



## Diabète de type 2 et activité physique

François Carré, Hôpital Pontchaillou-Université Rennes1-Inserm U1099  
francois.carre@univ-rennes1.fr

**L**es preuves des bénéfices sanitaires, en particulier cardiovasculaires et métaboliques, de la pratique d'une activité physique modérée et régulière s'accumulent depuis de nombreuses années. Cette courte revue se propose de résumer les données récentes concernant l'activité physique et le diabète de type 2 (DT2).

### II Quelques définitions

Du fait de la sédentarisation, source d'obésité, et du vieillissement de la population le DT2 est devenu une épidémie mondiale dont la prévalence est estimée à 400 millions <sup>(1)</sup>. Il s'agit d'un désordre métabolique chronique caractérisé par une élévation anormale de la glycémie dans un contexte d'insulino-résistance et de déficit relatif d'insuline. Le risque de complications, surtout micro et macro vasculaires, potentiellement vitales et le niveau de morbidité du DT2 sont très élevés.

Le développement du DT2 est largement favorisé par les effets délétères de l'inactivité physique et de la sédentarité auxquels se surajoutent ceux d'une alimentation déséquilibrée très souvent associée.

Il convient de préciser la signification de certains termes passés dans le langage courant mais souvent employés à mauvais escient <sup>(2)</sup>.

**L'activité physique** (AP) regroupe tous les mouvements corporels qui majorent la dépense énergétique au dessus de celle de repos qui est égale à 1 MET (« Metabolic Equivalent Task », 1 MET = 3,5 mlO<sub>2</sub>/min/kg).

Elle est classée comme faible (1,5 - <3 MET), modérée (3 - 6 MET) et intense (> 6 MET) <sup>(3)</sup>. Cliniquement et individuellement, l'AP est classée comme **modérée** lorsque elle induit un essoufflement modeste, ressenti comme non désagréable et limitant peu la conversation. Au delà l'AP est classée comme **intense**. La dépense énergétique globale d'une AP est égale au produit de son intensité par sa durée.

**L'inactivité physique** est associée à une augmentation des maladies chroniques et du risque de mortalité

précoce<sup>(4)</sup>. Elle est définie comme un mode de vie incluant une quantité hebdomadaire d'AP modérée et/ou intense inférieure aux recommandations actuelles de l'organisation mondiale de la santé ( $\geq 150$  min/sem. pour l'adulte et  $\geq 300$  min/sem. pour l'enfant, l'adolescent et le sujet de plus de 65 ans).

**Sédentarité et inactivité physique ne sont pas synonymes.** Sédentarité vient du verbe *sedere* qui signifie être assis. Le comportement sédentaire est défini comme tout comportement de veille, en position assise ou couchée, caractérisé par une dépense d'énergie  $\leq 1,5$  MET <sup>(5)</sup>. Est considéré comme sédentaire un sujet qui est assis plus de 7 heures par jour avec de nombreuses périodes (2-3h) de position assise ininterrompues. Le temps journalier passé devant un écran, télévision ou ordinateur, est un très bon indicateur de sédentarité et de son risque sanitaire. Les comportements sédentaires ont des effets délétères sur la santé indépendants de ceux induits par l'inactivité physique. La pratique d'une AP suffisante ne corrige pas totalement l'impact délétère sanitaire d'un comportement sédentaire marqué <sup>(5)</sup>.

**L'exercice physique** est une forme d'activité physique programmée en durée et en intensité et réalisée par un sujet pour maintenir ou améliorer sa condition physique. Cette condition ou forme physique est un paramètre de performance quantifiable par différentes méthodes comme le calcul de la consommation maximale d'oxygène lors d'une épreuve d'effort. Une bonne condition physique ou son amélioration sont associées à un risque relatif indépendant des pathologies associées plus faible de mortalité globale et cardiovasculaire. Cinq MET (80-100 watts) est la valeur seuil à partir de laquelle le risque relatif de mortalité précoce est nettement accru<sup>(6)</sup>. Toute amélioration de 1 MET de la condition physique diminue ce risque relatif de développer un syndrome métabolique (- 16 % chez les femmes et -17 % chez les hommes) et la mortalité diminue de 12 à 17 % en moyenne dans les deux sexes <sup>(6)</sup>.

**Le sport**, qui sous-entend un entraînement régulier et planifié pour améliorer un niveau de performance

individuel, est la réalisation d'un exercice physique dans un cadre codifié répondant à un règlement. Il peut être réalisé en loisir ou en compétition. Vu l'image très fréquente d'inaccessibilité et aussi parfois délétère pour la santé que le sport représente chez les patients diabétiques, ce terme ne doit pas être utilisé à la place d'activité physique.

