Diabetes Technology & Therapeutics, Volume 25, Number 2, 2023, Mary Ann Liebert, Inc. [DOI: 10.1089/dia.2022.0338](https://doi.org/10.1089/dia.2022.0338)

Avant-propos

Cet article s'inscrit dans les travaux de cette thèse en explorant des stratégies optimales pour la gestion glycémique autour de l'exercice post-prandial chez les personnes utilisant un AID. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'une combinaison de stratégies incluant une annonce pré-repas de l'exercice (mode « activité physique » induisant une augmentation de la cible glycémique de l'AID (de 6 à 9 mmol/L)), et une réduction de 33 % du bolus prandial, pour des exercices débutés 60 ou 120 minutes après un repas standardisé.

L'étude, réalisée sous la forme d'un essai croisé randomisé auprès de 13 participants adultes, a démontré que l'annonce préalable de l'exercice et l'ajustement du bolus prandial permettent de prévenir efficacement les épisodes d'hypoglycémie tout en maintenant un contrôle glycémique comparable entre les deux moments d'exercice testés. De plus, commencer l'exercice 60 minutes après le repas a permis de limiter l'augmentation glycémique pré-exercice par rapport à un exercice débuté 120 minutes après le repas. Aucune hypoglycémie n'a été observée durant les interventions.

Ces résultats apportent des données concrètes sur l'adaptation des stratégies de gestion glycémique en fonction du moment de l'exercice postprandial pour les personnes utilisant un AID. Ils soutiennent l'idée que des ajustements préventifs spécifiques, combinés à l'utilisation de technologies avancées comme le mode « activité physique » de l'AID, permettent d'améliorer la sécurité et l'efficacité de l'activité physique chez les pvDT1.

Contributions détaillées à l'article 3

Pour ce travail, Rémi Rabasa-Lhoret a conçu et planifié l'étude et obtenu le financement. J'ai contribué à la collecte de données avec l'aide de Marie Raffray, Étienne Myette-Côté et Marie Devaux. Étienne Myette-Côté, Sémah Tagougui, Zekai Wu et moi-même avons traité la saisie et vérification des données, ainsi que leur analyse et interprétation. Pour l'article, j'ai réalisé les tables et les figures. Étienne Myette-Côté et moi-même avons rédigé la première version de l'article. Tous les coauteurs ont révisé l'article et approuvé sa version finale.

Article complet

A randomized crossover pilot study evaluating glucose control during exercise initiated 1 or 2h after a meal in adults with type 1 diabetes treated with an automated insulin delivery system.

Étienne Myette-Côté ^{a,b,e}, Joséphine Molveau ^{a,c,d}, Zekai Wu ^{a,e}, Marie Raffray ^a, Marie Devaux ^a, Sémah Tagougui ^{a,d}, Rémi Rabasa-Lhoret ^{a,c,d,e}.

^a Montreal Clinical Research Institute, Montreal, QC, Canada.

^b Department of Applied Human Sciences, Faculty of Science, University of Prince Edward Island, Charlottetown, PE, Canada.

^c Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada.

^d Université de Lille, Université d'Artois, Université du Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 – URePSSS – Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France.

^e Department of Medicine, Division of Experimental Medicine, McGill University, Montreal, Qc, Canada.

Running title:

Closed-loop glucose control during postprandial exercise.

Corresponding author:

Dr. Rémi Rabasa-Lhoret

Faculty of Medicine, Department of Nutrition, Université de Montréal

Institut de recherches cliniques de Montréal

Montreal Clinical Research Institute

110 Pine Ave W, Montreal, Quebec, H2W 1R7

Email: remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

ABBREVIATIONS

60EX: 60-minute post-breakfast exercise condition

120EX: 120-minute post-breakfast exercise condition

AID: automated insulin delivery

CLS: closed-loop systems

PA: physical activity

PG: plasma glucose

PWT1D: People living with type 1 diabetes

TAR: Plasma glucose time above range (>10 mmol/L)

TBR: Plasma glucose time below range (<3.9 mmol/L)

TIR: Plasma glucose time in range (3.9-10.0 mmol/L)

ABSTRACT

Aims: To assess the safety and efficacy of two exercise sessions performed 60- and 120-minutes post-meal with a combination of meal bolus reduction and increased glucose target to the automated insulin delivery (AID) system.

Methods: A randomized crossover trial in 13 adult participants (6 females) living with type 1 diabetes using AID ($A1c = 7.9 \pm 0.6\%$, Age = 53.5 ± 15.5 years, T1D duration = 29.0 ± 16.0 years) was conducted. Just before breakfast, at the time of meal bolus, the AID glucose target was increased from 6 to 9 mmol/L, and a meal bolus reduction of 33% was applied. Two 60-minute exercise sessions (60% of VO_2 peak) were undertaken either 60 minutes (60EX) or 120 minutes (120EX) after a standardized breakfast, followed by a 90-minute recovery period.

Results: The mean reduction in plasma glucose levels from pre-breakfast to post-exercise (-0.8 ± 2.4 mmol/L vs. $+0.3 \pm 2.3$ mmol/L, $p = 0.082$) were similar between 60EX and 120EX. From pre-breakfast to post-exercise, plasma glucose times in range (3.9 - 10.0 mmol/L; $63.4 \pm 43.1\%$ 60EX vs. $51.9 \pm 29.7\%$ 120EX, $p = 0.219$) and time above range (>10.0 mmol/L; $36.3 \pm 43.3\%$ 60EX vs. $48.1 \pm 29.7\%$ 120EX, $p = 0.211$) did not differ between interventions. 60EX attenuated the glucose rise between pre-meal to pre-exercise ($+1.8 \pm 2.1$ mmol/L 60EX vs. $+3.9 \pm 2.1$ mmol/L 120EX, $p = 0.001$). No hypoglycemic events (<3.9 mmol/L) occurred during the study.

Conclusion: Pre-meal announcement combining meal bolus reduction and increased glucose target was effective and safe during 60 minutes of moderate-intensity aerobic exercise, whether exercise onset was 60 or 120 minutes following a meal.

Keywords:

Hypoglycemia, physical activity, insulin therapy, artificial pancreas, glycemic control.

INTRODUCTION

Automated insulin delivery (AID) systems allowing dynamic insulin infusion from a subcutaneous insulin infusion pump have been shown to be safe and effective at enhancing glucose control in people living with type 1 diabetes (PWT1D) (1, 2). Additionally, these new systems offer patients psychosocial benefits such as reduced anxiety, reassurance, and better sleep contributing to lowering diabetes self-management burdens (2-4). Physical activity (PA) also provides a plethora of health benefits including glycemic control but can be limited by fear and increased risk of hypoglycemia, even with AID systems (5-7). Glucose regulation during exercise is contingent on several factors including exercise timing and modality (type, intensity, duration, etc.) with prolonged aerobic exercise being associated with the highest hypoglycemic risk (8). A meta-analysis including six randomized controlled trials recently concluded that closed-loop systems (CLS) significantly increase glucose time in range by 6.2% (TIR; 3.9-10.0 mM) during exercise compared to standard of care in PWT1D (9).

Nevertheless, postprandial exercise remains challenging for adults living with type 1 diabetes, even with insulin pump therapy (10) and AID (7). Indeed, in the postprandial state, rapid glucose changes (increase with carbohydrate absorption and decrease with muscle glucose utilization occurring with elevated plasma insulin from meal bolus) can reduce CGM accuracy and increase lag-time with interstitial glucose values. Together, these events can largely limit the ability of AID to mitigate the risk of hypoglycemia with basal rate modulation.

Previously, we reported that when a 60-minute aerobic exercise bout performed 90 minutes after breakfast was not announced to the AID, participants with T1D still experienced hypoglycemia during and up to one hour into the recovery period (% time <3.9 mM = $13 \pm 19\%$) (7). Announcing exercise 90 minutes before the onset significantly decreased the % time <3.9 mM to $7 \pm 13\%$; ($P = 0.005$ vs. unannounced exercise) while adding a 33% meal bolus reduction to the exercise announcement lowered the time in hypoglycemia to $2 \pm 6\%$ ($P < 0.0001$ vs. unannounced exercise, $P = 0.06$ vs. exercise

announcement alone). The combination of AID announcement and 33% meal bolus reduction was associated with a significantly smaller PG reduction during exercise than the other two strategies (-0.3 vs. -2.6 and -2.4 mmol/L, both <0.0001).

Even though exercise timing influences hypoglycemic risk, most studies investigating postprandial glucose management have used 90 minutes as exercise onset time (7, 11-13). In real-world conditions, the timing of postprandial exercise onset can vary widely based on each individual's schedule and preferences, and it is crucial to gain a better understanding of glucose regulation to allow safe postprandial exercise with AID. This pilot study aimed at evaluating the safety and efficacy of AID on glucose control using pre-meal exercise announcement (increased glucose target [6 to 9 mmol/L]) combined with 33% pre-meal bolus reduction) for a 1-h moderate aerobic intensity exercise initiated either 60 or 120 minutes after breakfast. We hypothesized that with that glucose management approach, comparable glucose control will be obtained with the two exercise timings.

MATERIAL AND METHODS

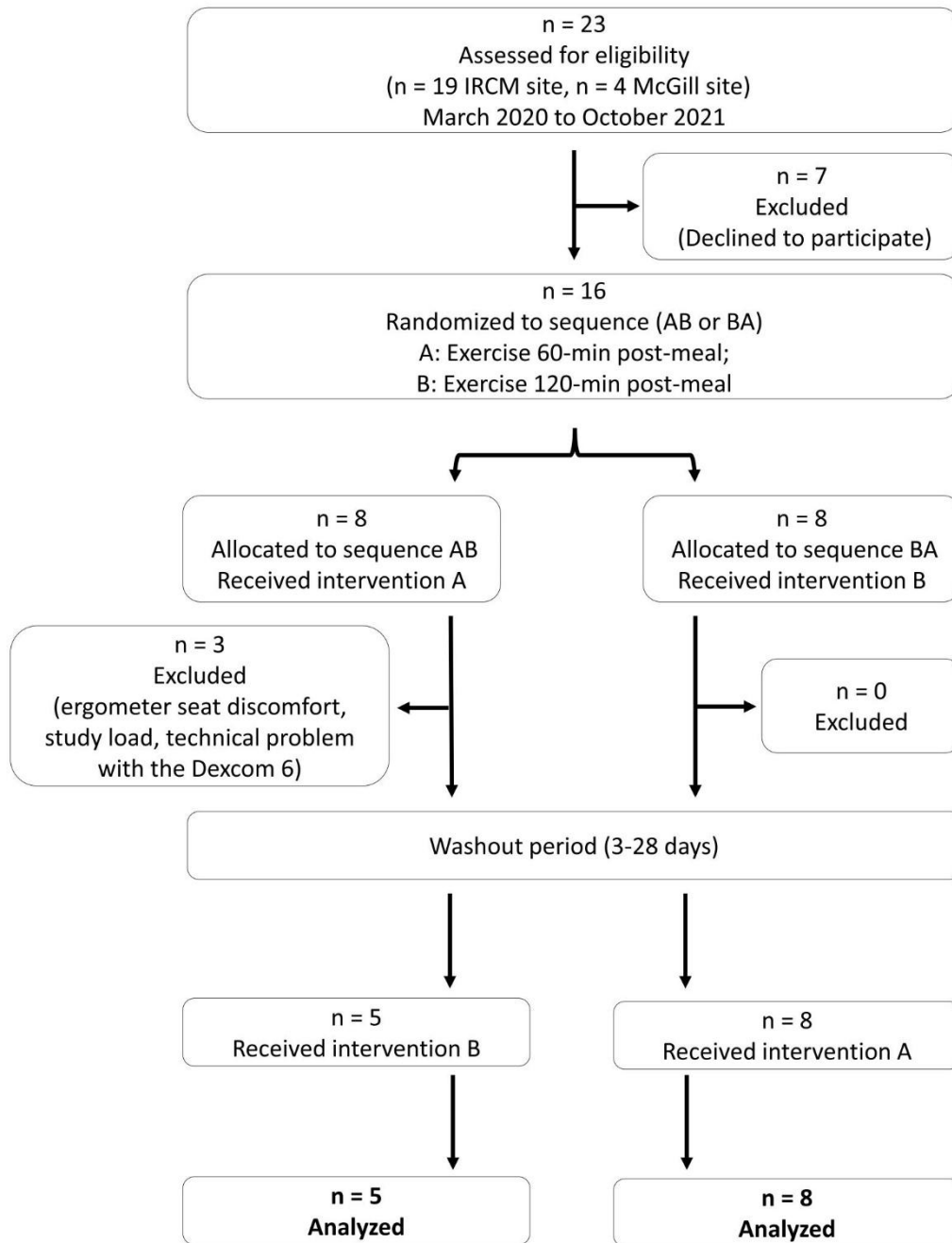
Participants

This optional exercise sub-study was offered to participants of a larger project investigating simplified meal bolus strategies in the context of AID (registration no. NCT04031599, <https://clinicaltrials.gov/>). Participants of this sub-study were recruited at the Montreal Clinical Research Institute from March 2020 until the sample size for the main study was reached in July 2021. To maximize the number of participants in the sub-study, an amendment to the main study protocol was made in August 2021, which allowed the McGill research team to offer the sub-study to all of their study participants actively enrolled. Recruitment at the McGill site took place between August 2021 and October 2021. The sub-study was offered to all participants enrolled in the main study but was not obligatory for inclusion. This study was conducted according to the guidelines for good clinical practice (ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice, May 1st, 1996) and the Declaration of Helsinki, and was approved by our institutional ethics committee at the Montreal Clinical Research Institute. During the admission visit,

each participant provided written informed consent and was offered the option of participating in the exercise sub-study in addition to the main trial with a specific additional informed consent. The sub-study interventions were conducted at the beginning of the day and in a fasting state. There was no active insulin on board from a preceding meal. Therefore, the two meal strategies that were tested in the main study had no potential carrying-over effect on the sub-study outcomes. The sub-study used a classical carb counting strategy for all interventions. All participants completed a run-in period of 12 days to optimize insulin doses and treatment prior to starting the main study and AID system. The period of AID use prior to completing the first sub-study exercise intervention varied with a minimum of 3 days (median 14 days, range 3 to 21 days). The average time between the two sub-study interventions was 19 days (median 19 days, range 6 to 28 days).

Sixteen of the 23 participants recruited to participate in the main study accepted to undertake the exercise sub-study. Thirteen out of 16 participants completed the interventions at the Montreal Clinical Research Institute and were included in the analysis. Reasons for dropout included ergometer seat discomfort, study load too demanding, and a technical problem with the Dexcom. The participant flowchart is presented in Figure 1. Inclusion criteria for the main study were male or female aged ≥ 18 years of old, clinical diagnosis of T1D for at least one year, on insulin pump therapy for at least three months, HbA1c $< 10\%$, and for the sub-study; ability and willingness to perform two 60-min exercise sessions at moderate intensity. Exclusion criteria included clinically significant nephropathy, neuropathy or retinopathy, recent (< 6 months) acute macrovascular event, severe hypoglycemic episode within two weeks of screening or during the run-in period and anticipation of a significant change in the exercise regimen between admission and end of the trial (i.e. starting or stopping an organized sport).

Figure 1. Participants flow chart



Experimental design and Randomization

We conducted a two-arm unblinded randomized crossover trial with an insulin-AID to compare two postprandial exercise timing (60 vs 120 min post-meal: 60EX and 120EX) in PWT1D. Before breakfast, the AID glucose target was increased from 6 to 9 mmol/L (up to the end of the exercise), and a meal bolus reduction of 33% was applied. One hour of moderate-intensity (60% VO₂ peak) exercise was performed followed by a 90-minute recovery period. A crossover design was chosen to minimize the risk of confounding factors with awaited sample size. Block-balanced randomisation was performed to determine the order of the interventions (60EX or 120EX). The study manager, which had no access to study participants, conducted the randomization and concealed 20 sequences into a randomization table. Following the admission visit, the research coordinator assigned the next sequence in the randomization table to each newly enrolled participant. The participants were blinded to the sequence allocation until the end of the admission visit.

Baseline Testing

During the admission visit, eligibility criteria were assessed, and each participant provided their written informed consent. Medical data, HbA1c, anthropometric measurements and records of insulin therapy (total daily dose, carbohydrate to insulin ratios, basal rates of 7 representative days) were collected. Cardiorespiratory fitness was assessed using a maximal graded exercise test adapted from Storer et al 1990, on a cycle ergometer (ER 900, Ergoline, Germany) with power output increased by 10-20 W/min (14). Expired gas samples were analyzed via a mixing chamber using a Moxus cardiorespiratory test station (AEI Technologies, USA). VO₂ peak corresponded to the highest 30 seconds mean value reached during the test. The results were used to estimate the exercise intensity (60% VO₂ peak) for the two subsequent exercise interventions. Participants were asked not to perform exercise (excluding light exercise or taking the stairs) or to consume alcohol 24 hours before the next two intervention visits.

Procedures

On the morning of the two interventions, participants were admitted to the laboratory at 7:30 am after a ≥ 10 h overnight fast. A cannula was inserted into the antecubital vein of the arm for blood sampling purposes. At 8:00 am, a standardized breakfast (65 g CHO, 21 g protein, 25 g fat, 577 kCal) was provided along with an insulin bolus reduced by 33% as compared to what was proposed by the AID algorithm. Increased glucose target was set in the CLS at 8:00 am for a total duration of 2 hours (i.e. 1 hour before exercise + 1 hour of exercise for 60EX) or 3 hours (i.e. 2 hours before exercise + 1 hour of exercise for 120EX). At 9:00 (60EX) or 10:00 am (120EX), participants started exercising and performed a 1-hour exercise bout on the ergocycle at an intensity (watts) equivalent to 60% of their VO_2 peak. The two intervention visits were separated by a median of 19 days (range from 3 to 28 days).

The AID algorithm was based on a model predictive control algorithm, as previously described (7, 15, 16). A minor change was made to the bolus calculator to account for recent basal insulin suspensions in the calculations of the negative insulin correction. The algorithm was programmed on a smart phone application (Oregon Health and Science University (OHSU) iPancreas platform, OR, USA) (17), which was connected via Bluetooth to the insulin infusion pump (Tandem Diabetes Care, CA, USA) and the real-time continuous glucose monitor (Dexcom, CA, USA). The artificial pancreas system (algorithm) was initialized using records of participants' previous three days of insulin therapy (total daily dose, carbohydrate/insulin ratios and basal rates) and body weight obtained at the screening visit. Participants' usual fast-acting insulin analogue was used (aspart or lispro).

Blood Collection and Analysis

During both interventions, venous blood samples were collected every 20 minutes before the onset of exercise, every 10 minutes during exercise, and every 15 minutes (up to 90 minutes) during the recovery period for a total of 2.5 (60EX) and 3.5 hours (120EX). Each blood sample (4 or 6 ml) was collected using EDTA tubes. Blood

samples were immediately processed to measure plasma glucose (PG) levels, using a YSI 2300STAT Plus analyzer (Yellow Springs, OH, USA), and were stored for subsequent measurement of total insulin levels in duplicates using an enzyme-linked immunoassay (Millipore, USA).

Outcomes and Statistical Analysis

The primary outcomes for our study were the mean change between pre-breakfast PG levels and 1) glucose levels post-exercise (Δ pre-breakfast to post-exercise), and 2) nadir in PG during exercise (Δ pre-breakfast to nadir during exercise). Secondary outcomes included 1) the number of patients experiencing hypoglycemia requiring treatment (from pre-breakfast to the end of the recovery period), 2) the mean decrease in PG levels during exercise, 3) the difference between glucose levels pre-exercise and the glucose nadir during exercise, 4) the percentage of PG time below range (TBR; <3.9 mmol/L), TIR (3.9-10.0 mmol/L), PG time above range (TAR; >10.0 mmol/L) for the pre-breakfast to post-exercise period, and the 60-minute exercise period, and 5) the non-inferiority of 60EX as compared to 120EX for PG TIR between pre-breakfast and post-exercise.

Continuous variables are presented as mean $\pm$ SD or as frequencies for the number of patients experiencing hypoglycemia requiring treatment. Normality of data distribution was assessed using Shapiro–Wilk tests and boxplots within each experimental condition. Paired Student T-tests were performed to compare all the outcomes except for changes in glucose (pre-exercise to nadir, pre-exercise to post-exercise), as well as glucose TIR and TAR during exercise that were compared using Wilcoxon signed-rank tests. The comparisons were made between the 60-min and 120-min exercise announcements. Two-tailed p values < 0.05 were considered statistically significant. A one-sided two-sample t-test with a margin of 10% was used to assess the non-inferiority of 60EX as compared to 120EX (one-tailed p values < 0.05 was considered statistically significant) for PG TIR between pre-breakfast and post-exercise. All analyses were performed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute, USA). All data were included in the analysis and three data imputations (last

and next observations averaged) were applied for three missed data points (problems with the catheter). Given the preliminary nature of the sub-study, we did not estimate a sample size but aimed to have at least 12 participants complete both strategies to explore non-inferiority for glucose TIR between pre-breakfast and post-exercise.

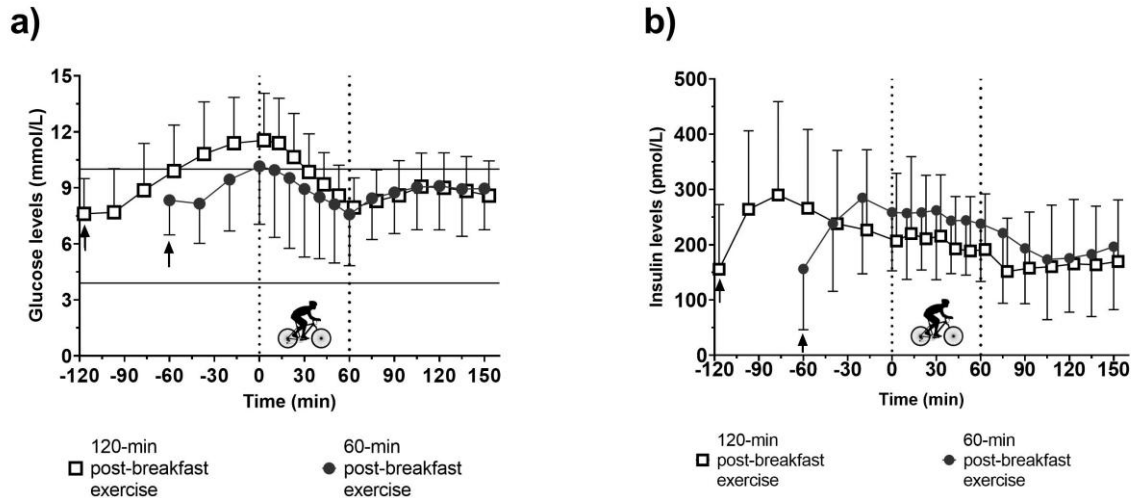
RESULTS

The characteristics of the participants who completed the study are presented in Table 1. Thirteen participants were included in each statistical analysis.

Pre-breakfast (fasting) PG levels were comparable in both conditions ($p=0.184$) (Fig. 2a, Table 2). The rise in PG from pre-breakfast to pre-exercise was less pronounced for 60EX as compared to 120EX (-2.1 mmol/L, 95% CI: -3.08 to -1.00 , $p=0.001$). Thus, participants started exercise with lower PG for 60EX (-1.4 mmol/L, 95% CI: -2.70 to -0.18 , $p=0.028$). Despite different PG levels at exercise onset, changes in PG from pre-exercise to post-exercise, as well as to nadir during exercise were similar between conditions (both $p\geq 0.154$). However, decrease in PG from pre-exercise to post-recovery was lower for 60EX as compared to 120EX (-1.6 mmol/L, 95% CI: -0.04 to 2.90 , $p=0.045$). For glucose TIR from pre-breakfast to post-exercise, 60EX was non-inferior to 120EX within the pre-planned non-inferiority margin of 10% ($p=0.016$). TBR, TIR and TAR remained comparable between conditions from pre-breakfast to post-exercise (all $p\geq 0.211$) and from exercise onset to post-exercise ($p\geq 0.262$). No hypoglycemic events occurred during 60EX interventions, nor during 120EX interventions (Table 2). Patients' insulin to carbohydrate ratios did not influence the reported results (data not shown).

Plasma total insulin concentrations were comparable pre-breakfast, as well as at exercise onset in both conditions (both $p\geq 0.125$) (Fig. 2b). However, plasma insulin post-exercise was significantly higher for 60EX ($+47$ pmol/L, 95% CI: 0.30 to 10.90 , $p=0.040$). No harms or unintended effects were observed by study personnel or reported by participants during the study.

Figure 2. Plasma a) glucose and b) insulin levels over the course of the two strategies.



A standardized breakfast was consumed at -120 minutes (120EX) and -60 minutes (60EX). Meal bolus timing with exercise announcement is indicated by arrows. Areas between dotted lines correspond to the 60-minute exercise sessions at 60% VO₂ peak on a cycle ergometer. Areas between solid lines correspond to the plasma glucose time in range (TIR; 3.9 to 10 mmol/L). Data are expressed as mean (SD).

DISCUSSION

The current study aimed to evaluate the safety and efficacy of a strategy combining a 33% meal bolus reduction with increased glucose target (6.0 to 9.0 mmol/L) for postprandial aerobic exercise performed 60 and 120 minutes after a standardized meal. Our results suggest comparable glucose control without hypoglycemia with both exercise timing.

Prolonged aerobic exercise tends to decrease glucose levels and thus increases hypoglycemic risks in PWT1D (8, 18). Furthermore, exercising in the postprandial state combines several challenges for AID: 1) high plasma insulin due to insulin on-board related to meal boluses, and 2) rapid PG changes (due to postprandial PG excursion and exercise) making input from continuous blood glucose monitors less

accurate. Previously, our group tested the efficacy of announced and unannounced exercise to CLS during the postprandial state in PWT1D during a 1h moderate-intensity exercise session performed 90 minutes after the meal (7). Hypoglycemia occurred particularly during the unannounced exercise strategy. However, we observed that combining a 33% meal bolus with increased glucose target was superior at reducing hypoglycemia than a 33% meal bolus reduction alone or no announcement. These results highlighted the independent and combined contribution of announcing exercise and bolus reduction to improve glucose control during postprandial exercise. However, at different postprandial timing, carbohydrate absorption and plasma insulin on board will have variable and complex interplay (19), suggesting that data obtained with exercise onset 90 minutes after a meal might lead to different results with earlier or later postprandial exercise timings. Indeed, in real-world conditions, the timing of postprandial exercise onset can vary widely based on each individual's schedule and preferences. Thus, in the current study, we investigated two postprandial exercise timings with AID that have never been studied before.

International consensus suggests that AID announcements should be made at least 60 minutes prior to the start of prolonged aerobic exercise (20). However, evidence evaluating the optimal timing and magnitude for meal bolus reduction with AID remains scarce and current recommendations are based on expert opinions. Our current findings suggest that exercise announcement combined with a 33% bolus reduction 60 or 120 minutes prior to exercise may provide similar glucose benefits in adult PWT1D, which supports the consensus statement. Yet, we should be cautious in drawing general conclusions as we observed numerically larger decreases in glucose levels in the 120EX arm compared to 60EX from the exercise onset to post-recovery period (-3.0 ± 3.4 , 120EX vs. -1.4 ± 2.4 , 60EX, $p=0.045$, $d=0.621$). This could be due to the higher PG at exercise onset observed for 120EX, which is often associated with more pronounced glucose changes during exercise (21). In our study, we noted a delay in the awaited decrease of plasma insulin during the first 30 minutes of exercise in both conditions. As previously reported, increased blood flow and vasodilation during

aerobic exercise can heighten insulin absorption from the subcutaneous tissue to the blood in PWT1D for both fast and intermediate-acting insulin (22-24).

Notably, the two strategies implemented in our study both led to the absence of time spent < 3.9 mmol/L. While the lack of a control group (e.g. no exercise announcement) prevents us from concluding that these two treatments eliminate hypoglycemia, our results suggest that this approach is safe and effective for patients exercising 1 and 2 hours following a meal. As compared to our previous study where exercise was announced 90 minutes before exercise onset (7), our participants had a lower VO₂ peak (21.9 vs. 32.0 ml/kg/min), which could be attributable to their older age (53y vs. 40y), higher body mass index (28.1 vs. 25.3), longer diabetes duration (29 years vs. 23 years), and worse pre-AID therapy glucose control (A1c 7.9% vs. 7.3%) (22, 23). This difference in cardiorespiratory fitness must have translated into a lower absolute exercise intensity at 60% VO₂ peak, which could potentially explain why no hypoglycemic events were observed. The proposed strategy should thus be explored in more fit PWT1D. Furthermore, in the present study, patients undertook the first exercise session after a median of 14 days with AID, whereas in Tagougui et al. (2020), participants used AID starting only a few hours before exercise (7). Thus, our results probably better reflect real-world conditions.

In real-life conditions, Franc et al. reported low and similar daily TBR (<3.9 mM) (2.0% vs. 2.2%) for patients using CLS between days with and without unsupervised PA, respectively (24). However, given the nature of this study, PA announcement (range 1 to 596 min before PA) and pre-PA meal timings varied greatly between PA days. Moreover, following PA announcement, the CLS recommended preventive CHO intake (41g for days with PA versus 22g days without PA) which along insulin adjustments, probably contributed to the prevention of PA-related hypoglycemic events. In a more controlled setting, Vinals et al. used a multivariable CLS (insulin delivery and automatic CHO recommendation during and after exercise) to compare glycemic control during open-loop therapy to announced and unannounced exercises 4 hours after a meal (25). Using this approach in 10 PWT1D, the number of hypoglycemic events (i.e. plasma glucose <3.9 mM for ≥15 minutes) during and up to ~2h after exercise did not

differ statistically between all three conditions (4 unannounced, 3 announced and 8 open-loop, all $p \geq 0.218$). Exercise announcement to the CLS 20 minutes before exercise onset did not modify the blood glucose target by the algorithm. Interestingly in our study, we observed that announcing the exercise mode to the CLS did not significantly affect basal insulin reduction. Rather, the 33% reduction of the preceding meal bolus seemed to have had the dominant impact on reducing the risk of hypoglycemia. Based on these results, it is possible that a combination of feed-forward actions and meal bolus reduction may be effective at reducing the risk of exercise-related hypoglycemia in the postprandial state. However, while some studies with CLS combined with pre-PA CHO supplementation observed no or reduced PA-related hypoglycemic events in PWT1D (26-28), chronic CHO compensation around exercise may be counterproductive to cardiovascular health and weight maintenance in PWT1D. In a previous report by our group, women living with type 1 diabetes reported insulin reduction as their preferred strategy to reduce hypoglycemic risk over CHO supplementation (29). Without the use of CHO supplementation and exercise announcement 2 hours before exercise, Morrison et al. reported a mean TBR of 0.0% during and up to 2 hours after moderate and high-intensity exercise (30). Contrary to our study, exercise sessions were shorter (i.e. 40 minutes at moderate intensity) and initiated at least 4 hours following the participants' usual bolus and a standardized meal when most active insulin had already been cleared. Similar to our study, the lack of a control group in their study prevents broader interpretation.

