

Université de Montréal

**Effets cardiométaboliques de la restriction calorique seule ou en combinaison avec  
l'activité physique dans le diabète de type 2**

par Josée Leroux-Stewart

Département de Sciences biomédicales  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences  
en Sciences biomédicales

Août 2016

© Josée Leroux-Stewart, 2016

## Résumé

Le diabète de type 2 (DbT2) est une maladie chronique caractérisée par des taux sanguins élevés de glucose pouvant engendrer de multiples complications, sources de morbidité et mortalité importantes. De façon alarmante, la prévalence mondiale est en augmentation due en grande partie au vieillissement de la population et à l'adoption d'habitudes de vie (HDV) malsaines. La sédentarité et la mauvaise qualité alimentaire sont à la base d'une épidémie d'obésité qui joue un rôle crucial dans la pathogénèse du DbT2. La modification des HDV en visant une balance calorique négative demeure un traitement primordial dans la prise en charge de cette maladie. Toutefois, il persiste un doute par rapport à la thérapie à privilégier entre une restriction calorique (RC) ou une combinaison d'une thérapie à base de RC et d'activité physique (AP), afin de favoriser une perte de masse grasse et de gras épigardique. Ce dernier représente le gras viscéral du cœur et est un marqueur émergent qui pourrait aider dans la stratification du risque cardiovasculaire. Le but général de ce mémoire est de caractériser les effets indépendants de la RC et de l'AP sur le gras total, le gras épigardique et le profil cardiométabolique des personnes atteintes de DbT2. Pour ce faire, une étude randomisée contrôlée de 16 semaines fut menée avec 73 patients répartis en 3 groupes de randomisation (Contrôle, RC, RC+AP) en visant un déficit calorique similaire dans les 2 groupes d'intervention. Les résultats ont démontré que la combinaison RC+AP favorise une réduction plus significative de la masse grasse totale et de l'épaisseur du gras épigardique. Toutefois, il n'y a pas eu d'amélioration additionnelle du profil cardiométabolique. Ces résultats doivent maintenant être validés dans de plus grosses études.

**Mots-clés :** Diabète de type 2, restriction calorique, activité physique, masse grasse totale, épaisseur du gras épigardique, composition corporelle, profil cardiométabolique

## **Abstract**

Type 2 diabetes (T2D) is a chronic disease characterized by high blood sugar that can lead to many complications with potential morbid outcomes. Alarmingly, the worldwide prevalence is increasing at a high rate mainly due to aging and harmful lifestyle habits. In fact, inactivity and poor food choices are at the heart of an obesity epidemic that plays a crucial role in the pathogenesis of T2D. Lifestyle modifications thus play an important role in patient care. However, it remains uncertain which therapy between a caloric restriction (CR) alone or a combination of CR plus physical activity (PA) should be encouraged to achieve better reduction in fat mass and in epicardial fat thickness. The latter represents the visceral fat depot of the heart and is emerging as an important marker for predicting and stratifying cardiovascular risk. The objective of this Master's thesis is to better characterize the independent effects of CR and PA on total fat mass, epicardial fat, and overall cardiometabolic profile of patients with T2D. To achieve this, a randomized controlled 16-week trial was performed, with 73 patients randomized to 1 of 3 groups (Control, CR, or CR+PA), while aiming for a similar caloric deficit in both intervention groups. Results showed that the combination of CR+PA allows a larger reduction of fat mass and epicardial fat thickness. However, these findings did not translate into significant differences in cardiometabolic improvements between groups. These results now need to be validated in larger cohorts with longer follow-ups.

**Keywords** : Type 2 diabetes, caloric restriction, physical activity, total fat mass, epicardial fat thickness, body composition, cardiometabolic profile

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vi
Liste des sigles.....	vii
Liste des abréviations.....	viii
Remerciements.....	x
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : LE DIABÈTE DE TYPE 2.....	4
1.1 Définition, généralités et types de diabète.....	4
1.2 Poser le diagnostic.....	7
1.3 Les complications microvasculaires.....	9
1.4 Les complications macrovasculaires.....	11
1.4.1 Accident vasculaire cérébral et maladie vasculaire périphérique.....	11
1.4.2 Maladie cardiaque athérosclérotique.....	12
CHAPITRE 2 : LE GRAS ÉPICARDIQUE.....	15
2.1 Définition, localisation et technique de mesure.....	15
2.1 Pertinence clinique.....	18
2.3 Valeurs normales et pathologiques.....	19
CHAPITRE 3 : REGARD SUR L'OBÉSITÉ.....	21
3.1 Définitions et généralités.....	21
3.2 La composition corporelle détaillée : masse grasse et masse maigre.....	23
CHAPITRE 4 : LA PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE PAR LES HABITUDES DE VIE.....	25
4.1 L'activité physique.....	25

4.2 La restriction calorique .....	27
4.3 L'activité physique combinée à la restriction calorique .....	29
4.4 L'activité physique versus la restriction calorique .....	31
CHAPITRE 5 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS .....	33
5.1 Problématique à élucider et objectifs .....	33
5.2 Hypothèses .....	35
CHAPITRE 6 : MÉTHODOLOGIE .....	36
6.1 Design de l'étude et participants .....	36
6.2 Groupes de randomisation .....	38
6.3 Collecte de données .....	40
6.4 Analyses statistiques .....	42
CHAPITRE 7 : RÉSULTATS .....	43
CHAPITRE 8 : DISCUSSION .....	65
CONCLUSION.....	75
BIBLIOGRAPHIE .....	76

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Les critères diagnostiques du diabète de type 2.....	7
<b>Tableau 2</b>	Classification du poids selon l'IMC.....	21
<b>Tableau 3</b>	Propriétés des interventions diététiques dans le DbT2.....	28
<b>Tableau 4</b>	Critères d'inclusion.....	36
<b>Tableau 5</b>	Critères d'exclusion.....	37
<b>Tableau 6</b>	Collecte de données à la V1 et à la V7.....	40
<b>Tableau 7</b>	Collecte de données à la V2 et à la V8.....	42
<b>Tableau 8</b>	Les études d'intervention évaluant le gras épigardique.....	64

### Tableaux de l'article (en anglais) – Chapitre 7

<b>Table 1</b>	Patient baseline characteristics.....	57
<b>Table 2</b>	Absolute change of cardiometabolic variables after 16 weeks.....	59

## Liste des figures

<b>Figure 1</b>	Image échographique démontrant le gras épicardique.....	15
<b>Figure 2</b>	Le gras épicardique versus le gras péricardique.....	16
<b>Figure 3</b>	Illustration des différentes couches cardiaque.....	16
<b>Figure 4</b>	Vue parasternale gauche long-axe.....	17
<b>Figure 5</b>	Le protocole unique de notre étude versus les études typiques.....	34

### Figures de l'article (en anglais) – Chapitre 7

<b>Figure 1</b>	Randomized controlled flow chart.....	56
-----------------	---------------------------------------	----

## Liste des sigles

AP : Activité physique

AVC : Accident vasculaire cérébral

DEXA : Dual energy x-ray absorptiometry

FR : Facteur de risque

HDV : Habitude de vie

IMC : Indice de masse corporelle

IRCM : Institut de Recherches Cliniques de Montréal

MCAS : Maladie cardiaque athérosclérotique

RC : Restriction calorique

## Liste des abréviations

cm : centimètre

DbT2 : diabète de type 2

Etc. : et cætera

g : gramme

HbA1c : hémoglobine glyquée

Kcal : kilocalorie

kg : kilogramme

ml/min : millilitre par minute

mm : millimètre

mmol/L : millimole par litre

vs : versus

*Je dédie ce mémoire à mes parents, Ginette et Cam,  
sans qui je n'aurais jamais pu devenir la personne que je suis aujourd'hui.  
Thank you for everything, I could not have done it without you.*

## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier le Dr Rémi Rabasa-Lhoret, directeur de recherche, collègue de travail et ami, qui m'a prise sous son aile dès ma première année de médecine et qui a pu éveiller en moi et faire grandir mon amour pour le diabète. Un grand merci à tout le Rab-lab sans qui ce projet de maîtrise n'aurait pas pu avoir lieu.

Je dois remercier cet institut de recherches qui m'a aussi permis de rencontrer l'amour de ma vie, Simon Bissonnette. Merci de me faire sourire à tous les jours, je t'aime tellement. Je remercie mes collègues de bureau, Catherine, Nadine et Valérie. Nous avons partagé de la musique, du café, du chocolat, mais surtout des fous rires inoubliables. Merci à Valou et Kat, partenaires d'étude et de « coffee shops » qui ont rendu ces dernières années d'étude si agréables. Merci à Agu, « my person ».

Enfin, merci à toute ma famille, Ginette, Cam, Lise, Jordan et Simon, qui m'ont aidée à traverser ces longues années d'étude et qui m'ont toujours encouragée à réaliser mes rêves.

## INTRODUCTION

---

Le diabète de type 2 (DbT2) est une maladie chronique caractérisée par des épisodes d'hyperglycémies, c'est-à-dire un taux sanguin de glucose élevé. Ceci est engendré par la combinaison à divers degrés d'une résistance à l'insuline ainsi qu'un défaut de sécrétion de l'insuline. La pathogénèse du DbT2 est complexe et implique une interaction entre la génétique et l'environnement. Cette maladie est devenue une préoccupation mondiale avec plus de 400 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans qui en sont atteints, avec en plus 318 millions d'autres adultes qui présentent une intolérance au glucose, associée à un risque accru de développer le DbT2 ultérieurement [1]. La prévalence mondiale du DbT2 atteint donc 1 adulte sur 11 et de façon alarmante c'est dans la région nommée « Amérique du Nord et Caraïbes » que la Fédération Internationale du Diabète a recensé la prévalence la plus élevée par habitant, avec un adulte sur huit qui en est atteint. Le Canada est donc largement touché. En fait, en 2015 les dépenses de santé liées au diabète au Canada étaient de 14 milliards de dollars. Il est estimé que la majorité des pays consacrent de 5 à 20% de leurs dépenses totales de santé pour la prise en charge du diabète. Malgré tout, toutes les 6 secondes une personne meurt d'une complication liée au diabète, ce qui représente environ 5 millions de décès en 2015 [1].

La cause principale de décès est la maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS), chez 65 à 80% des personnes atteintes de DbT2 [2, 3]. En fait, à l'âge de 75 ans l'incidence cumulative de MCAS chez les hommes non-atteints de diabète est estimé d'être à 30% vs un impressionnant 67% pour les hommes diabétiques. Pour les femmes non diabétiques, le nombre se situe à 16% vs 57% si elles ont un diagnostic de diabète [4]. Il est estimé qu'avoir le DbT2 vieillit prématurément le système cardiovasculaire de 15 ans [3]. Le dépistage de la MCAS est donc primordial. Il y a plusieurs méthodes établies pour évaluer le risque cardiovasculaire global et l'atteinte coronarienne, mais il reste des débats sur la méthode (ou la combinaison) à employer pour identifier les patients les plus à risque. L'épaisseur du gras épicaordique est un marqueur émergent dans le domaine de la cardiologie, corrélant significativement avec l'ampleur et la sévérité de la MCAS, l'angine de poitrine et l'angine

instable [5, 6]. Ce marqueur pourrait donc aider dans l'évaluation et la stratification du risque cardiaque chez les personnes diabétiques [7].

Il est estimé que jusqu'à 90% des personnes atteintes de DbT2 ont soit un surpoids ou une obésité. L'obésité est un facteur de risque (FR) important de MCAS [8]. En fait, un excès de masse grasse est associé à une augmentation du risque de décès toutes causes confondues [8, 9]. De plus, le gras viscéral, une composante du gras total, corrèle significativement et est un FR de résistance à l'insuline, de DbT2, de syndrome métabolique, et d'évènements cardiovasculaires [10-13]. Avec l'âge, la composition corporelle est altérée, avec perte de la masse maigre alors que la masse grasse est généralement conservée. Il a été démontré qu'avec l'âge, un niveau de masse maigre plus élevé est associé avec une mortalité globale et cardiovasculaire plus basse [14-16]. Comme l'obésité est si fréquente et la MCAS demeure la cause primaire de mortalité dans la population diabétique, il serait donc important de favoriser des stratégies de perte de poids qui maintiennent la masse maigre et font perdre davantage la masse grasse incluant les dépôts de gras viscéral ectopiques dont le gras épique [17, 18].

