

Análise da segurança glicêmica de uma sessão de exercício resistido de intensidade moderada em pessoas diabéticas tipo 1

Analysis of glycemic safety of a moderate-intensity resistance exercise session in type 1 diabetic people

Leandro Paim da Cruz Carvalho¹, Samira Socorro Nunes De Souza¹, Djenane Cristovam Souza¹, Flávio De Souza Araújo¹, Ferdinando Oliveira Carvalho¹, José Fernando Vila Nova de Moraes¹, Jorge Luiz de Brito Gomes¹.

1. Universidade federal do Vale do São Francisco. Petrolina, Pernambuco, Brasil.

RESUMO

Introdução: A diabetes tipo 1 é uma doença autoimune que resulta na destruição das células beta pancreáticas, implicando no uso de insulino terapia para manter níveis adequados de glicemia. Diante do estímulo do exercício físico, a homeostase glicêmica torna-se prejudicada, podendo incidir em complicações como hipoglicemia. Tais repercussões proporcionam empecilhos no dia a dia dessa população, constituindo uma barreira para prática de exercícios físicos. **Objetivo:** Avaliar a segurança glicêmica de uma sessão de exercício resistido de intensidade moderada em pessoas com diabetes tipo 1. **Métodos:** 12 pessoas com diabetes tipo 1 (7 homens) realizaram uma sessão de exercício resistido de intensidade moderada a 60% de 1 RM composta por 7 exercícios. A glicemia capilar foi avaliada no momento pré-sessão (GP), imediatamente após (G IP) e 20 minutos após (G 20). ANOVA para medidas repetidas foi realizada ($p < 0.05$). **Resultados:** Nos valores absolutos de glicemia não foram encontradas diferenças significativas ($P = 0,061$). Contudo, ao verificar o delta variação da glicemia foi encontrada diferença entre G IP e G20 vs. GP ($P < 0,05$). Reduções clinicamente importantes acima de 20mg/dl (IP: ~37mg/dl; 20P: ~45mg/dl) sem proporcionar hipoglicemias. **Conclusão:** Uma sessão de exercício resistido de intensidade moderada se mostrou segura do ponto de vista glicêmico em pessoas com diabetes tipo 1.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 1, Treinamento de Resistência, Exercício.

ABSTRACT

Introduction: Type 1 diabetes is an autoimmune disease that results in the destruction of pancreatic beta cells, implying the use of insulin therapy to maintain adequate blood glucose levels. When stimulated by physical exercise, glycemic homeostasis becomes impaired, providing complications in the daily lives of this population, constituting a barrier to physical exercise practice. **Objective:** To evaluate the glycemic safety of a resistance exercise session of moderate intensity in people with type 1 diabetes. **Methods:** 12 people with type 1 diabetes (7 male), performed a resistance exercise session of moderate intensity at 60% of 1 RM consisting of 7 exercises. Capillary blood glucose was assessed at the pre-session (GP), immediately after (G IA) and 20 minutes after (G 20). ANOVA for repeated measures

Recebido em: 10 de outubro de 2019. Aceito em: 20 de Janeiro de 2020.

Correspondência: Leandro Paim da Cruz Carvalho, Av. José de Sá Maniçoba, S/N - Centro, Petrolina - PE, 56304-917. E-mail: leandroopaim@hotmail.com.

was performed ($p < 0.05$). **Results:** In the absolute values of glycemia, no significant differences were found ($P = 0.061$). However, when checking the delta blood glucose variation, a difference was found between G IA and G20 vs. GP ($P < 0.05$). Clinically important reductions above 20mg / dl (PI: ~ 37mg/dl; 20P: ~ 45mg/dl) without providing hypoglycemia. **Conclusion:** A moderate-intensity resistance exercise session proved to be safe from a glycemic point of view in people with type 1 diabetes.

Key-words: Diabetes Mellitus type 1, Resistance training, Exercise.

Introdução

A diabetes tipo 1 é uma patologia causada pela progressiva destruição das células beta pancreáticas. Como consequência, a pessoa com diabetes passa a depender de insulino-terapia para controlar a hiperglicemia [1]. As complicações da doença podem se apresentar de forma aguda, como a hipoglicemia e a cetoacidose diabética [2,3] ou de forma crônica, como a cardiomiopatia associada ao diabetes, nefropatia, retinopatia e neuropatia periférica [4,5].