Exercise announcement to AID aims at reducing hypoglycemia, yet it may also lead to hyperglycemia before and during exercise. In our study, 120EX had a significantly higher pre-exercise glucose level than 60EX (11.5 vs. 10.1 mmol/L, $p=0.028$) and numerically higher TAR (48.1 vs. 36.3 %, $p=0.211$). However, the pilot nature of this study precludes us from drawing definitive conclusions regarding glucose TAR and specific exercise timings. In the postprandial period with a preset exercise mode aiming for glucose target of 9.0 mmol/L, glucose TIR (3.9 to 10.0 mmol/L) might not be the best measure to represent optimal glucose control. Instead, preventing exercise-induced hypoglycemia should remain the main priority for most patients (5, 6, 31). In

order to avoid hypoglycemia, several experts suggested that exercise should not be undertaken early after a meal at peak insulin action (32, 33). However, this is not always possible for PWT1D with time constraints or those performing active transportation immediately after a meal. As in T2D (34), our data suggest that early exercise (i.e. <60 minutes post-meal) could be beneficial by limiting postprandial hyperglycemia even in the context of a reduced meal bolus. Overall, optimal timing of exercise announcement to AID will be dependent on several factors, including hyperglycemic risks, PWT1D time constraints, the type of exercise (12), the ingestion of a snack during exercise (35), and the possible incorporation of glucagon in AID (36) which holds the potential to impact glucose outcomes. In this investigation, a typical mixed breakfast (577 kcal) moderate in CHO, protein and fat (65g = 45%, 21g = 15%, and 25g = 39%, respectively) was provided. The addition of fat (35g) or protein (35g) to a carbohydrate meal was previously shown to blunt glucose peak and prolong postprandial hyperglycemia in participants using CLS (37, 38). Thus, in the context of the current study, it is unlikely that meals higher in fat or protein would significantly influence the risk of hypoglycemia when exercise is performed 1 or 2h after a meal. In real-life conditions, PWT1D previously reported consuming breakfast with a mean energy intake and composition of 531 kcal (CHO 58g = 44%, Protein 23g = 17%, and Fat 23g = 39% of total kcal). Thus, the breakfast provided in the current study represents usual intake for these patients.

Our study has several strengths. First, the crossover design and head-to-head comparison importantly control potential confounding factors. Second, we use PG levels rather than CGM glucose to eliminate time delay and potential inaccuracy of sensors, especially under post-meal and exercise conditions. Third, it is worth noting that the fasting insulin level, a parameter that may impact glucose outcomes, was comparable in both groups. Several limitations also need to be addressed. First, this is a pilot study with a small sample size, which limits the power to detect the differences in all outcomes. Second, this study does not include a control group (e.g., without increased glucose target and/or full meal bolus group), preventing us from further interpreting our results. Since only one exercise modality (specific type, duration, and

intensity) was assessed, it is possible that our findings do not apply to other exercise modalities. Finally, one might be cautious about applying these findings when exercise is performed at a different time of the day. Compared to afternoon exercise, morning exercise can be associated with higher glycemia (39) and a lower risk of post-exercise hypoglycemic events in PWT1D (40). Thus, it might be necessary for patients to adjust their approach (e.g. greater bolus reduction, additional pre-exercise carbohydrates) when exercising later in the day. Future large-scale studies are needed to further confirm our findings.

CONCLUSION

In conclusion, combining pre-meal exercise announcement (i.e. increased glucose target from 6 to 9 mmol/L) and a 33% meal bolus reduction may be an effective and safe strategy for glycemic control during postprandial exercise in PWT1D treated with AID exercising 60 or 120 minutes after a meal.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are thankful to all the participants who dedicated their time and effort to complete this study. We would like to thank A. Haidar (McGill University, Montreal, QC, Canada) for the algorithm conception and his contribution to the study. We would like to equally acknowledge the contributions of the diabetes nurses and kinesiologists at Montreal Clinical Research Institute. We thank Diane Mignault and Marie Josée Lacombe (Montreal Clinical Research Institute, Montreal, QC, Canada) for insulin dosages. fellowship.

Funding

This study was supported by funding from the National Institute of Health (grant # 1DP3DK106930-01). This study was carried out as part of the project of the International Joint Laboratory REGALE-1 – Glycemic regulation during exercise in type 1 diabetes – in collaboration with URePSSS (Lille University) and IRCM (Montreal) and granted by I-SITE (Université Lille Nord Europe). S.T. was supported by grants from the Société Francophone du Diabète, Fondation pour la Recherche Médicale, and the Cardiometabolic Health, Diabetes, and Obesity Research Network. E.M.C was supported by the Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRQS). RRL holds the J-A DeSève and Lamarre Gosselin diabetes research chairs.

Disclosures

R.R.-L. has received research grants from the Astra-Zeneca, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, and Sanofi-Aventis and has been a consultant or member on advisory panels for Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlna Technologies, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, and Takeda. R.R.-L. has also received honoraria for conferences by Abbott, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, and Sanofi-Aventis, and in-kind contributions related to closed-loop technology from Animas, Medtronic, and Roche. R.R.-L. benefits from unrestricted grants for clinical and educational activities from Eli Lilly, LifeScan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, and Sanofi and holds intellectual property in the field of type 2 diabetes risk biomarkers, catheter life, and the closed-loop system. R.R.-L has received purchase fees from Eli Lilly in relation to closed-loop technology. Z.W would like to thank Fonds de Recherche du Québec - Santé (FRQS) for the postdoctoral fellowship.

Authorship Contributions

RRL conceived and designed the study, and acquired financial support. MR, EMC, JM, and MR contributed to the data collection. RRL, EMC, JM, ZW, and ST contributed to the acquisition, analysis and interpretation of data. EMC, JM, and ZW wrote the manuscript (original draft). All authors reviewed the manuscript and approved the final version of the manuscript.

Registration no.

NCT04031599

BIBLIOGRAPHY

1. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia*. 2021;64(5):1007-15.
2. Taleb N, Tagougui S, Rabasa-Lhoret R. Single-Hormone Artificial Pancreas Use in Diabetes: Clinical Efficacy and Remaining Challenges. *Diabetes Spectr*. 2019;32(3):205-8.
3. Wu Z, Luo S, Zheng X, Bi Y, Xu W, Yan J, et al. Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820950146.
4. Farrington C. Psychosocial impacts of hybrid closed-loop systems in the management of diabetes: a review. *Diabet Med*. 2018;35(4):436-49.
5. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108-9.
6. Paiement K, Frenette V, Wu Z, Suppère C, Messier V, Lasalle-Vaillancourt A, et al. Is a better understanding of management strategies for type 1 diabetes associated with a lower risk of developing hypoglycemia during and after physical activity? *Canadian Journal of Diabetes*. 2022.
7. Tagougui S, Taleb N, Legault L, Suppère C, Messier V, Boukabous I, et al. A single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemia risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies. *Diabetologia*. 2020;63(11):2282-91.
8. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):377-90.
9. Eckstein ML, Weilguni B, Tauschmann M, Zimmer RT, Aziz F, Sourij H, et al. Time in Range for Closed-Loop Systems versus Standard of Care during Physical Exercise in People with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(11).
10. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V, Suppère C, Cameli C, Elbekri S, et al. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover trial. *Diabetes & metabolism*. 2019;45(3):294-300.
11. Molveau J, Rabasa-Lhoret R, Taleb N, Heyman E, Myette-Côté É, Suppère C, et al. Minimizing the risk of exercise-induced glucose fluctuations in people living with

type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: an overview of strategies. *Canadian journal of diabetes*. 2021;45(7):666-76.

12. Tagougui S, Taleb N, Molvau J, Nguyen É, Raffray M, Rabasa-Lhoret R. Artificial pancreas systems and physical activity in patients with type 1 diabetes: challenges, adopted approaches, and future perspectives. *Journal of diabetes science and technology*. 2019;13(6):1077-90.

13. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson J-L. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes care*. 2001;24(4):625-30.

14. Storer TW, Davis JA, Caiozzo VJ. Accurate prediction of VO₂max in cycle ergometry. *Med Sci Sports Exerc*. 1990;22(5):704-12.

15. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, et al. Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*. 2016;59(12):2561-71.

16. Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L, Lovblom LE, Rakheja R, Messier V, et al. Single- and Dual-Hormone Artificial Pancreas for Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):214-23.

17. Castle JR, El Youssef J, Wilson LM, Reddy R, Resalat N, Branigan D, et al. Randomized outpatient trial of single-and dual-hormone closed-loop systems that adapt to exercise using wearable sensors. *Diabetes care*. 2018;41(7):1471-7.

18. Ertl A, Davis S. Evidence for a vicious cycle of exercise and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2004;20(2):124-30.

19. Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit MH, Randazzo C, Petit C, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1150-7.

20. Braune K, Lal RA, Petruželková L, Scheiner G, Winterdijk P, Schmidt S, et al. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(1):58-74.

21. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, Tsalikian E, Admon G, Li Z, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: the higher they start, the harder they fall. *Pediatric diabetes*. 2019;20(1):99-106.

22. Jackson AS, Sui X, Hebert JR, Church TS, Blair SN. Role of lifestyle and aging on the longitudinal change in cardiorespiratory fitness. *Archives of internal medicine*. 2009;169(19):1781-7.
23. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 1997;103(6):504-13.
24. Franc S, Benhamou PY, Borot S, Chaillous L, Delemer B, Doron M, et al. No more hypoglycaemia on days with physical activity and unrestricted diet when using a closed-loop system for 12 weeks: A post hoc secondary analysis of the multicentre, randomized controlled Diabeloop WP7 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(9):2170-6.
25. Viñals C, Beneyto A, Martín-SanJosé J-F, Furió-Novejarque C, Bertachi A, Bondia J, et al. Artificial pancreas with carbohydrate suggestion performance for unannounced and announced exercise in Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(1):55-63.
26. De Bock M, Dart J, Roy A, Davey R, Soon W, Berthold C, et al. Exploration of the performance of a hybrid closed loop insulin delivery algorithm that includes insulin delivery limits designed to protect against hypoglycemia. *Journal of diabetes science and technology*. 2017;11(1):68-73.
27. Hanaire H, Franc S, Borot S, Penfornis A, Benhamou PY, Schaepelynck P, et al. Efficacy of the Diabeloop closed-loop system to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes exposed to gastronomic dinners or to sustained physical exercise. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(3):324-34.
28. Turksoy K, Samadi S, Feng J, Littlejohn E, Quinn L, Cinar A. Meal detection in patients with type 1 diabetes: a new module for the multivariable adaptive artificial pancreas control system. *IEEE journal of biomedical and health informatics*. 2015;20(1):47-54.
29. Prévost MS, Rabasa-Lhoret R, Talbot MK, Yardley JE, Curry EG, Brazeau A-S. Gender Differences in Strategies to Prevent Physical Activity–Related Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: A BETTER Study. *Diabetes Care*. 2022;45(3):e51-e3.
30. Morrison D, Zaharieva DP, Lee MH, Paldus B, Vogrin S, Grosman B, et al. Comparable glucose control with fast-acting insulin aspart versus insulin aspart using a second-generation hybrid closed-loop system during exercise. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2022;24(2):93-101.
31. Brazeau A-S, Messier V, Talbot M, Gagnon C, Taleb N, Fortier I, et al. Type 1 Diabetes Population Surveillance Through the BETTER Patient-Engagement Registry: Development and Baseline Characteristics. *Canadian Journal of Diabetes*. 2022.

32. Yamakita T, Ishii T, Yamagami K, Yamamoto T, Miyamoto M, Hosoi M, et al. Glycemic response during exercise after administration of insulin lispro compared with that after administration of regular human insulin. *Diabetes research and clinical practice*. 2002;57(1):17-22.
33. Albright AL. Exercise precautions and recommendations for patients with autonomic neuropathy. *Diabetes Spectrum*. 1998;11(4):231.
34. Larsen J, Dela F, Kjær M, Galbo H. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM patients. *Diabetologia*. 1997;40(4):447-53.
35. Goulet-Gelinas L, Saade MB, Suppere C, Fortin A, Messier V, Taleb N, et al. Comparison of two carbohydrate intake strategies to improve glucose control during exercise in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(4):1238-46.
36. Taleb N, Haidar A, Messier V, Gingras V, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Glucagon in artificial pancreas systems: potential benefits and safety profile of future chronic use. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(1):13-23.
37. Smart CE, Evans M, O'connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes care*. 2013;36(12):3897-902.
38. Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes care*. 2013;36(4):810-6.
39. Toghi-Eshghi SR, Yardley JE. Morning (fasting) vs afternoon resistance exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomized crossover study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(11):5217-24.
40. Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Munoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(3):619-24.

Table 1. Participants' baseline characteristics.

Characteristics	Values
Participants (M/F)	13 (7/6)
Age (years)	53 ± 15
Diabetes duration (years)	29 ± 16
Pre-AID glycated haemoglobin (%)	7.9 ± 0.6
Body mass index (kg/m ²)	28.1 ± 4.0
Total daily insulin dose programmed in the AID (U/day)	52.9 ± 25.4
VO2 peak (ml/kg/min)	21.9 ± 3.8

Data are presented as mean ± SD except for Participants (M/F) which is presented as frequency. AID: Automated insulin delivery system.

Table 2. Summary and comparisons of glycemic and insulin outcomes for the two strategies

		60EX (n=13)	120EX (n=13)	P-value	Effect size	95% confidence interval
PRIMARY OUTCOMES						
Δ Pre-breakfast to post-exercise	Glucose	-0.8 $\pm$ 2.4	0.3 $\pm$ 2.3	0.082	-0.526	-2.64 to 0.18
Δ Pre-breakfast to nadir	Glucose	-0.9 $\pm$ 2.5	0.3 $\pm$ 2.2	0.067	-0.559	-2.64 to 0.10
SECONDARY OUTCOMES						
AID breakfast bolus (U)	Insulin	5.8 $\pm$ 1.7	5.8 $\pm$ 1.8	0.680	-0.117	-0.19 to 0.13
AID hourly basal rate breakfast to post-exercise (U/hour)	Insulin	0.9 $\pm$ 0.6	1.0 $\pm$ 0.6	0.093	-0.507	-0.35 to 0.03
Pre-breakfast (fasting)	Glucose	8.3 $\pm$ 1.9	7.6 $\pm$ 1.9	0.184	0.391	-0.33 to 1.53
	Insulin	154 $\pm$ 116	155 $\pm$ 117	0.271	-0.351	-4.44 to 1.39
Exercise onset	Glucose	10.1 $\pm$ 3.1	11.5 $\pm$ 2.5	0.028*	-0.693	-2.70 to -0.18
	Insulin	247 $\pm$ 116	205 $\pm$ 121	0.125	0.448	-2.86 to 16.53
Post-exercise	Glucose	7.3 $\pm$ 2.6	8.0 $\pm$ 1.7	0.397	-0.236	-2.18 to 0.93
	Insulin	238 $\pm$ 105	191 $\pm$ 101	0.040*	0.671	0.30 to 10.90
Δ Pre-breakfast to exercise onset	Glucose	1.8 $\pm$ 2.1	3.9 $\pm$ 2.1	0.001*	-0.937	-3.08 to -1.00
Δ Exercise onset to post-exercise	Glucose	-2.5 $\pm$ 1.5	-3.6 $\pm$ 2.3	0.155	0.421	-0.40 to 2.20
Δ Exercise onset to nadir	Glucose	-2.6 $\pm$ 1.4	-3.7 $\pm$ 2.2	0.154	0.422	-0.36 to 2.05
Δ Exercise onset to post-recovery	Glucose	-1.4 $\pm$ 2.4	-3.0 $\pm$ 3.4	0.045*	0.621	-0.04 to 2.90
Time spent at plasma glucose % (pre-breakfast to post-exercise)						
	TBR < 3.9 mmol/L	0.2 $\pm$ 0.7	0.0 $\pm$ 0.0	0.337	0.277	-0.00 to 0.01
	TIR 3.9-10.0 mmol/L	63.4 $\pm$ 43.1	51.9 $\pm$ 29.7	0.219	0.360	-0.08 to 0.31
	TAR > 10.0 mmol/L	36.3 $\pm$ 43.3	48.1 $\pm$ 29.7	0.211	-0.367	-0.31 to 0.08
Time spent at plasma glucose % (exercise onset to post-exercise)						
	TBR < 3.9 mmol/L	0.4 $\pm$ 1.4	0.0 $\pm$ 0.0	0.336	0.276	-0.00 to 0.01
	TIR 3.9-10.0 mmol/L	60.5 $\pm$ 46.9	47.2 $\pm$ 30.7	0.276	0.317	-0.12 to 0.40
	TAR > 10.0 mmol/L	39.1 $\pm$ 47.2	52.8 $\pm$ 30.7	0.262	-0.326	-0.40 to 0.12
Number of hypoglycemia events necessitating correction (n)						
	During exercise	0 $\pm$ 0.0	0 $\pm$ 0.0	-	-	-
	During recovery	0 $\pm$ 0.0	0 $\pm$ 0.0	-	-	-

Legend: Δ Average change, * Statistically different between 60EX and 120EX. AID: Automated insulin delivery system, TBR: time below range, TIR: time in range, TAR: time above range. Glucose is presented in mmol/L. Plasma total insulin is presented in pmol/L.

Article 4: Impact of pre- and post-exercise strategies on hypoglycemic risk for two modalities of aerobic exercise among adults and adolescents living with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized controlled trial

Articlé publié dans Diabetes and Metabolism, Volume 51, Issue 1, 101599, 2025,
[DOI : 10.1016/j.diabet.2024.101599](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2024.101599)

Avant-propos

Ce quatrième article aborde plusieurs problématiques clés de la thèse, notamment la gestion glycémique pendant l'exercice en période post-absorptive, l'utilisation de la pompe à insuline (CSII) et les stratégies post-exercice pour réduire le risque d'hypoglycémie. Nous investiguons également deux populations ayant des profils de gestion glycémiques différents : les adultes et les adolescents.

Dans cette étude randomisée contrôlée en croisé, deux niveaux de réduction d'insuline basale avant l'exercice (40 % et 80 %) et deux approches post-exercice (réduction prolongée de l'insuline basale ou apports en glucides) ont été comparés pour des exercices continus et intermittents. Les résultats montrent que l'exercice intermittent d'intensité élevée entraîne une réduction glycémique moindre pendant l'effort par rapport à l'exercice continu d'intensité modérée, sans augmentation du risque d'hypoglycémie. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les deux niveaux de réduction d'insuline basale pré-exercice (40 % et 80 %) sur les profils glycémiques.

En période post-exercice, les deux stratégies testées (réduction prolongée de l'insuline basale ou apports en glucides) ont offert une protection comparable contre l'hypoglycémie, permettant ainsi une flexibilité dans le choix des approches selon les préférences des pvDT1.

Cet article contribue directement aux objectifs de la thèse en fournissant des données pratiques pour guider la gestion glycémique autour de l'exercice en intégrant les spécificités de la période post-absorptive, du traitement par CSII et de la récupération post-exercice.

Contributions détaillées à l'article 4

Pour ce travail, Rémi Rabasa-Lhoret et Laurent Legault ont conçu et planifié l'étude et ont obtenu le financement. J'ai participé à sa mise en place, à l'organisation des bases de données pour la collecte, au recrutement, à la collecte, saisie, vérification, analyse et interprétation des données. J'ai réalisé les tables, les figures, l'analyse des données et la rédaction de sa première version. Étienne Myette-Côté et Capucine Guédet ont également contribué à la collecte et à la saisie de données, ainsi qu'à la révision et à l'édition du manuscrit. Sémah Tagougui a contribué à la méthodologie et à la conceptualisation de l'étude. Roxane St-Amand et Corinne Suppère ont participé à la collecte de données, au recrutement de participants, ainsi qu'à la validation des données et à la révision du manuscrit. Elsa Heyman a supervisé les travaux, réalisé les analyses formelles et contribué à la révision du manuscrit. Virginie Messier a soutenu l'administration du projet, la méthodologie et la gestion des ressources, tout en participant à la révision du manuscrit. Valérie Boudreau a contribué à la validation des données, à la gestion des ressources et à la révision du manuscrit.

Article complet

Impact of pre- and post-exercise strategies on hypoglycemic risk for two modalities of aerobic exercise among adults and adolescents living with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized controlled trial

Joséphine Molveau^{1,2,5}, Étienne Myette-Côté^{1,6}, Capucine Guédet^{1,3,5}, Sémah Tagougui^{1,2,5}, Roxane St-Amand¹, Corinne Suppère¹, Elsa Heyman^{5,7}, Virginie Messier¹, Valérie Boudreau¹, Laurent Legault⁸, Rémi Rabasa-Lhoret^{1,2,4}

¹ Institut de recherches cliniques de Montréal, Canada

² Département de Nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

³ Département de Kinésiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

⁴ Endocrinology Division and Montreal Diabetes Research Center, Canada

⁵ Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, France

⁶ Department of Applied Human Sciences, Faculty of Science, University of Prince Edward Island, Canada

⁷ Institut Universitaire de France, Paris, France

⁸ Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre, Canada

Correspondance:

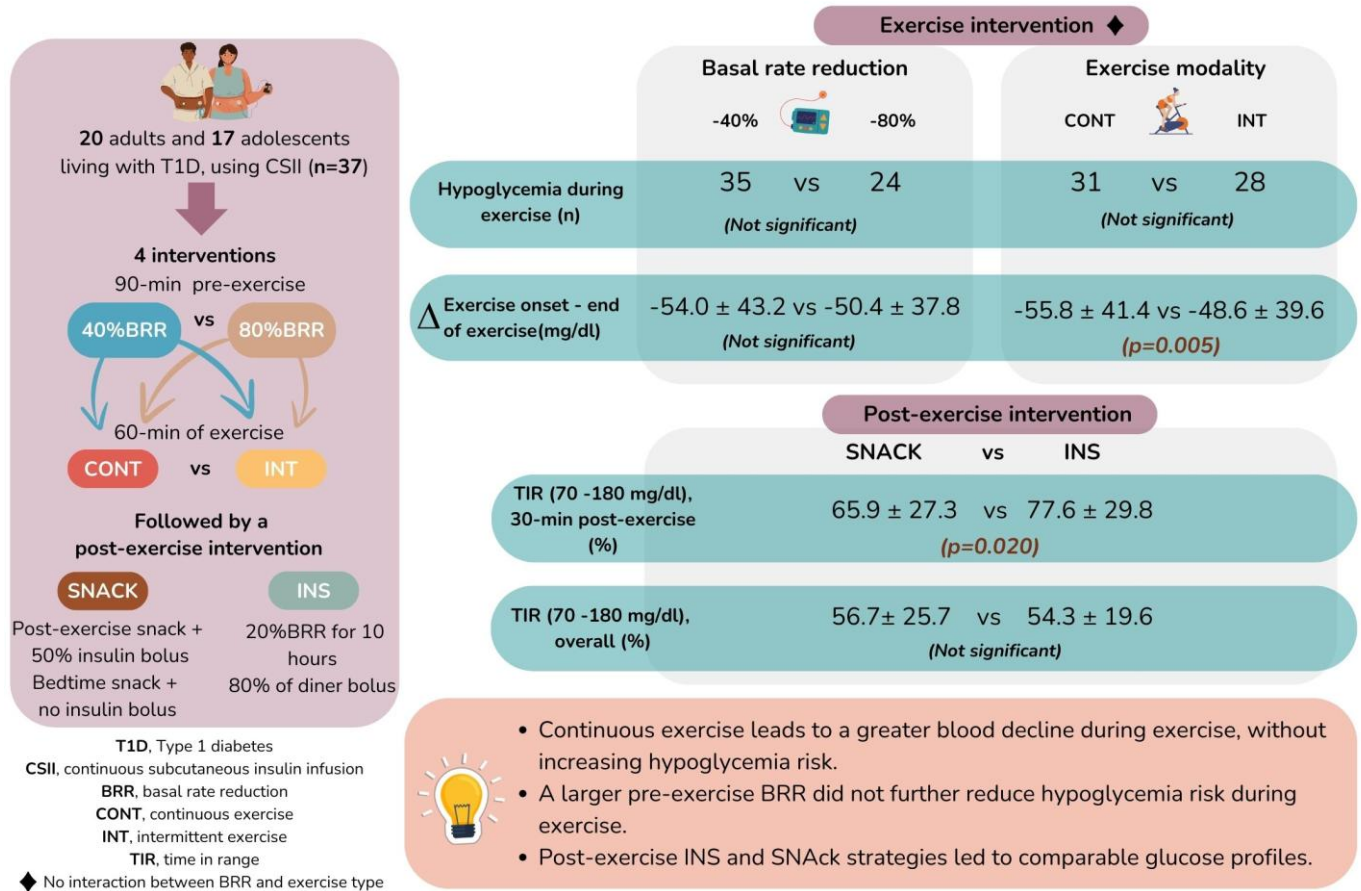
Pr. Rémi Rabasa-Lhoret

remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

Word count: 3963 (main text), and 245 (Abstract), main text: 2 table(s), 2 figure(s).

Supplementary: 2 figures, 2 tables

Impact of pre- and post-exercise strategies on hypoglycemic risk for two modalities of aerobic exercise among adults and adolescents living with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized controlled trial



Article highlights:

- In adults and adolescents with type 1 diabetes (T1D) using continuous subcutaneous insulin infusion, continuous moderate-intensity exercise resulted in a greater decrease in blood glucose during exercise compared to intermittent high-intensity exercise without increasing hypoglycemia risk.
- A larger (-80%) pre-exercise basal rate reduction (BRR) did not significantly reduce hypoglycemia risk during exercise compared to a smaller BRR (-40%).
- Post-exercise strategies involving either a 20% BRR with reduced dinner bolus or carbohydrate snacks produced comparable glucose profiles, offering flexibility for personalized hypoglycemia management.
- This study fills a significant gap in understanding exercise-induced hypoglycemia and offers evidence-based guidance for managing exercise in both adults and adolescents with T1D.

Abstract:

Objective: We investigated strategies to mitigate hypoglycemic risk during and after different aerobic exercises in people with type 1 diabetes (pwT1D) using continuous subcutaneous insulin infusion.

Research design and methods: Thirty-seven pwT1D (21 adults, 16 adolescents; HbA1c = $7.5 \pm 1.0\%$) participated in two post-absorptive exercise sessions (60-min continuous moderate intensity [CONT] vs. intermittent [INT]). Pre-exercise basal rate reduction (BRR) was either 40% or 80%, 90 min before exercise. Post-exercise, participants undertook either a 20% BRR for 10 hours with 20% reduced dinner bolus (INS) or a 45g post-exercise carbohydrate (CHO) snack with a 50% insulin bolus, and a 30g bedtime CHO snack without bolus (snack).

Results: While a similar number of hypoglycemic events (31 vs. 28) were observed between exercise modalities, CONT led to a greater decrease in blood glucose during exercise compared to INT (-55.8 ± 41.4 , CONT vs. -48.6 ± 39.6 mg/dl, INT, $p=0.005$). Changes in blood glucose during exercise (-54.0 ± 43.2 , 40%BRR vs. -50.4 ± 37.8 mg/dl, 80%BRR, $p=0.076$) and the number of hypoglycemic events (35 vs. 24) were similar between 40% and 80%BRR. Time in hyperglycemia was lower with INS compared to snack in the first 30min after exercise, but no differences were observed for late recovery period or nighttime.

Conclusion: Compared to INT, CONT led to greater blood glucose decline without increasing hypoglycemia risk. A larger pre-exercise BRR did not further reduce hypoglycemia risk during exercise. Post-exercise INS and snack strategies led to comparable glucose profiles in pwT1D.

Key words: hypoglycemia, physical activity, exercise modality, mitigation strategies, insulin basal rate reduction

Introduction

For people living with type 1 diabetes (pwT1D), regular physical activity (PA) offers numerous physical (e.g., cardiovascular risk profile) and psychological (e.g., enhanced self-esteem, improved mood, reduced stress, etc.) benefits (1). However, in addition to usual barriers to PA reported in the general population (e.g., lack of time or motivation), fear of hypoglycemia constitutes an important additional barrier for pwT1D (2). Hypoglycemic episodes can occur during and several hours after PA (3). To mitigate this risk, pwT1D must consider multiple factors, including the modality, duration, intensity, and timing of exercise, each of which can have different impacts on glucose levels. Effective mitigation strategies often involve reducing insulin doses in anticipation of exercise and/or consuming additional carbohydrates (CHO) (4). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) systems facilitate insulin dose reduction by allowing for more flexible adjustments, such as anticipated basal rate reductions (BRR) (3).

Despite these strategies, there is a notable gap in research on various mitigation approaches to reduce hypoglycemic risk during and after PA, particularly for different modalities and longer durations of exercise (i.e. ≥ 60 min). This gap also applies to adolescents with T1D given the major implications of puberty on glucose profile (5). For instance, a recent study confirmed that continuous moderate aerobic exercise leads to a more pronounced decline in blood glucose levels compared to intermittent high-intensity exercise (6). Current recommendations for BRR range from 50% to 80%, ideally applied 90 minutes prior to continuous moderate intensity exercise but, it is unclear if a smaller pre-exercise BRR should be applied to intermittent exercise (7). Additionally, most pre-exercise BRR recommendations are based on PA sessions of 45 minutes or less, leaving pwT1D with many uncertainties regarding longer exercise sessions (7). Studies addressing mitigation of delayed hypoglycemic risk post-exercise are also limited and have explored snacking approaches and insulin reduction strategies (4,8). However, there is a lack of direct comparisons between these strategies, leaving pwT1D without clear guidance on the most effective ones.

To address these unmet needs, we conducted a randomized controlled trial investigating two types of exercise known to have distinct impacts on hypoglycemic risk i.e. continuous moderate-intensity aerobic exercise and intermittent high-intensity exercise. Exercises were performed at the same post-absorptive time (late afternoon), with two different pre-exercise BRR levels (-40% vs. -80%) applied 90 minutes before exercise. To assess post-exercise late-onset hypoglycemia risk, participants underwent a second randomization comparing an insulin dose reduction approach (BRR and dinner meal bolus reduction) with an approach based on post-exercise and bedtime snacks.

We hypothesized that intermittent high-intensity exercise would require a smaller pre-exercise BRR compared to continuous moderate-intensity exercise for pre-exercise hypoglycemic risk mitigation. Additionally, we hypothesized that insulin dose reduction would be associated with a more favorable glucose profile for post-exercise hypoglycemic risk mitigation.

Materials and methods

We carried out a single-blinded, randomized, cross-over trial to compare two percentages of pre-exercise BRR prior to two exercise modalities (continuous moderate intensity exercise and intermittent high intensity exercise) in pwT1D. Thirty-seven pwT1D (21 adults and 16 adolescents) were enrolled at the Montreal Clinical Research Institute (IRCM) between July 2019 and March 2024. The study was approved by the research ethics committee and pursued in accordance with the principles of the declaration of Helsinki.

Inclusion criteria included being a male or a female aged > 14 years old, having a diagnosis of T1D for > 2 years, using a CSII for ≥ 3 months and having an HbA1c level of $\leq 10\%$. Exclusion criteria included the presence of microvascular complications (nephropathy, neuropathy, or severe proliferative retinopathy), recent acute coronary syndrome, cardiac surgery, abnormal blood panel, anemia, ongoing pregnancy, breastfeeding, severe hypoglycemic event in the past two weeks, or any other medical

condition likely to interfere with the study protocol. The protocol is registered on ClinicalTrials.gov under NCT03845114.

Experimental design

Participants were tested at the laboratory during one inclusion visit followed by 4 intervention visits.

Inclusion visit

During the inclusion visit, participants received detailed information about the study procedures and provided their consent by signing the consent form. Additionally, a medical consultation was conducted to review medical history, perform glycated hemoglobin (A1c) testing, anthropometrics measurements and, for adults, administer a resting electrocardiogram. Training was provided to participants by a nurse on how to install a real-time glucose sensor (Dexcom G4 to G6, Dexcom Inc.). A peak oxygen uptake test (VO_{2peak}) was also conducted on a cycle ergometer (Corival 2015, Lode BV, NL) to assess cardiorespiratory fitness as previously described (9). Results were used subsequently to calculate exercise intensity during the intervention days.