La modification des habitudes de vie (HDV) en améliorant la qualité de la diète et en augmentant la dépense énergétique active demeure un traitement primordial dans la prise en charge du DbT2, et ce, à tous les stades de la maladie [8]. Une balance calorique négative peut être induite grâce à une restriction calorique (RC) alimentaire et/ou une majoration de la dépense énergétique via l'activité physique (AP). En fait, chez les personnes diabétiques, l'AP a démontré son efficacité pour améliorer la sensibilité à l'insuline, le contrôle du diabète, la pression artérielle et faire baisser la masse grasse totale incluant le gras viscéral total [19-24]. La modification des habitudes alimentaires en visant une diète saine et équilibrée a aussi été évaluée largement chez les patients avec le DbT2 et est efficace pour aider au contrôle de la glycémie, de la pression artérielle et du bilan lipidique [25-29]. Mais y a-t-il une différence entre ces thérapies quant à leurs effets sur les FR cardiométabolique ainsi que sur la perte de masse grasse totale et épique? En fait, lorsque la restriction calorique (RC) est comparée à une intervention plus intensive de RC+AP, les résultats des différentes études hétérogènes divergent quant à la meilleure stratégie à prescrire [30-35]. Il est important de noter que les études publiées dans ce domaine ajoutent l'AP à la RC, n'ayant pas de but précis quant à la

perte calorique visée dans chaque groupe. Ainsi, le groupe plus intensif (RC+AP) peut perdre plus de calories. Donc, s'il y a des différences dans les résultats obtenus entre les interventions, celles-ci peuvent être dues à la différence de la balance calorique qui se traduit souvent par une perte de poids plus marquée et non à l'effet propre de chacune des thérapies. Il reste donc un doute quant à l'effet indépendant de chaque thérapie sur les FR cardiométaboliques et la composition corporelle. Une seule étude chez des participants non diabétiques a été faite en visant une perte calorique identique dans les 2 groupes d'intervention (RC et RC+AP), mais aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes quant à la perte de masse grasse totale et de masse grasse viscérale abdominale [36].

En résumé, le DbT2 peut engendrer de graves complications. L'obésité (incluant les dépôts de gras ectopiques) et la MCAS demeurent des causes importantes de morbidités et de mortalité et donc des thérapies qui ciblent la réduction du risque cardiovasculaire, incluant la baisse de l'épaisseur du gras épigastrique et de la masse grasse totale sont primordiales dans la prise en charge du DbT2. Toutefois, il persiste un doute par rapport à la meilleure thérapie à prescrire entre une RC seule ou une combinaison d'une thérapie à base de RC et d'AP. Le but général de ce mémoire est donc d'aborder ces points plus en détail, afin de caractériser davantage, dans un contexte de déficit énergétique identique, les effets propres de la RC seule et de la RC+AP sur le gras total, le gras épigastrique et le profil cardiométabolique des personnes atteintes de DbT2.

# CHAPITRE 1 : LE DIABÈTE DE TYPE 2

---

## 1.1 Définition, généralités et types de diabète

Le DbT2 est une maladie chronique engendrée par la combinaison à divers degrés d'une résistance à l'insuline et d'une déficience relative en insuline. L'insuline, sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, est l'hormone responsable du transport du glucose dans les muscles et le tissu adipeux. Elle inhibe la glycogénolyse et la gluconéogenèse et stimule la synthèse du glycogène. Donc, une diminution de la sensibilité périphérique à l'insuline et/ou une baisse dans sa sécrétion provoquent une hyperglycémie, caractérisant ainsi le diabète [8]. Le DbT2 est une maladie insidieuse qui peut passer inaperçue et ne pas donner de symptômes pendant de nombreuses années ce qui explique que de nombreux cas restent non diagnostiqués. Selon les estimations de la Fédération Internationale du Diabète, 193 millions de personnes, soit près de la moitié (46.5%) de toutes les personnes atteintes de diabète mondialement, ne savent pas qu'elles souffrent de cette maladie [1]. Le DbT2 est le plus souvent diagnostiqué chez des adultes qui présentent un surpoids et qui ont des antécédents familiaux positifs pour cette maladie. En fait, il est estimé que près de 90% des patients atteints de DbT2 présentent un surpoids ou une obésité et que 39% des personnes avec un DbT2 ont au moins un parent qui en est aussi atteint [8, 37]. Si un jumeau monozygotique en est diagnostiqué, dans 90% des cas son jumeau en sera éventuellement aussi atteint [38].

La pathogénèse du DbT2 est par contre plus complexe que la génétique seule, et implique une interaction entre génétique et environnement. Un des exemples les plus frappants de ceci est sorti d'une étude faite chez des Indiens Pimas, une population génétiquement plus à risque de développer un diabète. Un peuple habitant au Mexique fut comparé à un peuple habitant maintenant aux États-Unis. La prévalence du DbT2 dans la population Mexicaine était de 6.9%, alors que celle de la population Américaine était de 38%, démontrant ainsi une franche différence qui ne peut être due qu'à la génétique seule [39]. En fait, 19.8% des hommes habitant au Mexique étaient obèses vs un impressionnant 74.8% pour les hommes américains. Bref, les HDV, plus spécifiquement la sédentarité et la mauvaise qualité

alimentaire, ont leur part à jouer dans le développement de la résistance à l'insuline et du DbT2.

De multiples autres facteurs peuvent aussi contribuer à l'hyperglycémie [40, 41]. Que ce soit le système digestif (déficience ou résistance aux incrétines), les reins (réabsorption excessive du glucose), les autres hormones pancréatiques (excès de glucagon), le système osseux ou le système nerveux central, tous ces organes, hormones et systèmes peuvent jouer des rôles dans le développement de l'intolérance au glucose.

Par ailleurs, il existe d'autres sortes de diabète, à distinguer du DbT2, dont la présentation et la pathogénèse diffèrent entres-elles.

D'abord, le diabète de type 1 se présente habituellement chez des enfants et adolescents qui ont le plus souvent un indice de masse corporelle normal et même abaissé, avec une symptomatologie d'apparition plutôt abrupte qui nécessite une prise en charge rapide. Ceci est dû à une destruction auto-immune des cellules  $\beta$  du pancréas et alors des anticorps peuvent être dosés en début de maladie. Il y a absence absolue d'insuline et le seul traitement possible implique de l'insuline exogène, soit par injections multiples ou par infusion continue grâce à une pompe à insuline.

Une autre forme de diabète surnommée parfois le diabète type 1.5 est le LADA (Latent autoimmune diabetes of adults). Les patients se présentent habituellement vers l'âge adulte et peuvent souvent être traités temporairement avec des hypoglycémifiants oraux, mais développent assez rapidement une déficience en insuline pour laquelle le seul traitement efficace est l'insuline exogène. Tout comme le diabète de type 1, les anticorps sont positifs.

Il existe aussi des diabètes monogéniques, dont le plus fréquent communément appelé MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) implique une mutation autosomique dominante dans un gène qui régule soit le développement, la fonction ou la régulation de la cellule  $\beta$ , ce qui engendre une anomalie dans le « sensing » du glucose ou dans la sécrétion de l'insuline, avec peu ou pas d'effet sur l'action de l'insuline. Ceci cause un diabète non-insulino-dépendant, sans anticorps, habituellement diagnostiqué à l'adolescence ou chez le jeune adulte [42]. Il existe plusieurs autres mutations génétiques rares, avec défauts dans le

récepteur et l'action de l'insuline, qui donnent une variété de syndromes avec des manifestations particulières [8].

Par ailleurs, toute atteinte importante du pancréas avec dommage aux cellules  $\beta$  peut éventuellement causer un diabète, comme une pancréatite, l'hémochromatose, une néoplasie, etc. Il faut aussi toujours exclure un diabète secondaire à une endocrinopathie ou à des médicaments (par exemple, excès de sécrétion endogène de cortisol par maladie de Cushing ou prescription de corticostéroïdes).

En résumé, plusieurs types de diabète existent et doivent être distingués du DbT2. Par contre, peu importe le type de diabète, ils ont tous en commun l'hyperglycémie et sont donc diagnostiqués par des taux précis de glucose sanguin, tel que décrit à la prochaine section.

## 1.2 Poser le diagnostic

Il existe plusieurs méthodes de laboratoire pour diagnostiquer un diabète, soit mesurer la glycémie à jeun, le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), la glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose ou tout simplement une glycémie aléatoire. Les critères diagnostiques établis par l'Association Canadienne du Diabète sont présentés dans le **tableau 1** [8].

**Tableau 1.** Les critères diagnostiques du diabète de type 2

---

<b>Glycémie à jeun <math>\geq 7.0</math> mmol/L</b>
ou
<b>Taux d'HbA1c <math>\geq 6.5\%</math></b>
ou
<b>Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose <math>\geq 11.1</math> mmol/L</b>
ou
<b>Glycémie aléatoire <math>\geq 11.1</math> mmol/L</b>

---

En l'absence d'hyperglycémie symptomatique, le diagnostic du DbT2 peut se faire d'une de ces 3 façons :

- Si une des valeurs est positive, un deuxième résultat doit être fait un autre jour à des fins de confirmation. Il est recommandé de répéter la même mesure, sauf si la première valeur était une glycémie aléatoire. Dans ce cas, il est préférable de choisir une des 3 autres méthodes.
- Si les résultats de deux épreuves différentes sont positifs et disponibles le même jour, le diagnostic peut être confirmé d'emblée sans devoir refaire un examen un autre jour.
- Si les résultats de deux épreuves différentes (parmi la glycémie à jeun, l'HbA1c et la glycémie 2 heures post 75 g de glucose) se contredisent, il faut refaire le test dont le résultat est positif et établir un diagnostic en fonction des résultats de ce nouveau test.

En présence d'hyperglycémie symptomatique (polydipsie et polyurie significatives, perte de poids, etc.) au-dessus des seuils proposés, le diagnostic de diabète peut être posé immédiatement sans épreuve de confirmation.

Une fois le diagnostic posé, il est primordial d'assurer une prise en charge rapide et efficace afin de minimiser le risque de développer des complications secondaires, telles que décrites dans les deux prochaines sections.

### 1.3 Les complications microvasculaires

Les patients atteints de DbT2 sont à risque de développer de multiples complications multisystémiques secondaires à l'hyperglycémie chronique. Celles-ci peuvent être divisées en complications microvasculaires et macrovasculaires. Cette section abordera brièvement les 3 atteintes microvasculaires principales ; la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie.

La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez les personnes en âge de travailler. On estime que le taux de prévalence chez les adultes diabétiques aux États-Unis est de 40.3% [43]. Il existe trois formes de rétinopathie, soit l'œdème maculaire, la rétinopathie non proliférante qui peut mener à l'angiogenèse causant une rétinopathie proliférante ou l'occlusion capillaire rétinienne. Puisque les atteintes initiales sont asymptomatiques, que le diabète peut être présent depuis de nombreuses années sans en être diagnostiqué et que des traitements préventifs et efficaces sont disponibles, il est primordial de dépister la présence d'une atteinte rétinienne tôt dans l'évolution d'un diabète. Il est donc recommandé de procéder à l'examen ophtalmique dès qu'un diagnostic de DbT2 est posé. Plusieurs mesures peuvent être prises afin de prévenir cette complication ou d'en ralentir l'évolution, dont une prise en charge adéquate de la glycémie, de la pression artérielle et du bilan lipidique. Parmi les modalités thérapeutiques disponibles pour le traitement d'une rétinopathie avérée, il existe la photocoagulation rétinienne, l'injection intraoculaire d'agents pharmaceutiques et la chirurgie vitréorétinienne [8].

Pour sa part, l'atteinte rénale peut être retrouvée chez jusqu'à 50% des patients diabétiques. Au Canada, le diabète est en fait la première cause de néphropathie qui peut conduire jusqu'à l'insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse ou une greffe rénale [8]. Il est recommandé de faire le dépistage dès que le diagnostic du DbT2 est posé. L'albuminurie persistante représente le premier signe clinique et ne peut être détectée par une bandelette urinaire. Il faut donc mesurer le ratio albumine/créatinine et le débit de filtration glomérulaire afin de détecter précocement l'atteinte. Plusieurs mesures peuvent être prises afin de réduire le risque d'apparition puis de ralentir l'évolution, dont une prise en charge de la pression artérielle, de la glycémie et l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine [44].