Em indivíduos saudáveis, a homeostase glicêmica é mantida por hormônios de ação rápida (insulina, glucagon, adrenalina e noradrenalina) e hormônios de ação lenta e/ou permissiva (cortisol, GH e os hormônios tireoidianos T3 e T4) [6]. Mediante o estímulo do exercício físico, ocorre uma redução da ação insulínica e concomitante aumento da ação do glucagon, promovendo degradação do glicogênio hepático e liberação da glicose para a corrente sanguínea para posterior captação pelos músculos ativos [7]. Devido à dependência da pessoa diabética tipo 1 a aplicação de insulina exógena, esse controle torna-se prejudicado, aumentando o risco de hipoglicemia (glicemia < 70 mg/dl) durante ou após a prática do exercício físico [8,9].

A literatura tem apontado os efeitos benéficos do treinamento físico em pessoas com diabetes tipo 1. Além dos benefícios fisiológicos, como maior sensibilidade a ação da insulina e captação de glicose por sinalização induzida pela contração muscular [10–12], destacam-se também os benefícios psicológicos e sociais, propiciando um estilo de vida favorável a hábitos saudáveis [13]. Contudo, apesar dos benefícios promovidos pelo exercício físico regular, muitas dessas pessoas evitam se envolver na prática do treinamento físico temendo possíveis episódios de hipoglicemia induzida pelo efeito agudo do exercício, sendo esse temor uma das maiores barreiras para a prática de atividade física nessa população [14]. Isso ocorre porque durante uma crise hipoglicêmica, o indivíduo é acometido por sintomas de mal-estar, como sudorese, confusão mental, letargia e, caso não tratado, o quadro pode evoluir para coma e até morte [15].

Mediante os benefícios do exercício físico, sua prescrição torna-se um potente aliado no controle glicêmico em pessoas diabéticas tipo 1 e o exercício resistido, por se tratar de uma modalidade de treinamento bem difundida e de fácil acesso, se apresenta como uma alternativa de terapia complementar interessante [16]. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo verificar a segurança glicêmica de uma sessão de exercício resistido de intensidade moderada em pessoas diabéticas tipo 1.

Métodos

Amostra, aspectos éticos e critérios e inclusão e exclusão

Foi realizado um estudo experimental com 12 pessoas diabéticas tipo 1 (7 homens), idade $29,8 \pm 7,4$ anos, estatura $1,69 \pm 0,09$ m, massa corporal $70,9 \pm 16,8$ kg, índice de massa corporal $25,2 \pm 4,4$ kg/m². Todos os participantes eram frequentadores do projeto de extensão “Exercício físico como açúcar diário” ofertado pelo Colegiado de Educação Física da Universidade Federal do Vale do São Francisco (CEFIS-UNIVASF) – Petrolina/PE. Foi assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVASF sob o parecer número: 3.349.261.

Como critérios de inclusão foram adotados: pessoas diabéticas tipo 1 do sexo feminino e masculino com idade superior a 18 anos e que não possuíssem restrição médica para a prática de exercícios físicos ou qualquer tipo de doença secundária que pudesse ser agravada devido a participação da pesquisa (doenças secundárias já diagnosticadas pelo médico responsável por cada diabético; exemplo: vasculopatias periféricas e ou centrais, retinopatias e amputações). Foram excluídos do estudo os participantes que não finalizaram a sessão e ou sofreram qualquer tipo de lesão osteomioarticular que impediu a prática de exercícios físicos ou por solicitação do médico responsável por cada indivíduo fora do âmbito da pesquisa.

Desenho do estudo

Dois dias antes da sessão de exercício resistido, os indivíduos foram submetidos a uma avaliação de medidas antropométricas (massa corporal, estatura e perimetria) e composição corporal (dobras cutâneas) e teste de resistência abdominal. Na sequência, foi realizado teste de estimativa de 1RM para aferir a carga de treino em cada um dos seis exercícios que seriam posteriormente realizados na sessão (supino reto, leg press horizontal, rosca bíceps na polia baixa, cadeira extensora, desenvolvimento máquina e cadeira adutora; abdominal reto solo – realizado a partir do teste de resistência abdominal). A partir da fórmula de Brzycki [17] foi determinado 60% de 1RM de cada exercício para a sessão de treinamento.