Standardized meals

Before each intervention visit, a standardized lunch (50g CHO, 30g protein, 15g fats, for females and 70g CHO, 40g protein, 20g fats for males) was given to the participant to eat the day of the intervention. After each intervention, standardized dinner (composition equivalent to lunch) and if needed according to the protocol snacks (post-exercise: 45g CHO, 10g proteins, 10g fats; bedtime snack: 30g CHO, 10g proteins, 10g fats) were provided by the research team for the evening following the visit as well as the lunch preceding their next visit.

Randomization

Each study participant was assigned to an anonymous identification number. Two block balanced randomizations were used to determine the order of 1/ exercise intervention visits and 2/ post-exercise interventions (**Supplementary figure S1**). The study manager, who had no access to study participants, conducted the randomization using a block-balanced method and concealed 48 sequences into a randomization table.

Experimental protocol

On the day of intervention, participants were asked to eat their standardized lunch at 12:00 and were admitted at the clinic at 14:00. A catheter was installed in the antecubital vein of the arm for blood sampling. The intervention started at 14:30 and insulin basal rate was reduced by either 40% or 80%, 90-min prior to exercise onset. Exercise was initiated at 16:00 and lasted 60 min (**Figure 1**). At the end of exercise, insulin basal rate was resumed, and a post-exercise study protocol was implemented. Participants were asked to refrain from engaging in intense PA and alcohol consumption the day before their visit to the laboratory.

Blood collection and analysis

The first blood sample was collected at 14:30. Blood samples (4-6 ml) were collected in EDTA tubes and immediately processed to measure plasma glucose levels using a YSI 2300 STAT Plus analyzer (Yellow Springs, OH, USA). Blood samples were collected every 15 min before exercise, and every 10 min during exercise (**Figure 1**). If blood glucose levels were < 90 mg/dl (5.0 mmol/l) 45-min and/or 15-min prior to exercise, the participant was given 20g of CHO, to ensure that exercise could be initiated at 16:00 with required blood glucose levels. Plasma samples were transferred to aliquots and stored at -80°C for subsequent analysis of total insulin levels during exercise using enzyme-linked immunoassays (Millipore Corporation, MA).

Treatment of hypoglycemia

Hypoglycemia was treated based on blood glucose and reported symptoms. CHO was given if blood glucose was 63 - 72 mg/dl (3.5 – 4.0 mmol/l) with symptoms and < 63 mg/dL (3.5 mmol/l) without symptoms (15g (DEX4®) during rest and early recovery, and 20g (juice) during exercise). Blood glucose was monitored again 15-min post treatment. Treatment was given without stopping exercise except upon participants request, or if blood glucose levels dropped < 50.4 mg/dl (2.8 mmol/l).

Exercise modalities

On alternate days, participants performed a session of continuous moderate intensity (60 min at 60% of VO_{2peak}) and a session of intermittent exercise (2-min alternating intervals at 85% and 50% of VO_{2peak} for 40 min, with 10-min at 45% VO_{2peak} at the start and end of exercise) (INT). The resistance (Watts) used on the ergocycle was calculated with the ACSM formula (10) for every participant using their VO_{2peak} values.

Both exercise protocols were matched for energy expenditure, based on previous data from our laboratory (11).

End of the exercise intervention and post-exercise study

One of two post-exercise strategies was immediately applied: 1) A 20% insulin BRR for 10h until 3:00 am along with a 20% dinner bolus reduction 2) A 45g CHO post-exercise snack with a 50% insulin bolus reduction, a regular dinner bolus and a 30g CHO evening snack without insulin bolus (**Figure 1**).

At 17:30, if the participants glucose levels were above 99 mg/dL (5.5 mmol/l), they were discharged. Otherwise, participants were given a CHO supplement and stayed at the clinic until their glucose levels were above the required levels. Post-exercise and nocturnal glucose levels were monitored using a CGM (Dexcom, CA). Intervention visits were separated by a minimum of 3 days and a maximum of 28 days.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using R (version 4.2.1). Figures were drafted using Python (version 3.12.2). Linear mixed models were used to compare the effects on glycemic metrics, of treatment (percent of pre-exercise BRR [40% vs. 80%] and modality of exercise [CONT vs. INT]) and their interactions as fixed effects, with the participant ID as random effect, controlling for age group and blood glucose at start of intervention (included as confounding covariates). Backward selection was used to remove non-significant interaction terms from the final model. Post-hoc pairwise comparisons were then performed using Tukey method of p-value adjustment for multiple testing. Hypoglycemia during exercise as binary outcome was assessed by logistic regression. Linear mixed models were used to assess any interaction of the exercise study (exercise type, and pre-exercise BRR percentage) with the post-exercise study, as well as to compare the effects on glycemic metrics of the post-exercise strategy (BRR/dinner bolus reduction vs. post-exercise snacks), with the participant ID as random effect, controlling for age group.

Results

A total of 37 participants (21 adults and 16 adolescents) completed the study. Among the participants, there were 15 men and 22 women. The average age was 29.3 ± 16.9 years, ranging from 14.0 to 72.5 years. The mean Hb_{A1c} was $7.5 \pm 1.0\%$, with values ranging from 5.7% to 9.8%. The participants had an average diabetes duration of 15.6 ± 13.9 years, with a range of 2.5 to 56.7 years. Their VO_{2peak} was $33.4 \pm 8.1 \text{ mL O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, ranging from 21.0 to 51.2 $\text{mL O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (**Supplementary Table S1**).

We found no interaction between the percentage of pre-exercise BRR (40% vs. 80%) and exercise modality (continuous vs. intermittent exercise) for any outcomes. Thus, the main effect of pre-exercise BRR (40% vs. 80%) and exercise modality (continuous vs. intermittent) will be presented independently from one another. We found no significant effect of age, or sex for any of the measured outcomes, except insulin on board at exercise onset and CHO consumed during exercise which were both higher

in females (0.3 ± 0.4 , M vs. 0.7 ± 1.0 units, F, $p=0.04$; 3.2 ± 8.1 , M vs. 8.9 ± 12.4 g CHO, F, $p=0.02$, respectively, data not shown).

No interaction was found between the exercise protocol (e.g., pre-exercise BRR and exercise modality) and the post-exercise protocol (snack vs. INS). Thus, results for the post-exercise protocol will be presented independently from the exercise protocol.

Exercise modality

Results showed a greater decrease in blood glucose levels from exercise onset to nadir with continuous moderate intensity compared to aerobic intermittent exercise (55.8 ± 41.4 , CONT vs. 48.6 ± 39.6 mg/dl, INT, $p=0.005$) (**Figure 2 A**). Despite this difference, the number of hypoglycemic events requiring CHO treatment, the amount of CHO required to resolve hypoglycemia, time to first hypoglycemia, as well as time below, -in, and -above range were comparable between modalities (**Table 1**). Circulating insulin levels were comparable between exercise modalities at arrival, exercise onset and between exercise onset and end of exercise (**Supplementary table S3**).

Pre-exercise insulin basal rate reduction

No significant differences were observed in any outcomes between the two percentages of insulin BRR. The decrease in blood glucose levels from exercise onset to end of exercise tended to be lower with 80%BRR but this difference did reach statistical significance (-52.2 ± 43.2 , 40%BRR vs. -46.8 ± 41.4 mg/dl, 80%, $p=0.055$) (**Figure 2 B**). The number of hypoglycemic events requiring CHO treatment, the amount of CHO required to resolve hypoglycemia, time to first hypoglycemia as well as time below, -in, and -above range were comparable between conditions (**Table 1**). Circulating insulin levels were similar between pre-exercise BRR percentages at arrival, exercise onset and between exercise onset and end of exercise (**Supplementary table S2**).

Post-exercise strategies

During the early recovery period (e.g., 30 min after exercise cessation), time in range was lower, and time above range higher with SNACK compared to INS (Time in range (TIR): 65.9 ± 27.3 , SNACK vs. $77.6 \pm 29.8\%$, INS, $p=0.020$; Time above range (TAR): 17.9 ± 26.3 , vs. $8.9 \pm 16.3\%$, $p=0.014$, respectively).

Then after times below-, -in, and -above range remained comparable between both strategies for the late recovery period, nighttime, as well as the overall period (**Supplementary figure S2**). Time below range was low but higher during the early recovery period than overnight (**Table 2**).

Discussion

This study is the first to compare the effects of two pre-exercise basal rate reduction percentages (-40% vs. -80%) during continuous and intermittent high-intensity aerobic exercise in adults and adolescents living with T1D using CSII. CONT led to a greater decrease in blood glucose compared to INT, and this effect was not influenced by the magnitude of pre-exercise BRR. Despite mitigation strategies, both exercise types resulted in significant residual hypoglycemia (32% of sessions; 32% of participants), often occurring after 45 minutes of exercise. A greater basal rate reduction tended to result in a lower decrease in blood glucose levels during exercise but again hypoglycemia remained prevalent (25% of sessions; 32.3% of participants) during exercise, regardless of pre-exercise BRR. Post-exercise, basal rate reduction improved time in range and reduced hyperglycemia compared to carbohydrate intake during the early recovery phase, but these benefits disappeared during late recovery and overnight.

Exercise modality

Our results suggest that continuous exercise caused a significantly greater decrease in blood glucose compared to intermittent exercise. However, both the incidence of hypoglycemic events during exercise and the time to first hypoglycemia during exercise were similar between groups. Thus, within the context of applied proactive insulin reduction measures, intermittent exercise might not confer a greater mitigation of hypoglycemia risk compared to continuous exercise. Although similar findings have been reported, both in standardized and real-life conditions (6,12), our study still observed frequent hypoglycemic episodes. In contrast, Moser et al. (12) reported no hypoglycemia during intermittent exercise, in post-absorptive conditions. This could be explained by a higher starting blood glucose in the latter study (~180-216 mg/dl vs. 144-162 mg/dl in our study) and by a shorter exercise duration (30-min vs. 60-min in our study). Indeed, in our study, hypoglycemia occurred in most participants after approximately 45 min of exercise, for both exercise types, which has also been observed in other studies (13–15).

Some studies even suggested that intermittent exercise could cause an increase in blood glucose, due to counterregulatory hormone activation, which in turn resulted in a limited hypoglycemic risk during exercise (16,17). Our findings suggest that while intermittent exercise caused a lower decrease in blood glucose, this did not reduce hypoglycemic risk. This may be explained by prandial state. Indeed, in the current study, participants undertook intermittent exercise late in the afternoon, 4 hours following a meal. Studies conducted in fasted conditions tended to be associated with increases or stable blood glucose throughout intermittent exercise (16,18,19). Fasted exercise is usually performed in the morning when there are higher circulating levels of growth hormone, circulating free fatty acids, and cortisol (20) which can all promote glycogenolysis, decrease glucose uptake, and suppress glucose oxidation (21), potentially contributing to increase or maintenance of blood glucose during exercise.

Insulin basal rate reduction

As previously reviewed by our team, numerous studies have investigated the effect of anticipated insulin basal rate reduction (3). While the efficacy of an anticipated BRR has been shown to limit hypoglycemic risk during continuous exercise (22,23), it has been suggested that anticipated BRR may not be necessary for some type of exercise (24). Our current results showed a notable prevalence of hypoglycemia during exercise, despite anticipated BRR. We observed no statistically significant differences between 40% BRR and 80% BRR. Nevertheless, a non-significant trend towards lower blood glucose levels and fewer hypoglycemic events during exercise was noted with 80% BRR. The lack of significance could possibly be explained by the heterogeneity of our population (adults and adolescents) and high interindividual variability, as previously reported (25). Another explanation could be that with a mean basal infusion rate set at 1.2 units per hour (**Table 1**), reducing it by 40% or 80% would result in only a marginal difference in circulating insulin levels over 150 minutes (90 minutes before and 60 minutes during exercise), which is confirmed by the fact that pre-exercise serum insulin levels were similar between pre-exercise BRR strategies. Over this 150-minute period, a 40% reduction would decrease the basal insulin by 1.2 units, while an 80% reduction would decrease it by 2.4 units. This change is relatively small compared to the overall insulin dose and the possible impact of exercise on insulin absorption (26).

Adults and adolescents

Puberty and age can have huge impacts on glucose metabolism (27), it is essential to investigate proposed strategies in both adult and pediatric groups of pwT1D. Included participants cover a wide range of age (from 14 – 73 years) and aerobic fitness (21.0 – 51.2 mL O₂.kg⁻¹.min⁻¹) and we did not observe any differences between age groups (**Supplementary table S1**). Still, despite the relatively large sample size, the known high interindividual response to exercise could offset some differences (25,28). In addition, though fitness level range was large, our population was mostly composed of pediatric and adult individuals with low to moderate aerobic capacity (mean 33.4 ±

8.1 mL O_2 .kg⁻¹.min⁻¹) (25,28). It has been reported that both age and aerobic fitness can impact glucose response to exercise (29). In sedentary men, both carbohydrate oxidation and lactate threshold decrease with age during high-intensity exercise, leading to greater carbohydrate utilization (30). Thus, possible difference could still exist for some more homogenous age or fitness groups.

Sex differences

Sex could also impact glucose metabolism during exercise. For example, female pwT1D face cyclic hormonal changes with some impact on glucose values and insulin requirements such as increase in blood glucose from the early follicular to the late luteal phase reported in some but not all studies (31,32). A recent manuscript highlighted that the possible impact of sex and menstrual cycle phase on blood glucose and insulin needs, and the consequent risk of hypoglycemia during or after exercise are still unknown for pwT1D (33). Our study did not reveal significant sex-based disparities for the primary outcome; however, our findings revealed that female participants had higher concentrations of insulin on board at exercise onset and more hypoglycemia during exercise. It is unknown if this could be related to hormonal factors, as we did not account for menstrual cycle phases in this trial. Additionally, extrinsic and behavioral factors, such as alterations in dietary habits aimed at avoiding glycemic fluctuations, may also contribute to these differences (34). Indeed, female pwT1D tend to prefer insulin reduction strategies over snacking to prevent exercise induced hypoglycemia (35).

Post-exercise strategies

Our study revealed that neither the modality of exercise nor the chosen hypoglycemia mitigation strategy influenced post-exercise glucose outcomes. This important finding indicates that pwT1D can adopt their preferred post-exercise strategy without needing to consider all factors related to the exercise session itself. Still, sessions of longer

duration and/or higher intensity could affect post-exercise risk differently than the one tested in our study (3).

When it comes to the comparison of the snack-based approach with the insulin reduction approach two major findings emerge. First, there was a higher risk of post-exercise hypoglycemia during the early recovery phase than later. During this early recovery phase, the snack approach reduced time in the target range without mitigating the risk of hypoglycemia. Subsequently, both strategies resulted in similar glucose profiles. Thus, the best approach to limit early recovery hypoglycemic risk remains to be established and the potential of both approaches to limit delayed hypoglycemic risk is comparable allowing pwT1D to choose their preferred approach and in usual life possibly combining them. Literature on post-exercise mitigation strategies is limited. Few studies investigated post-exercise insulin dose reduction (4 to 6 h 20% BRR and/or a 50% meal bolus reduction) (8,36,37) highlighting the potential of this approach to reduce nocturnal hypoglycemic risk. In our study, we opted for a comparable meal bolus reduction as well as percentage for BRR but for a longer duration. The clear tendency for end-of night hyperglycemia suggests that this 10h duration may be excessive.

Most studies evaluating post-exercise mitigation strategies have focused on carbohydrate intake. Although post-exercise carbohydrate consumption has been shown to mitigate the risk of hypoglycemia in the hours following exercise, it frequently falls short in preventing nocturnal hypoglycemia (4,37). Recent research has explored the effects of post-exercise protein ingestion, suggesting that protein intake might reduce the risk of post-exercise hypoglycemia by stimulating glucose production through glucagon mediation (36,38). While Paramalingam et al. (38) found that 50g of protein might be excessive for maintaining glucose levels within the euglycemic target, our study's post-exercise snack provided only 10g of protein. This lower amount may have been insufficient to significantly influence the observed outcomes. In the future, automated insulin delivery systems should simplify post-exercise strategies. However, research is still needed to determine the best practices for managing the snacking approach (e.g., whether to inform the system) and whether to use a more conservative

nocturnal target the night following physical activity. Currently, automated insulin delivery is approved in only 20% of countries, leaving the vast majority of pwT1D using CSII to rely on some approaches tested in the current study.

Strengths and limitations

Our study presents several strengths. Firstly, it is the first to compare two percentages of insulin basal rate reduction and two types of aerobic exercise lasting 1-hour using a four study-arms, randomized controlled design, thus controlling for numerous potential confounding factors. Testing in the same project strategies to reduce hypoglycemic risk both during and after exercise also covers the dual wave hypoglycemic risk spectrum. The large sample size brings statistical power with external validation being reinforced by the diversity of our population (age including pediatric participants, diabetes duration, etc.). We were able to measure primary outcomes with veinous blood glucose for the exercise part of our study, instead of relying on continuous glucose monitoring, therefore reducing the risk of sensor inaccuracies and time delays when glucose levels are changing rapidly during exercise (40).

Our study also presented some limitations. Though venous blood glucose is more accurate, in real life pwT1D rely on interstitial values. In addition, the standardized meals provided by the research team might have caused some participants to consume different amounts of carbohydrates compared to their typical intake, potentially affecting glucose fluctuations. While we did observe sex-related difference for two of our outcomes, we did not account for female menstrual cycle, which may have explained our results (31). Data collection was paused for several months during the COVID-19 pandemic. Lastly, though randomization allows us to compare two different approaches (e.g., snack vs. insulin reduction), in real life pwT1D are likely to combine both strategies to optimize glucose profile.

Conclusions

In conclusion, in pwT1D using CSII, continuous moderate intensity exercise and intermittent high intensity exercise are both associated with a comparable risk of exercise-induced hypoglycemia. Anticipated insulin basal rate reduction may offer some protection. However, despite reducing insulin 90 minutes prior to exercise, a significant hypoglycemic risk persists and reducing basal rate by 80% rather than 40% may not confer a greater protection. In usual life, pwT1D will likely use CGM absolute value and trend arrows to introduce snack to further prevent hypoglycemic risk.

As for the post-exercise period, both insulin basal rate reduction and carbohydrate intake strategies were both associated with an overall post-exercise time below range inferior to 4%, suggesting that the hypoglycemic risk associated with these strategies is both comparable, and low, allowing pwT1D to choose their preferred or gain to combine strategies.

Acknowledgements

We are thankful to all the participants who dedicated their time and efforts to completing this study. We would like to equally acknowledge the contributions of the diabetes nurses (Delphine Bouchard, Marie Raffray, Valérie Parent and Marie Devaux) at Montreal Clinical Research Institute for the conduction of the interventions and the biostatistician Caroline Grou for conducting the statistical analysis.

RRL is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Funding

This study received funding from the Canadian Institute of Health to Dr. Legault and Dr Rabasa-Lhoret, as well as from the Gosslin Diabetes Research chair to Dr Rabasa-Lhoret

Patient and public involvement

Our clinical research projects are closely coordinated with patient partners (PP) from the BETTER registry (Behaviours, Therapies, Technologies, and Hypoglycemic Risk for Type 1 Diabetes), which was co-developed with PP. This registry includes patient-reported outcomes from over 4,000 individuals with type 1 diabetes. We share our findings directly with PP and disseminate them widely through the BETTER newsletter, website/blog, and informative webinars. Patients receive a summary of study results after publication.

Patient consent for publication

Not applicable.

Ethics approval

The study received approval from the Montreal Clinical Research Institute's research ethics board (2019-1026). This study was registered on clinicaltrials.gov (NCT03845114).

Data availability statement

Data are available upon reasonable request.

Contribution statement

JM, EMC, RRL, LL and CG were involved in the conception, design, and conduct of the study and the analysis and interpretation of the results. RST, CS, VM and VB were involved in the conduct of the study. ST and EH were involved in the analysis and interpretation of the results. JM and EMC wrote the first draft of the manuscript, and all authors edited, reviewed, and approved the final version of the manuscript. RRL is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Disclosure summary

RRL: Research grants: Diabetes Canada, Astrazeneca, E Lilly, Cystic Fibrosis Canada, CIHR, FFRD, Janssen, JDRF, Merck, NIH, Novo-Nordisk, Société Francophone du Diabète, Sanofi-Aventis, Vertex Pharmaceutical. Consulting /advisory panel: Abbott, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer I, Dexcom, E Lilly, HLS therapeutics, INESSS, Insulet, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis. Honoraria for conferences: Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer I, CPD Network, Dexcom, CMS Canadian Medical&Surgical Knowledge Translation Research group, E Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, Tandem, Vertex Pharmaceutical. Consumable gift (in Kind): E Lilly, Medtronic. Unrestricted grants for clinical and educational activities: Abbott, E Lilly, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis

Patent: T2D risk biomarkers, catheter life. Purchase fees: E Lilly (artificial pancreas).

References

1. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012 Mar 1;55(3):542–51.
2. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2108–9.
3. Molveau J, Rabasa-Lhoret R, Taleb N, Heyman E, Myette-Côté É, Suppère C, et al. Minimizing the Risk of Exercise-Induced Glucose Fluctuations in People Living With Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: An Overview of Strategies. *Can J Diabetes*. 2021 Jan 20;45(7):666–76.
4. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Stevenson EJ, Turner D, Bracken RM, et al. A low-glycemic index meal and bedtime snack prevents postprandial hyperglycemia and associated rises in inflammatory markers, providing protection from early but not late nocturnal hypoglycemia following evening exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1845–53.
5. Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Apr;19(Suppl 1):S51.
6. Riddell MC, Li Z, Gal RL, Calhoun P, Jacobs PG, Clements MA, et al. Examining the Acute Glycemic Effects of Different Types of Structured Exercise Sessions in Type 1 Diabetes in a Real-World Setting: The Type 1 Diabetes and Exercise Initiative (T1DEXI). *Diabetes Care*. 2023 Feb 7;46(4):704–13.
7. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May 1;5(5):377–90.
8. Taplin CE, Cobry E, Messer L, McFann K, Chase HP, Fiallo-Scharer R. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2010 Nov;157(5):784-788.e1.
9. Goulet-Gélinas L, Saade MB, Suppère C, Fortin A, Messier V, Taleb N, et al. Comparison of two carbohydrate intake strategies to improve glucose control during exercise in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2021 Apr 9;31(4):1238–46.
10. ACSM. Guidelines for exercise testing and prescription [Internet]. 10th edition. Philadelphia, PA.: Wolters Kluwer; 2017. 475 p. Available from: <https://shop.lww.com/ACSM-s-Guidelines-for-Exercise-Testing-and-Prescription/p/9781496339065>
11. Taleb N, Emami A, Suppère C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, et al. Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval

exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*. 2016 Dec 1;59(12):2561–71.

12. Moser O, Tschakert G, Mueller A, Groeschl W, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of High-Intensity Interval Exercise versus Moderate Continuous Exercise on Glucose Homeostasis and Hormone Response in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using Novel Ultra-Long-Acting Insulin. *PLOS ONE*. 2015 Aug 28;10(8):e0136489.

13. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA, Weinzimer SA, et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29(1):20–5.

14. García-García F, Kumareswaran K, Hovorka R, Hernando ME. Quantifying the Acute Changes in Glucose with Exercise in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2015 Apr 1;45(4):587–99.

15. Riddell MC, Bar-Or O, Ayub BV, Calvert RE, Heigenhauser GJF. Glucose Ingestion Matched with Total Carbohydrate Utilization Attenuates Hypoglycemia during Exercise in Adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr*. 1999 Mar 1;9(1):24–34.

16. Aronson R, Brown RE, Li A, Riddell MC. Optimal Insulin Correction Factor in Post-High-Intensity Exercise Hyperglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: The FIT Study. *Diabetes Care*. 2019;42(1):10–6.

17. Potashner D, Brown RE, Li A, Riddell MC, Aronson R. Paradoxical Rise in Hypoglycemia Symptoms With Development of Hyperglycemia During High-Intensity Interval Training in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Aug 7;42(10):2011–4.

18. Yardley JE. Fasting May Alter Blood Glucose Responses to High-Intensity Interval Exercise in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Acute Crossover Study. *Can J Diabetes*. 2020 Dec 1;44(8):727–33.

19. Scott SN, Cocks M, Andrews RC, Narendran P, Purewal TS, Cuthbertson DJ, et al. Fasted High-Intensity Interval and Moderate-Intensity Exercise Do Not Lead to Detrimental 24-Hour Blood Glucose Profiles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jan 1;104(1):111–7.

20. Gnocchi D, Bruscalupi G. Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications. *Biology*. 2017 Feb 4;6(1):10.

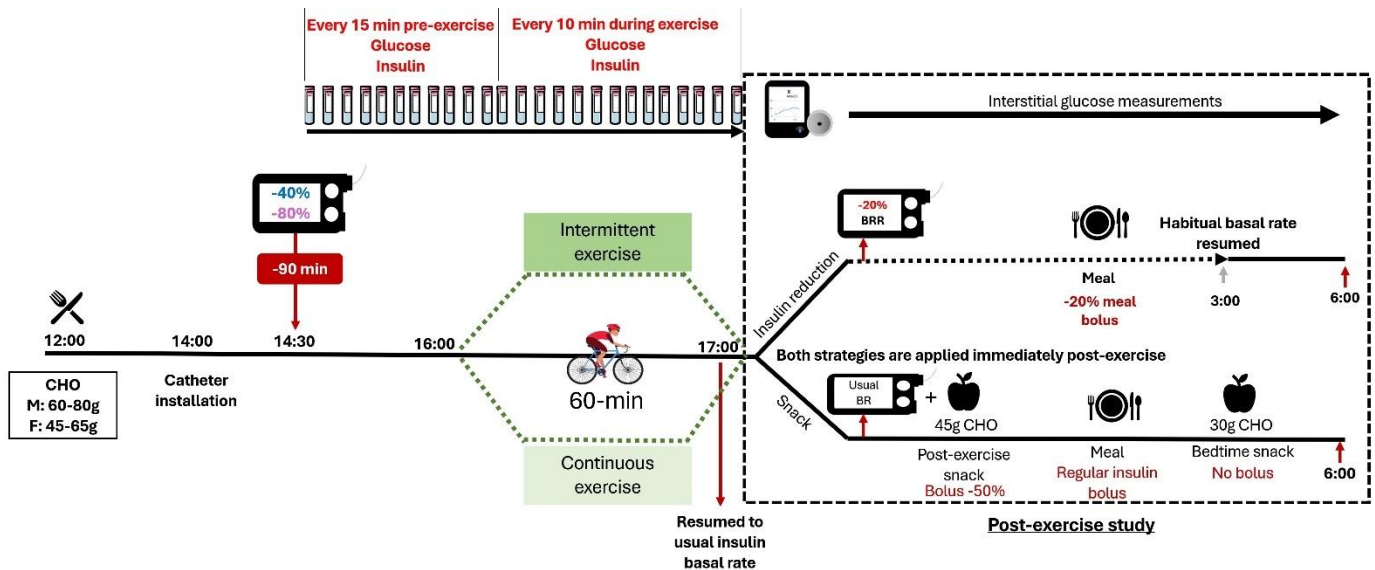
21. Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Sep;22(3):145–52.

22. Tagougui S, Legault L, Heyman E, Messier V, Suppere C, Potter KJ, et al. Anticipated Basal Insulin Reduction to Prevent Exercise-Induced Hypoglycemia in Adults and Adolescents Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2022 May;24(5):307–15.

23. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care*. 2019;42(5):824–31.
24. Zaharieva DP, Cinar A, Yavelberg L, Jamnik V, Riddell MC. No Disadvantage to Insulin Pump Off vs Pump On During Intermittent High-Intensity Exercise in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020 Mar;44(2):162–8.
25. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, Tsalikian E, Admon G, Li Z, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(1):99–106.
26. Pitt JP, McCarthy OM, Hoeg-Jensen T, Wellman BM, Bracken RM. Factors Influencing Insulin Absorption Around Exercise in Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol*. 2020 Oct 21;11:573275.
27. Abdelseed NAH. Glycemic Control and Knowledge among Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Study. *J Sci Res Med Biol Sci*. 2021 Feb 28;2(1):1–9.
28. Reddy R, Wittenberg A, Castle JR, El Youssef J, Winters-Stone K, Gillingham M, et al. Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Aug 30;
29. Yardley JE, Brockman NK, Bracken RM. Could Age, Sex and Physical Fitness Affect Blood Glucose Responses to Exercise in Type 1 Diabetes? *Front Endocrinol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 21];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00674>
30. Manetta J, Brun JF, Prefaut C, Mercier J. Substrate oxidation during exercise at moderate and hard intensity in middle-aged and young athletes vs sedentary men. *Metabolism*. 2005 Nov 1;54(11):1411–9.
31. Toor S, Yardley JE, Momeni Z. Type 1 Diabetes and the Menstrual Cycle: Where/How Does Exercise Fit in? *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 4;20(4):2772.
32. Yardley JE, Govette A, Laesser CI, Lespagnol É, Logan JE, Sim JAP, et al. Sex influences health: reporting on female characteristics should be mandatory in exercise and physical activity-related diabetes research. *Diabetologia*. 2024 Jan;67(1):209–10.
33. Toor S, Yardley JE, Momeni Z. Type 1 Diabetes and the Menstrual Cycle: Where/How Does Exercise Fit in? *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 4;20(4):2772.

34. de Vries SAG, Verheugt CL, Mul D, Nieuwdorp M, Sas TCJ. Do sex differences in paediatric type 1 diabetes care exist? A systematic review. *Diabetologia*. 2023;66(4):618–30.
35. Prévost MS, Rabasa-Lhoret R, Talbo MK, Yardley JE, Curry EG, Brazeau AS. Gender Differences in Strategies to Prevent Physical Activity–Related Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: A BETTER Study. *Diabetes Care*. 2022 Jan 19;45(3):e51–3.
36. Muntis FR, Mayer-Davis EJ, Shaikh SR, Crandell J, Evenson KR, Smith-Ryan AE. Post-Exercise Protein Intake May Reduce Time in Hypoglycemia Following Moderate-Intensity Continuous Exercise among Adults with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2023 Jan;15(19):4268.
37. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 May;32(5):904–10.
38. Paramalingam N, Keating BL, Chetty T, Fournier PA, Soon WHK, O'Dea JM, et al. Protein Ingestion in Reducing the Risk of Late-Onset Post-Exercise Hypoglycemia: A Pilot Study in Adolescents and Youth with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2023 Jan;15(3):543.
39. Plamper M, Gohlke B, Woelfle J, Konrad K, Rohrer T, Hofer S, et al. Interaction of Pubertal Development and Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8615769.
40. Larose S, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Suppère C, Tagougui S, Messier V, et al. Changes in Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Using Dexcom G4 Platinum Over the Course of Moderate Intensity Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Jun;21(6):364–9.

Tables and figures



Continuous exercise consisted of 60-min at 60% of VO₂peak; Intermittent exercise consisted of 40-min, alternating 2-min at 50% of VO₂peak, 2-min at 85% of VO₂peak, with 10-min at 45% of VO₂peak at the start and end of exercise.