La neuropathie diabétique se manifeste le plus souvent par une polynévrite sensitivo-motrice symétrique débutant aux pieds et remontant graduellement les membres inférieurs. On peut la déceler chez 40-50% des patients dix ans après l'apparition du diabète (type 1 ou 2) [45]. Un des risques associés est l'apparition d'une plaie de pression au pied pouvant s'infecter, mener à une ostéite et une amputation. En fait, au Canada le diabète est la cause principale d'amputation non traumatique. Le dépistage de la neuropathie doit se faire dès le diagnostic du DbT2, avec un monofilament 10 g ou un diapason 128 Hz. Des mesures peuvent être prises afin de prévenir cette complication ou d'en ralentir l'évolution, dont fondamentalement un contrôle rigoureux de la glycémie [8]. Il existe aussi de nombreux médicaments dont des anticonvulsivants et des antidépresseurs pour la prise en charge de la douleur neuropathique, mais malheureusement plusieurs patients n'obtiennent qu'un soulagement partiel de la douleur [46].

Abordons maintenant les complications dites macrovasculaires, sources de morbidité et mortalité importantes.

## **1.4 Les complications macrovasculaires**

### **1.4.1 Accident vasculaire cérébral et maladie vasculaire périphérique**

Le DbT2 est un FR bien reconnu pour le développement d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Avoir un DbT2 augmente le risque d'avoir un AVC d'environ 1.5 à 3 fois [47, 48] et double le risque de récurrence [49]. Le pronostic après avoir fait un AVC semble aussi être pire dans cette population [50]. Une étude prospective avec un suivi moyen de 16.4 ans avec plus de 16 000 personnes a démontré que la présence d'un diabète était le FR de mortalité post AVC le plus important. Le risque relatif de mortalité chez les hommes diabétiques était de 3.8 et pour les femmes, 6.0 [51]. Dans une autre étude, seulement 1/5 des personnes diabétiques étaient encore en vie, 5 ans après leur AVC [50]. Bref, le diabète est clairement un FR et de mauvais pronostic quant aux AVC. Une prise en charge agressive des FR cardiovasculaires dont l'arrêt tabagique, le contrôle de la pression artérielle, du bilan lipidique et de la glycémie est primordiale afin de prévenir l'apparition d'un AVC [8].

Le DbT2 est aussi un FR de maladie artérielle périphérique. Comparativement à la population générale, les diabétiques ont des atteintes plus sévères (surtout sous le niveau des genoux) et nécessitent davantage d'amputations [52]. En fait, ils sont 20 fois plus à risque d'être hospitalisés à cause d'une amputation non traumatique [8]. En plus de la prise en charge des FR cardiovasculaires, la prévention des amputations comporte plusieurs autres mesures, dont l'examen régulier des pieds, le suivi podiatrique avec débridement des callosités, le port de chaussures thérapeutiques sur mesure, ainsi que la détection et le traitement précoce en présence de plaies et d'ulcères [8].

Toutefois, la cause principale de décès chez les personnes atteintes de diabète demeure la MCAS, telle que décrite à la section suivante.

### 1.4.2 Maladie cardiaque athérosclérotique

Le « Framingham Heart Study », une étude pionnière dans l'établissement de la notion de « FR cardiovasculaire », a établi que la présence d'un diabète double le risque ajusté pour l'âge d'avoir une MCAS pour les hommes, et le triple pour les femmes [53]. Une méta-analyse de 102 études produite 30 ans plus tard a démontré globalement les mêmes observations, c'est-à-dire que les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) ont deux fois plus de risque d'avoir une maladie coronarienne que les personnes non diabétiques [54]. À l'âge moyen de 58 ans, les patients DbT2 sans atteinte coronarienne connue ont en fait le même risque de faire un infarctus du myocarde qu'une personne non diabétique avec un antécédent d'infarctus [55]. Par ailleurs, une étude de cohorte rétrospective canadienne a trouvé que la transition de la catégorie moyen-risque à haut-risque cardiovasculaire, correspondant à un risque d'événements cardiaques sur 10 ans de plus de 20%, se faisait en moyenne 15 ans plus tôt chez les personnes diabétiques vs non diabétiques [3].

De plus, les personnes avec un DbT2 peuvent souffrir de MCAS sans en avoir de symptômes, contrairement à la population générale qui présente habituellement de l'angine ou d'autres manifestations cardiaques. Par exemple, la fréquence de l'ischémie silencieuse fut évaluée dans une étude de 1899 patients atteints de DbT2 et asymptomatiques au niveau cardiaque. Ceux-ci ont subi une échocardiographie de stress avec produit de contraste et si positive, une coronarographie était faite. Les résultats étaient alarmants, avec 60% de tests positifs à l'épreuve de stress et de ceux-ci, 65% avaient une maladie coronarienne significative à l'angiographie, tout en étant parfaitement asymptomatiques [56].

Le diabète est aussi associé à une fréquence accrue d'infarctus du myocarde qui passent inaperçus, du moins chez les hommes. Dans une analyse du « Framingham Heart Study » la proportion d'infarctus détectés sur un électrocardiogramme de routine dont le patient n'était pas au courant était deux fois plus élevée chez les hommes diabétiques que non diabétiques (39 versus 18%) [57]. Par contre, il semblerait que les femmes diabétiques ont moins tendance à présenter des infarctus silencieux que les hommes [58].

En résumé, le dépistage de la MCAS est primordial étant donné sa fréquence, sa sévérité et la possibilité qu'elle passe cliniquement inaperçue. Les recommandations de

l'Association Canadienne du Diabète (Niveau d'évidence : Grade D, Consensus) consistent à faire un électrocardiogramme de repos chez les personnes qui présentent une de ces caractéristiques :

- Âge : plus de 40 ans
- Durée du diabète : plus de 15 ans et âgé de plus de 30 ans
- Présence de complications : microvasculaires ou macrovasculaires
- Présence de FR cardiaque

Puis, l'électrocardiogramme devrait être répété tous les 2 ans (Grade D, Consensus). Par contre, une épreuve d'effort cardiaque devrait être faite d'emblée dans les circonstances suivantes :

- Symptômes cardiaques typiques ou atypiques (dyspnée inexplicée, inconfort à la poitrine, etc.) (Grade C, Niveau 3)
- Maladie vasculaire périphérique (par exemple, un index tibio-brachial anormal) (Grade D, Niveau 4)
- Souffles carotidiennes (Grade D, Consensus)
- Attaque ischémique transitoire (Grade D, Consensus)
- Accident vasculaire cérébral (Grade D, Consensus)
- Anomalie sur l'électrocardiogramme de repos (Grade D, Consensus)

Il existe plusieurs méthodes afin de dépister la maladie cardiaque. Comme mentionné ci-haut, l'électrocardiogramme est habituellement l'examen de base, mais peut être normal même en présence d'une atteinte sévère, si la personne n'a jamais fait d'infarctus par exemple. Il y a aussi plusieurs épreuves d'effort possibles. Les examens souvent favorisés en clinique sont l'épreuve sur un tapis roulant ou la scintigraphie myocardique au Persantin (communément appelé Mibi Persantin). Toutefois, il est important de souligner que la majorité des recommandations citées sont de grade D (consensus). Il existe donc de nombreux débats sur l'approche à prendre pour dépister la présence d'une MCAS et stratifier correctement les patients atteints de DbT2. En fait, une des priorités est d'identifier les patients les plus à risque au niveau cardiovasculaire puisqu'il est impossible de faire passer des épreuves d'effort à l'ensemble des patients atteints de diabète. De plus certains tests sont difficilement accessibles et/ou associés à certains risques comme l'exposition aux radiations avec la scintigraphie cardiaque. Un marqueur émergent dans le domaine de la cardiologie pour évaluer le risque cardiovasculaire est l'épaisseur du gras épicaudique mesurée par échocardiographie [6]. Simple à mesurer, sécuritaire et ne nécessitant aucune injection, cette mesure pourrait être utilisée pour aider à la stratification cardiovasculaire des patients avec le DbT2. Ce sujet sera donc abordé dans le prochain chapitre.

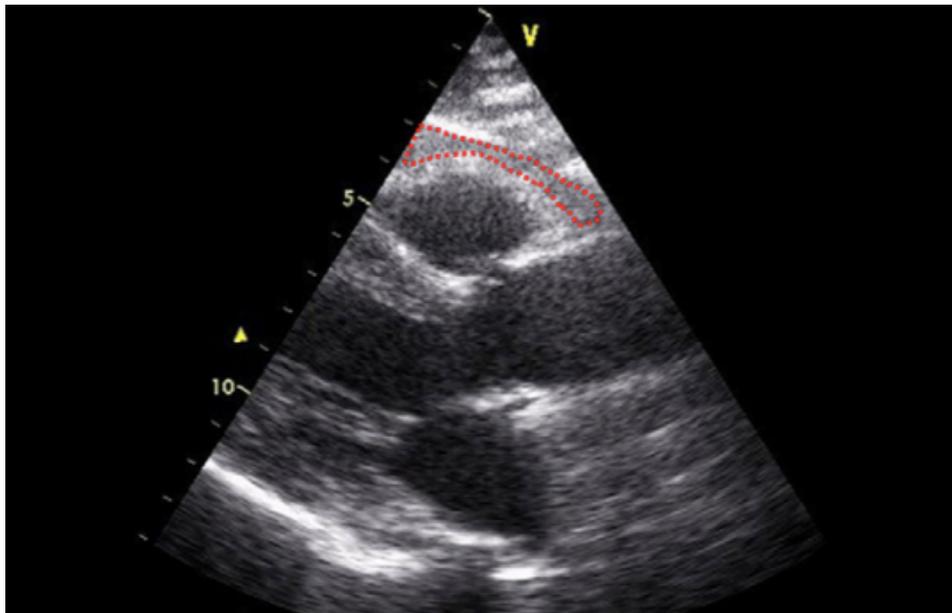
## CHAPITRE 2 : LE GRAS ÉPICARDIQUE

---

### 2.1 Définition, localisation et technique de mesure

Le gras épocardique est localisé entre le myocarde et la couche viscérale du péricarde, représentant ainsi le gras viscéral du cœur [7]. Dans la **figure 1**, on peut voir un exemple de gras épocardique, zone hypoéchogène juste au-dessus du ventricule droit délimité par les pointillés rouges [7].

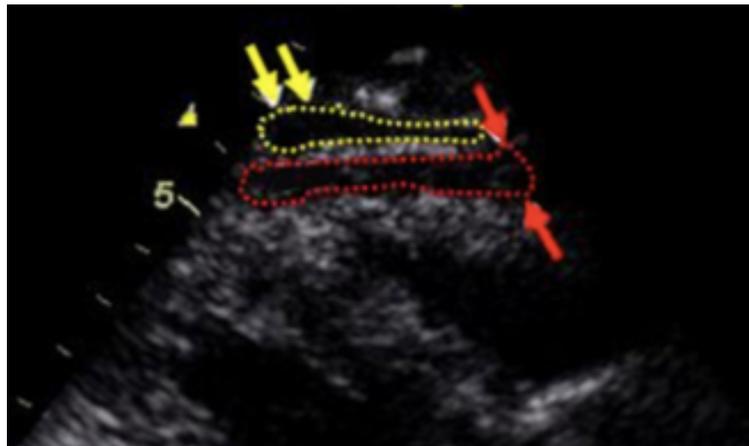
**Figure 1** Image échographique démontrant le gras épocardique



Tirée de Iacobellis G, et al. J Am Soc Echocardiogr 2009

On distingue le gras épocardique du gras péricardique par une mince couche de tissu hyperéchogène les séparant, tel que démontré dans la **figure 2** [7]. Dans cette figure, on peut voir le gras épocardique et péricardique délimités respectivement en rouge et en jaune.