## Preuves des bénéfices de l'activité physique pour la prévention et le contrôle du DT2

En préventif comme en curatif, l'association activité physique et équilibre diététique (règles hygiéno-diététiques, RHD) reste le traitement de première intention du DT2.

**En préventif** l'efficacité des RHD est démontrée depuis longtemps et est supérieure à la prescription médicamenteuse isolée<sup>(7,8)</sup>. Ainsi à un an, l'observance des RHD seules diminue l'incidence de DT2 de 50%, indépendamment du sexe, de l'âge, et de l'origine ethnique<sup>(7)</sup>.

Une méta analyse récente basée sur 8 études prospectives (296395 sujets dont 10815 cas de DT2) a confirmé que l'AP modérée (- 21%; CI 0.70-0.89) comme l'AP intense (- 31%; CI 0.61-0.78) diminuait l'incidence du DT2<sup>(9,10,11)</sup>. Chez le diabétique de type 2 comme dans la population générale, la perte de poids induite par l'AP telle qu'elle est recommandée est modérée, en moyenne 2 kg avec de grandes variations individuelles. Comparée au régime seul, elle est associée à une majoration de la masse maigre, à un meilleur maintien de l'équilibre pondéral, et est plus efficace sur la diminution de masse grasse viscérale et sur l'équilibre des facteurs de risque cardiovasculaires<sup>(12)</sup>.

**En curatif**, l'AP modérée et régulière est associée à un meilleur équilibre du diabète et peut permettre de diminuer les doses de médicaments hypoglycémisants<sup>(10,11)</sup>. Son efficacité supervisée sur le taux d'HbA1c est dose dépendante (diminution moyenne 0,67%, 0,89% et 0,36% selon que AP > ou < à 150 min/sem.)<sup>(13)</sup>. L'efficacité de l'AP sur les autres facteurs de risque souvent associés au DT2 diverge selon les études, la moins marquée concerne le LDL-cholestérol<sup>(11)</sup>. En cas d'hypertension artérielle, l'efficacité est plus nette chez les sujets avec un BMI > 30kg/m<sup>2</sup><sup>(14)</sup>.

La variabilité des protocoles (intensité, durée) d'AP explique pour une part ces discordances.

## Effets préventifs à long terme de l'activité physique chez les diabétiques de type 2.

Les bénéfices de la pratique d'une AP sur les complications à long terme du DT2 sont discutés. Une revue de la littérature a conclu à une baisse de la mortalité liée à l'AP<sup>(10)</sup>. Les résultats sont moins évidents à partir de l'analyse des **données de Framingham**. En effet pour une population de plus de 50 ans, non diabétique pratiquant une activité physique modérée ou intense, l'espérance de vie globale et de vie sans diabète est augmentée par rapport à une population de sédentaires ne pratiquant aucune activité physique.

Mais en cas de survenue d'un DT2, seule une activité physique importante est associée à une augmentation de la durée de vie<sup>(8)</sup>. Une diminution de la mortalité toute cause et des événements cardiovasculaires est surtout observée en cas d'AP intense<sup>(15)</sup>.

L'étude multicentrique (n=40 pays) **NAVIGATOR** a concerné des sujets à haut risque cardiovasculaire (n= 9306) avec troubles de la tolérance au glucose. Leur suivi sur 6 ans a mis en évidence une relation inverse entre le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire grave (mortalité, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) et l'augmentation de l'AP ambulatoire (chiffrée par podomètre) pendant la durée du suivi<sup>(16)</sup>.

La **Look AHEAD study** lancée en 2004 avait pour but d'étudier les effets à long terme d'une perte de poids chez des sujets DT2 en surpoids<sup>(16)</sup>. Les patients (n=5145) étaient répartis entre un groupe contrôle (programme d'éducation classique) et un groupe bénéficiant d'une modification intensive et supervisée de leur mode de vie (diététique et activité physique). Les RHD ont induit une baisse de poids (6% vs 3,5%) avec un maintien significatif mais qui a décliné au cours du suivi.

La période de suivi initialement fixée à 13,5 ans a été abrégée à 9,6 ans devant les résultats obtenus. Concernant l'objectif primaire, l'effet sur la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus et accidents vasculaires cérébraux non mortels, une hospitalisation pour angine de poitrine les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Plusieurs objectifs secondaires ont été atteints tels que l'amélioration de la condition physique, un meilleur équilibre du diabète et des facteurs de risque cardiovasculaire sauf pour le LDL cholestérol, l'amélioration de la qualité de vie avec diminution des syndromes dépressifs et d'apnées du sommeil. L'incidence de complications comme la néphropathie et la rétinopathie a été diminuée mais pas celle

de la neuropathie ni de la fibrillation atriale<sup>(18,19)</sup>.