Posteriormente, no dia da sessão de treinamento, ao chegarem no laboratório de musculação da Universidade Federal do Vale do São Francisco – Petrolina/PE, os indivíduos foram encaminhados a uma cadeira confortável onde se sentaram em repouso por 10 minutos antes da aferição da glicemia capilar e pressão arterial e, na sequência, receberam a liberação para a sessão de musculação. Os indivíduos realizaram a sessão de treinamento com duração aproximada de 30 minutos, ao fim da mesma, foram imediatamente posicionados sentados na cadeira e nova medida de glicemia e pressão arterial foi realizada. Após mais 20 minutos sentados em repouso, uma última medida de glicemia e pressão arterial foi realizada e os indivíduos liberados.

Composição corporal e variáveis antropométricas

Para verificar a massa corporal e a estatura dos indivíduos foi utilizado uma balança digital com estadiômetro da marca Lider, modelo LD-1050. Os indivíduos foram posicionados em cima da balança, de costas para a parede, pés juntos e descalços. A fita antropométrica da marca Sanny Starren, modelo

TR-4010 foi utilizada para avaliação dos perímetros corporais e o adipômetro clínico da marca Sanny para medidas de dobras cutâneas.

Glicemia, pressão arterial e frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi monitorada durante a sessão por meio de um monitor cardíaco da marca Polar, modelo FT1. Na sequência, a pressão arterial foi mensurada por meio de um medidor de pressão arterial de braço digital da marca OMRON, modelo HEM-7113 seguindo as recomendações da 7ª diretriz de hipertensão arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia [18]. A medida da glicemia capilar foi realizada por uma enfermeira habilitada no momento pré-sessão (após 10 minutos de repouso), imediatamente após e 20 minutos após a sessão por meio de um glicosímetro e lancetas (Active Accu Check Roche), seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes [8].

Sessão de treino

A sessão de musculação foi conduzida e supervisionada por um profissional de Educação Física habilitado. Composta por 3 séries de 10-12 repetições a 60% de 1RM dos sete exercícios previamente descritos, com intervalo de 50-60 segundos entre cada série, e cadência de 3s (1,5 para contração excêntrica e contração concêntrica). A insulina ultrarrápida antes da última refeição pré-sessão foi reduzida conforme orientações [8].

Análise estatística

Os dados foram analisados no software Graph Pad (3.0). Foi realizado o teste de normalidade Shapiro-Wilk e o teste ANOVA para medidas repetidas ($p < 0,05$). A mínima diferença detectável foi realizada para identificar mudanças importantes na glicemia, conforme estudo anterior [19].

Resultados

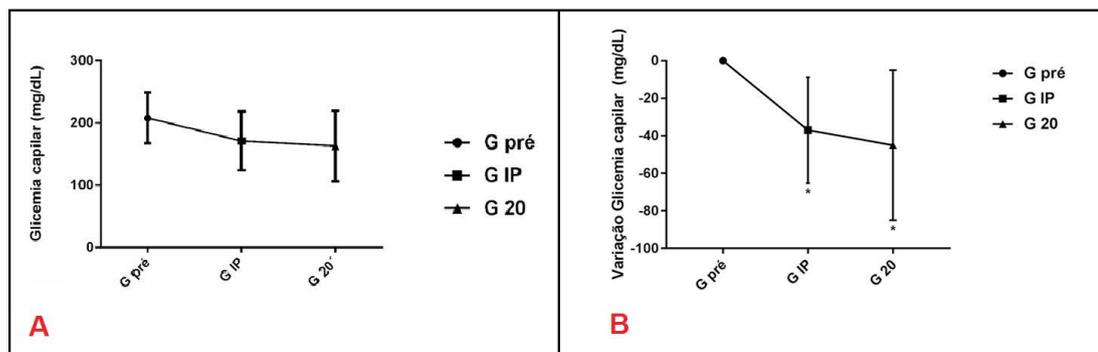
Ao analisar os valores absolutos de glicemia não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os momentos pré-sessão, imediatamente após e 20 minutos após a sessão ($p = 0,061$). Contudo, ao verificar o delta variação da glicemia entre os três momentos, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre o momento imediatamente após e o momento 20 minutos pós-sessão, em relação ao repouso ($p < 0,05$). A descrição dos participantes do estudo está apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Dados descritivos da amostra (n=12).