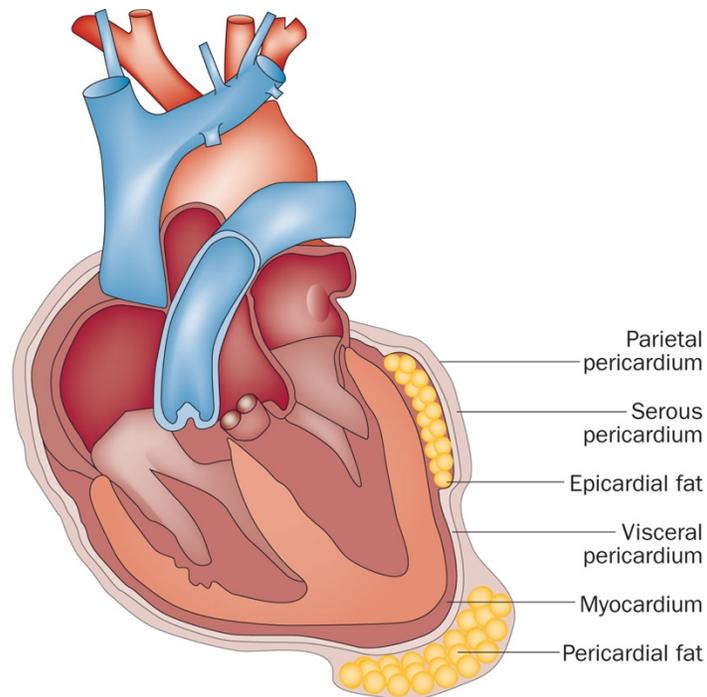
**Figure 2** Le gras épicardique versus le gras péricardique



Tirée de Iacobellis G, et al. J Am Soc Echocardiogr 2009

La **figure 3** démontre une image qui illustre bien les différentes couches entourant le cœur [6].

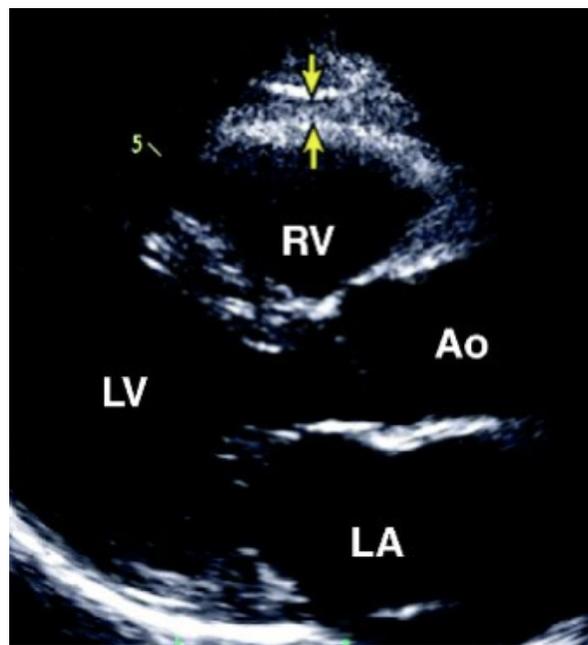
**Figure 3** Illustration des différentes couches cardiaque



Tirée de Iacobellis G. Nat Rev Endocrinol 2015

La mesure se fait par échographie cardiaque avec le patient couché en décubitus dorsal, avec lecture en continue sous électrocardiogramme afin de prendre la mesure en fin systole [7]. La meilleure vue serait en parasternale gauche long-axe où on peut visualiser les 2 ventricules, l'oreillette gauche et la racine aortique, tel que démontré dans la **figure 4** (RV= right ventricle, LV= left ventricle, Ao= aorte, LA= left atrium). Le gras épigardique est délimité par les flèches jaunes [9].

**Figure 4** Vue parasternale gauche long-axe



Tirée de Lopez-Jimenez F, et al. Rev Esp Cardiol 2011

Une fois la mesure prise, l'épaisseur du gras épigardique peut aider à prédire et à stratifier le risque cardiométabolique. Son utilité sera donc abordée à la prochaine section.

## 2.1 Pertinence clinique

Le gras épicardique est desservi par des branches des artères coronariennes et est directement accolé au myocarde sans fascia séparateur. Ces deux tissus partagent donc la même microcirculation et peuvent interagir finement [59]. Au niveau microscopique, on retrouve des adipocytes, des cellules immunitaires, du tissu nerveux et des infiltrats de cellules inflammatoires [60]. Le gras épicardique est reconnu comme étant un organe endocrinien hautement sécrétoire, produisant des cytokines athérogènes et proinflammatoires [59]. Ainsi, ces cytokines peuvent diffuser à travers les artères coronariennes pour se retrouver en circulation. Ceci pourrait causer une activation des macrophages, du stress oxydatif et de la déstabilisation de plaques intracoronariennes [61]. D'ailleurs, il y a davantage de plaques d'athérosclérose dans les régions où on retrouve des dépôts de gras épicardique [6].

L'épaisseur du gras épicardique corrèle significativement avec la présence, la sévérité et la progression de la MCAS, l'angine stable et instable [5, 6, 62, 63]. Ce gras est associé avec la survenue d'événements coronariens fatals et non fatals indépendamment de la présence ou non de FR reconnus (tabac, obésité, dyslipidémie, diabète) [64]. De plus, la corrélation entre ce type de gras et le risque de développer une MCAS et des plaques obstructives à haut risque semble être indépendante de l'obésité et de la présence de calcifications coronariennes. Le gras épicardique pourrait promouvoir la formation de plaques non-calcifiées qui sont instables et donc potentiellement les plus dangereuses [6, 65].

L'épaisseur du gras épicardique peut aussi être corrélée à d'autres marqueurs du risque cardiovasculaire. D'abord, la mesure est un excellent prédicteur de la stéatose hépatique mesurée par échographie [66]. L'épaisseur du gras épicardique est un fort reflet du gras viscéral intra-abdominal tel que mesuré par résonance magnétique [67, 68]. Aussi, chez des sujets obèses subissant un clamp euglycémique hyperinsulinémique (la technique de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline), l'épaisseur du gras épicardique est inversement associée à la sensibilité à l'insuline [69]. Ce gras est significativement corrélé à la glycémie à jeun, avec une épaisseur plus marquée chez les sujets pré-diabétiques versus les sujets normoglycémiques [70]. En résumé, cette mesure échographique semble prometteuse pour évaluer le risque cardiometabolique. La prochaine section discutera donc des valeurs normales et pathologiques afin de pouvoir orienter les décisions cliniques.

## 2.3 Valeurs normales et pathologiques

Il n'existe pas à ce jour de valeurs « normales » pouvant exclure la présence de maladie coronarienne. Les valeurs d'épaisseur du gras épicaordique varient habituellement entre 1 mm et 23 mm [7]. Plusieurs chercheurs ont tenté de trouver l'épaisseur moyenne retrouvée dans la population générale afin de pouvoir établir des normes. Une étude a situé la limite normale supérieure à 7 mm, selon la distribution retrouvée chez 50 individus sains [71]. Au-dessus de cette valeur, les sujets étaient plus âgés, avaient une pression artérielle et une épaisseur intima-média carotidienne (un autre marqueur du risque d'athérosclérose) plus élevées.

Une autre étude a évalué l'épaisseur du gras épicaordique chez 246 personnes qui subissaient une échocardiographie pour diverses raisons. L'épaisseur moyenne retrouvée chez les femmes était de 6.5 mm et les hommes, 7 mm. Parmi ces individus, 58% avaient un syndrome métabolique. Une sous-analyse a démontré que ceux-ci avaient une épaisseur de gras épicaordique plus élevée, soit 7.5 mm pour les femmes et 9.5 pour les hommes [72].

Par ailleurs, une étude a recruté 203 personnes qui étaient en investigation pour une MCAS et qui subissaient une échocardiographie et une coronarographie. À noter toutefois, cette étude diffère de nombreuses autres études pour la méthodologie de mesure. En fait, le gras épicaordique était mesuré en fin-diastole, ce qui aurait pu sous-estimer les valeurs, le gras étant plus comprimé lors de la diastole. Les auteurs ont noté une valeur moyenne de 6.3 mm et ont pu établir qu'au-dessus d'une valeur de 7.6 mm, les participants étaient plus âgés, avaient une protéine C réactive plus haute (un biomarqueur du risque cardiovasculaire mesurant l'inflammation subclinique), un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé et une atteinte coronarienne plus sévère [73]. Enfin, une étude a recruté 406 patients qui subissaient un CT-scan cardiaque et une échocardiographie. Ils ont identifié une valeur de 5.8 mm au-dessus de laquelle la prévalence de plaques intracoronariennes à haut-risque était plus élevée [74].

En résumé, plusieurs valeurs peuvent être utilisées afin d'identifier des patients plus à risque au niveau cardiovasculaire et d'autres études doivent être faites afin d'établir des normes populationnelles. Néanmoins, cette mesure semble corrélée avec de multiples FR cardiométaboliques et pourrait être utilisée chez les patients avec un DbT2 afin de stratifier davantage cette population qui est d'emblée à haut risque.

Nous venons de voir que le DbT2 est une maladie chronique pouvant engendrer de multiples complications graves incluant une atteinte cardiaque précoce et sévère. Une prise en charge rapide et efficace de la glycémie et des FR cardiométaboliques est donc primordiale afin de freiner la progression des atteintes micro et macrovasculaires. Parmi les cibles thérapeutiques se retrouvent le contrôle du poids, l'obésité étant un FR établi pour la maladie coronarienne et le DbT2 [8]. Les prochaines sections aborderont donc le sujet de l'obésité et la composition corporelle altérée retrouvée chez les personnes atteintes de DbT2. Puis, nous verrons en détail les différentes stratégies de perte de poids afin de déterminer lesquelles favorisent davantage une perte de masse grasse totale et viscérale incluant la réduction du gras épigardique.

## CHAPITRE 3 : REGARD SUR L'OBÉSITÉ

---

### 3.1 Définitions et généralités

Il est estimé qu'un adulte canadien sur quatre est obèse [75]. L'obésité est caractérisée par un surplus de masse grasse représenté par un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Le **tableau 2** présente les différentes mesures de l'IMC telles qu'élaborées dans les lignes directrices canadiennes émises par Santé Canada [76].

**Tableau 2** Classification du poids selon l'IMC

Classification du poids	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Insuffisant	<18.5
Normal	18.5 à 24.9
Surpoids	25.0 à 29.9
Obésité	$\geq 30.0$
Classe I	30.0 à 34.9
Classe II	35.0 à 39.9
Classe III	$\geq 40.0$

L'obésité est un FR établi pour la MCAS, le DbT2, ainsi que plusieurs formes de cancer et augmente le risque de décès toutes causes confondues [8, 77]. Pour chaque tranche de 5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC au-dessus d'une valeur normale de 25 kg/m<sup>2</sup>, il y a une hausse de 30% de la mortalité globale [78]. De façon alarmante, 80 à 90% des personnes atteintes de DbT2 présentent un surpoids ou une obésité [8]. La perte de poids en visant une balance énergétique négative fait donc partie de la prise en charge du DbT2 et sera abordée tout au long de ce mémoire. Il est important de souligner que malgré le fait que nous n'abordons pas la prise en charge médicamenteuse du DbT2 dans ce mémoire, les différentes approches pharmacologiques ont des impacts différents sur le poids et doivent être prises en compte lors

des décisions thérapeutiques. Par exemple certaines classes médicamenteuses comme l'insuline et les sulfonylurées favorisent la prise de poids, alors qu'à l'opposé les analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et les inhibiteurs de la SGLT2 (sodium-glucose co-transporteur 2) favorisent une perte de poids. L'Association canadienne du diabète incorpore d'ailleurs l'effet de la pharmacologie sur le poids dans le choix des médicaments de deuxième ligne après le metformine [8].

Par ailleurs, à IMC égaux, les individus avec un DbT2 semblent avoir une distribution altérée du tissu adipeux ayant davantage de gras viscéral et moins de gras sous-cutané avec moins de masse grasse aux jambes, mais plus de masse grasse au tronc [79, 80]. Ces différentes composantes de la composition corporelle seront donc élucidées davantage dans la prochaine section.

## **3.2 La composition corporelle détaillée : masse grasse et masse maigre**

Plusieurs études publiées sur les stratégies de perte de poids rapportent le poids total comme mesure pré et post intervention et donc se fient sur ces valeurs afin de statuer sur l'efficacité des interventions. Pourtant, le poids total peut être divisé en plusieurs composantes occupant des rôles bien particuliers et différents, dont la masse grasse et la masse maigre.