En résumé, ces résultats sont en faveur d'un effet bénéfique à long terme des RHD sur les complications microvasculaires mais pas sur les complications macrovasculaires du DT2. On peut essayer d'expliquer ces résultats qui ont déclenché de nombreuses réactions.

D'une part, certaines caractéristiques de la population étudiée et en particulier la différence d'antécédents cardiovasculaires entre les deux groupes étaient à la limite de la significativité (plus fréquents dans le groupe traité,  $p=0,06$ ).

D'autre part, la perte de poids modérée n'a concerné que 50% des sujets traités et s'est atténuée avec le temps (2,5% en fin d'étude). Enfin, le fait que dans le groupe traité les traitements médicamenteux (anti hypertenseurs, statines, insuline) étaient significativement moins fréquents que dans le groupe contrôle. Il est possible aussi que les lésions macrovasculaires, morphologiques et fonctionnelles, induites par l'exposition prolongée à une hyperglycémie ne répondent pas aux niveaux d'AP habituellement proposés à ces patients<sup>(20)</sup>. Des études complémentaires sur des populations plus jeunes, et/ou sans DT2 avéré et sans antécédent cardiovasculaire et proposant des efforts d'intensités différentes sont donc justifiées pour confirmer la résistance des complications macrovasculaires du DT2 aux RHD et en particulier à l'exercice<sup>(21)</sup>.

## || La réponse du patient DT2 à l'activité physique est-elle normale ?

Le muscle squelettique, le myocarde et les vaisseaux du diabétique sont soumis à l'exposition prolongée de différents facteurs agressifs, hyperglycémie, hyperinsulinisme, stress oxydatifs, inflammation et le plus souvent hyperlipidémie et hyperstimulation catécholergique<sup>(22)</sup>. Leurs effets délétères expliquent les altérations des fonctions musculaires squelettiques, le développement de la cardiomyopathie myocardique et les altérations vasculaires. Ainsi une altération précoce de la fonction diastolique et une faible réserve coronaire liée aux troubles de la microvascularisation sont décrites. Ces limites centrales et périphériques participent à la moindre tolérance à l'effort et au faible bénéfice d'un entraînement physique bien conduit parfois rapportés chez les patients DT2 en particulier les plus âgés<sup>(23-25)</sup>.

Le DT2 n'est plus le diabète de l'homme mûr. Aujourd'hui il est de plus en plus observé chez des jeunes patients souvent obèses avec des capacités physiques plus altérées que ne le voudrait leur mode de vie sé-

dentaire<sup>(26)</sup>. L'inefficacité de l'AP chez ces patients pourrait être liée à des altérations des voies cellulaires et moléculaires sollicitées par la contraction musculaire comme celles impliquées dans l'expression de PGC1 $\alpha$  musculaire<sup>(27)</sup>

## || L'activité physique chez le diabétique, pourquoi ?

La distribution régulée du glucose dépend du foie qui maintient la glycémie. Le stockage insulino-dépendant du glucose se fait dans les tissus adipeux et musculaires. Le muscle squelettique est quantitativement le principal consommateur de glucose. Au repos, les acides gras libres (AGL) constituent le principal substrat énergétique du muscle. A l'effort, il utilise un mélange énergétique d'AGL, de glycogène local et de glucose circulant dont la composition varie avec sa durée et son intensité. Plus l'exercice est modéré et long plus les AGL sont utilisés, s'il est intense et bref, plus le glucose est consommé.

La majoration de consommation de glucose à l'effort est due à l'élévation de l'apport de glucose circulant et à la voie indépendante de l'insuline de pénétration du glucose dans la cellule musculaire que la contraction musculaire privilégie. La baisse de la glycémie secondaire participe à la lutte contre l'insulino-résistance. De plus l'exercice musculaire améliore l'insulino-sensibilité des muscles actifs.

L'exercice régulier induit des adaptations musculaires bénéfiques concernant la captation (nombre et efficacité des transporteurs du glucose Glut-4 insulino-indépendants de l'insuline) et l'utilisation (enzymes oxydatifs et stockage sous forme de glycogène intracellulaire) du glucose (28,29). L'endothélium vasculaire est très sensible aux agressions de l'hyperglycémie induite par l'insulino-résistance, avec libération exagérée des ROS par les mitochondries endothéliales. En dehors de ces effets bénéfiques sur le niveau d'inflammation, les mécanismes des effets bénéfiques de l'AP sur l'endothélium vasculaire du patient DT2 restent mal expliqués<sup>(30)</sup>.