Figure 1 Study design

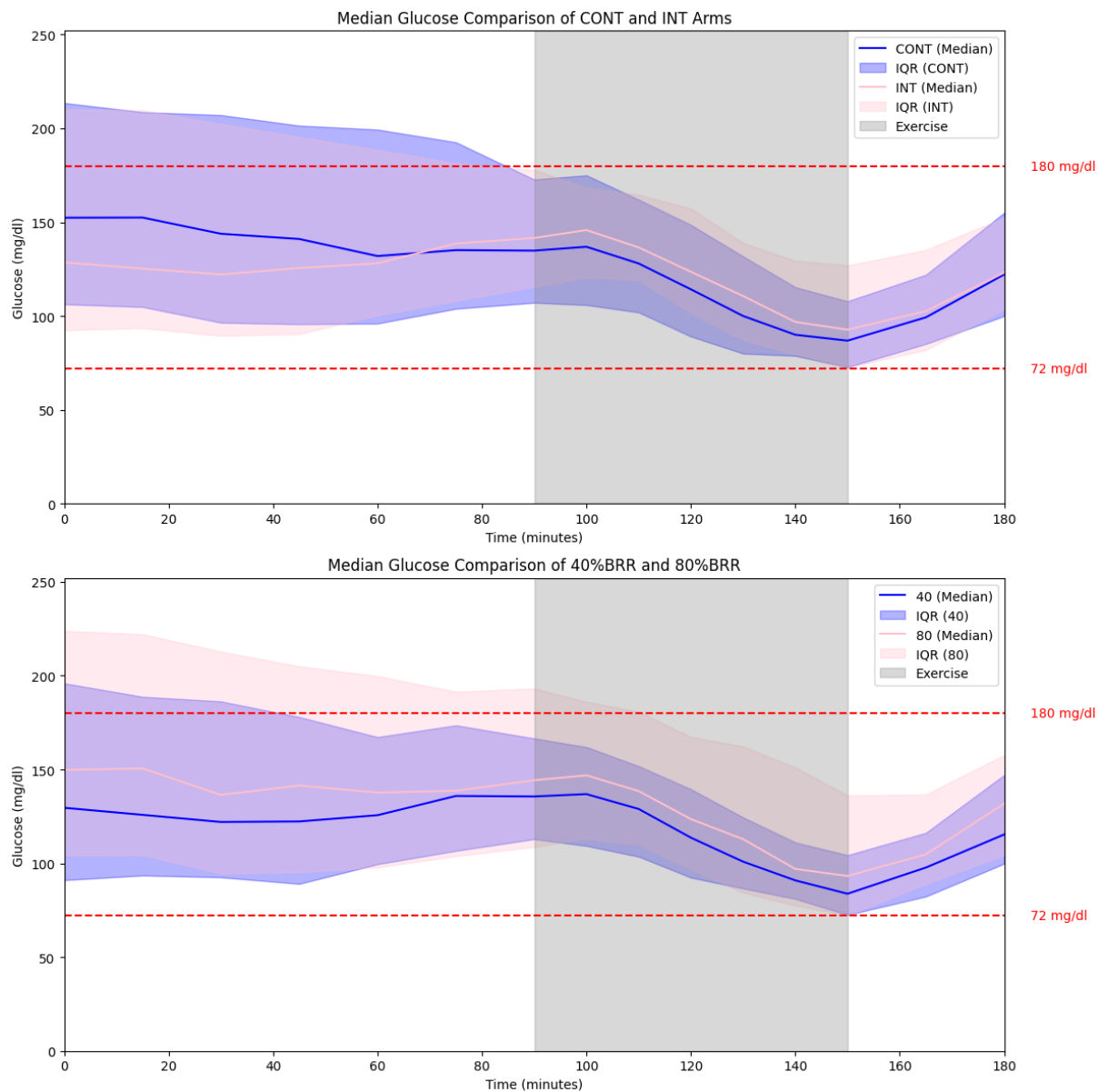


Figure 2 Blood glucose profiles during intervention. A) corresponds to blood glucose profiles for CONT and INT exercise. B) corresponds to blood glucose profiles for 40%BRR and 80%BRR

Table 1 Baseline characteristics

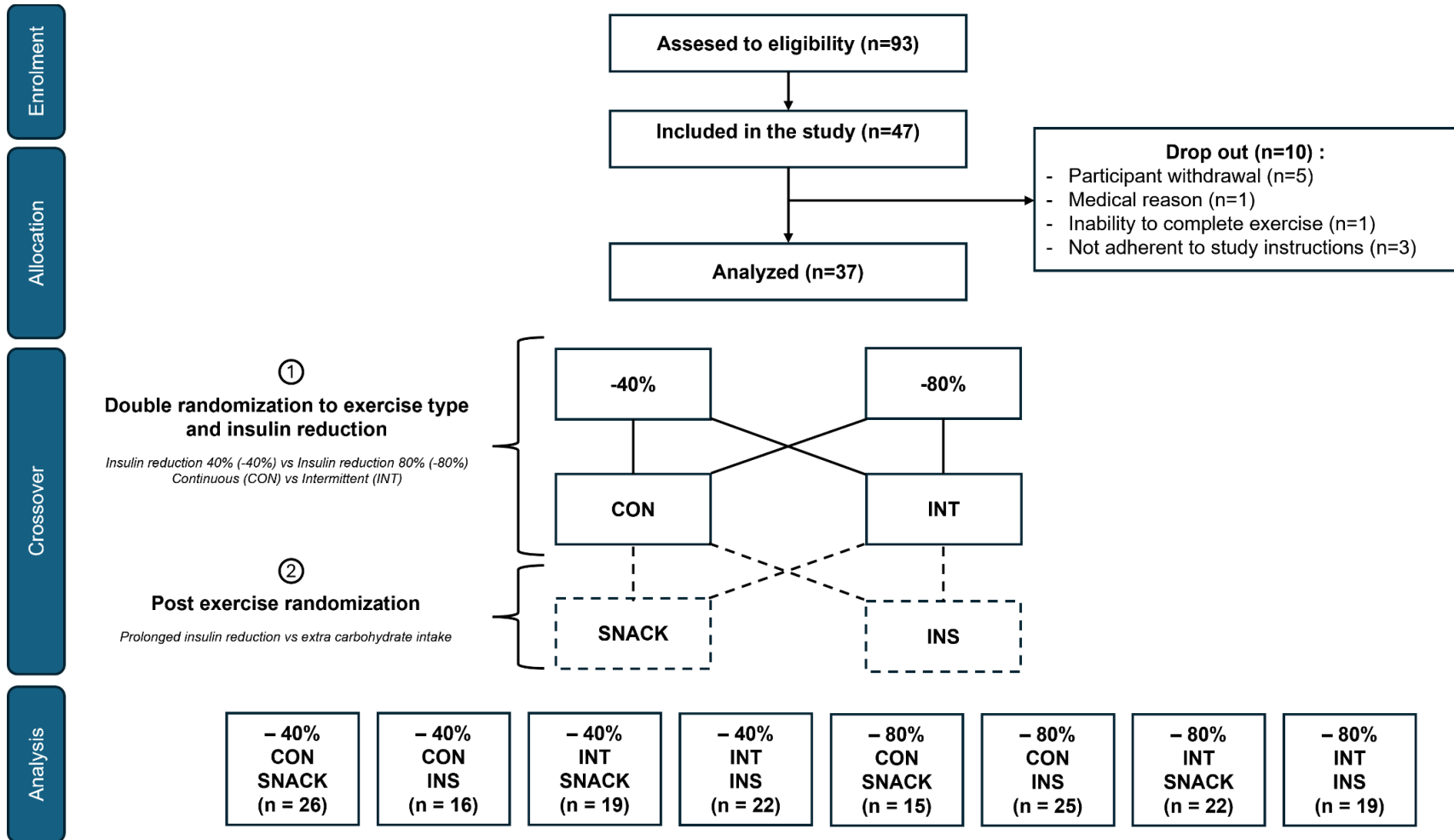
BASELINE DATA			
	Overall (n=37)	Adults (n=21)	Adolescents (n=16)
AGE, YEARS	29.3 ± 16.9 (14.0 – 72.5)	42.1 ± 15.7 (22.1 – 72.5)	16.2 ± 1.1 (14.0 – 17.9)
SEX (M/F)	15/22	11/10	11/5
GLYCATED HEMOGLOBIN (HBA _{1c}), %	7.5 ± 1.0 (5.7 – 9.8)	7.0 ± 0.9 (5.7 – 9.8)	7.9 ± 0.9 (6.3 – 9.7)
GLYCATED HEMOGLOBIN (HBA _{1c}), MMOL/MOL	58 (37 – 84)	53 (37 – 84)	63 (45 – 83)
DIABETES DURATION (YEARS)	15.6 ± 13.9 (2.5 – 56.7)	24.1 ± 15.0 (5.4 – 56.7)	6.6 ± 3.1 (2.5 – 14.5)
USUAL INSULIN BASAL RATE (U/H)	1.2 ± 0.6 (0.2 – 2.7)	1.1 ± 0.7 (0.2 – 2.7)	1.2 ± 0.5 (0.4 – 2.5)
VO _{2PEAK} (MLO ₂ .KG ⁻¹ .MIN ⁻¹)	33.4 ± 8.1 (21.0 – 51.2)	33.6 ± 8.6 (22.1 – 51.2)	33.6 ± 8.6 (21.0 – 49.0)
DATA ARE REPORTED AS MEAN ± SD (MIN – MAX) OR N (%). SD, STANDARD DEVIATION; VO _{2PEAK} ; PEAK OXYGEN CONSUMPTION			

Table 2 Glycemic outcomes during exercise depending on the type of exercise and the percentage of insulin reduction.

		CONT	INT	95% CI Exercise type	P-value Exercise type	40% BRR	80% BRR	95% CI BRR	P-value BRR
PRIMARY OUTCOMES									
Δ Exercise onset to nadir (mg/dl)	Glucose	55.8 ± 41.4	48.6 ± 39.6	0.33 – 1.86	0.005	-54.0 ± 43.2	-50.4 ± 37.8	-0.07 - 1.48	0.076
SECONDARY OUTCOMES									
BG at exercise onset (mg/dl)	Glucose	154.8 ± 72	167.4 ± 77.4	-2.31 – 0.42	0.173	163.8 ± 73.8	153.0 ± 77.4	-0.79 – 19.95	0.403
Δ Exercise onset to post-exercise (mg/dl)	Glucose	-52.2 ± 41.4	-46.8 ± 43.2	0.33 - 1.89	0.006	-52.2 ± 43.2	-46.8 ± 41.4	-0.01 - 1.57	0.055
Δ Exercise onset to post-recovery (mg/dl)	Glucose	-23.4 ± 52.2	-18.0 ± 46.8	-0.20 - 1.71	0.123	-18.0 ± 55.8	-21.6 ± 43.2	-1.09 - 0.85	0.805
Time to first hypoglycemia during exercise (min)		43.0 ± 14.7	49.0 ± 10.4	-23.68 – 21.31	0.252	44.8 ± 13.9	46.9 ± 12.3	-21.44 – 23.66	0.156
Insulin on board (IOB, units)		0.5 ± 0.8	0.4 ± 0.7	-0.24 - 0.10	0.396	0.4 ± 0.6	0.5 ± 0.9	-0.08 - 0.27	0.270
Time spent at plasma glucose % (exercise onset to end of exercise)									
	TBR < 70 mg/dl	8.9 ± 14.8	7.9 ± 14.2	-0.03 - 0.06	0.457	9.5 ± 15.8	5.9 ± 11.8	-0.07 – 0.03	0.388
	TIR 70 - 180 mg/dl	82.6 ± 24.8	72.3 ± 30.8	-0.18 - 0.02	0.136	76.7 ± 26.5	77.7 ± 31.9	-0.14 - 0.08	0.561
	TAR > 180 mg/dl	8.5 ± 23.4	19.9 ± 32.5	-0.03 - 0.16	0.196	13.8 ± 26.8	16.4 ± 0.3	-0.05 – 0.15	0.290
Number of participants requiring CHO intake to meet pre-exercise glucose targets (n (%))		26 (35)	23 (31)		0.727	27 (36)	22 (29)		0.485
Amount of CHO given to meet glycemic target (g)		26.7 ± 12.6	23.9 ± 6.6	-4.67 – 4.99	0.920	26.0 ± 10.7	24.4 ± 9.2	5.13 – 4.53	0.717
Number of hypoglycemia events necessitating correction (n (%))									
	During exercise	31 (41)	28 (38)		0.737	35 (47)	24 (32)		0.093
Amount of CHO given per hypoglycemic episode (g)									
	During exercise	24.1 ± 8.2	23.7 ± 8.3	-3.09 – 5.21	0.622	23.7 ± 7.9	24.4 ± 8.9	-5.39 – 2.91	0.561

Table 3 Interstitial glucose outcomes for the post-exercise period

	Snack	INS	95% CI	Size effect	F
Early recovery (17:00 – 17:30)					
Time spent at plasma glucose % (exercise onset to end of exercise)					
TBR < 54 mg/dl	2.4 ± 8.9	2.0 ± 6.6	-2.73 – 2.12	0.046	
TBR < 70 mg/dl	8.4 ± 14.1	7.4 ± 16.2	-3.56 – 5.72	1.076	
TIR 70 – 180 mg/dl	65.9 ± 27.3	77.6 ± 29.8	-21.5 – -1.86	-11.686	
TAR > 180 mg/dl	17.9 ± 26.3	8.9 ± 16.3	1.95 – 16.59	9.273	
TAR < 250 mg/dl	17.8 ± 26.3	8.9 ± 16.3	-16.5 – -1.87	0.402	
Late recovery (17:30 – midnight)					
Time spent at plasma glucose % (exercise onset to end of exercise)					
TBR < 54 mg/dl	1.4 ± 6.9	1.7 ± 6.0	-2.00 – 2.45	-0.034	
TBR < 70 mg/dl	4.5 ± 10.6	2.7 ± 7.9	-1.32 – 4.62	1.652	
TIR 70 – 180 mg/dl	56.5 ± 32.8	50.6 ± 33.0	-2.92 – 15.12	6.099	
TAR > 180 mg/dl	37.5 ± 35.3	45.3 ± 34.9	-16.89 – 1.92	-7.483	
TAR < 250 mg/dl	1.2 ± 6.7	1.3 ± 5.7	-6.70 – 4.07	0.068	
Night (midnight – 6:00 am)					
Time spent at plasma glucose % (exercise onset to end of exercise)					
TBR < 54 mg/dl	1.2 ± 6.8	1.3 ± 5.7	-2.00 – 2.34	-0.026	
TBR < 70 mg/dl	1.3 ± 5.3	1.6 ± 5.9	-2.19 – 1.55	-0.319	
TIR 70 – 180 mg/dl	54.7 ± 39.2	52.0 ± 42.7	-9.38 – 16.29	3.454	
TAR > 180 mg/dl	42.3 ± 39.8	45.8 ± 43.7	-16.98 – 8.70	-4.139	
TAR < 250 mg/dl	10.0 ± 25.3	8.0 ± 21.2	-9.83 – 5.89	0.084	
Overall (from end of exercise [17:00] to 6:00 am)					
Time spent at plasma glucose % (exercise onset to end of exercise)					
TBR < 54 mg/dl	1.4 ± 6.7	1.5 ± 5.7	-2.00 – 2.25	-0.020	
TBR < 70 mg/dl	3.7 ± 7.4	2.6 ± 5.5	-0.98 – 2.94	0.981	
TIR 70 – 180 mg/dl	56.7 ± 25.7	54.3 ± 29.6	-5.20 – 11.11	2.954	
TAR > 180 mg/dl	37.5 ± 28.5	42.0 ± 30.9	-13.29 – 3.52	-4.881	
TAR < 250 mg/dl	7.8 ± 15.0	6.3 ± 14.5	-6.37 – 3.25	0.102	



Supplementary figure 1: Study flow chart

Supplementary table 1. Insulin outcomes

		BRR -40%	BRR -80%	CONT	INT	P-VALUE EXERCISE TYPE	P- VALU E BRR
BASELINE INSULIN	Plasma Insulin (pmol/L)	65.2 ± 11.3	72.3 ± 11.3	69.3 ± 11.3	68.2 ± 11.3	0.942	0.660
EXERCISE ONSET	Plasma Insulin (pmol/L)	49.5 ± 11.0	53.9 ± 11.1	49.1 ± 11.1	54.3 ± 11.0	0.737	0.779
Δ END ONSET EXERCISE	Plasma Insulin (pmol/L)	4.3 ± 2.4	-9.3 ± 2.4	-3.5 ± 2.4	-10.0 ± 2.4	0.058	0.132

Article 5: Prevalence of nocturnal hypoglycemia in free-living conditions in adults with type 1 diabetes: what is the impact of daily physical activity?

Article publié dans Frontiers in Endocrinology, Volume 13 :953879, 2022,
[DOI : 10.3389/fendo.2022.953879](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.953879)

Avant-propos

Ce cinquième et dernier article s'inscrit dans les objectifs globaux de cette thèse, en explorant l'impact de l'activité physique quotidienne sur le contrôle glycémique nocturne en conditions de vie réelle chez les pvDT1 sous MDI et sous CSII. Plus précisément, il répond à la problématique de l'évaluation des stratégies d'adaptation thérapeutique pour limiter le risque d'hypoglycémie nocturne, souvent associé à l'exercice, auto-rapporté par les participants.

L'étude repose sur des données observationnelles recueillies auprès de 25 adultes utilisant des CGM et des accéléromètres sur une semaine. Les résultats montrent que, malgré une perception générale du risque accru d'hypoglycémie nocturne après une journée active, ce risque n'est pas significativement différent de celui observé après une journée moins active. Cependant, une consommation plus élevée de glucides en soirée a été observée après les jours actifs, souvent associée à un bolus d'insuline, ce qui pourrait augmenter le risque d'hypoglycémie.

Cet article apporte une contribution essentielle en identifiant les lacunes dans l'application des stratégies d'atténuation du risque d'hypoglycémie nocturne et souligne la nécessité de recommandations adaptées pour les pvDT1 en conditions de vie réelle.

Contributions détaillées à l'article 5

Pour cette étude, Rémi Rabasa-Lhoret, Étienne Myette-Côté, Sémah Tagougui et moi-même avons contribué à la conception et à la planification de l'analyse des données de l'étude. Corinne Suppère et Virginie Messier ont coordonné l'étude et assuré la collecte des données. Avec Sémah Tagougui, nous avons réalisé la saisie, vérification et l'analyse des données. Pour l'article, j'ai réalisé les tableaux et figures, l'analyse statistique et l'interprétation des résultats avec l'aide de Rémi Rabasa-Lhoret, Étienne Myette-Côté et Sémah Tagougui. J'ai également rédigé la première version de l'article qui a ensuite été révisée par mes coauteurs. En outre, j'ai été en charge de soumettre l'article auprès du journal et j'ai effectué les révisions demandées par les arbitres.

Article complet

Prevalence of nocturnal hypoglycemia in free-living conditions in adults with type 1 diabetes: what is the impact of daily physical activity?

Joséphine Molveau^{1,2,5}, Rémi Rabasa-Lhoret^{1,2,3,4 *}, Étienne Myette-Côté^{1,7}, Virginie Messier¹, Corinne Suppère¹, Kathryn J Potter¹, Elsa Heyman^{5,7}, Sémah Tagougui^{1,2,5*}

* R. Rabasa-Lhoret and S. Tagougui are joint senior authors.

¹ Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

² Département de Nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

³ Département des Sciences Biomédicales, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁴ Endocrinology Division, Montreal Diabetes Research Center, Montréal, QC, Canada

⁵ Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369 - URePSSS - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France

⁶ Department of Applied Human Sciences, Faculty of Science, University of Prince Edward Island, PE, Canada

⁷ Institut Universitaire de France (IUF)

Correspondance:

Pr. Rémi Rabasa-Lhoret

remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

Dr. Sémah Tagougui

semah.tagougui@univ-lille.fr

Word count: 4486 (main text), and 317 (Abstract), 5 table(s), 2 figure(s)

Abstract:

Objective: Studies investigating strategies to limit the risk of nocturnal hypoglycemia associated with physical activity (PA) are scarce and have been conducted in standardized, controlled conditions in people with type 1 diabetes (T1D). This study sought to investigate the effect of daily PA level on nocturnal glucose management in free-living conditions while taking into consideration reported mitigation strategies to limit the risk of nocturnal hypoglycemia in people with T1D.

Methods: Data from 25 adults (10 males, 15 females, HbA_{1c}: 7.6±0.8%), 20-60 years old, living with T1D, were collected. One week of continuous glucose monitoring and PA (assessed using an accelerometer) were collected in free-living conditions. Nocturnal glucose values (midnight–6:00 am) following an active day “ACT” and a less active day “L-ACT” were analyzed to assess the time spent within the different glycemic target zones (<3.9 mmol/L; 3.9 – 10.0 mmol/L and >10.0 mmol/L) between conditions. Self-reported data about mitigation strategies applied to reduce the risk of nocturnal hypoglycemia was also analyzed. **Results:** Only 44% of participants reported applying a carbohydrate- or insulin-based strategy to limit the risk of nocturnal hypoglycemia on ACT day. Nocturnal hypoglycemia occurrences were comparable on ACT night versus on L-ACT night. Additional post-meal carbohydrate intake was higher on evenings following ACT (27.7 ± 15.6 g, ACT vs. 19.5 ± 11.0 g, L-ACT; P=0.045), but was frequently associated with an insulin bolus (70% of participants). Nocturnal hypoglycemia the night following ACT occurred mostly in people who administered an additional insulin bolus before midnight (3 out of 5 participants with nocturnal hypoglycemia). **Conclusions:** Although people with T1D seem to be aware of the increased risk of nocturnal hypoglycemia associated with PA, the risk associated with additional insulin boluses may not be as clear. Most participants did not report using compensation strategies to reduce the risk of PA related late-onset hypoglycemia which may be because they did not consider habitual PA as something requiring treatment adjustments.

Key words: Type 1 diabetes, nocturnal glucose control, hypoglycemia, physical activity level, accelerometer

Introduction:

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic condition caused by the autoimmune destruction of pancreatic beta cells, eventually resulting in absolute insulin deficiency, leading to hyperglycemia (1). Thus, people living with T1D require life-long insulin replacement therapy with the goal of maintaining glucose levels close to normal while minimizing the risk of iatrogenic (i.e. complication induced by the treatment) hypoglycemia (blood glucose [BG] < 3.9 mmol/L) (1). Despite therapies (e.g. insulin analogs) and new technologies (e.g. continuous glucose monitoring (CGM)), the risk of hypoglycemia remains high, especially at night (2). Mild to moderate hypoglycemic episodes ([BG] between 3.9 – 3.0 mmol/L) commonly occur during the night (3–5), and can last for over an hour in people living with T1D (6). More than half of severe hypoglycemic episodes (i.e. requiring someone's assistance for recovery) occur during sleep (7). Thus, people with T1D are often still challenged with nocturnal hypoglycemia in their everyday life (8). Several factors in people's daily life, such as bedtime BG level, daytime hypoglycemia and physical activity (PA) have been associated with an increased risk of nocturnal hypoglycemia (9). PA results in significant glucose fluctuations during and after exercise, especially hypoglycemia. Hypoglycemia may occur during, immediately after, and for up to 31-h after PA (10–12). People with T1D are unable to reduce circulating insulin levels without anticipation. In addition to an increased insulin sensitivity in the hours following PA (13), counterregulatory hormone response to glucose lowering is frequently altered in people with T1D (14). Increased insulin sensitivity associated with excessive circulating insulin levels and a frequently altered hormonal counter-regulatory response to hypoglycemia, predispose to nocturnal hypoglycemia, especially when PA is involved late in the afternoon (15–17). Repeated episodes of hypoglycemia may impair hypoglycemia awareness and thus further potentiate the risk of recurrent hypoglycemia (18,19). Impaired awareness of hypoglycemia in people living with T1D can be fatal (18).

Though regular PA is highly recommended for its numerous health benefits such as improved physical fitness and cardiovascular health (20–22), many people with T1D

fail to meet the national PA guidelines (23). The most commonly reported barrier to PA in people living with T1D is the fear of hypoglycemia (24).

Although strategies exist to mitigate the risk of hypoglycemia during and after PA, most studies evaluating these strategies are conducted in standardized, controlled conditions (25–30). Moreover, limited evidence-based data are available on delayed-onset hypoglycemia and very few studies have evaluated mitigation strategies to reduce the risk of PA-associated nocturnal hypoglycemia (31–36). Current guidelines recommend a 20% insulin basal rate reduction around bedtime, for 6 hours for people using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) (37). Evening snacks are an option as well, but evidence supporting this strategy remains mitigated (34). It is unclear whether people with T1D apply some of these strategies or not. Spontaneous PA often results in an accumulation of short bouts of PA throughout the day which can be an easier way for people to meet PA guidelines (38). However, for people living with T1D, identifying whether therapeutic adjustments (such as insulin reduction or carbohydrate (CHO) intake) are needed when PA occurs sporadically throughout the day may be more difficult, especially since the risk of nocturnal hypoglycemia associated with an accumulation of short bouts of PA through the day is not well known. Few studies have shown an increased risk of prolonged nocturnal hypoglycemia with the accumulation of moderate or vigorous intensity PA through the day (39,40).

PA-associated nocturnal hypoglycemia remains a substantial clinical problem for T1D management, and further research in non-standardized conditions is required to overcome it. The objective of this study is to assess the effect of PA on nocturnal glycemic fluctuations in people living with T1D in free-living conditions, by taking into consideration reported mitigation strategies to limit the risk nocturnal hypoglycemia.

Research design and methods:

We carried out a cross-sectional, descriptive study to collect information about PA and glucose management in people with T1D during a usual week. Fifty-eight adults living with T1D were enrolled at the Montreal Clinical Research Institute (IRCM). The present study was approved by the research ethics committee and carried out in accordance with the principles of the declaration of Helsinki.

Inclusion criteria included having a diagnosis of T1D for at least 6 months, age ≥ 18 years, use of CSII or multiple daily injections (MDI), and the ability to give informed consent. Exclusion criteria included abnormal blood panel and/or anemia, ongoing or planned pregnancy, and impaired decision-making capacity.

Study procedures:

Participants were tested at the IRCM during two visits scheduled approximately 1 week apart. During the first visit, an accelerometer (SenseWear Armband Mini® from Bodymedia.) was placed on the participant's right arm and a blinded CGM (iPro™2 professional from Medtronic) was inserted subcutaneously on the opposite arm. Participants were asked to measure capillary blood glucose levels at least four times per day, using their own glucose meter for subsequent CGM sensor calibration. Participants wore the CGM and accelerometer for 6 days following visit 1. Participants were asked to complete a logbook every day during the 6 days they were wearing the CGMs and accelerometer to report their capillary blood glucose values, any hypoglycemic events (with or without symptoms and means of correction) as well as any relevant information regarding their insulin administration (i.e., insulin boluses, insulin reduction etc...). Glycated hemoglobin (HbA_{1c}) levels were obtained via venous sampling during visit 1. Hypoglycemia awareness was measured using the Clarke questionnaire. A score ≥ 4 indicates impaired awareness of hypoglycemia; a score ≤ 2 indicates normal awareness of hypoglycemia; and a score of 3 indicates undetermined awareness status (41,42)

Identification of active and less active days through objective measurement of PA

The Sensewear Armband includes a two-axis accelerometer and uses sensors to measure heat flux, galvanic skin response, skin temperature and near body ambient temperature to assess energy expenditure. It has been validated to measure daily expenditure in previous studies (43,44). Data was downloaded on the Sensewear Professional Software. PA was divided into four categories: light (1.6 - 3.0 Metabolic equivalent of Task (METs)), moderate (3.0 - 6.0 METs), vigorous (6.0 – 9 METs) and very vigorous (≥ 9 METs) (45). Based on the downloaded data, the software then calculated time spent in different PA intensities each day.

Identification of active and less active days

Our data analysis was based on PA level (defined as energy expenditure divided by basal metabolic rate in 24h). PA score between 1.40 and 1.69 was associated with a sedentary or light activity lifestyle, between 1.70 and 1.99 with an active or moderately active lifestyle, and between 2.0 and 2.40 with a vigorous or vigorously active lifestyle as defined (46,47). Thus an active day (ACT) was defined as a PA level ≥ 1.7 and a less active day (L-ACT) was defined as PA level ≤ 1.69 .

Some data cleaning procedures were required to perform our statistical analysis:

- If the participants' data did not include at least one sedentary day (PA level ≤ 1.69) and one active day (PA level ≥ 1.7), the data was rejected from the analysis.
- If data from the CGM and/or accelerometer were unreadable or corrupted, they were excluded as well.

Nocturnal hypoglycemia through CGM

The CGMs were blinded to the participant. Data was downloaded by our team on Carelink after the second visit.

CGMs were calibrated retroactively using the participants' daily capillary glucose values reported in their logbook.

Level 1 hypoglycemia was defined as glucose levels between 3.0 and 3.9 mmol/L. Level 2 hypoglycemia was defined as glucose levels below 3.0 mmol/L. Level 1 hyperglycemia was defined as glucose levels above 10.0 mmol/L and level 2 hyperglycemia was defined as glucose levels >13.9 mmol/L (48). Coefficient of variation (CV), defined as the standard deviation divided by the mean was calculated as well. $CV < 36\%$ indicated stable glucose levels (48).

Nocturnal glucose levels were analyzed from 00:00 (midnight) to 6:00 am. Nocturnal hypoglycemia was defined as BG < 3.9 mmol/L for at least 15 consecutive minutes. If more than two hours of CGM values were missing between 00:00 am and 6:00 am, the data was rejected from the analysis (Figure 1).

Mitigations strategies reported in the logbook

Information about PA (time of day, duration, and type), hypoglycemia occurring before bedtime, and mitigation strategies (e.g. insulin dosage and CHO intake modulations) to reduce the risk of nocturnal hypoglycemia were based on the participants' self-reported data in their logbook. Logbook information about mitigation strategies applied before bedtime was analyzed for ACT and L-ACT days only.

Statistical analysis

We compared nocturnal blood glucose levels after ACT with nocturnal blood glucose levels after L-ACT based on CGM data. Descriptive analysis and condition comparison analysis were performed using IBM SPSS Statistics 27 and survival analysis was performed using GraphPad Prism 9.1.2. Results are reported as mean $\pm$ SD. Normality was tested using the Shapiro–Wilk test. PA level as well as the percent of nocturnal time spent in different BG ranges (i.e., hypoglycemia, euglycemia (3.9–10.0 mmol/L), and hyperglycemia (>10.0 mmol/L)), as measured by CGM, were compared between “ACT” and “L-ACT” conditions using either paired t-tests or the Wilcoxon matched-pair test. McNemar's chi-squared test was used to compare two

proportions and to compare the number of participants experiencing hypoglycemic events as well as the number of participants reporting additional CHO consumption. Effect of condition was assessed using a linear model.

Significant interactions were followed up with Bonferroni adjusted post-hoc tests. Spearman's rank correlations were performed to analyze possible associations between PA level/ duration of PA and times in, below and above range as well as hypoglycemia duration and mean change in glucose levels from midnight to 6:00 am. Statistical significance was set to $P<0.05$.

Results

A total of 58 participants were recruited. After data cleaning procedures, data from 25 adults (10 males, 15 females) were analyzed (Figure 1). Baseline characteristics of study participants are presented in Table 1. Forty-four percent of participants were treated with open-loop CSII and 56.0 % were treated with MDI. No participant reported a significant macro- or microvascular event prior to the study. Impaired awareness of hypoglycemia was identified in three participants (12%) out of 25 by the Clarke questionnaire. Four participants (16%) had undetermined hypoglycemia awareness, 14 (56%) had normal hypoglycemia awareness, and four (16%) did not answer the questionnaire.

Table 1. Baseline characteristics of study participants

N, total	25
Insulin therapy (CSII/MDI)	11/14
Age, years	34.8 ± 12.3 (20 - 60)
Sex (Male/Female)	10/15
Ethnicity (Caucasian / Arab)	21/ 4
BMI, kg/m²	25.4 ± 3.9 (20.7 - 34.7)
Glycated hemoglobin (HbA_{1c}), %	7.6 ± 0.7 (5.9 - 8.7)
Glycated hemoglobin (HbA_{1c}), mmol/mol	60 (41 – 72)
Diabetes duration (years)	16.8 ± 9.7
Daily basal or long-acting insulin (u/day)	20.8 ± 7.3 (11 – 36.5)
VO_{2peak} (mL/kg/min)	32.3 ± 9.3
Daily PA level	1.7 ± 0.2 (1.2 – 2.0)

Data are mean ± SD (min – max) or n (%).SD, standard deviation; CSII; Continuous subcutaneous insulin infusion; MDI: multiple daily injections; VO_{2peak}; peak oxygen consumption.