En fait, l'évaluation de la composition corporelle détaillée est assez facilement accessible et simple à mesurer grâce à un dispositif comme la DEXA (Dual energy x-ray absorptiometry). Celle-ci peut produire une évaluation détaillée de la distribution de la masse grasse et maigre au niveau du tronc, de chaque bras et chaque jambe et peut déterminer les valeurs du contenu et de la densité minérale osseuse. C'est donc un outil précieux qui pourrait être utilisé davantage dans les études sur l'obésité et la perte de poids afin de mieux caractériser l'effet exact des interventions étudiées sur chaque compartiment.

La masse grasse peut être elle aussi subdivisée en masse grasse sous-cutanée et viscérale. Les effets néfastes du gras viscéral sur de nombreux aspects de la santé cardiométabolique ont été bien documentés. En fait, le gras viscéral total corrèle significativement et est un FR de résistance à l'insuline, de DbT2, de syndrome métabolique, et d'évènements cardiovasculaires [10-13]. Dans une sous-analyse du « Framingham Heart Study », le tissu adipeux viscéral mais non sous-cutané était associé à la présence de calcifications de l'aorte abdominale [81]. De même, dans une étude longitudinale de plus de 9 ans, le gras viscéral abdominal mais non sous-cutané était associé significativement à la mortalité toute-cause [82].

Cliniquement, il peut être par contre difficile de mesurer adéquatement le gras viscéral [83]. D'abord, la mesure du tour de taille est souvent rapportée, car facile et rapide à mesurer. Toutefois, les valeurs définissant l'obésité centrale sont variables selon les différentes lignes directrices et selon le groupe ethnique et le sexe. Au Canada, selon les lignes directrices du « National Cholesterol and Education Program Adult Treatment Panel III » (NCEP-ATP III) et Santé Canada, il y a présence d'obésité centrale lorsque le tour de taille est de  $\geq 102$  cm chez les hommes ou de  $\geq 88$  cm chez les femmes [8]. Par contre, ces mesures ne font guère de

distinction entre gras sous-cutané et viscéral et donc ne sont pas un bon marqueur du risque cardiovasculaire. La tomодensitométrie pour sa part donne des mesures fiables, mais émet de la radiation, est coûteuse et n'est pas toujours accessible. L'imagerie par résonance magnétique est aussi une excellente méthode de mesure et n'émet pas de radiation, mais l'accessibilité est autant sinon plus problématique. Il y a donc de l'intérêt en recherche pour développer des techniques de mesures adéquates et simples afin de quantifier divers dépôts de gras viscéral ectopiques. Une technique d'ailleurs discutée dans ce mémoire est la mesure de l'épaisseur du gras épïcardique qui représente le gras viscéral du cœur [7].

Par ailleurs, il a été démontré dans plusieurs études d'envergure qu'un niveau de masse maigre plus élevé est associé avec une mortalité globale et cardiovasculaire plus basse [14-16]. Avec l'âge, il y a perte graduelle de la masse maigre, alors il est important de favoriser des stratégies de perte de poids qui maintiennent la masse maigre et font perdre davantage la masse grasse incluant le gras épïcardique [17, 18].

En résumé, la mesure du poids total reflète imparfaitement la composition corporelle. Il est important de faire la distinction entre masse maigre et grasse ainsi que viscérale et sous-cutanée, ne jouant pas tous le même rôle au niveau du risque cardiométabolique. La DEXA et l'échocardiographie sont donc des outils précieux qui pourraient être utilisés davantage lors d'évaluations de stratégies de perte de poids.

Le prochain chapitre abordera maintenant la prise en charge du DbT2 par la modification des HDV afin d'élucider quelle intervention entre la RC et/ou l'AP est la plus efficace pour améliorer le profil cardiométabolique et favoriser une perte de masse grasse totale et épïcardique tout en préservant la masse maigre.

## CHAPITRE 4 : LA PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE PAR LES HABITUDES DE VIE

---

### 4.1 L'activité physique

Les bienfaits de l'AP sur de multiples aspects de la santé physique et mentale ont été étudiés largement dans la population diabétique. À noter toutefois que l'AP peut varier de par le type, la durée, l'intensité etc. rendant parfois la comparaison entre les études difficiles. Il existe de multiples modalités d'AP parmi lesquelles les exercices aérobiques et contre résistance sont les plus fréquentes. Les exercices aérobiques sont des activités comme la marche rapide, la bicyclette ou la course à pied faisant appel à des mouvements rythmiques et ininterrompus sollicitant les mêmes groupes musculaires pendant au moins 10 minutes à la fois. Les exercices contre résistance sont des exercices brefs et répétitifs effectués à l'aide de poids, d'appareils à contrepoids, de bandes élastiques ou du corps lui-même (flexion-extension des bras, par exemple) pour augmenter la force musculaire ou l'endurance [8].

Les exercices de type aérobique peuvent améliorer le contrôle glycémique et le profil lipidique, faire baisser la pression artérielle ainsi que les événements et la mortalité cardiovasculaire. En fait, après 15 à 20 ans de suivi, de larges études de cohortes évaluant l'AP régulière chez des personnes atteintes de DbT2 ont pu voir des baisses de 39% à 70% de la mortalité cardiovasculaire et globale [8, 19-21, 24, 84, 85]. Les exercices contre résistance sont aussi efficaces pour diminuer l'HbA1c et pour augmenter la force musculaire [20, 86-88]. Il est donc recommandé que les personnes avec un DbT2 fassent des exercices aérobiques d'intensité modéré ou intense au moins trois jours par semaine pour un total de 150 minutes. Ils devraient aussi faire des exercices de résistance au moins deux à trois fois par semaine [8]. En fait, les patients qui font une combinaison d'exercices de type aérobique et contre résistance pourraient bénéficier d'une plus grande amélioration du contrôle glycémique que les patients qui se limitent à l'un ou l'autre des types d'exercices [89].

Les exercices peuvent aussi être faits en continu ou bien par intervalles. Plusieurs études ont examiné les effets de ces 2 types d'efforts et il semblerait que chez des patients diabétiques de type 2, faire un entraînement par intervalles serait plus bénéfique que de

l'accomplir en un seul effort continu sur le contrôle glycémique, avec baisse plus marquée de l'HbA1c, ainsi que sur la composition corporelle, avec davantage de réduction de la masse grasse totale et viscérale [90-92].

Effectivement, au niveau de la composition corporelle, l'AP favorise une perte de matière grasse totale mais aussi viscérale, telle que le gras viscéral abdominal ainsi que le gras péricardique [22, 23]. Même en l'absence de perte de poids total, l'AP peut réduire le gras viscéral total de 6.1%, d'où l'importance de mesurer la composition corporelle détaillée dans les interventions de perte de poids [93]. L'exercice favorise aussi le maintien et l'acquisition de masse maigre musculaire [18, 94, 95].

Les effets de l'AP sur l'aspect psychologique chez les patients DbT2 sont plus discordants. La plupart des études démontrent qu'il y a une baisse dans le niveau global d'anxiété et une amélioration de l'insomnie, mais dans une revue systématique de 20 études randomisées contrôlées, les résultats étaient contradictoires pour l'effet sur la qualité de vie et les symptômes dépressifs [96, 97].

En résumé, que ce soit par exercices aérobiques, contre résistance ou par intervalles, il est clair que faire de l'AP est bénéfique et peut améliorer de nombreux aspects du profil cardiométabolique et de la composition corporelle chez les patients avec le DbT2.

Regardons maintenant le rôle de la RC comme thérapie dans la prise en charge des patients diabétiques.

## 4.2 La restriction calorique

Plusieurs études ont évalué les effets cardiométaboliques de la RC chez les patients avec le DbT2. Ces études sont toutefois hétérogènes et comme pour l'AP, il existe de multiples variantes sur le degré de RC pouvant être prescrit, la façon d'induire la RC ou encore les aspects qualitatifs de la diète [98].

Les études prescrivant une « very-low-calorie-diet » (diète très faible en calories, habituellement sous 900 Kcal/jour et souvent 450 Kcal/jour) chez les patients avec un DbT2 peuvent être critiquées pour leur dangerosité et la difficulté de maintenir une telle diète à long terme. Elles pourraient aussi causer une perte plus importante de masse maigre qu'avec des approches moins restrictives [98]. Toutefois, plusieurs points positifs peuvent en ressortir. D'abord, le contrôle du diabète est rapidement et nettement amélioré avec baisse de la glycémie à jeun et de l'HbA1c [99-102]. Il peut y avoir réduction de l'épaisseur du gras péri-cardiaque et de la quantité de gras abdominal viscéral [103], ainsi qu'une amélioration de la fonction diastolique cardiaque [101, 104] et de la fonction rénale [105].

Il y a aussi plusieurs études où l'intervention nutritionnelle consiste non pas à prescrire une RC importante, mais plutôt à enseigner les bases de la nutrition en lien avec le DbT2 par des nutritionnistes ou d'encourager une alimentation saine et équilibrée par conseils ou par repas pré-préparés. Ces études démontrent globalement une diminution de l'HbA1c, de la pression artérielle, ainsi qu'une amélioration du bilan lipidique [25-29].

Plusieurs types de diètes et de régimes spécifiques privilégiant par exemple certains nutriments ont aussi été évalués, tel que présenté dans le **tableau 3**. Certaines ont été prouvées efficaces dans le contrôle du diabète, comme par exemple la diète végétarienne ou méditerranéenne.

En résumé, plusieurs stratégies alimentaires peuvent être adoptées. Essentiellement, une diète saine, équilibrée et restreinte en calories ou en glucides semble efficace dans le traitement du DbT2. Maintenant, regardons dans la prochaine section quel est l'effet de combiner l'AP à la RC.

**Tableau 3** Propriétés des interventions diététiques dans le DbT2

<b>Interventions diététiques</b>	<b>HbA<sub>1c</sub></b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Macronutriments</b>			
Régime à haute teneur en glucides (faible indice glycémique)	↓	↑ C-HDL, ↓ CRP, ↓ hypoglycémie ↓ médicaments contre le diabète	-
Régime à haute teneur en glucides (élevé en fibres)	↓	↓ CT, ↓ C-LDL, ↓ médicaments contre le diabète	↓ C-HDL, effets indésirables GI
Régime à haute teneur en matières grasses monoinsaturées	↓	↓ TG	-
Régime à faible teneur en glucides	↔	↓ TG	↓ micronutriments, ↑ charge rénale
Régime à haute teneur en protéines	↓	↓ TA, ↓ TG, préserve la masse maigre	↓ micronutriments, ↑ charge rénale
Acides gras oméga-3 à longue chaîne	↔	↓ TG	Exposition au méthylmercure, impact environnemental
<b>Schémas diététiques</b>			
Régimes végétariens	↓	↓ C-LDL, ↑ C-HDL, ↓ IMC, ↓ non-C-HDL, ↓ CT <sup>1</sup>	↓ vitamine B12
Régimes méditerranéens	↓	↓ TA, ↓ CRP, ↓ CT, ↑ C-HDL, ↓ CT:C-HDL, ↓ TG, événements CV majeurs	-
Régime DASH	↓	↓ Poids, ↓ TA, ↓ CRP, ↓ C-LDL, ↑ C-HDL	-
Régimes amaigrissants populaires			
Régime Atkins	↔	↓ Poids, ↓ CT, ↑ C-HDL, ↓ CT:C-HDL, ↓ TG	↑ C-LDL, ↓ micronutriments, ↓ observance ↑ charge rénale
Régime Protein Power Plan	↓	↓ Poids	↓ micronutriments, ↓ observance, ↑ charge rénale
Régime Ornish	-	↓ Poids, ↓ C-LDL:C-HDL	↔ glycémie à jeun, ↓ observance
Régime Weight Watchers	-	↓ Poids, ↓ C-LDL:C-HDL	↔ glycémie à jeun, ↓ observance
Régime Zone	-	↓ Poids, ↓ C-LDL:C-HDL	↔ glycémie à jeun, ↓ observance, ↑ charge rénale
Régimes mettant l'accent sur des aliments spécifiques			
Légumineuses	↓	↓ CT, ↓ C-LDL	Effets indésirables GI
Noix	↓	↓ C-LDL, ↓ apo B, ↓ apo B:apo A1, ↓ TG	-
Substituts de repas	↓	↓ Poids	Intervention temporaire

Tiré du Canadian Diabetes Association, Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada, 2013.