	Média (Desvio padrão)
Idade (anos)	29,8 (7,4)
Estatura (m)	1,69 (0,09)
Massa corporal (kg)	70,9 (16,8)
IMC (kg/m ²)	25,2 (4,4)
FC (bpm)	88 (8)
PAS (mmHg)	127 (13)
PAD (mmHg)	76 (6)
SDC (mm)	215,8 (65,6)
TD (anos)	11,9 (4,9)

IMC: Índice de massa corporal; FC: Frequência cardíaca; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; SDC: Somatório de dobras cutâneas; TD: Tempo de diagnóstico.

A seguir são apresentadas as alterações glicêmicas antes, imediatamente após e 20 min após uma sessão de exercício resistido de intensidade moderada (Figura 1). O quadro A mostra a segurança glicêmica sem proporcionar hipoglicemias. O quadro B, por sua vez, revela as diferenças significativas do delta de variação em relação ao repouso ($p < 0,05$). Além disso, foi verificada a mínima diferença detectável após a sessão e após 20 minutos da sessão, apresentando importância clínica nestes momentos.



*Diferença significativa em relação ao repouso e MDD >19,2 mg/dl com redução clinicamente importante em relação ao repouso.

Figura 1. Variação absoluta e relativa (Δ) da Glicemia capilar no repouso, imediatamente após (G IP) e 20 minutos depois (G 20) de uma sessão de musculação de intensidade moderada em indivíduos diabéticos tipo 1.

Discussão

O objetivo do presente estudo foi avaliar a segurança glicêmica de uma sessão de exercício resistido de intensidade moderada em pessoas com diabetes tipo 1. Os principais achados mostram que a variação da redução glicêmica (Δ) entre os momentos da sessão foram significativos para o momento imediatamente após (G IP) e 20 minutos após a sessão (G 20), os quais correspondem a uma queda de 17,8% e 21,7% respectivamente. Ainda, constatou-se uma redução clinicamente importante para os participantes após uma sessão de exercício resistido com intensidade moderada, sem proporcionar hipoglicemias.

Sabe-se que o exercício físico tanto melhora a sinalização insulínica, como aumenta a captação de glicose pelo músculo por vias independentes de sua ação. A própria contração muscular, a partir do desequilíbrio no balanço AMP/ATP e da sinalização de cálcio, promove o estímulo para a ativação e translocação das vesículas de GLUT-4 para a membrana plasmática, permitindo a entrada da glicose para o meio intracelular [20]. O consumo de glicose, ácidos graxos livres e outros substratos aumentam durante o exercício físico, podendo potencializar a ação da insulina, e a proporção de utilização desses substratos irá depender da intensidade e duração do exercício físico. Com isso, faz-se necessário que a dose insulina de ação rápida seja ajustada previamente ao exercício, pensando na característica e duração da sessão de treinamento [21].

A intensidade é um fator importante e pode modular diferentemente a resposta glicêmica de indivíduos com diabetes. No estudo de Cruz *et al.* [22], os autores demonstraram que a intensidade leve no exercício resistido (40% de 1 RM) diminuiu os níveis glicêmicos em mulheres diabéticas tipo 2 por um período de 24 horas quando comparado a uma sessão de intensidade alta (80% de 1RM) e uma sessão controle. No estudo de Yardley *et al.* [23] com pessoas diabéticas tipo 1, que avaliou a resposta glicêmica durante 24 horas entre o exercí-

cio aeróbico ($60\% \text{VO}_{2\text{Máx}}$) e o exercício resistido (sete exercícios com três séries de oito repetições máximas), foi demonstrado que o exercício resistido causou uma menor redução glicêmica durante a sessão, porém, ao longo das 24 horas, foi associado a reduções mais prolongadas. Tal comportamento se assemelha ao encontrado por Shetty *et al.* [7] que, ao comparar diferentes intensidades de exercício aeróbico (35, 50, 65 e $80\% \text{VO}_{2\text{pico}}$), demonstrou que o aumento da intensidade acima de $50\% \text{VO}_{2\text{pico}}$ leva a maiores níveis glicêmicos.