We made sure that the conditions between ACT and L-ACT were significantly different in terms of PA level, total energy expenditure, and time spent in light, moderate, and vigorous-intensity PA (Table 2.).

Table 2. Comparison of accelerometry data between INA and ACT

	ACT	L-ACT	P-value
PA level	2.0 ± 0.3 (1.7 – 3.3)	1.4 ± 0.1 (1.1 – 1.6)	<0.001
Light intensity (min)	312.8 ± 109.0 (183 – 668)	247.4 ± 102.3 (71 – 462)	0.018
Moderate intensity (min)	172.7 ± 68.8 (66 – 287)	47.0 ± 31.4 (0 – 113)	<0.001
Vigorous intensity (min)	43.8 ± 56.5 (0 – 287)	1.4 ± 2.5 (0 – 11)	<0.001
Sedentary (min)	864.2 ± 143.4 (556 – 1124)	1096.7 ± 126.3 (835 – 1345)	<0.001
Total energy expenditure (kcal)	3195.6 ± 986.4 (2172 – 6498)	2262.2 ± 413.3 (1590 – 3325)	<0.001

ACT; Active day; L-ACT; less active day. Data are Mean ± SD (min-max).

Nocturnal glucose profiles (Table 3)

Glucose values at bedtime were comparable in both conditions (P=0.250). We found no differences in the nocturnal time spent in level 1 hypoglycemia (3.0 – 3.9 mmol/L) nor level 2 hypoglycemia (<3.0 mmol/L) between conditions. Time spent below range (<3.9 mmol/L) was associated with greater nocturnal glycemic variation the night following ACT (CV) (R=0.648; P<0.001).

We found a significant interaction (Condition ‘ACT vs ‘L-ACT’ × Time) reflecting a slight decrease in glucose levels in the first part of the night following L-ACT while glucose levels tended to increase during the second part of the night following ACT. However, there were no pairwise differences between both conditions in post-hoc analyses

(figure 2). Accordingly, data showed a greater decrease in glucose levels from midnight to 6:00 am the night following L-ACT ($P<0.001$) (Table 3.).

Based on interstitial glucose concentrations, hypoglycemia occurred in five participants (20%) during ACT night, three participants (12%) during L-ACT night, while 16 participants did not experience hypoglycemia on either night (64%). No participant experienced nocturnal hypoglycemia on both ACT and L-ACT nights. Nocturnal hypoglycemia occurred at similar times during the night in both conditions ($P=0.130$) (Figure 2 B). Four out of five nocturnal hypoglycemia events that occurred on ACT night were resolved at 6:00 am. Blood glucose increased to reach levels of 14.9 ± 7.2 mmol/L (min, 4.9 mmol/L; max, 20.5 mmol/L) following nocturnal hypoglycemia resolution. Only one out of three nocturnal hypoglycemia events on L-ACT night was resolved at 6:00 am. Blood glucose increased to reach levels of 4.9 mmol/L while the other two remained in nocturnal hypoglycemia, with one value below 3.0 mmol/L.

Time spent above range ($BG > 10$ mmol/L) during ACT and L-ACT is reported in Table 3, and was observed in more than half of the participants without any difference between conditions (60% of participants, ACT vs. 64%, L-ACT). Time spent in level 2 hyperglycemia ($BG > 13.9$ mmol/L) was comparable as well (40% of participants, ACT vs. 25%, L-ACT; $P=0.217$).

The physical activity level on ACT Day was associated with a greater difference in nocturnal glucose levels from midnight to morning ($R=0.664$; $P<0.01$) as well as with a greater difference in nocturnal glucose levels from midnight to nadir ($R=0.461$; $P=0.020$). No other significant correlations between physical activity level on ACT day and hypoglycemia, euglycemia or hyperglycemia were detected.

Table 3. Nocturnal glucose and nocturnal hypoglycemia outcomes based on interstitial glucose measurements.

	ACT	L-ACT	P value
Glucose (mmol/L)			
At midnight	9.1 ± 4.4	10.5 ± 4.04	0.250
At 6:00 am	9.0 ± 4.2	9.1 ± 4.8	0.929
Nadir	6.0 ± 2.9	7.6 ± 3.6	0.150
SD	2.0 ± 1.7	1.3 ± 0.8	0.093
CV (%)	21.2 ± 13.8	15.1 ± 9.4	0.118
Delta glucose (mmol/L)			
Δ Midnight to 6:00 am	0.1 ± 6.2	-1.2 ± 4.1	>0.001
Δ Midnight to nadir	-3.2 ± 3.5	-2.8 ± 2.9	0.725
Glucose ranges from 00:00 to 6:00 am (%)			
< 3.0 mmol/L (Level 2)	4.4 ± 11.0	1.8 ± 5.9	0.687
3.0 to 3.9 mmol/L (Level 1)	3.4 ± 8.1	3.1 ± 9.1	0.804
< 3.9 mmol/L	7.5 ± 16.9	4.9 ± 14.2	0.957
3.9 to 10.0 mmol/L	56.1 ± 37.9	60.3 ± 40.2	0.825
> 10.0 mmol/L	36.3 ± 38.9	34.9 ± 42.0	0.856
> 13.3 mmol/L	15.8 ± 27.0	13.4 ± 32.4	0.801
Hypoglycemia			
NH (n)	5	3	0.702
Hypoglycemia duration (min)	139.6 ± 68.7	136.3 ± 70.1	0.950
Level 1 hypoglycemia duration (min)	59.4 ± 39.6	83.3 ± 35.3	0.650
Level 2 hypoglycemia duration (min)	80.2 ± 55.1	53.7 ± 40.2	0.500
Time to first hypoglycemia	115.2 ± 77.5	205.0 ± 52.0	0.130

Data are presented as mean ± standard deviation except for NH, reported as the number of subjects. *Significant difference between conditions. TIR; time in range. SD; standard deviation, CV; coefficient of variation. NH; Nocturnal hypoglycemia.

Self-reported PA on ACT Day

Sixteen out of twenty-five participants (64%) reported exercising (or leisure PA) on ACT Day. PA included biking, walking, running, swimming, high-intensity interval training, resistance training, skiing, and more. Seven participants (28%) reported exercising in the afternoon, three (12%) in the morning and six (24%) reported exercising twice: once in the morning and once in the afternoon. Nocturnal hypoglycemia occurred in two participants who reported performing PA twice during the day and in two participants who reported performing PA in the morning. Two nocturnal hypoglycemia events occurred in participants who had not reported PA in their logbook.

Self-reported insulin- or CHO-based strategies the evening following ACT

Almost half of the participants (n=11; 44%) reported applying one, or a combination of insulin- and CHO-based strategies to reduce the risk of nocturnal hypoglycemia the night following ACT. Consumption of evening snacks (with or without insulin bolus) was the most frequently reported strategy (40%) (Table 4). CHO intake varied from 12g to 40g (mean 25.6 ± 13.3 g) (Table 5).

In participants treated with CSII, only one reported using temporary insulin basal rate reduction (BRR) as a mitigation strategy for nocturnal hypoglycemia which consisted of a 50% BRR for 4-hours. One participant reported increasing the basal rate by 5% until 1 am after consuming a snack without insulin bolus.

Hypoglycemia on the evening and night following ACT

Reported hypoglycemia during the evening following ACT was always treated with CHO. One participant reported a 50% BRR for 3-h during the night in addition to CHO intake. The type or quantity of CHO consumed to treat hypoglycemia was not always clearly reported.

Five participants reported treating hypoglycemia during ACT evening (before midnight), and did not experience subsequent hypoglycemia between midnight and 6:00 am. Two participants reported treating symptomatic hypoglycemia just after midnight and did not experience subsequent nocturnal hypoglycemia either, during midnight and 6:00 am. Based on interstitial glucose values, both participants did not experience what was considered as significant hypoglycemia. One had blood glucose levels > 3.9 mmol/L but reported symptoms, and the other had blood glucose levels < 3.9 mmol/L for less than 15 minutes. None of the five participants who experienced significant nocturnal hypoglycemia reported it in their logbook.

Among the participants who experienced nocturnal hypoglycemia the night following ACT, two had administered additional insulin boluses during the evening (3 and 1.5 u); two had an evening snack (one with, and one without insulin bolus); one had an

evening snack with an insulin basal rate increase of 5% and one did not report applying any mitigation strategies or insulin bolus injections.

Self-reported insulin- or CHO-based strategies the evening and night following L-ACT

During the evening following L-ACT, six participants (24%) reported eating an evening snack ($\approx 19.5 \pm 11.0$ g CHO). Seven (28%) reported administering an insulin bolus correction throughout the evening without extra-CHO consumption (mean insulin units: 1.9 ± 0.7).

Hypoglycemia on the evening and night following L-ACT

One participant reported correcting hypoglycemia in the evening without specifying symptoms or means of correction, but did not experience subsequent nocturnal hypoglycemia. Out of the three participants who had nocturnal hypoglycemia the night following L-ACT, only one reported administering an insulin bolus correction in the evening.

CHO intake the evening following ACT vs. L-ACT

Post-meal CHO was consumed in greater quantities in the evening following ACT ($P=0.045$). Additional insulin bolus injections tended to be higher in the evening following ACT ($P=0.074$) (Table 5).

Table 4 Participants reporting mitigation strategies to reduce the risk of nocturnal hypoglycemia

		ACT		L-ACT	
Reported mitigation strategies					
Participants applying a strategy, n (%)					
		CSII	MDI	CSII	MDI
Evening snack					
-	With insulin bolus	3 (27.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
-	Without insulin bolus	2 (18.2)	5 (35.7)	1 (9)	5 (35.7)
Basal insulin reduction		2 (18.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evening snack with basal insulin increase (5%)		1 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evening meal bolus reduction		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evening insulin bolus correction		3 (27.3)	4 (28.6)	6 (54.5)	2 (14.3)

Note: One participant combined evening snack without insulin bolus and insulin basal rate increase, followed by insulin basal rate reduction during the night.

Table 5 Reported additional CHO and insulin bolus intakes during the evening

	ACT	L-ACT	P value
Participants consuming additional CHO (post-meal), (n)	10	5	0.217
Participants consuming CHO to treat hypoglycemia			
- In the evening (before midnight)	5	1	0.192
- After midnight	2	0	0.470
Mean CHO consumption, (g)			
- CHO consumed to avoid hypoglycemia	25.6 ± 13.3 (12 – 47)	19.5 ± 11.0 (9.7 – 33)	0.399
- CHO consumed to treat hypoglycemia	30.0 ± 20.0 (20 – 60)	(-)**	-
- Total CHO consumed	27.7 ± 15.6 (12 – 60)	19.5 ± 11.0 (9.7 – 33)	0.045*
Participants administrating insulin bolus corrections, (n)	7	5	
Mean insulin bolus corrections, (u)	2.3 ± 0.7 (1.5 – 13.7)	1.9 ± 0.7 (1.1 – 2.5)	0.074

Data are Mean ± SD (min – max) or number of participants (n). *Significant difference between conditions “ACT” vs. “L-ACT” ($P < 0.05$). One participant reported treating hypoglycemia during the evening on L-ACT day without specifying means of correction. **One participant reported CHO intake to treat hypoglycemia during the evening (before midnight) but did not specify quantity or quality of CHO consumed.

Most studies have tested the impact of PA on glycemic excursions under standardized conditions. This work aimed to examine the association between free-living daily physical activity level and nocturnal blood glucose levels in people living with T1D while taking into account possible mitigation strategies reported by participants to avoid nocturnal hypoglycemia. Our results suggest that nocturnal hypoglycemia occurrence and time spent below range are no different the night following an active day versus the night following a less active day, which is likely due to higher carbohydrate intake the evening following ACT day.

Glycemic excursions

It is well known that nocturnal hypoglycemia often occurs in patients with T1D during or up to 31-h following PA (10). Obviously, being active during the day may come at a cost. Previous studies (10,11,39) have reported that time spent below range tended to increase for several hours following PA. In a recent survey-based study, 49% of people living with T1D reported experiencing nocturnal hypoglycemia following PA (49). In the current study, we found that only 20% of participants experienced nocturnal hypoglycemia the night following ACT day and found no differences in nocturnal hypoglycemia occurrences the night following ACT day versus the night following L-ACT day. Five participants reported correcting hypoglycemia in the evening on ACT day (<midnight) and, two others just after midnight. These were not the same participants who experienced nocturnal hypoglycemia later during the night. This could be an explanation as to why we found no differences in the number of nocturnal hypoglycemia events between ACT day and L-ACT day. Hypoglycemia associated with daily PA may have occurred earlier in the evening.

Times in range (3.9 – 10.0 mmol/L) and below range (<3.9 mmol/L) were comparable the night following an active day versus the night following a less active day. Riddell et al. reported that participants spent more time in range on active days than on less active days, but also more time below range (50). Authors reported increased time below range in the first 12 hours following PA. This disparity might be partly explained by the fact that in the latter study, participants performed structured PA, whereas, in the current study, the chosen distribution is closer to free-living conditions (i.e., uncontrolled PA with variable duration and modality).

In contrast, we found that over 60% of participants actually experienced hyperglycemia the night following ACT day, including participants who had experienced nocturnal hypoglycemia earlier in the night (3 out of 5). This suggests that people may have treated hypoglycemia without reporting it and might also explain why glucose levels increased the night following ACT day while they slightly decreased the night following L-ACT day. More importantly, people living with T1D have frequently reported

overeating following hypoglycemia and trying to compensate high-risk situations by maintaining higher BG levels (51). Nighttime constitutes a critical period of the day, leaving people with T1D at higher risk of severe hypoglycemia which could result in seizures or even death (19,52). This could explain why more than half of the participants spent time above range at night, regardless of their PA the previous day. This suggests that high nocturnal blood glucose levels may be related to participants aiming for higher glucose levels at night to avoid nocturnal hypoglycemia and not to additional CHO intake due to PA.

Our study looks at the percentage of time in glycemic range in people treated with open-loop CSII or MDI. We found that time in range was $56.1 \pm 37.9\%$ from 00:00 to 6:00 am the night following ACT. Newer technologies, such as hybrid closed-loop systems are frequently associated with higher time in range (3.9 – 10.0 mmol.L) during and in the hours following exercise. Breton et al. (53) tested closed-loop systems during and after intense prolonged exercise in adolescents with T1D. Authors found higher time in range with closed-loop systems, compared to standard CSII, especially late at night. Time below range remained similar in both conditions. In line with these results, Tauschmann et al. (54) found that hybrid closed-loop therapy was associated with higher time in range and lower time above range compared to CSII, in free-living conditions in adolescents with T1D. Authors found no difference in time below range between CSII and hybrid closed-loop. Thus, including hybrid closed-loop systems in the current study may have resulted in higher time in range without having an impact on time below range.

Self-reported insulin- or CHO-based strategies

A limited number of studies evaluating strategies used by people with T1D to manage PA-induced glucose variability have been published. Our results showed that only 44% of participants reported applying a strategy in order to reduce the risk of nocturnal hypoglycemia associated with PA. As ACT days were based on mean daily PA level, what was calculated as PA by the accelerometer, was not always reported as PA by

the participant. Therefore, habitual PA or a cumulation of activities of daily-living (fast walks, fast walking up the stairs, etc.) throughout the day may have led to a mean physical activity level >1.7 . Thus, it may be more difficult for people with T1D to identify their activities as PA and adjust their treatment in consequence. This could be a possible explanation as to why 56% of our participants did not report applying a compensation strategy.

Eating snacks with or without insulin bolus seemed to be the most recurrent strategy used in the evening following ACT day in the current study. This was confirmed by Pinsker et al. (55) in a survey-based study aiming to examine strategies for PA preparation in people living with T1D. Authors reported that most people would consume supplementary CHO to avoid hypoglycemia during and in the hours following PA, regardless of insulin therapy (CSII or MDI) or CGM use (55). In terms of prevention strategies for PA-associated hypoglycemia, carbohydrate feeding often requires less pre-planning compared to basal and bolus adjustments and therefore, may be more common than strategies based on insulin reduction.

We also focused on the impact of treatment (e.g., CSII vs. MDI) on the decisions taken by people with T1D to manage their blood glucose in the hours following PA in free-living conditions. In the current study, two (18.2%) participants reported reducing their basal insulin in the evening following PA. One of them experienced nocturnal hypoglycemia. Paiement et al. (56) showed that among CSII users, those applying insulin BRR during the night following PA reported more nocturnal hypoglycemia (49).

Pinsker et al. (55) found that most people using BRR strategies were those treated with combined CSII and CGM. In our study, participants' CGMs were blinded which could explain why only two participants applied insulin basal rate reduction to prevent hypoglycemia. One participant reported reducing their basal rate to treat hypoglycemia. The authors also found that insulin bolus reduction for the meals around PA was reported by half of the participants (55). No meal insulin bolus reduction was reported in our study. In Groat's (57) survey-based study, no participant reported reducing their insulin meal boluses.

Most of the participants (three out of five) who experienced nocturnal hypoglycemia had reported applying a mitigation strategy. However, some participants either increased their insulin basal rate during the evening or administrated an additional insulin bolus on multiple occasions after CHO intake. This may be the cause of nocturnal hypoglycemia, rather than late-onset effects of PA. Indeed, Desjardins et al. (2) reported that CHO supplementation resulted in higher nocturnal hypoglycemia occurrences when associated with insulin injection. Two others who experienced nocturnal hypoglycemia administrated an additional insulin bolus correction in the evening (9:45 pm – 10:00 pm) nonrelated to CHO supplementation. In the hours following PA, insulin sensitivity is increased, and muscle and hepatic glycogen content need to be restored which results in glucose being diverted from the blood, increasing the risk of hypoglycemia (58). Thus, enhanced insulin sensitivity associated with an additional insulin bolus injection in the evening would increase the risk of hypoglycemia even further.

Strengths and limitations

Overall, the strength of this observational study is to assess life habits with a focus on daily physical activity and glucose control over two days (one considered as active, the other as less-active) in non-standardized conditions. Besides, based on participants' reports, CGMs, and accelerometry data, we were able to assess whether mean daily physical activity level has an impact on nocturnal glucose fluctuations and whether people living with T1D use compensation strategies to reduce the risk of nocturnal hypoglycemia associated with PA. Literature evaluating strategies to reduce the risk of late-onset and post-PA hypoglycemia is scarce and non-standardized studies evaluating these strategies are even less frequent. Our study helps to identify a potential lack of knowledge in terms of post-PA mitigation strategies in people living with T1D.

An important part of our study relied on participants recalling information correctly. Information regarding dietary intakes (quantity and quality) and insulin adjustments as mitigation preventive strategies, as well as nocturnal hypoglycemia or nocturnal

hypoglycemia correction, was sometimes incomplete or not reported. There may also have been discrepancies or inaccuracies in the self-reported data, such as omission of insulin bolus corrections or hypoglycemia correction. Our analysis relied on a small sample-size which may have resulted in a lack of statistical power.

Conclusions

In conclusion, nocturnal hypoglycemia does not seem to appear more frequently on nights following an active day. Post-meal carbohydrate intake was significantly higher on evenings following an active day, indicating compensation strategies to avoid nocturnal hypoglycemia. Nocturnal hypoglycemia occurred more frequently in participants who administered insulin bolus corrections in the evening with or without extra carbohydrate consumption. These results suggest that, although people with T1D seem to be aware of the increased risk of nocturnal hypoglycemia associated with PA, the risk associated with additional insulin boluses may not be as clear. Most participants did not report using compensation strategies to reduce the risk of late-onset hypoglycemia associated with PA which may be because they did not consider habitual PA as something requiring treatment adjustments.

Acknowledgments We are thankful to all the participants who dedicated their time and efforts to completing this study. We would like to equally acknowledge the contributions of the diabetes nurses at Montreal Clinical Research Institute to the conduction of the interventions.

Funding

This study was supported by funds the J.-A. DeSève Fondation diabetes chair held by RR-L.

ST was supported by grants from the Société Francophone du Diabète, Fondation pour la Recherche Médicale and Cardiometabolic Health, Diabetes and Obesity Research Network.

ST, EH, VM, and RRL are members of the International Associate Laboratory REGALE-1 (Glycaemic regulation during exercise in type 1 diabetes) labeled by Lille university in 2020.

Contribution statement 1) JM, RR-L, EMC and ST contributed to the conception and design of the study. CS and VM coordinated the study and acquired the data. JM and ST analyzed the data. JM, EMC, RR-L and ST interpreted the data. 2) JM and ST drafted the manuscript. JM, ST, EMC, CS, VM, KJP, EH, RR-L critically revised the manuscript for important intellectual content. 3) All authors approved the final version of this manuscript.

Disclosure summary

RRL has received research grants (to institution) from the Canadian Diabetes Association, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Cystic Fibrosis Canada, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He has been a consultant or member of advisory panels of Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer, Carlina Technology, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, and Takeda. He has received honoraria for conferences by Abbott, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, and Sanofi-Aventis. He also benefits from unrestricted grants for clinical and educational activities from Eli Lilly, Lifescan, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, and Sanofi. He holds intellectual property in the field of type 2 diabetes risk biomarkers, catheter life and the closed-loop system. RRL, LL and VM received purchase fees from Eli Lilly in relation with closed-loop technology. LL received consulting fees from Lilly and Dexcom and Insulet, and received (to institution) research funding from Merck, Astra-zeneca and Sanofi. The remaining authors declare that there are no relationships or activities that might bias, or be perceived to bias, their work.

References:

1. Cryer PE. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Sep;39(3):641–54.
2. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Leroux C, Gingras V, Rabasa-Lhoret R. Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Dec 1;106(3):420–7.
3. Ahmet A, Dagenais S, Barrowman NJ, Collins CJ, Lawson ML. Prevalence of Nocturnal Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes: A Pilot Study Using Continuous Glucose Monitoring. *J Pediatr.* 2011 Aug 1;159(2):297-302.e1.
4. Chico A, Vidal-Ríos P, Subirà M, Novials A. The Continuous Glucose Monitoring System Is Useful for Detecting Unrecognized Hypoglycemias in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes but Is Not Better Than Frequent Capillary Glucose Measurements for Improving Metabolic Control. *Diabetes Care.* 2003 Apr 1;26(4):1153–7.
5. Guillod L, Comte-Perret S, Monbaron D, Gaillard RC, Ruiz J. Nocturnal hypoglycaemias in type 1 diabetic patients: what can we learn with continuous glucose monitoring? *Diabetes Metab.* 2007 Nov 1;33(5):360–5.
6. Wentholt IME, Maran A, Masurel N, Heine RJ, Hoekstra JBL, DeVries JH. Nocturnal hypoglycaemia in Type 1 diabetic patients, assessed with continuous glucose monitoring: frequency, duration and associations. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2007 May;24(5):527–32.
7. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med.* 1991 Apr 1;90(4):450–9.
8. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of Conventional Methods of Self-Monitoring of Blood Glucose: Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001 Nov 1;24(11):1858–62.
9. Wilson DM, Calhoun PM, Maahs DM, Chase HP, Messer L, Buckingham BA, et al. Factors Associated with Nocturnal Hypoglycemia in At-Risk Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2015 Jun 1;17(6):385–91.
10. MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care.* 1987 Oct;10(5):584–8.
11. Yardley JE, Sigal RJ. Exercise Strategies for Hypoglycemia Prevention in Individuals With Type 1 Diabetes. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc.* 2015 Jan;28(1):32–8.

12. Metcalf KM, Singhvi A, Tsalikian E, Tansey MJ, Zimmerman MB, Esliger DW, et al. Effects of moderate-to-vigorous intensity physical activity on overnight and next-day hypoglycemia in active adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1272–8.
13. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med*. 2000 Jan;21(1):1–12.
14. Riddell MC, Perkins BA. Type 1 Diabetes and Vigorous Exercise: Applications of Exercise Physiology to Patient Management. *Can J Diabetes*. 2006 Jan 1;30(1):63–71.
15. Iscoe KE, Corcoran M, Riddell MC. High Rates of Nocturnal Hypoglycemia in a Unique Sports Camp for Athletes with Type 1 Diabetes: Lessons Learned from Continuous Glucose Monitoring Systems. *Can J Diabetes*. 2008 Jan 1;32(3):182–9.
16. Maran et al. Continuous Glucose Monitoring Reveals Delayed Nocturnal Hypoglycemia After Intermittent High-Intensity Exercise in Nontrained Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*.
17. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May 1;5(5):377–90.
18. Schultes B, Jauch-Chara K, Gais S, Hallschmid M, Reiprich E, Kern W, et al. Defective Awakening Response to Nocturnal Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS Med*. 2007 Feb;4(2).
19. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2010 Apr;16(2):244–8.
20. Lavie CJ, Church TS, Milani RV, Earnest CP. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011 Jun;31(3):137–45.
21. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012 Mar 1;55(3):542–51.
22. Colberg SR, Laan R, Dassau E, Kerr D. Physical Activity and Type 1 Diabetes: Time for a Rewire? *J Diabetes Sci Technol*. 2015 May 1;9(3):609–18.
23. 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* 1971 - [Internet]. 2021 Aug 24 [cited 2022 Apr 20]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02741-w>

24. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2108–9.
25. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care*. 2019;42(5):824–31.
26. Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit MH, Randazzo C, Petit C, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Dec;17(12):1150–7.
27. Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC. The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun 1;19(6):370–8.
28. Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, et al. Exercise With and Without an Insulin Pump Among Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*. 2005 Sep 1;116(3):e348–55.
29. Rickels MR, DuBose SN, Toschi E, Beck RW, Verdejo AS, Wolpert H, et al. Mini-Dose Glucagon as a Novel Approach to Prevent Exercise-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1909–16.
30. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, La Gerche A, Gooley JL, Jenkins AJ, et al. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016;59(8):1636–44.
31. Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Muñoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 May;9(3):619–24.
32. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Stevenson EJ, Turner D, Bracken RM, et al. A low-glycemic index meal and bedtime snack prevents postprandial hyperglycemia and associated rises in inflammatory markers, providing protection from early but not late nocturnal hypoglycemia following evening exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1845–53.
33. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 May;32(5):904–10.

34. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Are bedtime nutritional strategies effective in preventing nocturnal hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes? *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(7):577–87.
35. Campbell MD, Walker M, Bracken RM, Turner D, Stevenson EJ, Gonzalez JT, et al. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015 May 1;3(1):e000085.
36. Taplin CE, Cobry E, Messer L, McFann K, Chase HP, Fiallo-Scharer R. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2010 Nov;157(5):784-788.e1.
37. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, Adolfsson P, Rabasa-Lhoret R, van den Boom L, et al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Diabetologia*. 2020 Dec;63(12):2501–20.
38. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, 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 Feb 1;273(5):402–7.
39. Metcalf KM, Singhvi A, Tsalikian E, Tansey MJ, Zimmerman MB, Esliger DW, et al. Effects of moderate-to-vigorous intensity physical activity on overnight and next-day hypoglycemia in active adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1272–8.
40. Jagers JR, King KM, Watson SE, Wintergerst KA. Predicting Nocturnal Hypoglycemia with Measures of Physical Activity Intensity in Adolescent Athletes with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Jul;21(7):406–8.
41. Lin YK, Hung M, Sharma A, Chan O, Varner MW, Staskus G, et al. IMPAIRED AWARENESS OF HYPOGLYCEMIA CONTINUES TO BE A RISK FACTOR FOR SEVERE HYPOGLYCEMIA DESPITE THE USE OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM IN TYPE 1 DIABETES. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2019 Jun;25(6):517–25.
42. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. 1995 Apr;18(4):517–22.

43. Mignault D, St-Onge M, Karelis AD, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of the Portable HealthWear Armband: A device to measure total daily energy expenditure in free-living type 2 diabetic individuals. *Diabetes Care*. 2005 Jan 1;28(1):225–7.
44. St-Onge M, Mignault D, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar;85(3):742–9.
45. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport*. 2010 Sep 1;13(5):496–502.
46. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. Geneva; 1985. Report No.: 724.
47. James WPT, Schofield EC. Human energy requirements. A manual for planners and nutritionists. *Hum Energy Requir Man Plan Nutr* [Internet]. 1990 [cited 2021 Jul 8]; Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19901453357>
48. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631–40.
49. Paiement K, Frenette V, Wu Z, Suppere C, Messier V, Lasalle-Vaillancourt A, et al. Is Having Better Knowledge on Type 1 Diabetes Management Associated With Lower Reported Hypoglycemic Risk During and After Physical Activity? *Can J Diabetes*. 2021 Nov 1;45(7):S3.
50. Riddell MC, Li Z, Beck RW, Gal RL, Jacobs PG, Castle JR, et al. More Time in Glucose Range During Exercise Days than Sedentary Days in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021 May 1;23(5):376–83.
51. Martyn-Nemeth P, Duffecy J, Fritschi C, Quinn L. Challenges Imposed By Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes. *Clin Nurs Res*. 2019 Nov 1;28(8):947–67.
52. Urakami T. Severe Hypoglycemia: Is It Still a Threat for Children and Adolescents With Type 1 Diabetes? *Front Endocrinol*. 2020 Sep 15;11:609.
53. Breton MD, Cherňavsky DR, Forlenza GP, DeBoer MD, Robic J, Wadwa RP, et al. Closed-Loop Control During Intense Prolonged Outdoor Exercise in Adolescents With Type 1 Diabetes: The Artificial Pancreas Ski Study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1644–50.
54. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, Thabit H, Stewart Z, Cheng P, et al. Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Adolescents With Type 1 Diabetes: A Free-Living, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2016 Jul;39(7):1168–74.

55. Pinsker JE, Kraus A, Gianferante D, Schoenberg BE, Singh SK, Ortiz H, et al. Techniques for Exercise Preparation and Management in Adults with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2016 Dec;40(6):503–8.
56. Paiement K, Frenette V, Wu Z, Suppere C, Messier V, Lasalle-Vaillancourt A, et al. Is Having Better Knowledge on Type 1 Diabetes Management Associated With Lower Reported Hypoglycemic Risk During and After Physical Activity? *Can J Diabetes*. 2021 Nov 1;45(7, Supplement):S3.
57. Groat D, Soni H, Grando MA, Thompson B, Cook CB. Self-Reported Compensation Techniques for Carbohydrate, Exercise, and Alcohol Behaviors in Patients With Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2018 Mar;12(2):412–4.
58. Basu R, Johnson ML, Kudva YC, Basu A. Exercise, Hypoglycemia, and Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014 May 8;16(6):331–7.

Figures

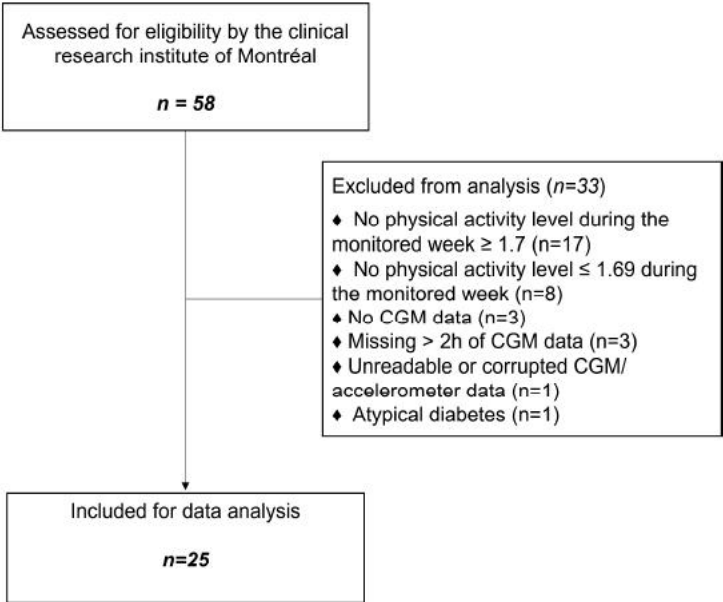


FIGURE 1
Consort flow diagram of the study.