### **4.3 L'activité physique combinée à la restriction calorique**

Plusieurs études ont évalué l'effet de combiner l'AP à une intervention alimentaire chez les patients avec le DbT2. D'abord, regardons une des études les plus citées qui compare une intervention intensive à un groupe contrôle. Le « Look AHEAD Research Group » est une étude randomisée contrôlée de 5145 personnes avec le DbT2 assignées soit à une intervention combinant la prescription d'AP et de RC ou à un groupe contrôle recevant des conseils sur les HDV illustrant l'importance de l'AP et de la RC [106]. L'objectif principal de cette étude était de démontrer un impact d'une prise en charge intensive sur le risque de maladie cardiovasculaire. La stratégie intensive consistait à consommer entre 1200 et 1800 Kcal/jour et de faire 175 minutes d'AP d'intensité modérée par semaine. Après 9.6 ans de suivi l'étude fut cessée, la stratégie intensive n'ayant pas réussi à démontrer une diminution des événements cardiovasculaires. Par contre, la combinaison AP+RC a produit une plus grande réduction de l'HbA1c, un moindre risque d'hospitalisation, une réduction du recours aux traitements pharmacologiques, de l'apnée du sommeil, de l'incontinence urinaire, du risque d'apparition et de progression de la rétinopathie et de la néphropathie ainsi qu'une amélioration du sentiment de bien-être [106]. Par ailleurs, la perte de poids était significativement différente entre les 2 groupes, avec une perte de 8.6% du poids total dans le groupe intensif vs 0.7% dans le groupe contrôle après 1 an. À la fin de l'étude, les pertes de poids dans le groupe intensif vs contrôle étaient respectivement de 6% et de 3.5%.

Une sous-analyse de cette étude visant à caractériser les changements dans la composition corporelle a démontré qu'après 1 an, le groupe intensif avait perdu de la masse grasse viscérale et sous-cutanée alors que celles-ci étaient restées stables dans le groupe contrôle [107].

Une autre sous-analyse de cette publication regardant plutôt l'effet sur la stéatose hépatique a démontré une nette diminution de 50.8% de la stéatose dans le groupe intensif vs 22.8% dans le groupe contrôle. La stéatose hépatique était mesurée par « proton magnetic resonance spectroscopy ». Il n'y avait par contre pas de différence dans les niveaux d'enzymes hépatiques (ALT et AST), des biomarqueurs plus facilement accessibles, mais moins précis [108].

Les études comme l'étude « Look AHEAD » induisent une perte de poids différente entre les 2 groupes, car le déficit énergétique est plus important dans le groupe intensif que dans le groupe contrôle. Les résultats positifs observés dans le groupe intensif peuvent donc être dus à cette perte de poids additionnelle. Il est alors impossible dans ce type d'étude d'identifier si la RC ou l'AP ont des bénéfices qui diffèrent, sont indépendants, se confondent, etc.

La question qui se pose est donc la suivante : Nous savons que l'AP et/ou la RC sont bénéfiques dans la prise en charge du DbT2, mais est-ce dû à la perte de poids totale ou y a-t-il des différences spécifiques entre ces deux stratégies ? Plusieurs études ont donc comparé les interventions entre elles et non à un groupe contrôle seulement, afin de tenter de documenter leurs effets indépendants. Ceci sera abordé dans la prochaine section.

## 4.4 L'activité physique versus la restriction calorique

Dans la population non diabétique, la plupart des études [109-112] sauf une [30] qui ont comparé un groupe RC à un groupe RC+AP ont démontré qu'il y avait perte de masse maigre dans les groupes RC seules, alors que celle-ci était préservée dans les groupes qui faisaient de l'exercice. Bref, il semblerait que dans la majorité des études, l'aspect RC tend à faire perdre de la masse maigre alors que l'aspect AP aide à la préserver.

Une méta-analyse de 117 études dont 11 études avec des patients diabétiques de type 2 regardant l'effet de l'AP et/ou de la RC sur le poids total et le gras viscéral a démontré que lorsqu'on compare des thérapies à base d'AP vs RC, la RC semble produire une plus grande perte de poids total ( $p=0.04$ ) [93]. Toutefois, les groupes AP ont tendance à perdre davantage de tissu adipeux viscéral ( $p=0.08$ ). De plus, en l'absence de perte de poids total, l'AP peut tout de même produire une perte considérable de 6.1% de la masse grasse viscérale, alors que la RC la réduit de 1.1% seulement. Bref, ces observations démontrent que d'incorporer de l'AP à une thérapie de perte de poids peut améliorer la composition corporelle en privilégiant une perte de masse grasse viscérale.

Les résultats des études faites chez des patients avec un DbT2 sont un peu plus éparés. D'abord, les études avec des groupes RC vs RC+AP où la perte de poids est semblable dans les 2 groupes n'ont pas démontré de différences entre les interventions quant à la résistance à l'insuline et au contrôle glycémique [32, 33]. Une étude a par contre démontré que malgré une perte de poids semblable, le groupe RC+AP a réussi à perdre plus de masse grasse totale que le groupe RC [113]. Par contre, lorsqu'il y avait perte de poids plus significative dans les groupes RC+AP, le contrôle du diabète était amélioré avec réduction du nombre de médicaments pour le contrôle glycémique [34] et il y avait une perte plus importante de masse grasse [114].

Enfin, une étude avec 3 groupes (RC+AP vs RC vs AP) a démontré que les deux groupes avec une composante d'AP ont perdu plus de gras viscéral que le groupe avec modifications alimentaires seules, résultats qui concordent avec la méta-analyse présentée ci-dessus [93, 115].

En résumé, l'AP seule ou la RC seule sont toutes les deux efficaces pour aider au contrôle du DbT2 et des FR cardiométaboliques. Plusieurs études de comparaison ont démontré que la RC tend à faire perdre de la masse maigre, alors que l'AP tend à faire perdre plus de masse grasse totale et viscérale tout en préservant la masse maigre.

Un aspect important à noter est le fait que dans toutes les études mentionnées ci-haut, l'AP est toujours rajoutée à la composante RC et donc si les prescriptions sont respectées, les participants sont exposés à une balance calorique négative plus marquée dans le groupe RC+AP que dans le groupe RC, ce qui pourrait significativement influencer les résultats.

Il y a une seule étude qui a visé un même déficit calorique dans les 2 groupes d'intervention, chez des patients non diabétiques par contre [36]. Dans cette étude, le groupe RC visait une restriction énergétique de 25% vs le groupe RC+AP qui visait une réduction calorique de 12.5% au niveau alimentaire et une augmentation énergétique de 12.5% grâce à de l'exercice. De cette façon, s'il y avait des résultats significatifs entre les groupes, cela ne pourrait être dû à une différence de balance énergétique, mais bien à l'intervention elle-même. Les résultats se sont avérés négatifs (aucune différence entre les 2 approches) pour la perte de masse grasse totale et de masse grasse viscérale abdominale.

Aucune étude n'a par contre comparé les interventions RC vs RC+AP en visant le même déficit calorique dans chaque groupe, chez des patients avec un DbT2. Compte tenu de la fréquence du DbT2, des complications cardiométaboliques présentées par ces patients et des bénéfices significatifs associés à un mode de vie optimisé, il est important d'investiguer les modalités optimales de prescription des HDV. Nous nous sommes donc intéressés à cette problématique particulière, telle que présentée au prochain chapitre.

## CHAPITRE 5 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS

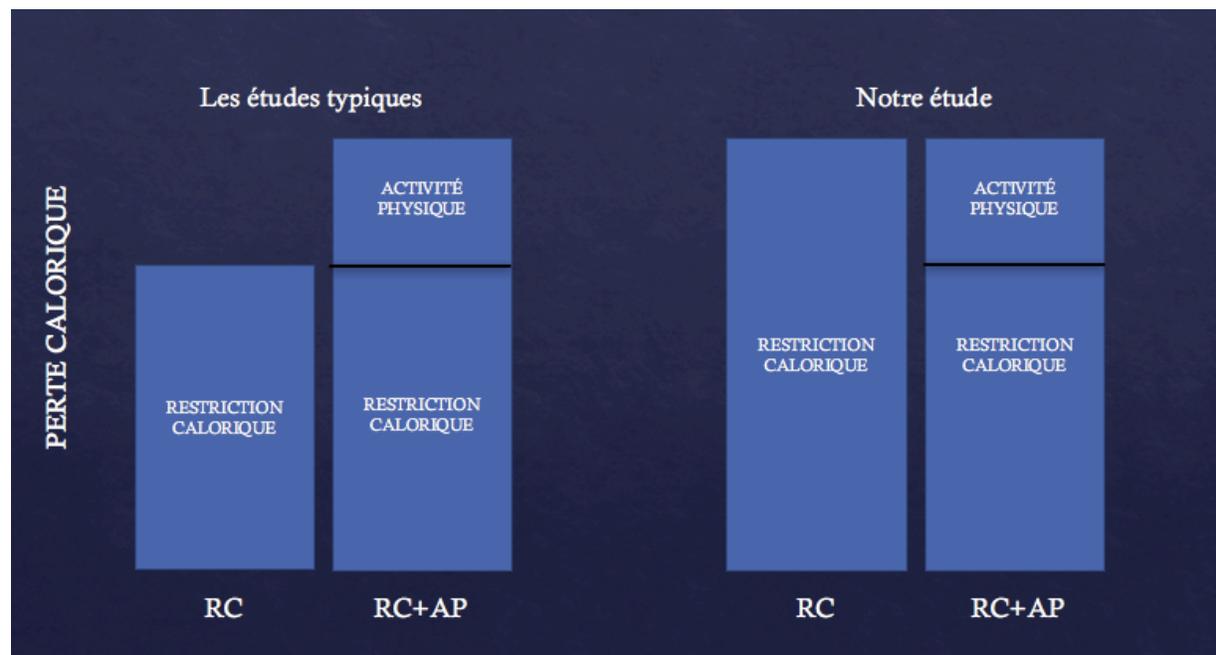
---

### 5.1 Problématique à élucider et objectifs

Comme mentionné, le DbT2 est devenu une problématique mondiale avec des complications potentiellement morbides et donc une prise en charge efficace est nécessaire. La modification des HDV est un traitement inévitable et nécessaire pour toute personne atteinte de DbT2. Les conseils de mode de vie ont une importance à tous les stades de la maladie et ont démontré de multiples bénéfices qui dépassent le contrôle métabolique [8]. En fait, l'AP et la RC ont fait leur preuve quant à leurs effets positifs sur le contrôle du diabète et les FR cardiovasculaires comme la réduction de la pression artérielle et l'amélioration du bilan lipidique. Toutefois, en comparant les interventions (RC ou AP), l'AP semble favoriser davantage la préservation de la masse maigre et la perte de la masse grasse totale et viscérale. Inversement la RC se traduit par une perte de poids plus importante que l'AP avec cependant un impact moindre sur les dépôts de gras ectopiques [93].

Par contre, les études faites chez les personnes avec le DbT2 n'ont pas visé une perte calorique identique à travers les groupes. Alors, il est difficile de statuer sur l'effet de chaque intervention, car les interventions combinées RC+AP peuvent faire perdre davantage de calories et de poids. Ce mémoire tentera donc de répondre à cette problématique, en visant un déficit calorique similaire dans 2 groupes d'intervention, soit avec une RC seule ou en combinant RC et AP. Cette problématique est schématisée à la **figure 5**.

**Figure 5** Le protocole unique de notre étude versus les études typiques



La question à laquelle ce mémoire tentera de répondre est la suivante :

- ❖ Pour un déficit calorique similaire, en comparant un groupe RC à un groupe RC+AP, est-ce que l'ajout d'AP aura un impact sur la masse grasse totale, l'épaisseur du gras épigardique et le profil cardiométabolique chez des patients avec un DbT2 à haut risque cardiovasculaire?

Plus spécifiquement, les objectifs sont les suivants :

- ❖ Objectif primaire : Comparer l'effet de deux stratégies de perte de poids, soit RC seule ou RC+AP en visant un déficit calorique similaire de -700 Kcal/jour par groupe, sur la masse grasse totale.
- ❖ Objectifs secondaires : Comparer l'effet de deux stratégies de perte de poids, soit RC seule ou RC+AP, en visant un déficit calorique similaire de -700 Kcal/jour par groupe, sur le gras épigardique, la masse maigre et le contrôle du diabète, de la pression artérielle, du bilan hépatique, rénal et lipidique.