## || L'activité physique chez le diabétique, comment ?

Bien que les niveaux de sédentarité et d'inactivité physique soient très marqués dans la population des DT2, l'adhésion aux programmes d'AP et surtout leur ob-

servance au long cours restent un problème majeur. Il faut d'abord convaincre le patient de modifier son mode de vie en limitant la station assise et en privilégiant toutes les possibilités d'AP de la vie courante qui augmentent la dépense énergétique.

### **Des activités physiques programmées**

Des activités physiques programmées et encadrées par des professionnels formés à l'activité physique adaptée (APA) devront être ensuite proposées. Toutes les formes d'exercice, aérobic modéré, aérobic intense et/ou intermittent, renforcement musculaire dont l'efficacité sur la prévention et l'aide à l'équilibre du DT2 ont été prouvées peuvent être proposées<sup>(31,32)</sup>. Le renforcement musculaire a de plus l'avantage de limiter la sarcopénie marquée chez ces patients en particulier les plus âgés. L'association des activités lors de programmes adaptés aide à l'observance en évitant la monotonie<sup>(33)</sup>. Les types d'exercice et leur intensité seront bien sûr adaptés aux éventuelles complications du diabète et leur intensité tiendra compte du fait qu'un niveau d'effort modéré peut être ressenti par le patient comme plus important que par un sujet sain.

### **La pratique sportive,**

La pratique sportive, y compris en compétition, peut être pratiquée en toute sécurité chez le diabétique. Des aménagements thérapeutiques ou énergétiques sont parfois justifiés comme nous le reverrons. La reprise du sport devra toujours être progressive et le désir d'une pratique intense sera au mieux **précédée de la réalisation d'une épreuve d'effort** qui a l'avantage de chiffrer la capacité physique individuelle et les niveaux individuels d'entraînement. Vu les limites de l'épreuve d'effort pour la détection de la maladie coronaire, d'autres examens de dépistage seront réalisés au cas par cas<sup>(34)</sup>.

La mauvaise tolérance, hypo ou hyperglycémie réactionnelle à l'effort peut participer à la mauvaise acceptation des programmes d'activité physique proposés. La compréhension des interactions entre les médicaments antidiabétiques spécifiques et les diverses formes d'exercice est essentielle pour optimiser le contrôle glycémique tout en minimisant le potentiel de troubles aigus dans le niveau de glycémie<sup>(28)</sup>.

En bref, l'effet net de l'exercice sur la glycémie dépend de plusieurs facteurs : niveaux de départ de la glycémie, type de l'exercice et traitement associé. Chez les patients DT2 traités par des médicaments non insulino-sécréteurs, la glycémie peu augmentée au repos di-

minue modestement mais sans risque d'hypoglycémie.

L'insuline et les médicaments insulino-sécréteurs indépendants de la glycémie (sulfamides et glinides) augmentent le risque d'hypoglycémie, surtout après les efforts aérobies modérés et prolongés alors que les efforts aérobies de haute intensité favorisent les hyperglycémies<sup>(35)</sup>.

Ces hypoglycémies sont parfois retardées et possible-ment nocturnes en cas d'exercice en soirée. Outre leur mauvaise tolérance immédiate, ces hypoglycémies répétées limitent les mécanismes de lutte de l'organisme et surviennent de plus en plus facilement. Il faudra donc éduquer ces patients à **l'auto-surveillance de la glycémie avant et après l'effort** et à l'adaptation des doses de médicaments et/ou des apports alimentaires. Il convient de rappeler que l'efficacité de l'exercice sur la glycémie est plus marquée en période post-prandiale récente du fait du blocage de l'insulino-sécrétion.

Pour être réellement efficace la perte de poids induite par les RHD doit être d'au moins 5%. Dans cette population souvent spontanément peu motivée cela impose la mise en place de consignes strictes et supervisées. Ces contraintes limitent leur faisabilité<sup>(36)</sup>, mais les programmes bien menés ont montré leur efficacité<sup>(37)</sup>

## **II Conclusions**

L'activité physique associée à un bon équilibre alimentaire est le traitement de première intention du diabète de type 2. Ces effets bénéfiques sont d'abord préventifs sur la survenue d'un DT2. En cas de diabète installé, l'AP participe à l'équilibre de la maladie et prévient la survenue de complications microvasculaires. En revanche, les effets préventifs de l'AP associée à une perte de poids sur les complications macrovasculaires du DT2 sont discutés.