Os resultados do presente estudo demonstraram uma queda na glicemia ao longo da sessão de exercício resistido moderado. Porém, em valores absolutos, ocorreu uma grande variação intrasujeitos no comportamento glicêmico. Isso já era esperado, uma vez que fatores como tempo de diagnóstico, ingesta alimentar e hídrica influenciam no controle glicêmico [21,24]. Além disso, nessa população, o próprio fator genético envolvido na patogênese da doença é muito heterogêneo, podendo mais de 60 polimorfismos de genes propiciarem risco aumentado para o surgimento da doença. Inclusive, alguns autores até afirmam que cada paciente diabético tipo 1 tem seu próprio tipo de diabetes [25]. E apesar de tais fatores, não houve hipoglicemias.

Além dos fatores supracitados, pessoas diabéticas tipo 1 fisicamente ativas tem melhor perfil metabólico do que seus pares sedentários [26], e a patologia não deve ser considerada e nem é fator impeditivo para a prática de exercício físico. Pelo contrário, o exercício deve ser estimulado nessa população, sendo necessário apenas precauções para maior segurança [9]. Como verificado no presente estudo, apenas uma sessão de exercícios físicos resistidos podem ajudar a controlar a variação glicêmica aguda com importância clínica para os praticantes.

Por fim, o presente estudo possuiu algumas limitações, como a falta de controle dietético nas 24 horas antecedentes a sessão, o curto período de avaliação pós sessão (apenas 20 minutos) e a ausência de um grupo controle. Entretanto, os resultados apresentam alta aplicação prática, uma vez que a realização de uma sessão de intensidade moderada de exercício resistido com exercícios alternados por segmentos pode auxiliar na regulação da glicose sem causar hipoglicemia e, assim, reduzir o possível medo da pessoa diabética de sofrer hipoglicemia aguda durante e após o exercício físico.

Conclusão

Conclui-se que uma sessão de exercício resistido de intensidade moderada demonstrou-se segura do ponto de vista glicêmico em pessoas com diabetes tipo 1. Além disso, promoveu uma redução dos valores de glicemia em relação aos valores basais que variou entre 17,8% e 21,7% com alterações clinicamente importantes, que podem ser benéficas, no longo prazo, para essa população.

AGRADECIMENTOS:

Os autores desse trabalho gostariam de agradecer a PROEX UNIVASE, a agência de fomento FACEPE, ao laboratório Bioanálises, a prefeitura de Petrolina/PE e a Ariel Custódio de Oliveira II pela colaboração.