Figure 1 Consort flow diagram of the study

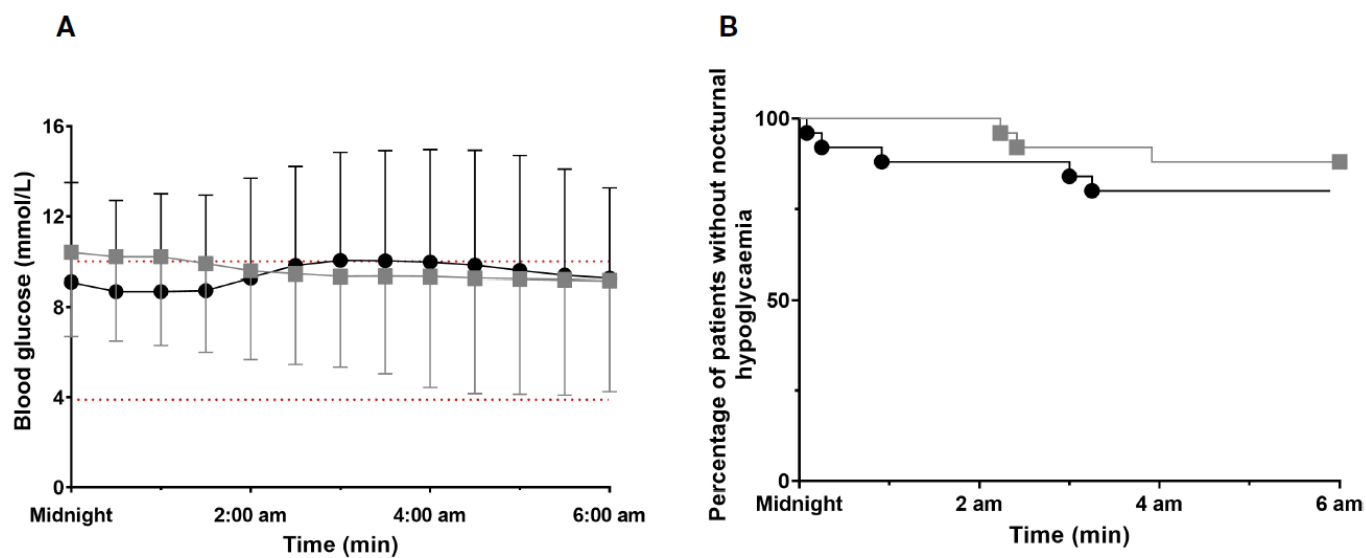


Figure 2 Nocturnal glucose profiles for both conditions (ACT vs. L-ACT)
 ACT, black circle; L-ACT, gray squares. A) Glucose profiles from midnight to 6:00 am for both conditions. Values are means $\pm$ SD, Main effects by linear model time: $P < 0.001$, condition ACT vs. L-ACT: $P < 0.001$ and interaction (time $\times$ group): $*p < 0.01$ B) Time to first nocturnal hypoglycemic event.

Chapitre 5 : Discussion

Cette thèse porte sur l'étude des stratégies de prévention du risque d'hypoglycémie autour de l'activité physique chez les pvDT1. Malgré les nombreux bienfaits de l'activité physique pour la santé, l'hypoglycémie demeure une barrière majeure à la pratique régulière de l'activité physique pour cette population. Nous avons exploré différentes stratégies de gestion de l'insuline et des glucides en tenant compte des périodes post-prandiales et post-absorptives pour l'initiation de l'exercice, ainsi que les stratégies post-exercice pour minimiser le risque d'hypoglycémie nocturne.

1. Stratégies en période post-prandiale (jusqu'à 4h suivant le repas)

Même si dans le domaine du sport compétitif cette période n'est pas celle qui est favorisée, les pvDT1, comme la population générale, peuvent pratiquer l'exercice pendant cette période, par exemple pour le transport actif vers les lieux des études ou du travail.

Les stratégies pour prévenir l'hypoglycémie pendant l'exercice post-prandial nécessitent donc une attention particulière à plusieurs facteurs clés.

Nos recherches ont montré que les recommandations usuelles en termes de réduction du bolus d'insuline restent efficaces, que l'exercice soit commencé 1 heure ou 2 heures après le début du repas, et ce, que l'on utilise de l'insuline rapide ou ultra-rapide. Cette simplicité dans les stratégies à mettre en place est bénéfique pour les pvDT1, qui doivent gérer de multiples aspects autour de l'activité physique. L'une de nos études a révélé que l'exercice pratiqué une heure après un repas permettait d'écarter la montée glycémique postprandiale sans pour autant augmenter le risque d'hypoglycémie pendant l'exercice. Cependant, le risque d'hypoglycémie dans les 90 minutes suivant l'exercice demeure présent, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle le risque d'hypoglycémie serait supérieur pour un exercice débuté 1 heure après le repas en raison de la concentration importante d'insuline circulante (136). Cela pourrait s'expliquer par le moment de l'absorption des glucides du repas, les quantités restantes devenant moins significatives lorsque l'exercice est initié plus tard. De plus, chez les pvDT1, les interactions complexes entre la charge glycémique du

repas, sa composition et les doses d'insuline influencent également les excursions glycémiques.

D'autres études, comme celles de Campbell et al. (135), ont observé une augmentation du risque d'hypoglycémie lorsque l'exercice est initié une heure après le repas. Ils ont démontré qu'une réduction de 50 % du bolus d'insuline prandiale est généralement suffisante pour prévenir l'hypoglycémie durant l'effort, mais une autre étude du même groupe, a suggéré que cela ne permettait pas toujours de protéger contre l'hypoglycémie tardive (136). Une consommation de glucides après l'effort pourrait être nécessaire pour limiter l'hypoglycémie tardive.

Campbell et al. (136) ont également mis en évidence que l'utilisation d'insuline ultra-rapide ne majore pas le risque d'hypoglycémie comparé aux insulines rapides habituelles, et pourrait même offrir un avantage potentiel, avec moins d'hyperglycémie post-prandiale et moins d'hypoglycémie tardive. Enfin, les travaux de Francescato et al. (160) confirment que le besoin en glucides pour prévenir l'hypoglycémie diminue au fur et à mesure que le temps écoulé depuis la dernière injection d'insuline augmente, mais souligne également l'importance de maintenir un apport adéquat en glucides pendant l'exercice pour éviter une baisse excessive de la glycémie.

Ces résultats renforcent l'importance de personnaliser les stratégies de gestion de l'insuline en fonction du moment de l'exercice post-prandial, du type d'insuline utilisé, et de la nécessité de compléter avec des apports en glucides, en particulier pour prévenir l'hypoglycémie tardive.

En outre, l'une de nos études a également mis en évidence qu'il n'y avait pas de majoration du risque d'hypoglycémie à l'exercice avec l'utilisation d'insulines ultra-rapides, voire un avantage potentiel à leur utilisation comparativement aux insulines rapides habituelles. En lien avec nos résultats, Dovč et al. (161) ont trouvé chez des enfants et adolescents physiquement actifs sous AID, que les performances glycémiques étaient similaires entre l'insuline ultra-rapide et l'insuline rapide standard, y compris durant l'exercice. Cependant, les études comparant l'effet d'une insuline rapide avec une insuline ultra-rapide sur le risque d'hypoglycémie pour un exercice

post-prandial sont très peu nombreuses. Il est donc difficile de conclure de façon claire sur un potentiel avantage des insulines ultra-rapides en période d'exercice. Cela dit, certaines études ont déjà démontré ceci dans des contextes hors activité physique. En effet, Gómez-Peralta et al. (162) ont évalué l'effet du type d'insuline ainsi que du moment de l'injection sur les excursions glycémiques post-prandiales et le risque d'hypoglycémie post-prandial tardif. Dans cette étude, l'insuline ultra-rapide limitait l'excursion hyperglycémique post-prandiale, notamment lorsque l'insuline avait été administrée 0 à 45 minutes après le début du repas. Par ailleurs, Boss et al. (163) ont souligné les avantages de l'insuline inhalée ultra-rapide dans la synchronisation plus précise de l'action insulinique avec les pics glycémiques post-prandiaux, entraînant une diminution du risque d'hypoglycémie et permettant une meilleure gestion des glycémies. Enfin, Broeng-Mikkelsen (164) corroborent ces conclusions en mettant en avant l'efficacité des insulines ultra-rapides pour éviter les fluctuations glycémiques importantes. Ces éléments confirment que l'insuline ultra-rapide pourrait constituer une option prometteuse pour améliorer la gestion glycémique postprandiale, notamment en réduisant à la fois les hyperglycémies postprandiales précoces et les hypoglycémies tardives, offrant ainsi plus de flexibilité aux patients.

De plus, la glycémie au début de l'exercice est un facteur déterminant tel que souligné par plusieurs travaux (165–167). Ben Brahim et al. (165) ont démontré que la glycémie au début de l'exercice ainsi que l'insuline circulante jouaient un rôle crucial dans les dynamiques glycémiques pendant un exercice continu d'intensité modérée. Dans cette étude, plus la glycémie au début de l'exercice était élevée, moins la baisse glycémique était importante. Cependant, malgré une glycémie au début de l'exercice plus élevée, la baisse glycémique restait notable, suggérant que des stratégies de mitigation du risque d'hypoglycémie demeurent nécessaires. Moser et al. (167) ont également observé qu'une glycémie pré-exercice plus élevée réduisait le risque d'hypoglycémie pendant l'exercice. Dans une étude menée auprès d'adolescents, les auteurs ont démontré que 93 % des participants subissaient une chute significative de leur glycémie ($>0,5$ mmol/l ou 10 mg/dl) pendant un exercice prolongé. Cependant, ceux avec une glycémie initiale $\geq 11,1$ mmol/l ou 200 mg/dl étaient moins susceptibles de

développer une hypoglycémie, bien qu'ils subissent une chute de glycémie plus rapide que ceux avec des glycémies plus basses. La glycémie initiale s'est avérée être le principal facteur de la variabilité des réponses glycémiques individuelles. De manière complémentaire, Riddell et al. (166) ont approfondi cette notion en étudiant les réponses glycémiques à l'exercice prolongé chez des enfants et adolescents. Ces résultats montrent que plus la glycémie initiale est élevée, plus la baisse est rapide, mais paradoxalement, cela demeurerait associé à une certaine marge de sécurité contre l'hypoglycémie. Les auteurs ont également souligné que les jeunes utilisant des MDI présentaient une plus grande baisse de glycémie par rapport à ceux utilisant un CSII, probablement en raison des niveaux de glycémie initialement plus élevés chez les utilisateurs de MDI.

Ces études démontrent donc clairement que la glycémie avant l'exercice est un indicateur crucial du risque d'hypoglycémie, bien que d'autres facteurs tels que le mode d'insulinothérapie et les indices qui indiquent une probabilité d'insuline circulante élevée jouent également un rôle.

Les différences entre les modes de traitement, tels que les MDI, CSII et les systèmes AID, jouent également un rôle important. Dans cette thèse, nous avons tenté d'évaluer les stratégies de prévention de l'hypoglycémie à l'exercice en tenant compte du type d'insulinothérapie, avec notamment une étude clinique chez les personnes sous MDI, une chez les personnes sous CSII et une chez les personnes sous AID. Les utilisateurs de CSII et d'AID peuvent bénéficier de la possibilité d'ajuster plus facilement les taux d'insuline basale en prévision de l'exercice, tandis que les utilisateurs de MDI doivent souvent compter sur des ajustements du bolus prandial ou la prise de glucides. Nos études ont montré que pour un exercice post-prandial, lorsque le bolus d'insuline est réduit (de 50% dans notre étude chez les personnes étant sous MDI et de 33% chez celles utilisant un AID), les recommandations demeurent les mêmes, que l'exercice soit débuté une heure ou deux heures après le repas. En outre, pour les personnes utilisant des systèmes AID, l'existence du mode « activité physique » va permettre de viser des glycémies plus hautes. Annoncer l'exercice à l'avance permet de débiter l'activité avec des glycémies plus élevées,

sans nécessairement avoir recours à la prise de glucides. Dans notre étude, la combinaison entre l'annonce anticipée de l'exercice et la réduction du bolus du repas de 33% éliminait le risque d'hypoglycémie. Cependant, cette prévention de l'hypoglycémie pourrait se faire au détriment de plus de temps en hyperglycémie. Ces résultats ont été démontrés dans une étude précédente, menée par notre équipe (139). Ainsi, il reste une question ouverte dans la littérature quant à l'optimisation de ces ajustements pour chaque mode de traitement, en particulier pour les AID. De plus, avec les systèmes AID, l'automatisation de la correction en cas d'hyperglycémie pourrait réduire une partie du bénéfice attendu avec une réduction du bolus au repas et/ou de la prise de glucides. Bien que certaines de ces stratégies soient prometteuses, il est difficile de trouver le bon équilibre entre prévention de l'hypoglycémie et un risque accru d'hyperglycémie. L'individualisation des stratégies demeure un point clé dans la prévention de l'hypoglycémie autour de l'activité physique. En outre, nous n'avons pas exploré l'effet de la modalité d'exercice en période post-prandiale.

2. Stratégies en période post-absorptive (>4 heures après le début du repas)

Les résultats de nos études ont montré que la réduction de l'insuline basale 90 minutes avant l'exercice en période post-absorptive représente une stratégie potentiellement efficace pour diminuer le risque d'hypoglycémie pendant l'effort. Cependant, l'impact de cette réduction semble limité, en particulier pour des exercices de plus longue durée. Cette limite peut s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment le faible débit basal d'insuline des participants dans notre étude (environ une unité par heure), ce qui implique que même une réduction de 40% à 80%, 90 minutes avant l'exercice, se traduit par une réduction marginale de l'insuline circulante au début de l'exercice. Cela suggère que la réduction basale seule pourrait ne pas être suffisante pour assurer une protection optimale contre les hypoglycémies, surtout si l'activité physique dure plus de 30 à 45 minutes.

La littérature, notamment les travaux de Zaharieva et al. (145,148,151), soutient que des réductions de l'insuline basale allant de 50% à 80% sont généralement associées à une diminution significative des hypoglycémies, mais principalement pour des exercices de courte durée (moins de 45 minutes). Ces résultats concordent avec les

observations cliniques où la réduction de l'insuline basale est particulièrement efficace pour des activités brèves, où l'insuline résiduelle a moins de temps pour entraîner des effets hypoglycémiant excessifs. Toutefois, nos données mettent en lumière que pour des exercices de plus longue durée, comme ceux examinés dans nos études, la réduction de l'insuline basale seule ne suffit généralement pas à prévenir complètement les épisodes hypoglycémiques pendant un exercice aérobique continu, et qu'il n'y a pas plus d'avantage à pratiquer une autre modalité d'exercice, tel que l'exercice intermittent intense.

Nos résultats indiquent que pour maintenir des glycémies optimales lors d'exercices prolongés, il pourrait être nécessaire de combiner la réduction de l'insuline basale avec une prise de glucides avant et pendant l'exercice. Cette combinaison de stratégies pourrait permettre de contrer l'effet prolongé de la sensibilité accrue à l'insuline et la demande énergétique accrue durant l'effort. Par exemple, des prises régulières de petites quantités de glucides, adaptées à la durée et à l'intensité de l'exercice, pourraient permettre d'éviter les baisses trop importantes de la glycémie, particulièrement lorsque les réserves hépatiques de glycogène sont progressivement épuisées, ou encore, la prise de glucides sans bolus d'insuline avant de débiter l'exercice. Le moment et la quantité optimale de la prise de glucides restent tout de même à déterminer.

De plus, alors que des études antérieures suggèrent que l'exercice intermittent intense pourrait entraîner un risque moindre d'hypoglycémie par rapport à l'exercice continu d'intensité modérée, notamment grâce à une réponse hormonale contre-régulatrice plus marquée (sécrétion de catécholamines et de glucagon), nos résultats ne corroborent pas entièrement cette hypothèse. En effet, bien que nos données montrent que la baisse de la glycémie est légèrement atténuée lors de l'exercice intermittent intense par rapport à l'exercice continu, le risque d'hypoglycémie reste élevé et comparable entre ces deux types d'exercices. Cela pourrait indiquer que l'effet protecteur de l'exercice intermittent intense a été surestimé dans la littérature, ou que d'autres facteurs comme la durée de l'effort ou la variabilité interindividuelle influencent ces résultats. Il est possible, par exemple, que les bénéfices glycémiques de l'exercice

intermittent intense ne se manifestent pleinement que pour des séances de durée plus courte ou dans des contextes spécifiques non explorés dans notre étude.

Ainsi, pour les patients traités à l'aide d'une pompe à insuline sans système automatisé d'administration de l'insuline deux messages clés émergent de nos travaux :

1. **Recommandations uniformes pour l'exercice en période post-absorptive :** Nos résultats suggèrent que, qu'il s'agisse d'un exercice continu modéré ou d'un exercice intermittent intense, les recommandations en matière de gestion de l'insuline et de la prise de glucides devraient rester les mêmes en période post-absorptive. Les risques d'hypoglycémie sont comparables entre ces deux types d'exercices, ce qui suggère que l'exercice intermittent intense ne procure pas de protection supplémentaire significative contre l'hypoglycémie dans ce contexte.
2. **Combinaison d'une réduction d'insuline basale et d'une prise de glucides :** Bien que la réduction de l'insuline basale 90 minutes avant l'exercice puisse être une stratégie efficace pour réduire le risque d'hypoglycémie, elle devrait probablement être combinée à une prise de glucides avant le début de l'exercice, particulièrement pour les exercices de longue durée ou en fin de journée ou encore si la glycémie au début de l'exercice est plus basse que celle visée. Cette combinaison permet de compenser les effets métaboliques accrus de l'exercice sur la sensibilité à l'insuline et de prévenir des baisses trop importantes de la glycémie.

3. Stratégies post-exercice et hypoglycémie nocturne

L'implémentation de stratégies de prévention post-exercice est essentielle pour réduire le risque d'hypoglycémies nocturnes chez les pvDT1. Cependant, la littérature sur ce sujet reste limitée. Nos études ont montré que la consommation de glucides immédiatement après l'exercice peut contribuer à stabiliser les niveaux de glycémie dans les heures suivantes, bien que la quantité optimale et le moment précis de cette prise varient en fonction des individus et de l'intensité de l'exercice. Par ailleurs, la réduction de l'insuline basale après l'exercice s'est révélée efficace pour diminuer le

risque d'hypoglycémie nocturne. Une réduction de 20 % de l'insuline basale jusqu'à 3h du matin a montré des résultats encourageants en maintenant une glycémie stable pendant la nuit. Néanmoins, bien que le temps passé en hypoglycémie soit relativement faible avec ces stratégies, cela ne s'est pas traduit systématiquement par plus de temps dans la plage cible, mais par une augmentation du temps passé en hyperglycémie. Ici encore la réduction du risque d'hypoglycémie se fait parfois au risque de majorer le risque d'hyperglycémie.

Nos travaux se sont concentrés sur l'évaluation des stratégies de réduction du risque d'hypoglycémie post-exercice chez les utilisateurs de CSII. Yardley et al. (168) ont comparé les profils glycémiques autour de l'exercice selon le type de traitement (CSII vs MDI). Leurs résultats suggèrent que, bien que le risque d'hypoglycémie persiste pour les deux types de traitement, les personnes sous MDI sont plus susceptibles de présenter des épisodes d'hyperglycémie lors de la récupération post-exercice (tant précoce que tardive) par rapport à celles sous CSII. Dans notre étude 4 (voir page 175), bien que nous ayons uniquement examiné les utilisateurs de CSII, les résultats ont montré que la stratégie basée sur la consommation de collations était associée à plus de temps en hyperglycémie durant la récupération précoce, comparée à la réduction de l'insuline basale. Alors que les utilisateurs de CSII peuvent choisir entre ces deux stratégies, les personnes sous MDI n'ont que l'option des collations. Ces résultats font écho à ceux de Yardley et al. (168), renforçant l'idée que les CSII permettent une gestion plus fine et précise des glycémies autour de l'exercice.

Peu d'études ont évalué l'effet des stratégies de réduction du risque d'hypoglycémie post-exercice, notamment l'effet de la réduction de l'insuline basale. Taplin et al. (158) ont évalué l'effet d'une réduction de 20% sur une période de 6 heures et observé que les glycémies moyennes étaient plus élevées et les hypoglycémies plus rares comparées au groupe contrôle. Cependant, l'une des principales différences avec notre étude est que la réduction de l'insuline basale n'a pas été initiée immédiatement après l'exercice. Leur étude a permis de démontrer que la réduction de l'insuline basale diminuait le risque d'hypoglycémie nocturne post-exercice, mais n'a pas pris en compte le risque d'hypoglycémie pendant la période de récupération précoce. Nos

travaux ont proposé une réduction de l'insuline basale plus prolongée (10h), initiée immédiatement après l'exercice, et les résultats ont montré un temps limité passé en hypoglycémie. Cette approche s'aligne avec les résultats de Campbell et al. (155), qui ont montré que réduire l'insuline basale de 20 %, en combinaison avec une réduction de l'insuline rapide et un repas à faible index glycémique après l'exercice, composé de glucides à digestion lente (comme des aliments tels que certains pains, riz ou pâtes spécifiques) équilibrés en protéines et lipides, protégeait efficacement contre l'hypoglycémie nocturne tout en minimisant le risque d'hyperglycémie. Cette stratégie permettait ainsi de maintenir une glycémie dans la cible pendant 24 heures post-exercice, soulignant l'importance d'un ajustement personnalisé de la dose d'insuline basale.

Bien que davantage d'études aient exploré l'effet des collations post-exercice, les résultats demeurent contradictoires. Dans une autre étude, Campbell et al. (154) ont démontré que la consommation d'une collation à faible index glycémique après un exercice en soirée réduisait l'hyperglycémie postprandiale et l'inflammation associée, mesurée par des niveaux réduits de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6). Cependant, cette approche ne protégeait que contre les hypoglycémies précoces, sans effet significatif sur les hypoglycémies tardives nocturnes. Par ailleurs, dans une étude datant de 2013, Campbell et al. (135) ont souligné l'importance de réduire simultanément l'insuline prandiale rapide avant et après l'exercice, en plus de la réduction basale, pour limiter le risque d'hypoglycémie tout en minimisant les périodes d'hyperglycémie.

D'autre part, l'une de nos études (article 5, page 210) a également mis en évidence que le niveau d'activité physique quotidienne peut avoir un impact significatif sur les glycémies nocturnes chez les pvDT1. En particulier, une journée avec un niveau élevé d'activité physique a été associée à une augmentation du risque d'hypoglycémie nocturne. Ce risque est accentué lorsque les participants consomment des collations en soirée, particulièrement si celles-ci sont accompagnées d'un bolus d'insuline. En effet, bien que la consommation de glucides puisse être perçue comme une stratégie préventive contre l'hypoglycémie, l'ajout d'un bolus d'insuline semble contrebalancer

cet effet protecteur, en augmentant l'absorption du glucose et en renforçant la sensibilité à l'insuline déjà amplifiée par l'exercice physique. Nos résultats montrent que bien que le risque d'hypoglycémie nocturne tende à augmenter après une journée active, cette tendance n'était pas statistiquement significative (20 % contre 12 %, $p=0.702$). Cela pourrait être attribué à l'application de stratégies de compensation, telles qu'une consommation accrue de glucides en soirée suivant une journée active, souvent combinée à un bolus d'insuline. Par ailleurs, la prise de glucides supplémentaires en soirée était plus fréquente après une journée active et souvent combinée à une administration d'insuline bolus chez 70 % des participants. Ainsi, nos données montrent qu'une attention particulière doit être portée à la gestion du risque d'hypoglycémie nocturne, notamment en limitant l'administration de bolus d'insuline en soirée, particulièrement après une journée riche en activité physique.

Ainsi, l'optimisation des stratégies de prévention post-exercice est cruciale pour réduire le risque d'hypoglycémies nocturnes chez les pvDT1, en particulier après des journées très actives. Nos études et celles de la littérature montrent que la réduction de l'insuline basale après l'exercice est une stratégie efficace pour les pvDT1 utilisant un CSII. En revanche, les personnes utilisant des MDI doivent davantage s'appuyer sur des stratégies reposant sur la consommation de collations, dont la quantité optimale de glucides doit être adaptée individuellement. La collation post-exercice peut être accompagnée d'un bolus d'insuline réduit de 50%, mais lorsqu'une collation est consommée au moment du coucher, elle ne devrait pas être accompagnée d'un bolus d'insuline. De plus, avec les insulines à très longue durée d'action, comme l'insuline dégludec, l'ajustement ponctuel de la dose au coucher pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne est déconseillé. En raison de sa demi-vie prolongée et de son profil d'action ultra-stable sur plus de 24 heures, une telle modification a un impact limité sur la nuit suivante, mais peut déséquilibrer le contrôle glycémique en augmentant le risque d'hyperglycémie les jours suivants, comme le montrent les résultats de l'étude ADREM (169).

4. Technologies et innovation

Les AID et les CGM ont profondément transformé la gestion du DT1, en particulier autour de l'exercice physique. Cependant, l'utilisation de ces technologies présente des défis supplémentaires dans certains contextes, notamment en période post-prandiale. Durant cette phase, les fluctuations glycémiques rapides, provoquées par l'absorption des glucides et l'insuline circulante (en raison du bolus du repas), accentuent le lag-time entre les valeurs réelles de glucose et les mesures du CGM, pouvant atteindre jusqu'à 15 minutes (44). Ce décalage complique la gestion optimale des variations glycémiques, en particulier durant l'exercice où la réactivité est essentielle.

Pour pallier ces limitations, des stratégies pratiques peuvent être mises en œuvre. Par exemple, viser un seuil de glycémie plus élevé au début de l'exercice et envisager une prise de glucose plus tôt, particulièrement lorsque le capteur indique une tendance à la baisse. Viser des seuils plus hauts (par exemple, autour de 8-10 mmol/L) permet d'anticiper une chute glycémique potentielle, et des ajustements peuvent être faits, soit en augmentant l'apport en glucides, soit en réduisant plus agressivement l'insuline basale.

Ces avancées s'appuient sur des travaux récents démontrant que l'intégration en temps réel de données issues de capteurs portables, comme les données d'exercice ou la dépense énergétique, permet d'améliorer la précision des ajustements insuliniques et de limiter les risques d'hypoglycémie. Par exemple, l'algorithme *exercise-aware model predictive control (exMPC)*, évalué par Jacobs et al. (170), ajuste automatiquement les doses d'insuline en réponse à l'activité physique, sans nécessiter l'intervention de l'utilisateur, et réduit significativement les épisodes d'hypoglycémie tout en augmentant le temps dans la cible glycémique. Par ailleurs, des modèles prédictifs avancés, comme les réseaux de type *long-short-term memory (LSTM)*, permettent d'anticiper avec précision les fluctuations glycémiques liées à l'exercice ou à d'autres facteurs physiologiques (171). Ces technologies ouvrent la voie à une gestion plus fine des réductions de bolus de repas ou des prises de collations, limitant ainsi l'impact des stratégies de prévention des hypoglycémies sur les épisodes

d'hyperglycémie. Enfin, comme l'ont montré les résultats de Jacobs et al. (172), ces systèmes intégrant des données multimodales se révèlent particulièrement efficaces en conditions réelles, en ajustant l'insuline non seulement pour des exercices structurés, mais aussi pour des activités du quotidien. À terme, l'amélioration continue des algorithmes et de l'intelligence artificielle devrait permettre de réduire significativement les barrières à l'exercice, en diminuant la peur de l'hypoglycémie et en simplifiant les ajustements thérapeutiques nécessaires pour les pvDT1.

L'une des études en cours dans notre laboratoire vise à collecter des informations sur les habitudes de 60 pvDT1, autour de l'activité physique dans des conditions de vie réelle. Des résultats préliminaires obtenus auprès de 25 participants (17 femmes) ayant complété 436 séances d'activité physique montrent que l'hypoglycémie pendant l'exercice est relativement rare mais que son incidence augmente après l'activité physique, avec 6,4 % d'hypoglycémie une heure après et 14,0% quatre heures après l'exercice. Les stratégies de prévention les plus fréquemment utilisées incluent la prise d'une collation avant l'exercice (37,4 % des séances, avec une consommation médiane de 20 g de glucides), la réduction du bolus de repas (15,6 %) et la consommation de glucides pendant ou après l'exercice (11,2 %). Il est intéressant de noter que l'utilisation d'un système AID de type « do-it-yourself » (DIY) semble significativement réduire le risque d'hypoglycémie quatre heures après l'exercice (6,6 % contre 15,4 % des séances pour les AID commerciaux, $p = 0,021$) (173,174). Cette collecte d'information permettra d'identifier les stratégies utilisées par les patients qui sont associées à une réduction du risque d'hypoglycémie afin de mettre en place des études visant à répondre aux besoins des personnes utilisant des systèmes AID.

D'autres avancées jouent également un rôle crucial dans la gestion du diabète, comme les nouveaux analogues d'insuline, qui optimisent le contrôle glycémique, en particulier en période post-prandiale, grâce à une action plus rapide (175). En outre, des recherches médicales visant à supprimer le besoin d'insuline exogène, telles que la transplantation d'ilots de Langerhans ou encore le remplacement des cellules bêta via des cellules souches, sont en cours. Cependant, ces recherches sont encore confrontées à de nombreux défis, tels que la disponibilité limitée des donneurs, la

nécessité d'immunosuppression prolongée, les risques de rejet immunitaire et les obstacles techniques liés à la différenciation, ou encore la maturation et la viabilité des cellules bêta issues de cellules souches (175).

5. Âge et Développement

La gestion de glycémie autour de l'exercice peut varier considérablement selon les groupes d'âge en raison des différences physiologiques et des besoins spécifiques à chaque tranche d'âge (176). Chez les enfants, le taux de croissance rapide et les fluctuations hormonales peuvent rendre la gestion glycémique particulièrement complexe. De plus, les enfants sont souvent plus actifs que les adultes, ce qui peut augmenter le risque d'hypoglycémie pendant et après l'exercice. Les adolescents, quant à eux, traversent des changements hormonaux importants qui peuvent affecter la sensibilité à l'insuline et la régulation glycémique (36). La puberté est une période particulièrement difficile pour la gestion du DT1, car l'hormone de croissance et autres hormones telles que la testostérone chez les garçons et l'œstrogène chez les filles peuvent influencer la glycémie et la résistance à l'insuline (177). Par ailleurs, les adolescents semblent de moins en moins physiquement actifs. Une étude récente a démontré que jusqu'à 70% d'entre eux ne répondaient pas aux recommandations de 60 minutes d'activité modérée à vigoureuse par jour (178). En outre, certains facteurs peuvent augmenter la difficulté de gestion du diabète. En effet, les jeunes enfants peuvent avoir de la difficulté à reconnaître les symptômes d'hypoglycémie, alors que les adolescents peuvent parfois négliger la gestion de leur diabète, conduisant à des fluctuations glycémiques plus fréquentes (179–181). Il a été démontré que les adolescents vivant avec le DT1 étaient plus enclins à développer de l'anxiété, de la dépression et des troubles alimentaires (182). Il a d'ailleurs été démontré que les adolescents anxieux tendaient à moins surveiller leur glycémie, ce qui détériorait leur gestion glycémique générale (183). De nombreux facteurs psychosociaux entrent en jeu dans la gestion du diabète, et de façon encore plus marquée à l'adolescence. Il a été montré qu'outre l'anxiété et les changements physiologiques, l'environnement familial (parents séparés, conflit familial), le fait de faire partie d'une minorité ethnique ou encore l'accès au traitement ont un impact significatif sur la gestion glycémique à

l'adolescence (184). Les adolescents ont donc tendance à avoir des glycémies plus élevées, les mettant à risque pour le développement de complications diabétiques sur le long terme.