## **5.2 Hypothèses**

Pour un déficit calorique similaire, la combinaison RC+AP va engendrer une perte plus significative de la masse grasse totale, du gras épigardique, ainsi qu'une amélioration plus marquée des paramètres du profil cardiométabolique.

En résumé, l'ajout d'une composante d'exercice physique à une intervention nutritionnelle sera plus bénéfique que de faire l'intervention nutritionnelle seule.

## CHAPITRE 6 : MÉTHODOLOGIE

---

### 6.1 Design de l'étude et participants

Nous avons mené une étude pilote randomisée contrôlée de 16 semaines à trois bras parallèles, à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM). L'étude se nomme :

**Effects on total fat mass, epicardial fat and cardiometabolic profile of a similar energy deficit obtained by caloric restriction alone or in combination with physical activity in patients with type 2 diabetes. A pilot randomized controlled trial.**

Les patients ont été recrutés à la clinique de l'IRCM, au département d'endocrinologie du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal et par l'entremise d'une annonce affichée sur le site internet de l'IRCM. Pour être éligibles, les participants devaient respecter les critères d'inclusion présentés dans le **tableau 4**. Les critères d'exclusion sont présentés au **tableau 5**.

**Tableau 4** Critères d'inclusion

- 
- Hommes ou Femmes âgés de 30 à 75 ans
  - IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et poids stable depuis 3 mois ( $\pm 3$  kg)
  - DbT2 diagnostiqué depuis au moins 3 mois
  - Haut risque cardiovasculaire
    - Score de Framingham : risque sur 10 ans  $> 15\%$   
ou
    - $\geq 2$  FR : âge  $> 50$  ans, dyslipidémie, hypertension artérielle, microalbuminurie, tabagisme, tour de taille augmenté, antécédent familiaux de MCAS précoce
  - Doses de médicaments stables x 1 mois pour le traitement du diabète, de la pression artérielle et de la dyslipidémie
  - Si sous insuline, débutée depuis  $\geq 4$  mois
-

**Tableau 5** Critères d'exclusion

---

- Grossesse ou allaitement
  - Diabète de type 1 ou diabète secondaire (induit par des médicaments, fibrose kystique, pancréatite, etc.)
  - Hypoglycémies sans signes précurseurs ou  $\geq 2$  hypoglycémies sévères dans la dernière année
  - Insuffisance rénale modérée (clairance  $< 40$  ml/min)
  - Rétinopathie proliférative
  - Plaie active aux membres inférieures/neuropathie sévère à risque de plaies
  - MCAS
  - Diagnostic d'un cancer depuis  $< 1$  an
  - Toute condition médicale empêchant de faire de l'AP
  - Alcoolisme actif ( $> 4$  consommations par jour)
  - Antécédent de chirurgie bariatrique
  - Prise de corticostéroïdes systémiques
- 

L'étude fut approuvée par le comité d'éthique de l'IRCM et tous les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit préalablement à la collecte de données.

Pour s'assurer que les participants n'avaient pas de maladie coronarienne et pouvaient faire de l'exercice modéré-intense sans danger à leur santé, ils devaient avoir passé une épreuve d'effort cardiaque dans les 3 dernières années, sinon une épreuve sur tapis roulant était prescrite pré-randomisation.

Les participants étaient randomisés pour l'entièreté de l'étude à 1 de 3 groupes qui seront détaillés dans la prochaine section.

## 6.2 Groupes de randomisation

### ➤ *Groupe contrôle (Contrôle)*

Si randomisés au groupe 1, les participants rencontraient au début de l'étude la kinésiologue et la nutritionniste de l'IRCM pour une rencontre d'une heure chaque afin de discuter du Guide alimentaire canadien ainsi que du Guide d'AP canadien [116, 117]. Par la suite, ils recevaient un appel téléphonique motivationnel par la nutritionniste une fois par mois.

### ➤ *Groupe de restriction calorique seule (RC)*

Ce groupe suivait un plan nutritionnel prescrit par la nutritionniste. D'abord, un journal alimentaire détaillé de 3 jours était rempli par chaque participant avant la randomisation afin d'avoir un portrait global des types d'aliments et de la quantité des portions ingérées quotidiennement. Puis, si randomisés au groupe RC, 700 Kcal étaient soustraites de la dépense énergétique quotidienne des participants, établie par mesure de la dépense énergétique de repos (obtenue par calorimétrie indirecte) multipliée par un facteur de sédentarité de 1.4. Par mesure de sécurité, la RC ne pouvait aller en dessous de 1200 Kcal/jour.

À partir du journal alimentaire rempli à l'inclusion, la nutritionniste élaborait alors un plan alimentaire détaillé qui respectait la nouvelle quantité de calories à ingérer, avec des exemples concrets d'aliments et de portions à respecter pour chaque groupe alimentaire. Par la suite, les participants rencontraient la nutritionniste 1 fois par semaine pour le premier mois, puis 2 fois par mois jusqu'à la fin de l'étude. À chaque rencontre le plan alimentaire était revu en détail afin de s'assurer que les participants respectaient la quantité de calories établie. Puis, un cours d'une heure portant sur divers aspects de la nutrition était donné.

### ➤ *Groupe de restriction calorique + activité physique (RC+AP)*

Ce groupe avait le même suivi intensif avec la nutritionniste, mais afin d'obtenir un déficit énergétique total de -700 Kcal/jour, un plan nutritionnel de -500 Kcal/jour était plutôt prescrit. À ceci s'ajoutait un programme d'AP qui engendrait une perte additionnelle de -200

Kcal/jour. Ce programme consistait en 3 séances d'une heure par semaine, à la salle d'entraînement de l'IRCM, toutes supervisées par la kinésiologue, pour un total de 48 rencontres. La séance se divisait en 3 parties : 30 minutes de marche et course par intervalles d'intensités différentes sur un tapis roulant, puis 25 minutes d'exercices contre résistance sur un circuit de musculation, suivi de 5 minutes de repos et d'étirements. Les participants devaient aussi faire une séance non supervisée semblable de plus par semaine à domicile.

Peu importe le groupe de randomisation, tous les participants effectuaient des examens pour mesurer les paramètres métaboliques, le gras épiqueardique, ainsi que la composition corporelle et ce, avant et après l'intervention. Ce bilan est présenté à la prochaine section.

## 6.3 Collecte de données

La collecte des données était échelonnée sur deux visites à 1 semaine d'intervalle (nommées V1-V2 à l'inclusion et V7-V8 à la fin de l'intervention). Les examens faits à la V1 et répétés à la V7 sont présentés dans le **tableau 6** et expliqués par la suite.

**Tableau 6** Collecte de données à la V1 et à la V7

- 
- Prise de sang et bilan urinaire
  - Signes vitaux
  - Anthropométrie
  - Calorimétrie indirecte
  - Composition corporelle
  - Explication et mise en place de l'accéléromètre
  - Mesure de force musculaire
  - Remise du journal alimentaire
- 

*Prises de sang et bilan urinaire* : Après un jeûne de 12 heures, les prélèvements suivants étaient effectués par une infirmière :

- HbA1c, glycémie
- Bilan lipidique (Cholestérol total, LDL-Cholestérol, HDL-Cholestérol, Triglycérides, Apolipoprotéine-B)
- Bilan rénal (créatinine, débit de filtration glomérulaire) et ratio albumine/créatinine urinaire
- Bilan hépatique (ALT et AST)
- Bilan thyroïdien (TSH et si anormal T3 et T4)
- Formule sanguine complète
- Protéine C réactive

Signes vitaux : La pression artérielle était mesurée après une période de repos de 5 minutes, avec un sphygmomanomètre automatique. Trois valeurs étaient mesurées à une minute d'intervalle et la moyenne des 3 était prise pour analyse. La fréquence cardiaque était notée de la même manière.

Anthropométrie : Le poids était mesuré au 0.1 kg près en utilisant la même balance calibrée pour les mesures pré et post intervention, en portant une jaquette d'hôpital, pied nu. La taille était déterminée en utilisant un stadiomètre. L'IMC était ensuite calculé à partir de ces 2 valeurs, en  $\text{kg/m}^2$ . Le tour de taille était mesuré 3 fois juste au-dessus de la crête iliaque et la moyenne était prise pour analyse.

Calorimétrie indirecte : La dépense énergétique de repos (« resting metabolic rate ») était mesurée par calorimétrie indirecte (Vmax Encore, Carefusion, San Diego, CA, USA) sur vingt-cinq minutes, après un jeûne de 12 heures.

Composition corporelle : Une DEXA (iDXA, GE Healthcare, Little Chalfont, UK), était réalisée en jaquette d'hôpital. Si la participante était en âge de procréer, un test de grossesse était fait puisque ce test expose à une faible radiation.

Accélérométrie : Un accéléromètre (SenseWear Pro 3 Armband, HealthWear Bodymedia, Pittsburgh, Penn, USA) était mis en place pour être porté au bras droit pendant une semaine, afin de mesurer la dépense énergétique active. Cette dernière est définie comme étant l'énergie utilisée lors d'activités de plus de 3 METS. Cet outil de mesure fut validé dans la population non diabétique et diabétique et donne une estimation fiable de la dépense énergétique [118-120]. Les patients randomisés au groupe RC+AP portaient aussi l'accéléromètre pendant une semaine à chaque mois afin de s'assurer qu'ils respectaient le plan d'AP prescrit de -200 Kcal/jour.

Mesure de force musculaire : Un « test de force » était fait à la salle d'entraînement de l'IRCM sous la supervision de la kinésiologue afin d'objectiver la force de plusieurs groupes musculaires. Ces mesures ne seront par contre pas discutées dans ce mémoire, ne faisant pas partie de la présente étude. Elles seront présentées dans de prochaines études.

Remise du journal alimentaire : Un journal alimentaire était remis aux participants, dans lequel ils inscrivaient en détail tous les aliments ingérés pendant 3 jours.

Les examens faits lors de la V2 et répétés à la V8 sont présentés au **tableau 7** et élaborés par la suite.

**Tableau 7** Collecte de données à la V2 et à la V8

- 
- 
- Questionnaires psychosocial et démographique
  - Test de puissance aérobique maximale
  - Randomisation (à la V2 seulement)
- 
- 

*Questionnaires* : Des questionnaires détaillés psychosociaux et démographiques étaient remis aux participants. Ceux-ci seront aussi analysés dans une prochaine étude.

*Test de puissance aérobique maximale* : Cet examen était effectué sur un vélo stationnaire à résistances croissantes, au centre d'entraînement de l'IRCM, sous supervision médicale et de la kinésiologue. Les participants portaient une pièce buccale afin de mesurer le volume de gaz expiré et sa teneur en oxygène et en gaz carbonique, jusqu'à l'effort maximal atteint. Ceci donnait le « VO<sub>2</sub> max ». Ces données seront aussi analysées pour une future publication.

*Randomisation* : Après collecte de toutes les données, l'enveloppe de randomisation assignée au numéro du participant était ouverte et l'intervention de 4 mois débutait.

## 6.4 Analyses statistiques

Les données sont présentées en moyennes ± écarts-types. Des ANOVA simples (« one-way ANOVA ») ont été faites pour comparer les groupes entre eux à l'inclusion, puis pour comparer le changement absolu des moyennes de tous les paramètres entre la visite initiale et finale. La significativité fut fixée à une valeur p « *P* value » <0.05. En présence de résultats significatifs et si la distribution des valeurs était normale selon le test de normalité D'Agostino-Pearson, le test post hoc pour comparaisons multiples Holm-Sidak était fait afin d'identifier des différences entre les groupes. Si le test de normalité était négatif, le test post hoc pour comparaisons multiples Dunn était fait. Les résultats ont été calculés à l'aide du logiciel « GraphPad Prism » pour Windows (GraphPad Prism 7. Ink, La Jolla, CA, USA).

## **CHAPITRE 7 : RÉSULTATS**

---

L'article présenté dans la prochaine section fut soumis pour publication dans la revue *Diabetes & Metabolism* en novembre 2016.