Les mécanismes des effets de l'AP ne sont pas totalement expliqués en particulier au niveau vasculaire. La prescription d'une AP doit être associée à une éducation et un encadrement est justifié. Un soutien médical et paramédical est indispensable à l'observance au long cours de ce changement de mode de vie.

*L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant cet article.*



## RÉFÉRENCES

1. Nathan DM. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2015;314:1052-62.
2. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012;2:1143-211
3. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32 (suppl 9):S498-S504
4. Kokkinos P, Sheriff H, Kheirbek R Physical inactivity and mortality risk. *Cardiol Res Pract*. 2011;924945. doi: 10.4061/2011/924945.
5. Tremblay, M.S., Colley, R.C., Saunders, T.J., Healy, G.N., et Owen, N. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2010;35: 725-40.
6. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:2024-35
7. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2005;28:2780-2786.
8. Jonker JT, Peeters A, De Laet C et al. Physical activity and life expectancy with and without diabetes. Life table analysis of the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2006;29:38-43.
9. Huai P, Han H, Reilly KH, et al. Leisure-time physical activity and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine*. 2015 Oct 19.
10. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 3. Art. No. CD002968. DOI: 10.1002/14651858.CD002968.pub2.
11. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 3. Art. No. CD003054. DOI: 10.1002/14651858.CD003054.pub3
12. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, et al. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance *Prog Cardiovasc Dis* 2014 ;56 :441-447
13. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011 ;305 : 1790-1799
14. Espeland MA, Probstfield J, Hire D et al. Systolic blood pressure control among individuals with type 2 diabetes : a comparative effectiveness analysis of three interventions. *Am J Hypertens* 2015;28: 995-1009.
15. Kodama S, Tanaka S, Heianza Y et al. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients, with diabetes a meta-analysis. *Diabetes Care* 2013 ; 36:471-479
16. Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, et al. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVI GATOR trial): a cohort analysis. *Lancet*. 2014;383:1059-66.
17. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145-154
18. The Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention : the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2014 ;22 :5-13.
19. Look AHEAD Research Group. Effect of long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes : a secondary analysis of the look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 ;2 :801-809
20. Ring M, Eriksson MJ, Tomas Fritz T et al. Influence of physical activity and gender on arterial function in type 2 diabetes, normal and impaired glucose tolerance
21. Dutton GR, Lewis CE. The Look AHEAD Trial: Implications for Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:69-7
22. Hafstad AD, Boardman N, Aasum E, How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants & Redox Signaling* 2015 ; 22 :1587-1605
23. Chockalingam A, Linden MA, Dellsperger KC, et al. Correlation of normal diastolic cardiac function with VO2 max in metabolic syndrome. *Prev Cardiol* 2009 ; 12: 163-168.
24. Levell E, Rodgers CT, Clarke WT, et al. Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2015 Sep 20. pii: ehv442.
25. Huebschmann AG, Kohrt WM, Herlache L et al. Type 2 diabetes exaggerates exercise effort and impairs exercise performance in older women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3:e00012
26. Gabriel Q, Shaibi GQ, Faulkner MS, et al. Cardiorespiratory fitness and physical activity in youth with type 2 diabetes *Pediatr Diabetes*. 2008; 9: 460-463.
27. Hernandez-Alvarez MI, Tahbit H, Burns N et al. Subjects with early-onset type 2 diabetes show defective activation of the skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ /mitofusin-2 regulatory pathway in response to physical activity
28. Gulve EA Exercise and glycemic control in diabetes: benefits, challenges, and adjustments to pharmacotherapy. *Phys Ther*. 2008; 88:1297-132
29. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2518-2539.
30. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2007;147:357-369
31. Hwang MH, Kim S Type 2 Diabetes: endothelial dysfunction and exercise. *J. Exerc. Nutr. Biochem*. 2014;18(3):239-24
32. Marcus RL, Smith S, Morrell G, et al. Comparison of combined aerobic and high force eccentric resistance exercise with aerobic exercise only for people with type 2 diabetes mellitus. *Phys Ther*. 2008;88: 1345-135
33. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2008 [position statement]. *Diabetes Care*. 2008;31: S12-S
34. Shugart C, Jackson J, Fields KB. Diabetes in sports. *Sports Health*. 2010 ;2:29-38.
35. Jelleman C, Yates T, O'Donovan G, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16:942-61.
36. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials ; *J Acad Nutr Diet* 2015 ; 115 :1147-1163
37. Laxy M, Stark R, Meisinger C, et al The effectiveness of German disease management programs (DMPs) in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: results from an observational longitudinal study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Sep 17;7:77. doi: 10.1186/s13098-015-0065-9.