A l'inverse, le vieillissement peut aussi compliquer la gestion du diabète, en raison de plusieurs facteurs physiologiques et cognitifs. Les femmes en ménopause, en particulier, sont confrontées à des fluctuations hormonales, telles que la diminution de l'estradiol, qui peuvent réduire la sensibilité à l'insuline et perturber la régulation de la glycémie (185). Il a été montré que les personnes âgées étaient plus à risque de développer des hypoglycémies sévères, en partie en raison de l'altération de la réponse contre-régulatrice mais aussi en raison du fait qu'elles ont souvent plus de difficultés à reconnaître les hypoglycémies (186). En outre, les changements liés à l'âge, comme la diminution de la vision, l'altération des fonctions cognitives, la perte de mobilité et les difficultés à manipuler les dispositifs médicaux, peuvent rendre plus difficile la gestion glycémique (186). Cependant une étude en cours dans notre équipe montre que le nombre de pvDT1 qui vieillit en santé est en croissance rapide et que ces sujets plus âgés bénéficient largement des progrès technologiques.

6. Facteurs non explorés

6.1. Sexe et cycle menstruel

Les différences potentielles entre les hommes et les femmes dans la gestion glycémique autour de l'exercice physique sont un aspect crucial à considérer. Les variations hormonales entre les sexes peuvent influencer de manière significative les réponses glycémique et insulinaire à l'exercice (176). Deux de nos études ont révélé des différences au niveau des taux d'insuline entre les hommes et les femmes (voir les articles 2 page 112 et 4, page 175). Les femmes, en particulier, peuvent éprouver des variations plus importantes de leur glycémie en raison des fluctuations hormonales (176,187). Les niveaux d'hormones telles que l'œstrogène et la progestérone, qui varient au cours du cycle menstruel, peuvent affecter la sensibilité à l'insuline et la réponse glycémique à l'exercice (188,189). Par exemple, des études ont montré que la phase lutéale, caractérisée par des niveaux élevés de progestérone, peut réduire la

sensibilité à l'insuline, ce qui peut nécessiter des ajustements spécifiques des doses d'insuline pour maintenir une gestion glycémique optimale pendant l'exercice (188). Les hommes, en revanche, peuvent présenter des réponses plus stables à l'exercice en raison de niveaux hormonaux plus constants.

Une étude menée dans notre laboratoire vise à collecter des données sur le cycle menstruel et la gestion glycémique. Les résultats préliminaires ont révélé que la phase lutéale était associée à des niveaux glycémiques plus élevés, plus de temps passé en hyperglycémie et des besoins d'insuline plus importants par rapport à la phase folliculaire et péri-ovulatoire. Cette étude permettra d'apporter plus de données sur la gestion glycémique des femmes vivant avec le DT1 et potentiellement d'adapter les recommandations pour la prévention des hypoglycémies à l'exercice en tenant compte des fluctuations hormonales liées au cycle menstruel.

6.2. Le niveau d'entraînement

Bien que nos études n'explorent pas directement l'effet de l'entraînement sur l'homéostasie glucidique à l'exercice, plusieurs études ont évalué ces effets. Il a notamment été montré que l'entraînement en endurance améliore l'oxydation des substrats et modifie la réponse hormonale à l'effort (190–193). Chez les personnes entraînées, l'oxydation des lipides est favorisée lors d'exercices d'intensité modérée, tandis que la dépendance aux glucides s'accroît lors d'efforts plus intenses (194,195). Cette adaptation métabolique est particulièrement marquée chez les athlètes d'endurance. Chez les pvDT1, si l'augmentation de l'oxydation des lipides permet de préserver les réserves de glycogène et pourrait ainsi ralentir la baisse de la glycémie, la transition vers une oxydation préférentielle des glucides lors d'exercices intenses pourrait, au contraire, augmenter le risque d'hypoglycémie. De plus, l'entraînement en endurance est associé à une augmentation de la sensibilité à l'insuline et à une atténuation de la réponse des hormones contre-régulatrices (adrénaline, glucagon), ce qui pourrait compromettre les mécanismes de défense contre l'hypoglycémie, notamment en récupération. Bien que l'expérience des athlètes puisse les aider à anticiper les fluctuations glycémiques, les études disponibles

suggèrent que les personnes avec une meilleure condition cardiovasculaire ont un plus grand risque d'hypoglycémie (196).

Par ailleurs, l'adaptation métabolique à l'entraînement est altérée avec le vieillissement. En effet, bien que l'augmentation de la mobilisation des lipides soit préservée chez les athlètes d'âge moyen (40-60 ans), la réduction de l'oxydation des glucides observée avec l'âge est atténuée chez les individus bien entraînés (190,193). Cela suggère que l'entraînement pourrait compenser, en partie, la diminution de la capacité à mobiliser les glucides qui accompagne le vieillissement, réduisant ainsi le risque de fluctuations glycémiques excessives à l'exercice. Toutefois, cette atténuation de la réponse métabolique avec l'âge pourrait également influencer le risque d'hypoglycémie post-exercice, notamment si la récupération glycémique est altérée en raison d'une diminution de la libération des hormones contre-régulatrices.

6.3. Les facteurs psychosociaux

De nombreux facteurs psychosociaux peuvent entrer en jeu dans la gestion glycémique et l'adhésion aux recommandations d'exercice. Le stress, notamment, peut avoir un impact important sur la régulation glycémique. En effet, le stress est associé à une sécrétion accrue d'hormones telles que le cortisol et l'adrénaline, hormones contre-régulatrices qui causent une augmentation de la production de glucose hépatique et réduisent la sensibilité à l'insuline (197). En compétition, le stress peut également affecter la performance physique et la prise de décision en temps réel concernant les ajustements d'insuline et l'apport en glucides. Katz et al. (198) ont illustré ceci dans une étude de cas portant sur un athlète élite vivant avec le DT1, où l'anxiété liée à l'hyperglycémie influençait significativement ses décisions pendant les matchs, l'amenant à ajuster ses doses d'insuline et à modifier ses habitudes alimentaires. Cette anxiété impactait directement ses performances, notamment sa concentration et sa capacité à suivre le déroulement du jeu. Il est donc essentiel de prendre en compte le facteur psychologique et de développer des protocoles spécifiques pour aider les athlètes vivant avec le DT1 à gérer le stress.

Les recommandations semblent être les mêmes pour les athlètes et la population générale physiquement active en termes d'ajustements thérapeutiques autour de l'activité physique. L'utilisation des technologies, comme les CGM, peut être un outil avantageux pour un suivi en temps réel dans le cadre d'une compétition. En revanche, la compétition peut nécessiter une approche différente pour ce qui est des stratégies de prévention de l'hypoglycémie puisque le facteur stress peut rendre la gestion plus difficile. L'élaboration d'un plan spécifique à la compétition peut aider avec la gestion glycémique et le stress qui lui est associé. En outre, des approches psychologiques, telles que la restructuration cognitive et la préparation mentale, sont de plus en plus intégrées pour aider les athlètes à mieux gérer le stress pendant les compétitions et à minimiser son impact sur la gestion du diabète. L'objectif est de maintenir un temps dans la plage cible élevé, ce qui permet aux athlètes de performer à leur meilleur niveau tout en minimisant les risques associés aux fluctuations de la glycémie.

L'adhésion aux recommandations d'exercice physique est souvent entravée par des barrières psychosociales, telles que la peur de l'hypoglycémie, le manque de motivation et les préoccupations liées à la gestion quotidienne du DT1. Dans ce contexte, l'étude menée par Katz et al. (199) montre qu'il est crucial d'améliorer la confiance et les connaissances des professionnels de santé afin qu'ils puissent mieux accompagner les pvDT1 dans la gestion de leur diabète, en particulier en matière d'activité physique. La plateforme Support-Pro, développée spécifiquement pour répondre à cet objectif, propose des outils de formation destinés aux professionnels de la santé. En fournissant des ressources éducatives interactives, telles que des modules d'apprentissage et des guides pratiques, cette initiative a permis d'augmenter significativement leur confiance et leurs compétences en gestion du DT1, renforçant ainsi leur capacité à fournir des conseils personnalisés sur l'exercice et à rassurer les patients. Cependant, il est tout aussi crucial de donner aux patients eux-mêmes des outils pour gérer le traitement de leur diabète de manière autonome et efficace, notamment dans le cadre de l'activité physique. Le programme support développé par l'équipe BETTER (BEhaviors, Therapies, TEchnologies and Hypoglycemic Risk in Type 1 Diabetes) permet aux pvDT1 de s'auto-former grâce à une plateforme en ligne

accessible et régulièrement mise à jour (<https://type1better.com/fr/plateforme-support/>). Le programme propose de nombreuses ressources éducatives, à la fois pour les pvDT1 (jeunes et adultes) et pour les professionnels de la santé. La plateforme comprend des vidéos explicatives, des quiz et des outils de suivi personnalisés. Les utilisateurs peuvent progresser à leur propre rythme, adapter les contenus à leurs besoins spécifiques et poser des questions à des experts.

En conclusion, il est évident que les facteurs psychosociaux, tels que le stress et la peur de l'hypoglycémie, jouent un rôle majeur dans la gestion du DT1 et l'adhésion aux recommandations d'exercice physique. Il est donc essentiel d'adopter une approche globale qui inclut à la fois le soutien des professionnels de santé, via des plateformes comme Support-Pro, et l'autonomisation des patients grâce à des outils éducatifs comme le programme Support de l'équipe BETTER. Ces initiatives permettent de renforcer la confiance, les connaissances et les compétences nécessaires pour une gestion optimale du diabète, tout en favorisant une meilleure adhésion à l'activité physique et une amélioration de la qualité de vie.

6.4. La personnalisation des stratégies et perspectives

La gestion du DT1 requiert des stratégies personnalisées pour l'insuline et les glucides, adaptées aux caractéristiques individuelles. L'âge, le sexe, le niveau d'activité physique et les préférences personnelles (i.e. préférence pour la prise de glucides, ou l'ajustement de l'insuline) sont autant de facteurs qui influencent les besoins glycémiques et les réponses à l'exercice.

Pour améliorer encore les stratégies de prévention de l'hypoglycémie, il est nécessaire de poursuivre les recherches et d'explorer de nouvelles approches. Par exemple, la combinaison de la réduction de l'insuline basale avec la prise de glucides pourrait être une voie prometteuse pour réduire les risques d'hypoglycémie sans augmenter significativement le risque d'hyperglycémie. Ainsi, il sera important d'évaluer quelle quantité de glucides est suffisante en combinaison d'une réduction de l'insuline basale, 90 minutes avant l'exercice. Notre étude a mis en évidence que la différence entre une réduction de 40% et une réduction de 80% n'était pas significative. Cela offre un

message de flexibilité pour les pvDT1, qui pourront choisir le pourcentage de réduction qui leur convient le mieux. En combinant prise de glucides et réduction d'insuline basale, une plus petite quantité de glucides pourrait être suffisante. De plus, des études supplémentaires sont nécessaires pour fournir des lignes directrices plus complètes et personnalisées, tenant compte des variations individuelles et des nouvelles technologies disponibles.

7. Forces et limites

Cette thèse apporte une contribution significative à la compréhension des stratégies pour prévenir l'hypoglycémie liée à l'exercice chez les pvDT1, en s'appuyant sur des études cliniques et une analyse approfondie des données issues de conditions de vie réelle. Les résultats offrent des perspectives pour personnaliser les recommandations en matière de gestion de l'insuline et de l'activité physique, en prenant en compte différents contextes physiologiques et technologiques (période post-prandiale, post-absorptive, utilisation d'AID, CSII ou injections multiples). Ces éléments sont des facteurs déterminants dans le cadre de l'activité physique pour les pvDT1. Les forces incluent une population diversifiée en termes d'âge, de durée du diabète et de capacités physiques, ainsi que l'utilisation de mesures de glucose veineux pour minimiser les erreurs associées aux capteurs.

Cependant, certaines limites méritent d'être soulignées. La variabilité interindividuelle élevée complique la généralisation des recommandations, nécessitant une personnalisation accrue pour chaque individu. Les repas standardisés, bien que nécessaires pour contrôler les variables confondantes, ne reflétaient pas toujours les habitudes alimentaires des participants, impactant potentiellement la réponse glycémique. L'absence d'ajustement de l'apport en glucides du déjeuner standardisé entre les hommes et les femmes représente également une limitation méthodologique. Cet ajustement a été intégré dans les études suivantes en réponse aux retours des participantes, qui ont rapporté que les quantités initialement proposées étaient trop importantes par rapport à leurs habitudes alimentaires. Une autre limite de nos études est l'absence de mesure directe de l'utilisation du glucose pendant l'exercice, qui aurait permis de mieux comprendre les différences interindividuelles des variations

glycémiques. Des approches comme la calorimétrie indirecte ou l'utilisation de traceurs isotopiques auraient permis d'estimer l'oxydation des glucides et d'affiner l'analyse des stratégies d'adaptation glycémique à l'effort. Enfin, aucune des études réalisées dans le cadre de cette thèse n'a mesuré les hormones contre-régulatrices (glucagon, cortisol, adrénaline), ce qui limite notre compréhension des mécanismes physiologiques impliqués dans la réponse glycémique et la prévention des hypoglycémies.

Chapitre 6 : Conclusions

Le DT1 touche de plus en plus de personnes dans le monde. Bien que l'activité physique offre de nombreux bénéfices pour la santé, l'hypoglycémie reste une barrière majeure à sa pratique régulière, représentant un enjeu crucial pour les pvDT1.

Cette thèse a démontré l'importance d'adapter les stratégies de gestion de l'insuline et des glucides pour prévenir l'hypoglycémie autour de l'activité physique en tenant compte de différents facteurs qui influencent la glycémie à l'exercice.

Les trois principales stratégies étudiées pour réduire le risque d'hypoglycémie induite par l'exercice ont permis de mieux comprendre leur efficacité en tenant compte du contexte de l'activité physique (i.e. moment de la journée ou modalité d'exercice) :

- 1. Exercice en période post-prandiale** : L'exercice en période post-prandiale semble être associé à moins d'hypoglycémie comparativement à l'exercice pratiqué en période post-absorptive, lorsqu'il est associé à une réduction du bolus d'insuline prandial. Anticiper l'exercice en réduisant le bolus d'insuline du repas et le pratiquer dans les deux heures suivant le repas pourrait être une option efficace pour réduire le risque d'hypoglycémie pendant l'activité. Cependant, cela pourrait être insuffisant pour éliminer le risque d'hypoglycémie post-exercice.
- 2. Supplémentation en glucides** : La supplémentation en glucides après l'exercice, bien que simple à mettre en œuvre, nécessite des recommandations précises sur la quantité et le moment de la prise de glucides pour prévenir l'hypoglycémie sans provoquer d'hyperglycémies transitoires. De plus, cette méthode peut être contradictoire lorsqu'il y a un objectif de perte de poids.
- 3. Réduction de l'insuline basale** : Pour les utilisateurs de pompe à insuline, la réduction de l'insuline basale avant un exercice pratiqué en période post-absorptive est une stratégie clé pour réduire les hypoglycémies pendant l'exercice, mais elle ne permet pas de les éliminer totalement. Cette méthode semble efficace pour les séances d'exercices n'excédant pas 45 minutes. Au-delà de cette durée, il pourrait être nécessaire de combiner la réduction

d'insuline basale avec la prise de glucides. En revanche, nos travaux ont démontré que lorsqu'une réduction d'insuline basale était appliquée en période post-exercice, cela semblait se traduire par une réduction significative des hypoglycémies nocturnes et post-exercice.

D'une manière générale, nos résultats ont montré une grande variabilité inter- et intra-individuelle, soulignant la difficulté de la gestion glycémique autour de l'exercice. Ces découvertes mettent en évidence la nécessité d'approches individualisées pour la gestion du DT1, tenant compte des variations métaboliques et des besoins spécifiques des pvDT1. Il est essentiel de continuer à affiner ces stratégies et d'explorer l'impact d'autres facteurs, tels que différents types d'activité physique et les caractéristiques individuelles des pvDT1, pour fournir des lignes directrices plus complètes pour la gestion du diabète autour de l'exercice.

Les futures recherches devraient se concentrer sur l'amélioration de ces stratégies, en explorant notamment l'effet de la combinaison de la réduction de l'insuline et la prise de glucides. Cette approche pourrait non seulement permettre de réduire davantage le risque d'hypoglycémie, mais aussi optimiser l'ingestion de glucides, un aspect important à la fois pour les personnes cherchant à prendre du poids et pour les personnes visant à optimiser leurs performances sportives. Par ailleurs, l'évolution des systèmes AID et de leur performance autour de l'activité physique facilitera grandement la gestion glycémique. À l'heure actuelle, ces modes sont sous-utilisés car souvent jugés insuffisants par les pvDT1. En revanche, pour les utilisateurs d'AID de type « Do-it-yourself », l'option des cibles glycémiques personnalisées semble satisfaisante et efficace. Ainsi, l'avenir de la gestion du diabète pourrait donc s'appuyer sur une meilleure personnalisation des traitements grâce à l'intelligence des systèmes AID, associés à des stratégies nutritionnelles plus adaptées aux besoins individuels.

Références bibliographiques

1. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2024 Sep 13]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
2. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(Suppl 1):S62–9.
3. Genuth SM, Palmer JP, Nathan DM. Classification and Diagnosis of Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., editors. *Diabetes in America* [Internet]. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 [cited 2025 Jan 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568014/>
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):69–82.
5. Rajkumar V, Levine SN. Latent Autoimmune Diabetes. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557897/>
6. Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeften TW van. Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *The Lancet*. 2008 Jun 28;371(9631):2153–6.
7. Chumakova-Orin M, Vanetta C, Moris DP, Guerron AD. Diabetes remission after bariatric surgery. *World J Diabetes*. 2021 Jul 15;12(7):1093–101.
8. Perkins BA, Sherr JL, Mathieu C. Type 1 diabetes glycemic management: Insulin therapy, glucose monitoring, and automation. *Science*. 2021 Jul 30;373(6554):522–7.
9. Smith A, Harris C. Type 1 Diabetes: Management Strategies. *Am Fam Physician*. 2018 Aug 1;98(3):154–62.
10. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes*. 2016 Jan 10;7(1):1–7.
11. Williamson RT. *English Physicians of the Past: Short Sketches of the Life and Work of Linacre, Gilbert, Harvey, Glisson, Willis, Sydenham, Mead, Heberden, Baker, Latham, Bright. Reid*; 1923.
12. Young FG. Claude Bernard and the theory of the glycogenic function of the liver. *Ann Sci*. 1937 Jan 15;2(1):47–83.

13. Minkowski O, von Mering J. Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. *Ger Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1890;26:371.
14. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA, Macleod JJR, et al. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. University Library: Pub. by the Librarian; 1923.
15. Macleod JJR, Banting FG, Best CH. Internal secretion of the pancreas. *Amer J Physiol.* 1922;59:479.
16. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect.* 2020 Mar 30;10(2):98–115.
17. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, Beaufort C de, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Oct 1;10(10):741–60.
18. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Sep;39(3):481–97.
19. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet.* 2018 Jun 16;391(10138):2449–62.
20. Wallace C, Smyth DJ, Maisuria-Armer M, Walker NM, Todd JA, Clayton DG. The imprinted DLK1-MEG3 gene region on chromosome 14q32.2 alters susceptibility to type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2010 Jan;42(1):68–71.
21. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer.* 2017 Mar 30;3:17016.
22. Redondo MJ, Gignoux CR, Dabelea D, Hagopian WA, Onengut-Gumuscu S, Oram RA, et al. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Aug 1;10(8):597–608.
23. Redondo MJ, Oram RA, Steck AK. Genetic Risk Scores for Type 1 Diabetes Prediction and Diagnosis. *Curr Diab Rep.* 2017 Oct 28;17(12):129.
24. Van Belle TL, Coppieters KT, Von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. [Internet]. 2011 [cited 2020 Jan 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248163>
25. Ozougwu, C J, Obimba, C K, Belonwu, D C, et al. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol.* 2013 Sep 30;4(4):46–57.

26. In't Veld P. Insulitis in human type 1 diabetes. *Islets*. 2011;3(4):131–8.
27. Della Manna T, Setian N, Savoldelli RD, Guedes DR, Kuperman H, Menezes Filho HC, et al. *Diabetes mellitus* in childhood: an emerging condition in the 21st century. *Rev Assoc Médica Bras*. 2016 Sep;62:594–601.
28. Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG. Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev*. 1998 Oct;19(5):608–24.
29. Najjar SM, Perdomo G. Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. *Physiology*. 2019 May 1;34(3):198–215.
30. Piccinini F, Bergman RN. The Measurement of Insulin Clearance. *Diabetes Care*. 2020 Aug 11;43(9):2296–302.
31. Asare-Bediako I, Paszkiewicz RL, Kim SP, Woolcott OO, Kolka CM, Burch M, et al. Assessment of hepatic insulin extraction from in vivo surrogate methods of insulin clearance measurement. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2018 Oct;315(4):E605–12.
32. Toffolo G, Campioni M, Basu R, Rizza RA, Cobelli C. A minimal model of insulin secretion and kinetics to assess hepatic insulin extraction. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2006 Jan;290(1):E169–76.
33. Arnolds S, Kuglin B, Kapitza C, Heise T. How pharmacokinetic and pharmacodynamic principles pave the way for optimal basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010 Sep;64(10):1415–24.
34. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2133–223.
35. Krycer JR, Quek LE, Francis D, Zadoorian A, Weiss FC, Cooke KC, et al. Insulin signaling requires glucose to promote lipid anabolism in adipocytes. *J Biol Chem*. 2020 Sep 18;295(38):13250–66.
36. Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Apr;19(Suppl 1):S51.
37. Ghimire P, Dhamoon AS. Ketoacidosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534848/>
38. Kulina GR, Rayfield EJ. THE ROLE OF GLUCAGON IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND MANAGEMENT OF DIABETES. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2016 May;22(5):612–21.

39. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(6):412–26.
40. Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, Buzzetti R, Dabelea D, Gillespie KM, et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care*. 2021 Nov;44(11):2449–56.
41. Danne T, Lange K, Kordonouri O. New developments in the treatment of type 1 diabetes in children. *Arch Dis Child*. 2007 Nov;92(11):1015–9.
42. González-Vidal T, Rivas-Otero D, Agüeria-Cabal P, Ramos-Ruiz G, Delgado E, Menéndez-Torre E. Continuous Glucose Monitoring Alarms in Adults with Type 1 Diabetes: User Characteristics and the Impact of Hypoglycemia and Hyperglycemia Alarm Thresholds on Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther*. 2024 May;26(5):313–23.
43. Cengiz E, Tamborlane WV. A Tale of Two Compartments: Interstitial Versus Blood Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Jun;11(Suppl 1):S-11-S-16.
44. Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, Pooni R, Vienneau T, Ly T, et al. Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Jun 1;21(6):313–21.
45. Renard E. Automated insulin delivery systems: from early research to routine care of type 1 diabetes. *Acta Diabetol* [Internet]. 2022 Aug 22 [cited 2022 Nov 10]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01929-5>
46. Oliver N, Reddy M, Marriott C, Walker T, Heinemann L. Open source automated insulin delivery: addressing the challenge. *Npj Digit Med*. 2019 Dec 11;2(1):1–5.
47. Wu Z, Luo S, Zheng X, Bi Y, Xu W, Yan J, et al. Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 Jan 1;11:2042018820950146.
48. Pinnaro CT, Tansey MJ. The Evolution of Insulin Administration in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Mellit*. 2021 Nov;11(5):249–77.
49. Cheng R, Taleb N, Stainforth-Dubois M, Rabasa-Lhoret R. The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021 May 1;320(5):E886–90.
50. Dzygał K, Golicki D, Kowalska A, Szypowska A. The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Acta Diabetol*. 2015 Apr 1;52(2):231–8.

51. Avgerinos I, Papanastasiou G, Karagiannis T, Michailidis T, Liakos A, Mainou M, et al. Ultra-rapid-acting insulins for adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Oct;23(10):2395–401.
52. Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med*. 2014 Oct;127(10 Suppl):S17-24.
53. Desimone ME, Weinstock RS. Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000 [cited 2025 Jan 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279137/>
54. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug 1;42(8):1593–603.
55. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012 Dec;55(12):3155–62.
56. Madar H, Wu Z, Bandini A, Perkins B, Messier V, Pomey MP, et al. Influence of severe hypoglycemia definition wording on reported prevalence in adults and adolescents with type 1 diabetes: a cross-sectional analysis from the BETTER patient-engagement registry analysis. *Acta Diabetol*. 2023 Jan;60(1):93–100.
57. Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2011 Sep;9(1):463–73; quiz 474–5.
58. Verhulst CEM, Fabricius TW, Teerenstra S, Kristensen PL, Tack CJ, McCrimmon RJ, et al. Glycaemic thresholds for counterregulatory hormone and symptom responses to hypoglycaemia in people with and without type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2022;65(10):1601–12.
59. Brissova M, Haliyur R, Saunders D, Shrestha S, Dai C, Blodgett DM, et al. α Cell Function and Gene Expression Are Compromised in Type 1 Diabetes. *Cell Rep*. 2018 Mar 6;22(10):2667–76.
60. Brawerman G, Ntranos V, Thompson PJ. Alpha cell dysfunction in type 1 diabetes is independent of a senescence program. *Front Endocrinol*. 2022 Oct 7;13:932516.
61. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest*. 2007 Apr 2;117(4):868–70.

62. Christou MA, Christou PA, Kyriakopoulos C, Christou GA, Tigas S. Effects of Hypoglycemia on Cardiovascular Function in Patients with Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023 May 27;24(11):9357.
63. Yang SW, Park KH, Zhou YJ. The Impact of Hypoglycemia on the Cardiovascular System: Physiology and Pathophysiology. *Angiology*. 2016 Oct 1;67(9):802–9.
64. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med*. 1991 Apr 1;90(4):450–9.
65. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):45–53.
66. Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(1):9–16.
67. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199309303291401>
68. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):686–93.
69. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, Gubitosi-Klug RA, Sivitz W, Bantle JP, et al. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1756–62.
70. Er E, Ata A, Evin F, Altınok YA, Demir G, Özen S, et al. Glycated hemoglobin variability and microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;33(12):1533–7.
71. Šoupal J, Škrha J, Fajmon M, Horová E, Mráz M, Škrha J, et al. Glycemic Variability Is Higher in Type 1 Diabetes Patients with Microvascular Complications Irrespective of Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Apr;16(4):198–203.

72. Wilmot EG, Choudhary P, Leelarathna L, Baxter M. Glycaemic variability: The under-recognized therapeutic target in type 1 diabetes care. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(12):2599–608.
73. Huang L, Pan Y, Zhou K, Liu H, Zhong S. Correlation Between Glycemic Variability and Diabetic Complications: A Narrative Review. *Int J Gen Med.* 2023 Jul 21;16:3083–94.
74. Reiner M, Niermann C, Jekauc D, Woll A. Long-term health benefits of physical activity – a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 2013 Sep 8;13(1):813.
75. Tully C, Aronow L, Mackey E, Streisand R. Physical Activity in Youth With Type 1 Diabetes: a Review. *Curr Diab Rep.* 2016 Jul 30;16(9):85.
76. Di Pietro L, Dziura J, Blair SN. Estimated change in physical activity level (PAL) and prediction of 5-year weight change in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 2004 Dec;28(12):1541–7.
77. Saxena S, Van Ommeren M, Tang KC, Armstrong TP. Mental health benefits of physical activity. *J Ment Health.* 2005 Jan 1;14(5):445–51.
78. Sahlin K. Muscle glucose metabolism during exercise. *Ann Med.* 1990 Jun;22(3):85–9.
79. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and Skeletal Muscle Glucose Uptake. *Physiol Rev.* 2013 Jul 1;93(3):993–1017.
80. Richter EA, Sylow L, Hargreaves M. Interactions between insulin and exercise. *Biochem J.* 2021 Nov 12;478(21):3827–46.
81. Messina G, Palmieri F, Monda V, Messina A, Dalia C, Viggiano A, et al. Exercise Causes Muscle GLUT4 Translocation in an Insulin-Independent Manner. *Biol Med.* 2015 Aug 3;7.
82. Galbo H. Endocrinology and metabolism in exercise. *Curr Probl Clin Biochem.* 1982;11:26–44.
83. Athanasiou N, Bogdanis GC, Mastorakos G. Endocrine responses of the stress system to different types of exercise. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(2):251–66.
84. Friedmann B, Kindermann W. Energy metabolism and regulatory hormones in women and men during endurance exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1989;59(1–2):1–9.

85. Ahlborg G, Felig P. Lactate and Glucose Exchange across the Forearm, Legs, and Splanchnic Bed during and after Prolonged Leg Exercise. *J Clin Invest.* 1982 Jan;69(1):45–54.
86. Christensen NJ, Galbo H. Sympathetic nervous activity during exercise. *Annu Rev Physiol.* 1983;45:139–53.
87. Kjaer M, Farrell PA, Christensen NJ, Galbo H. Increased epinephrine response and inaccurate glucoregulation in exercising athletes. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1986 Nov;61(5):1693–700.
88. Kjaer M. Adrenal medulla and exercise training. *Eur J Appl Physiol.* 1998 Feb;77(3):195–9.
89. Burke LM, van Loon LJC, Hawley JA. Postexercise muscle glycogen resynthesis in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2017 May 1;122(5):1055–67.
90. Williams C. Carbohydrate intake and recovery from exercise. *Sci Sports.* 2004 Oct 1;19(5):239–44.
91. Pitt JP, McCarthy OM, Hoeg-Jensen T, Wellman BM, Bracken RM. Factors Influencing Insulin Absorption Around Exercise in Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol.* 2020 Oct 21;11:573275.
92. Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients.* 2021 Jan 6;13(1):159.
93. Philippou A, Chryssanthopoulos C, Maridaki M, Dimitriadis G, Koutsilieris M. Exercise Metabolism in Health and Disease. In: Kokkinos P, Narayan P, editors. *Cardiorespiratory Fitness in Cardiometabolic Diseases: Prevention and Management in Clinical Practice* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2025 Feb 18]. p. 57–96. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-04816-7_5
94. Chu L, Hamilton J, Riddell MC. Clinical management of the physically active patient with type 1 diabetes. *Phys Sportsmed.* 2011 May;39(2):64–77.
95. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, Courneya KS, Sigal RJ, Birkett N, et al. Factors Associated with Physical Activity in Canadian Adults with Diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2006 Aug;38(8):1526–34.
96. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Nov;31(11):2108–9.

97. Thomas N, Alder E, Leese G. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2004 May;80(943):287–91.
98. MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care*. 1987 Oct;10(5):584–8.
99. Sandoval DA, Guy DLA, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of Low and Moderate Antecedent Exercise on Counterregulatory Responses to Subsequent Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2004 Jul 1;53(7):1798–806.
100. Banarer S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1195–203.
101. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC, et al. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1447–55.
102. Davey RJ, Howe W, Paramalingam N, Ferreira LD, Davis EA, Fournier PA, et al. The effect of midday moderate-intensity exercise on postexercise hypoglycemia risk in individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2908–14.
103. Gnocchi D, Bruscalupi G. Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications. *Biology*. 2017 Feb 4;6(1):10.
104. Bergford S, Riddell MC, Jacobs PG, Li Z, Gal RL, Clements MA, et al. The Type 1 Diabetes and EXercise Initiative: Predicting Hypoglycemia Risk During Exercise for Participants with Type 1 Diabetes Using Repeated Measures Random Forest. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Sep;25(9):602–11.
105. Briscoe VJ, Tate DB, Davis SN. Type 1 diabetes: exercise and hypoglycemia. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. 2007 Jun;32(3):576–82.
106. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 Sep 14;5(9):e002495.
107. McConell G, editor. *Exercise Metabolism* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2024 Sep 13]. (Physiology in Health and Disease). Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-94305-9>
108. Vigh-Larsen JF, Ørtenblad N, Spriet LL, Overgaard K, Mohr M. Muscle Glycogen Metabolism and High-Intensity Exercise Performance: A Narrative Review. *Sports Med*. 2021 Sep 1;51(9):1855–74.