Referências

1. World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus. The Lancet. Geneva: World Health Organization; 2019;309:1202-3.
2. Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, Feldman EL, Gardner TW, Pennathur S, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia* 2019;62(9):1539-49. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4959-1>
3. Barone B, Rodacki M, Cenci MCP, Zajdenverg L, Milech A, Oliveira JEP. Cetoacidose diabética em adultos: atualização de uma complicação antiga. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(9):1434-47. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000900005>
4. Filardi T, Ghinassi B, Di Baldassarre A, Tanzilli G, Morano S, Lenzi A, et al. Cardiomyopathy associated with diabetes: the central role of the cardiomyocyte. *Int J Mol Sci* 2019;20(13):3299. <https://doi.org/10.3390/ijms20133299>
5. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39(11):2065-79. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
6. Poian AT, Carvalho-Alves PC. Hormônios e metabolismo: Integração e correlações clínicas. São Paulo: Atheneu; 2006. 1-352 p.
7. Shetty VB, Fournier PA, Davey RJ, Retterath AJ, Paramalingam N, Roby HC, et al. Effect of exercise intensity on glucose requirements to maintain euglycemia during exercise in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(3):972-80. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4026>
8. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Oliveira JEPO, Montenegro Junior RMSV, eds. São Paulo: Clannad; 2017. 3-383 p. Disponível: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
9. Nascimento MS, Espindola CF, do Prado C, Amarins MB, Potenza AL, Pacheco L, et al. Type 1 diabetes does not impair the physical capacity of non-sedentary adolescents. *Diabetol Metab Syndr* 2017;16(9):100. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0300-7>
10. Ferrari F, Bock PM, Motta MT, Helal L. Biochemical and molecular mechanisms of glucose uptake stimulated by physical exercise in insulin resistance state: role of inflammation. *Arq Bras Cardiol* 2019;113(6):1139-48. <https://doi.org/10.5935/abc.20190224>
11. Marçal DFS, Alexandrino EG, Cortez LER, Bennemann RM. Efeitos do exercício físico sobre diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática de ensaios clínicos e randomizados. *J Phys Educ* 2018;29(1):1-14. <https://doi.org/10.4025/jphyseduc.v29i1.2917>
12. Rose AJ, Richter EA. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? *Physiology* 2005;20(4):260-70. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015214.20242015>
13. Sales-Peres SH de C, Guedes M de FS, Sá LM, Negrato CA, Lauris JRP. Estilo de vida em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática. *Cienc Saude Colet* 2016;21(4):1197-206. <https://doi.org/10.2337/diaspect.28.1.32>
14. Yardley JE, Sigal RJ. Exercise strategies for hypoglycemia prevention in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Spectr* 2015;28(1):32-8. <https://doi.org/10.2337/diaspect.28.1.32>
15. Nery M. Hipoglicemia como fator complicador no tratamento do diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(2):288-98. <https://doi.org/10.1590/S000427302008000200016>
16. Barros GR, Castellano SM, Silva SF, Paulo TRS. Motivos para a prática de musculação entre adultos jovens de uma academia no município de Parintins/AM. *Rev Acta Bras Mov Hum* 2015;5(1):66-75.
17. Brzycki M. Strength testing—predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. *J Phys Educ Recreat Danc* 1993;64(1):88-90. <https://doi.org/10.1080/07303084.1993.10606684>
18. SBC SBDC. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(3Supl.3):1-83.
19. Alves JD, Gomes JLB, Oliveira CVC, Alves JVMH, Nogueira FRS, Brito AF. Tai-chi-chuan and yoga onpostexercise hypotension: comparison to aerobic and resistance exercise. *Fisioter Mov* 2016;29(3):543-52. <https://doi.org/10.1590/1980-5918.029.003.AO12>
20. Ferrari F, Sacramento MDS, Jesus DS, Soldatelli Â, Motta MT, Petto J. Exercício físico no diabetes mellitus tipo 1: quais as evidências para uma melhor prescrição? *Rev Bras Fisiol Exerc* 2019;18(1):38. <https://doi.org/10.33233/rbfe.v18i1.2878>

21. Jesus ÍC, Mascarenhas LPG, Lima VA, Decimo JP, Nesi-França S, Leite N. Maximal fat oxidation during aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Rev Bras Med Esporte* 2019;25(4):299–304. <https://doi.org/10.1590/1517-869220192504189259>
22. Cruz LC, Teixeira-Araujo AA, Passos Andrade KT, Rocha TCOG, Puga GM, Moreira SR. Low-intensity resistance exercise reduces hyperglycemia and enhances glucose control over a 24-hour period in women with type 2 diabetes. *J Strength Cond Res* 2019;33(10):2826–35. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002410>
23. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malcolm J, et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(3):537–42. <https://doi.org/10.2337/dc12-0963>
24. Slade JM, Towse TF, Gossain VV, Meyer RA. Peripheral microvascular response to muscle contraction is unaltered by early diabetes but decreases with age. *J Appl Physiol* 2011;111(5):1361–71. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00009.2011>
25. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(11):635–50. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>
26. Adamo M, Codella R, Casiraghi F, Ferrulli A, Macrì C, Bazzigaluppi E, et al. Active subjects with autoimmune type 1 diabetes have better metabolic profiles than sedentary controls. *Cell Transplant* 2017;26(1):23–32. <https://doi.org/10.3727%2F096368916X69302>