109. Scott SN, Fontana FY, Cocks M, Morton JP, Jeukendrup A, Dragulin R, et al. Post-exercise recovery for the endurance athlete with type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May 1;9(5):304–17.
110. Jensen TE, Richter EA. Regulation of glucose and glycogen metabolism during and after exercise. *J Physiol*. 2012 Mar 1;590(5):1069–76.
111. Messonnier LA. Physical Exercise or Activity and Energy Balance or Metabolism in the Context of Health and Diseases. *Nutrients*. 2023 Jan;15(23):4909.
112. Ivy JL, Kuo CH. Regulation of GLUT4 protein and glycogen synthase during muscle glycogen synthesis after exercise. *Acta Physiol Scand*. 1998 Mar;162(3):295–304.
113. Guelfi, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1289–94.
114. Bally L, Zueger T, Buehler T, Dokumaci AS, Speck C, Pasi N, et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016 Apr;59(4):776–84.
115. Guelfi, Ratnam N, Smythe GA, Jones TW, Fournier PA. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2007 Mar 1;292(3):E865–70.
116. Rabinowitz JD, Enerbäck S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism. *Nat Metab*. 2020 Jul;2(7):566–71.
117. Yardley JE. Fasting May Alter Blood Glucose Responses to High-Intensity Interval Exercise in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Acute Crossover Study. *Can J Diabetes*. 2020 Dec 1;44(8):727–33.
118. Shetty VB, Fournier PA, Paramalingam N, Soon W, Roby HC, Jones TW, et al. Effect of Exercise Intensity on Exogenous Glucose Requirements to Maintain Stable Glycemia At High Insulin Levels in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 1;106(1):e83–93.
119. Iscoe KE, Riddell MC. Continuous moderate-intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2011 Jul;28(7):824–32.
120. Riddell MC, Gal RL, Bergford S, Patton SR, Clements MA, Calhoun P, et al. The Acute Effects of Real-World Physical Activity on Glycemia in Adolescents With

Type 1 Diabetes: The Type 1 Diabetes Exercise Initiative Pediatric (T1DEXIP) Study. *Diabetes Care*. 2023 Nov 3;47(1):132–9.

121. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, Davis EA, Fournier PA, Annan F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:205–26.
122. Sanvictores T, Casale J, Huecker MR. Physiology, Fasting. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534877/>
123. Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Muñoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 May;9(3):619–24.
124. Toghi-Eshghi SR, Yardley JE. Morning (Fasting) vs Afternoon Resistance Exercise in Individuals With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5217–24.
125. Ruegamer JJ, Squires RW, Marsh HM, Haymond MW, Cryer PE, Rizza RA, et al. Differences between prebreakfast and late afternoon glycemic responses to exercise in IDDM patients. *Diabetes Care*. 1990 Feb;13(2):104–10.
126. Fitzpatrick R, Davison G, Wilson JJ, McMahon G, McClean C. Exercise, type 1 diabetes mellitus and blood glucose: The implications of exercise timing. *Front Endocrinol* [Internet]. 2022 Sep 28 [cited 2024 Sep 13];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1021800/full>
127. Fragopoulou E, Antonopoulou S. Chapter 6 - Postprandial Effects of Wine Consumption Along With a Meal on the Main Pathophysiological Systems. In: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, editors. *Polyphenols: Prevention and Treatment of Human Disease (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2018 [cited 2024 May 29]. p. 63–76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128130087000060>
128. Shafaeizadeh S, Muhandi L, Henry CJ, van de Heijning BJM, van der Beek EM. Macronutrient Composition and Food Form Affect Glucose and Insulin Responses in Humans. *Nutrients*. 2018 Feb 8;10(2):188.
129. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care*. 2001 Apr;24(4):625–30.

130. Dubé MC, Lavoie C, Weisnagel SJ. Glucose or Intermittent High-Intensity Exercise in Glargine/Glulisine Users with T1DM. *Med Sci Sports Exerc.* 2013 Jan;45(1):3.
131. West DJ, Stephens JW, Bain SC, Kilduff LP, Luzio S, Still R, et al. A combined insulin reduction and carbohydrate feeding strategy 30 min before running best preserves blood glucose concentration after exercise through improved fuel oxidation in type 1 diabetes mellitus. *J Sports Sci.* 2011 Feb;29(3):279–89.
132. Mallad A, Hinshaw L, Schiavon M, Dalla Man C, Dadlani V, Basu R, et al. Exercise effects on postprandial glucose metabolism in type 1 diabetes: a triple-tracer approach. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2015 Apr 21;308(12):E1106–15.
133. de Lima V de A, Cordeiro GR, Mascarenhas LPG, França SN, Decimo JP, de Leão AAP, et al. Influence of Insulin Application Time and High-Intensity Intermittent Exercise on Hypoglycemic Risk in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Pediatr Exerc Sci.* 2022 Feb 1;34(1):6–12.
134. Helleputte S, Yardley JE, Scott SN, Stautemas J, Jansseune L, Marlier J, et al. Effects of postprandial exercise on blood glucose levels in adults with type 1 diabetes: a review. *Diabetologia.* 2023 Jul;66(7):1179–91.
135. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Jakovljevic DG, Stevenson EJ, Bracken RM, et al. Large Pre- and Postexercise Rapid-Acting Insulin Reductions Preserve Glycemia and Prevent Early- but Not Late-Onset Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Jul 11;36(8):2217–24.
136. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Luzio S, Dunseath G, Tuner D, et al. Metabolic implications when employing heavy pre- and post-exercise rapid-acting insulin reductions to prevent hypoglycaemia in type 1 diabetes patients: a randomised clinical trial. *PloS One.* 2014;9(5):e97143.
137. West DJ, Morton RD, Bain SC, Stephens JW, Bracken RM. Blood glucose responses to reductions in pre-exercise rapid-acting insulin for 24 h after running in individuals with type 1 diabetes. *J Sports Sci.* 2010 May;28(7):781–8.
138. McCarthy O, Deere R, Churm R, Dunseath GJ, Jones C, Eckstein ML, et al. Extent and prevalence of post-exercise and nocturnal hypoglycemia following peri-exercise bolus insulin adjustments in individuals with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Jan 4;31(1):227–36.
139. Tagougui S, Taleb N, Legault L, Suppère C, Messier V, Boukabous I, et al. A single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemia risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies. *Diabetologia.* 2020 Nov;63(11):2282–91.

140. Dubé MC, Prud'homme D, Lemieux S, Lavoie C, Weisnagel SJ. Relation between energy intake and glycemic control in physically active young adults with type 1 diabetes. *J Sci Med Sport*. 2014 Jan;17(1):47–50.
141. Prévost MS, Rabasa-Lhoret R, Talbo MK, Yardley JE, Curry EG, Brazeau AS. Gender Differences in Strategies to Prevent Physical Activity–Related Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: A BETTER Study. *Diabetes Care*. 2022 Jan 19;45(3):e51–3.
142. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May 1;5(5):377–90.
143. Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit MH, Randazzo C, Petit C, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Dec;17(12):1150–7.
144. Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, et al. Exercise With and Without an Insulin Pump Among Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*. 2005 Sep 1;116(3):e348–55.
145. Zaharieva DP, Cinar A, Yavelberg L, Jamnik V, Riddell MC. No Disadvantage to Insulin Pump Off vs Pump On During Intermittent High-Intensity Exercise in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020 Mar;44(2):162–8.
146. Roy-Fleming A, Lehoux-Dubois C, Messier V, Rabasa-Lhoret R, Taleb N. Contrôle glycémique durant l'exercice pour patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline : stratégies actuelles et aperçu de l'impact des nouvelles technologies. 2017 Mar 25 [cited 2019 May 2]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/1108841>
147. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, La Gerche A, Gooley JL, Jenkins AJ, et al. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016;59(8):1636–44.
148. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care*. 2019;42(5):824–31.
149. Tagougui S, Legault L, Heyman E, Messier V, Suppere C, Potter KJ, et al. Anticipated Basal Insulin Reduction to Prevent Exercise-Induced Hypoglycemia in Adults and Adolescents Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2022 May;24(5):307–15.

150. Scott S, Kempf P, Bally L, Stettler C. Carbohydrate Intake in the Context of Exercise in People with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2019 Dec 10;11(12).
151. Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC. The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun 1;19(6):370–8.
152. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V, Suppère C, Cameli C, Elbekri S, et al. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab*. 2018 Aug 27;
153. Goulet-Gélinas L, Saade MB, Suppère C, Fortin A, Messier V, Taleb N, et al. Comparison of two carbohydrate intake strategies to improve glucose control during exercise in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2021 Apr 9;31(4):1238–46.
154. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Stevenson EJ, Turner D, Bracken RM, et al. A low-glycemic index meal and bedtime snack prevents postprandial hyperglycemia and associated rises in inflammatory markers, providing protection from early but not late nocturnal hypoglycemia following evening exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1845–53.
155. Campbell MD, Walker M, Bracken RM, Turner D, Stevenson EJ, Gonzalez JT, et al. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000085.
156. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Are bedtime nutritional strategies effective in preventing nocturnal hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes? *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(7):577–87.
157. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Leroux C, Gingras V, Rabasa-Lhoret R. Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Dec 1;106(3):420–7.
158. Taplin CE, Cobry E, Messer L, McFann K, Chase HP, Fiallo-Scharer R. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2010 Nov;157(5):784-788.e1.
159. Taleb N, Rabasa-Lhoret R. Can somatostatin antagonism prevent hypoglycaemia during exercise in type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2016 Aug;59(8):1632–5.

160. Francescato MP, Geat M, Fusi S, Stupar G, Noacco C, Cattin L. Carbohydrate requirement and insulin concentration during moderate exercise in type 1 diabetic patients. *Metab - Clin Exp*. 2004 Sep 1;53(9):1126–30.
161. Dovc K, Bergford S, Fröhlich-Reiterer E, Zaharieva DP, Potocnik N, Müller A, et al. A Comparison of Faster Insulin Aspart with Standard Insulin Aspart Using Hybrid Automated Insulin Delivery System in Active Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Sep;25(9):612–21.
162. Gómez-Peralta F, Valledor X, López-Picado A, Abreu C, Fernández-Rubio E, Cotovad L, et al. Ultrarapid Insulin Use Can Reduce Postprandial Hyperglycemia and Late Hypoglycemia, Even in Delayed Insulin Injections: A Connected Insulin Cap-Based Real-World Study. *Diabetes Technol Ther*. 2024 Jan;26(1):1–10.
163. Boss AH, Petrucci R, Lorber D. Coverage of prandial insulin requirements by means of an ultra-rapid-acting inhaled insulin. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Jul 1;6(4):773–9.
164. Broeng-Mikkelsen S, Brøsen JMB, Kristensen PL, Thorsteinsson B, Pedersen-Bjergaard U. The effect of insulin analogs in people with type 1 diabetes at increased risk of severe hypoglycemia. *Front Pharmacol [Internet]*. 2023 Nov 27 [cited 2024 Sep 4];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1301931/full>
165. Ben Brahim N, Place J, Renard E, Breton MD. Identification of Main Factors Explaining Glucose Dynamics During and Immediately After Moderate Exercise in Patients With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Oct 18;9(6):1185–91.
166. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, Tsalikian E, Admon G, Li Z, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(1):99–106.
167. Moser O, Eckstein ML, Mueller A, Birnbaumer P, Aberer F, Koehler G, et al. Pre-Exercise Blood Glucose Levels Determine the Amount of Orally Administered Carbohydrates during Physical Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes—A Randomized Cross-Over Trial. *Nutrients*. 2019 Jun;11(6):1287.
168. Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC. Insulin pump therapy is associated with less post-exercise hyperglycemia than multiple daily injections: an observational study of physically active type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Jan;15(1):84–8.

169. Drenthen LCA, Ajie M, Abbink EJ, Rodwell L, Thijssen DHJ, Tack CJ, et al. No insulin degludec dose adjustment required after aerobic exercise for people with type 1 diabetes: the ADREM study. *Diabetologia*. 2023 Jun 1;66(6):1035–44.
170. Jacobs PG, Herrero P, Facchinetti A, Vehi J, Kovatchev B, Breton MD, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning for Improving Glycemic Control in Diabetes: Best Practices, Pitfalls, and Opportunities. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2024;17:19–41.
171. Huang W, Pang I, Bai J, Cui B, Qi X, Zhang S. Artificial Intelligence-Enhanced, Closed-Loop Wearable Systems Toward Next-Generation Diabetes Management. *NaN*. 2025;(NaN):NaN-NaN.
172. Jacobs PG, Resalat N, Hilts W, Young GM, Leitschuh J, Pinsonault J, et al. Integrating metabolic expenditure information from wearable fitness sensors into an AI-augmented automated insulin delivery system: a randomised clinical trial. *Lancet Digit Health*. 2023 Sep 1;5(9):e607–17.
173. MOLVEAU J, RUSSON CL, BOUDREAU V, NGUYEN E, HEYMAN E, YARDLEY JE, et al. 599-P: Automated Insulin Delivery Systems and Physical Activity—Management and Outcomes. *Diabetes*. 2024 Jun 14;73(Supplement_1):599-P.
174. BOUDREAU V, YARDLEY JE, RUSSON CL, CHAHAL T, ST-AMAND R, RABASA-LHORET RPR, et al. 328-OR: Hypoglycemia Associated with Physical Activity in Automated Insulin Delivery Users—Frequency and Prevention Strategies. *Diabetes*. 2024 Jun 14;73(Supplement_1):328-OR.
175. Boscari F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes: Pharmacological, technical advances and future perspectives. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Jun 1;22(2):217–40.
176. Yardley JE, Brockman NK, Bracken RM. Could Age, Sex and Physical Fitness Affect Blood Glucose Responses to Exercise in Type 1 Diabetes? *Front Endocrinol [Internet]*. 2018 [cited 2023 Dec 21];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00674>
177. Reiter EO, Root AW. Hormonal Changes of Adolescence. *Med Clin North Am*. 1975 Nov 1;59(6):1289–304.
178. Cockcroft EJ, Wooding EL, Narendran P, Dias RP, Barker AR, Moudiotis C, et al. Factors affecting the support for physical activity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a national survey of health care professionals' perceptions. *BMC Pediatr*. 2023 Mar 22;23(1):131.
179. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired Awareness of Hypoglycemia in a Population-Based Sample of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul 8;32(10):1802–6.

180. Abraham MB, Gallego PH, Brownlee WM, Smith GJ, Davis EA, Jones TW. Reduced prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in a population-based clinic sample of youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017 Dec;18(8):729–33.
181. Rausch JR, Hood KK, Delamater A, Shroff Pendley J, Rohan JM, Reeves G, et al. Changes in Treatment Adherence and Glycemic Control During the Transition to Adolescence in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012 May 11;35(6):1219–24.
182. de Wit M, Gajewska KA, Goethals ER, McDarby V, Zhao X, Hapunda G, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1373–89.
183. Herzer M, Hood KK. Anxiety Symptoms in Adolescents with Type 1 Diabetes: Association with Blood Glucose Monitoring and Glycemic Control. *J Pediatr Psychol*. 2010 May 1;35(4):415–25.
184. Hilliard ME, Wu YP, Rausch J, Dolan LM, Hood KK. Predictors of Deteriorations in Diabetes Management and Control in Adolescents With Type 1 Diabetes. *J Adolesc Health*. 2013 Jan 1;52(1):28–34.
185. Beld AW van den, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, Lely AJ van der. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug 1;6(8):647–58.
186. Dhaliwal R, Weinstock RS. Management of Type 1 Diabetes in Older Adults. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2014 Feb;27(1):9–20.
187. Boettcher C, Tittel SR, Meissner T, Gohlke B, Stachow R, Dost A, et al. Sex differences over time for glycemic control, pump use and insulin dose in patients aged 10–40 years with type 1 diabetes: a diabetes registry study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Dec 1;9(2):e002494.
188. Mewes D, Wäldchen M, Knoll C, Raile K, Braune K. Variability of Glycemic Outcomes and Insulin Requirements Throughout the Menstrual Cycle: A Qualitative Study on Women With Type 1 Diabetes Using an Open-Source Automated Insulin Delivery System. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Mar 7;19322968221080199.
189. Millstein RJ, Pyle LL, Bergman BC, Eckel RH, Maahs DM, Rewers MJ, et al. Sex-specific differences in insulin resistance in type 1 diabetes: The CACTI cohort. *J Diabetes Complications*. 2018 Apr;32(4):418–23.
190. Manetta J, Brun JF, Prefaut C, Mercier J. Substrate oxidation during exercise at moderate and hard intensity in middle-aged and young athletes vs sedentary men. *Metab - Clin Exp*. 2005 Nov 1;54(11):1411–9.

191. Manetta J, Brun JF, Maimoun L, Callis A, Préfaut C, Mercier J. Effect of training on the GH/IGF-I axis during exercise in middle-aged men: relationship to glucose homeostasis. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2002 Nov;283(5):E929–36.
192. Manetta J, Brun JF, Maimoun L, Galy O, Coste O, Maso F, et al. Carbohydrate Dependence During Hard-Intensity Exercise in Trained Cyclists in the Competitive Season: Importance of Training Status. *Int J Sports Med*. 2002 Oct 28;23:516–23.
193. Kraemer WJ, Häkkinen K, Newton RU, McCormick M, Nindl BC, Volek JS, et al. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in younger and older men. *Eur J Appl Physiol*. 1998 Feb;77(3):206–11.
194. Manetta J, Brun JF, Prefaut C, Mercier J. Substrate oxidation during exercise at moderate and hard intensity in middle-aged and young athletes vs sedentary men. *Metabolism*. 2005 Nov 1;54(11):1411–9.
195. Coggan AR, Raguso CA, Williams BD, Sidossis LS, Gastaldelli A. Glucose kinetics during high-intensity exercise in endurance-trained and untrained humans. *J Appl Physiol*. 1995 Mar 1;78(3):1203–7.
196. Al Khalifah RA, Suppère C, Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Ladouceur M, Legault L. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2016 Dec;33(12):1686–90.
197. Rabasa C, Dickson SL. Impact of stress on metabolism and energy balance. *Curr Opin Behav Sci*. 2016 Jun 1;9:71–7.
198. Katz A, Shulkin A, Talbo MK, Housni A, Yardley J, Brazeau AS, et al. Hyperglycemia-related anxiety during competition in an elite athlete with type 1 diabetes: A case report. *Diabetes Metab*. 2023 Sep;49(5):101476.
199. Katz A, Roy-Fleming A, Housni A, Talbo MK, Haag S, Rabasa-Lhoret R, et al. The Support-Pro Online Training Platform: Increasing Health Care Professionals' Confidence and Knowledge in Treating People Living With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024 Aug 1;47(8):e54–6.

Annexes

Annexe 1. Articles publiés

1. Tagougui S, Taleb N, **Molveau J**, Nguyen É, Raffray M, Rabasa-Lhoret R. Artificial Pancreas Systems and Physical Activity in Patients with Type 1 Diabetes: Challenges, Adopted Approaches, and Future Perspectives. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2019;13(6):1077-1090. doi:10.1177/1932296819869310
2. Étienne Myette-Côté, **Joséphine Molveau**, Zekai Wu, Marie Raffray, Marie Devaux, Sémah Tagougui, Ahmad Haidar, Rémi, Rabasa-Lhoret - A randomized crossover trial evaluating glucose control during exercise initiated 1 or 2h after a meal in adults with type 1 diabetes treated with an automated insulin delivery system. *Diabetes technology and therapeutics*. <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2022.033>
3. Reid McClure, Reid D., Meryem K. Talbo, Anne Bonhoure, **Joséphine Molveau**, Courtney A. South, Maha Lebbar, et Zekai Wu. « Exploring Technology's Influence on Health Behaviours and Well-Being in Type 1 Diabetes: A Review ». *Current Diabetes Reports* 24, n° 4 (1 avril 2024): 61-73. <https://doi.org/10.1007/s11892-024-01534-6>.
4. **Molveau, J.**, Myette-Côté, É., Tagougui, S. *et al.* Assessing the influence of insulin type (ultra-rapid vs rapid insulin) and exercise timing on postprandial exercise-induced hypoglycaemia risk in individuals with type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* (2024). <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06234-0>
5. **Molveau, Joséphine**, Rémi Rabasa-Lhoret, Nadine Taleb, Elsa Heyman, Étienne Myette-Côté, Corinne Suppère, Serge Berthoin, et Sémah Tagougui. « Minimizing the Risk of Exercise-Induced Glucose Fluctuations in People Living With Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: An Overview of Strategies ». *Canadian Journal of Diabetes* 45, n° 7 (20 janvier 2021): 666-76. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2021.01.003>.
6. **Molveau, Joséphine**, Rémi Rabasa-Lhoret, Étienne Myette-Côté, Virginie Messier, Corinne Suppère, Kathryn J. Potter, Elsa Heyman, et Sémah Tagougui. « Prevalence of nocturnal hypoglycemia in free-living conditions in adults with type 1 diabetes: What is the impact of daily physical activity? » *Frontiers in Endocrinology* 13 (2022).

Annexe 2. Conférences et présentations scientifiques orales

- 1) Prévenir l'hypoglycémie induite par différents types d'exercices à l'aide de réductions d'insuline basale chez des adultes et adolescents vivant avec le diabète de type 1.** Auteurs : Molveau, J., Myette-Côté, E., Tagougui, S., Suppere, C., Heyman, E., Rabasa-Lhoret, R. **Évènements** : 1/ Présentation éclair, journée de la recherche de l'Université de Montréal (virtuel), 13 et 14 Mai 2021 ; 2/ Présentation, « Mini-congrès virtuel » des laboratoires LAPS - Laboratoire Activité Physique et Santé) et université de Lille (Eurasport - Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport, Santé, Société), 22 octobre 2021.
- 2) Prévalence de l'hypoglycémie nocturne dans des conditions de vie réelle chez des personnes vivant avec le diabète de type 1 : Quel est l'impact du niveau d'activité physique quotidien ?** Auteurs : Joséphine Molveau, Sémah Tagougui, Étienne Myette-Côté, Virginie Messier, Corinne Suppère, Kathryn J Potter, Elsa Heyman, Rémi Rabasa-Lhoret. **Évènement** : Journée de la recherche du département de nutrition, Université de Montréal, 12 et 13 mai 2022.
- 3) Reduction of basal insulin to prevent exercise induced hypoglycemia during two types of exercise in adults and adolescents with type 1 diabetes using insulin pump therapy.** Molveau, J., Myette-Côté, E., Tagougui, S., Suppere, C., Heyman, E., Rabasa-Lhoret, R. **Évènement**: European Association for the Study of Diabetes (EASD), Stockholm - 19- 23 septembre 2022
- 4) Prévenir l'hypoglycémie induite par différents types d'exercices à l'aide de réductions d'insuline basale chez des adultes et adolescents vivant avec le diabète de type 1.** Molveau, J., Myette-Côté, E., Tagougui, S., Suppere, C., Heyman, E., Rabasa-Lhoret, R. **Évènement** : Conseil Scientifique de la Société Francophone du Diabète (SFD), Nice - 2022.
- 5) Comparaison de l'effet de deux moments pour débiter un exercice postprandial avec une insuline ultra-rapide (FiAsp) sur le risque d'hypoglycémie à l'exercice.** Joséphine Molveau, Etienne Myette-Côté, Sémah Tagougui, Elsa Heyman, Corinne Suppère, Rémi Rabasa-Lhoret. Congrès activité physique et diabète, Lille, Mars 2023.
- 6) Effet de deux moments de début d'un exercice aérobique postprandial sur le risque hypoglycémique chez des adultes vivant avec le diabète de type 1.** Joséphine Molveau, Etienne Myette-Côté, Sémah Tagougui, Elsa Heyman, Corinne Suppère, Rémi Rabasa-Lhoret. Société francophone du diabète (SFD), Montpellier, Mars 2023.
- 7) Effet de deux moments de début d'un exercice aérobique postprandial sur le risque hypoglycémique chez des adultes vivant avec le diabète de type 1.** Joséphine Molveau, Etienne Myette-Côté, Sémah Tagougui, Elsa Heyman, Corinne Suppère, Rémi Rabasa-Lhoret. Congrès Activité Physique et Diabète, Lille, Mars 2023.
- 8) Effect of two timings for postprandial exercise onset on hypoglycemic risk in adults living with type 1 diabetes.** Joséphine Molveau, Etienne Myette-Côté, Sémah Tagougui, Elsa Heyman, Corinne Suppère, Rémi Rabasa-Lhoret. Vascular 2023 (Diabetes Canada), Montréal, Canada, Oct 2023.
- 9) 328-OR: Hypoglycemia Associated with Physical Activity in Automated**

Insulin Delivery Users—Frequency and Prevention Strategies. Valérie Boudreau; Jane E. Yardley; Catherine L. Russon; Tamanna Chahal; Roxane St-Amand; Rémi Rabasa-Lhoret; Joséphine Molveau. American Diabetes Association, Orlando, USA, 2024

Annexe 3. Présentations scientifiques par affiche

- 1) Prévalence de l'hypoglycémie nocturne dans des conditions de vie réelle chez des personnes vivant avec le diabète de type 1 : Quel est l'impact du niveau d'activité physique quotidien ?** Joséphine Molveau, Sémah Tagougui, Étienne Myette-Côté, Virginie Messier, Corinne Suppère, Kathryn J Potter, Elsa Heyman, Rémi Rabasa-Lhoret. **Évènement** : Forum Scientifique de l'IRCM, Magog, Québec, 2-3 juin 2022.
- 2) Prévenir l'hypoglycémie induite par différents types d'exercices à l'aide de réductions d'insuline basale chez des adultes et adolescents vivant avec le diabète de type 1.** Molveau, J., Myette-Côté, E., Tagougui, S., Suppère, C., Heyman, E., Rabasa-Lhoret, R. **Évènements** : Journée de la recherche du département de nutrition, Université de Montréal, 12 et 13 mai 2021 ; Réunion scientifique annuelle 2022 de la SQLNM, du Réseau CMDO et du Congrès COLosSUS.
- 3) A randomized crossover trial evaluating a combined strategy of pre-breakfast exercise announcements and meal bolus reduction on glucose control during exercise initiated 1 or 2h after a meal in adults with type 1 diabetes treated with an automated insulin delivery system.** Myette-Côté, É, Molveau, J., Wu, Z, Raffray, M, Devaux, M, Tagougui, S, Haidar, A, Rabasa-Lhoret, R. **Évènement** : American Diabetes Association (ADA), Nouvelle-Orléans, USA, 3-7 juin 2022 (présenté par Dr. Rabasa-Lhoret).
- 4) Comparaison de l'effet de deux moments pour débiter un exercice post-prandial avec une insuline ultra-rapide (FiAsp) sur le risque d'hypoglycémie à l'exercice.** Joséphine Molveau, Etienne Myette-Côté, Sémah Tagougui, Elsa Heyman, Corinne Suppère, Rémi Rabasa-Lhoret. Réunion scientifique annuelle 2023 de la SQLNM, du Réseau CMDO et du Congrès COLosSUS.
- 5) Impact de la réduction de l'insuline basale sur la réduction de l'hypoglycémie liée à l'exercice durant deux types d'exercice chez des adolescents et adultes atteints du DT1 (résultats préliminaires).** Molveau J ; Myette-Côté, É; Tagougui, S; Suppère, C; Heyman, E, Messier, V, Legault, L, Rabasa-Lhoret, R. Congrès activité physique et diabète, Lille, Mars 2023.
- 6) 578-P Effect of Two Timings for Postprandial Exercise Onset on Hypoglycemic Risk in Adults Living with Type 1 Diabetes.** Joséphine Molveau, Etienne Myette-Côté, Sémah Tagougui, Nadine Taleb, Elsa Heyman, Corinne Suppère, Rémi Rabasa-Lhoret. American Diabetes Association (ADA), San Diego, USA, June 2023.
- 7) 106-LB: Postprandial Glucose Management among Adults Living with Type 1 Diabetes Using Single-Hormone and Dual-Hormone Automated Insulin Delivery Systems.** Maha Lebbar, Joséphine Molveau, Valérie Boudreau, Rémi Rabasa-Lhoret, Zekai Wu. American Diabetes Association (ADA), San Diego, USA, June 2023.
- 8) Effect of two-post exercise strategies following a late afternoon exercise session on the risk of nocturnal hypoglycemia in adults and adolescents living with type 1 diabetes.** Joséphine Molveau, Sémah Tagougui, Roxane St-Amand, Corinne Suppère, Elsa Heyman, Virginie Messier, Laurent Legault, Rémi

Rabasa-Lhoret. Vascular 2023 (Diabetes Canada), Montréal, Canada, Oct 2023.

- 9) Effect of two percentages of insulin basal rate reduction for two types of exercise in adults and adolescents living with type 1 diabetes.** Joséphine Molveau, Étienne Myette-Côté, Sémah Tagougui, Corinne Suppère, Elsa Heyman, Virginie Messier, Laurent Legault, Rémi Rabasa-Lhoret. Vascular 2023 (Diabetes Canada), Montréal, Canada, Oct 2023.
- 10) Effect of two timings for postprandial exercise onset on hypoglycemic risk in adults living with type 1 diabetes.** Joséphine Molveau, Étienne Myette-Côté, Sémah Tagougui, Nadine Taleb, Roxane St-Amand, Corinne Suppère, Valérie Bourdeau, Elsa Heyman, Rémi Rabasa-Lhoret. Réunion scientifique annuelle 2024 de la SQLNM, du Réseau CMDO et du Congrès COLoSUS.
- 11) 599-P: Automated Insulin Delivery Systems and Physical Activity—Management and Outcomes.** Joséphine Molveau; Catherine L. Russon; Valérie Boudreau; Elisabeth Nguyen; Elsa Heyman; Jane E. Yardley; Rémi Rabasa-Lhoret. American Diabetes Association, Orlando, USA, 2024.

Résumés publiés : voir présentations orales 3), 4), 6), 8) et 9) et présentation par affiche 3), 6), 7), 8), 9) et 11).

Annexe 4. Liste des prix et bourses avec leur valeur financière :

- Bourse de voyage du CMDO pour le congrès de l'American Diabetes Association (ADA), à Orlando, USA en juin 2024 – (500\$CAD)
- Bourse de voyage pour le congrès de la European Association for the study of diabetes (EASD), à Stockholm en septembre 2022 – SFD (1500 euros soit environ 2000\$CAD)
- Bourse de voyage pour le congrès de l'EASD, à Stockholm en septembre 2022 – CMDO (réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité) (500\$CAD).
- Bourse de voyage pour le congrès de la Société francophone du diabète (SFD) à Nice en mars 2022 – SFD (750 euros soit environ 1100\$CAD).
- Lauréate prix présentation par affiche – CMDO (réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité) (300\$CAD en bourse de voyage) – Février 2022.

Annexe 5. Distinctions

- Bourse d'excellence de la Faculté des études supérieures et postdoctorales du département de nutrition de l'université de Montréal (mentionné ci-haut) – Novembre 2021.
- Bourse d'excellence de la Faculté des études supérieures et postdoctorales du département de nutrition de l'université de Montréal (mentionné ci-haut) – Janvier 2024