**Effects on total fat mass and epicardial fat of a similar energy deficit obtained by caloric restriction alone or in combination with physical activity in patients with type 2 diabetes. A pilot randomized controlled trial.**

Josée Leroux-Stewart<sup>a,b</sup>, Belinda Elisha<sup>a,c</sup>, Corinne Suppère<sup>a,d</sup>, Sophie Bernard<sup>a,b</sup>, Hortensia Mircescu<sup>a,b</sup>, Gianluca Iacobellis<sup>e</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret<sup>a,b,c,f</sup>

<sup>a</sup>Institut de Recherches Cliniques de Montréal, 110 avenue des Pins, Montreal, Quebec, Canada, H2W 1R7

<sup>b</sup>Department of Medicine, Endocrinology division, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 3840 rue Saint-Urbain, Montreal, Quebec, Canada, H2W 1T8

<sup>c</sup>Nutrition Department, Université de Montréal, 2405 chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1A8

<sup>d</sup>Kinesiology Department, Université de Montréal, 2100 boulevard Édouard-Montpetit, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1J4

<sup>e</sup>Department of Medicine, Diabetes, Endocrinology and Metabolism division, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Florida, USA

<sup>f</sup>Montreal Diabetes Research Center, 900 rue Saint-Denis, Montreal, Quebec, Canada, H2X 0A9

Corresponding author: Rémi Rabasa-Lhoret

Institut de Recherches Cliniques de Montréal, 110 avenue des  
Pins, Montreal, Quebec, Canada, H2W 1R7  
remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

## **Abstract**

*Aim.* The goal of this study was to compare the impact of a similar energy deficit prescription by caloric restriction (CR) alone or by a less severe CR combined with physical activity (PA) on total fat mass, epicardial fat thickness, and cardiometabolic profile in patients with type 2 diabetes.

*Methods.* This was a 16-week randomized controlled study, where 73 patients were enrolled to receive either: 1) a monthly lifestyle motivating phone call (Control), 2) a caloric deficit of -700 kilocalories/day (CR), or 3) a caloric deficit of -500 kilocalories/day combined with a PA program providing an additional -200 kilocalories/day (CR+PA). Total fat mass, epicardial fat, and cardiometabolic profile were measured at baseline and after 16 weeks of intervention.

*Results.* While comparable weight loss occurred in both intervention groups ( $-0.2 \pm 2.9$  [Control],  $-3.9 \pm 3.5$  [CR],  $-5.1 \pm 4.7$  kg [CR+PA];  $p$ =NS for CR vs CR+PA;  $p$ <0.02 for other comparisons), changes in total fat mass ( $+0.1 \pm 2.1$  [Control],  $-2.4 \pm 2.9$  [CR],  $-4.5 \pm 3.4$  kg [CR+PA];  $p$ <0.05 for all comparisons) as well as epicardial fat thickness ( $+1.1 \pm 1.3$  [Control],  $-0.4 \pm 1.6$  [CR],  $-1.4 \pm 1.4$  mm [CR+PA];  $p$ <0.05 for all comparisons) were significantly different between groups. There were no statistically significant differences in cardiometabolic profile among groups.

*Conclusion.* For a similar energy deficit prescription and comparable weight loss, combination of CR+PA provides a larger reduction in fat mass and epicardial fat thickness than CR alone. However, these results do not translate into significant improvements in cardiometabolic parameters.

*Trial registration.* ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01186952

## **Keywords**

Type 2 diabetes, caloric restriction, physical activity, total fat mass, epicardial fat thickness, cardiometabolic profile

## 1. Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has become a worldwide preoccupation with a prevalence that could reach up to 1 in 10 adults by year 2030 [1, 2]. Aging, obesity, and increased sedentary habits are main driving factors of this T2DM epidemic [1, 3]. Compared to non-diabetic individuals with similar body weight, T2DM patients have a more harmful adipose tissue distribution, displaying higher amounts of visceral fat, truncal fat mass, as well as greater epicardial adipose tissue [4-6]. The latter is emerging as an important marker for predicting and stratifying cardiovascular risk as it significantly correlates with the extent of coronary artery disease and has been shown to be a predictor of high-risk coronary plaques [7-10].

Lifestyle modifications are an essential part of the therapeutic plan for individuals diagnosed with T2DM. Regular physical activity (PA) is associated with improved insulin sensitivity, glucose control, blood pressure, as well as reduced total body fat, visceral adipose tissue, and epicardial fat [11-19]. Dietary modifications including modest caloric restrictions (CR) can be as effective as PA in improving these cardiometabolic factors [1, 20-23]. Furthermore, combining a PA program with a dietary intervention in individuals with TD2M can provide additional total body weight loss, a greater reduction in glycated hemoglobin (HbA1c), and a decline in steatosis and non-alcoholic fatty liver disease when compared to basic standard care [24, 25].

When comparing interventions between themselves (CR versus CR+PA) in subjects with and without T2DM, the combination of CR+PA seems to induce a greater total weight and fat mass loss while better preserving lean mass compared to the CR groups alone [26-29]. However, in the few studies where weight loss was similar between the CR and CR+PA groups, interestingly no significant differences in glycemic control and insulin resistance were seen between interventions [30, 31]. Therefore, it remains unclear whether the benefits of adding PA to CR come from the effects of the PA per se or are secondary to the larger caloric deficit and weight loss that can be achieved when adding PA to a CR plan. Hence, it would be compelling to compare lifestyle modification programs providing similar energy deficits in both groups to establish the independent effects of each intervention. Nevertheless,

interventional studies with such a design remain scarce. In non-diabetic patients, a single study is available and showed no difference between intervention groups on total percent fat mass and abdominal visceral fat loss [32].

To the best of our knowledge, no study has compared weight loss strategies with or without PA while aiming for a similar energy deficit in both groups in patients with T2DM. Hence, the main objective of our study was to compare the effect of a 700 Kilocalorie/day deficit by CR alone or by CR combined with PA on total fat mass in type 2 diabetic patients at high cardiovascular risk. Secondary objectives included measurements of epicardial fat thickness and cardiometabolic risk factors. Our primary hypothesis was that for a similar energy deficit, the CR+PA intervention would be more effective than CR alone to reduce total fat mass as well as epicardial fat thickness, and that this would translate in an overall improved cardiometabolic profile.

## **2. Methods**

### *2.1. Study design and subjects*

We conducted a 16-week interventional randomized controlled trial at the Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) in a population of outpatients routinely referred for diabetes management from April 2011 to March 2015. To be eligible, participants met the following inclusion criteria: age 30-75 years old, body mass index (BMI)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, stable body weight for 3 months prior to the study, diagnosis of T2DM since at least 3 months, and stable medication doses for at least 1 month for the treatment of diabetes, and if present, for the treatment of blood pressure and dyslipidemia. If on insulin, it must have been introduced since at least 4 months prior to beginning of the study. For the duration of the study, physicians were allowed to adjust medication dosages to treat or prevent hypotensive or hypoglycemic episodes.

All participants were at high risk of cardiovascular disease as this subpopulation is frequently encountered and could highly benefit from a reduction in total cardiometabolic risk. Participants thus had a Framingham global cardiovascular risk score over 10 years of more than 15% or 2 or more of the following risk factors: dyslipidemia or on treatment, high blood pressure or on treatment, microalbuminuria, current smoking, family history of early cardiovascular disease, or high waist circumference. Participants were excluded if they presented with one of the following criteria: pregnancy or breastfeeding, type 1 diabetes, secondary diabetes (e.g. cystic fibrosis, steroid induced, etc.), advanced renal failure with a creatinine clearance under 40 ml/min, or established coronary heart disease. Participants must have therefore passed a normal cardiac stress test in the 3 years prior to the study. Ethical approval was obtained from the IRCM ethic review boards and all participants provided written informed consent prior to data collection. Participants were randomly assigned to one of the following three groups.

*Control* (Control) group met once with the dietician and kinesiologist at baseline, where they received instructions on the Canadian food and physical activity guidelines to be followed during the 16 weeks [33, 34]. Thereafter, they received a monthly motivational phone call in order to monitor their adherence to the dietary and PA recommendations and to discuss potential issues they may encounter.

*Caloric restriction* (CR) group followed a supervised nutritional program. To determine the level of caloric intake to be prescribed, 700 Kcal were subtracted from the individual's daily energy requirements, as determined by their resting metabolic rate measured by indirect calorimetry, multiplied by a sedentary activity factor of 1.4 [35]. Diet prescription was always at least 1200 Kcal/day. Participants met with the dietician once a week for the first month followed by twice a month for the rest of the study.

*Caloric restriction and physical activity* (CR+PA) group had the same intensive nutritional follow-up as the CR group, but in order to achieve a similar caloric deficit of -700 Kcal/day the diet plan was less severe (-500 Kcal), with an additional component of PA (-200 Kcal). The latter was a 1-hour exercise program consisting in a 30-minute interval training on a treadmill, a 25-minute resistance weight training, and a 5-minute rest period with stretching exercises. This exercise program was supervised by a kinesiologist three days per week at the IRCM gym, for a total of 48 sessions over the 16 weeks. To achieve the targeted energy deficit, patients were requested to add one similar but non-supervised PA session per week at home.

## 2.2. Data collection

Study subjects underwent the same anthropometric, imaging and blood tests at baseline and after 16 weeks.

### Blood tests

Blood samples were taken after a 12-hour fast to measure lipid profile, HbA1c, renal and liver function.

### Anthropometrics

Body weight was determined wearing a hospital gown to the nearest 0.1 kg on a calibrated scale, and height, using a stadiometer (Perspective Enterprises, Portage, MI, USA). BMI was then automatically calculated. Waist circumference was measured by the mean of 3 consecutive values taken at the iliac crest using a Gulick tape. Blood pressure was measured after a 5-minute rest period using an automatic sphygmomanometer with 3 values measured at one-minute intervals and using the mean value for analysis.

### Body composition

Dual energy x-ray absorptiometry was performed to obtain detailed body composition (iDXA, GE Healthcare, Little Chalfont, UK), as previously described [36].

#### Resting metabolic rate

Resting metabolic rate was measured after a 12-hour fast by indirect calorimetry for 25 minutes (Vmax Encore, Carefusion, San Diego, CA, USA), as previously described [37].

#### Epicardial fat measurement

Each subject underwent a two-dimensional transthoracic echocardiography (ACUSON Aspen Ultrasound System, Siemens Medical Solutions USA Inc, Mountain View, Ca, USA) to measure epicardial fat thickness, identified as the echo-free space between the outer wall of the myocardium and the visceral layer of the pericardium, according to the method firstly described and validated by Iacobellis [38]. Maximum epicardial fat thickness was measured in the parasternal long-axis view at end-systole at the point on the free wall of the right ventricle along the midline of the ultrasound beam, perpendicular to the aortic annulus, as this allows the most accurate measurement, as previously described [9, 36, 39]. The average value of two cardiac cycles was considered. Echocardiography was performed by an experienced cardiac technician and epicardial fat thickness quantification was performed by one team-member, to reduce inter-observer discordance.

#### Energy expenditure quantification

Active energy expenditure defined as the energy used during activities above 3 METS was determined by wearing a motion sensor on the back of the upper right arm over the triceps muscle for seven consecutive days (SenseWear Pro 3 Armband, HealthWear Bodymedia, Pittsburgh, Penn, USA). This motion sensor measures heat flux, galvanic skin response, skin temperature, and includes a 2-axis accelerator. It has been previously validated in diabetic and non-diabetic participants as being a reliable tool to estimate and monitor daily energy expenditure [40-42].

If randomized to CR+PA group, participants additionally wore the armband for one week every month to monitor their compliance to exercise. The mean value of the last 4 results was then compared to the baseline value to ensure that the mean 200 Kcal additional daily physical energy expenditure was reached.

### 2.3. *Statistical analysis*

Data are expressed as the mean value  $\pm$  standard deviation. A one-way ANOVA was performed to compare groups at baseline and then to compare the absolute change in mean values between the first and 16<sup>th</sup> week. A *P* value  $<0.05$  was considered statistically significant. If the D'Agostino-Pearson normality test determined that a Gaussian distribution was present, a Holm-Sidak post hoc multiple comparison test was used to identify differences between groups. If the normality test was negative, a Dunn post hoc test was used. Statistical analysis was performed using the software GraphPad Prism for Windows (GraphPad Prism 7. Ink, La Jolla, CA, USA).

### 3. Results

Out of the 76 participants who signed the consent forms, 73 underwent randomization and 63 (86.3%) completed the 16-week study. Ten participants dropped out of the study; 5 in the Control group, 4 in the CR group, and 1 in the CR+PA group (**Figure 1**). Baseline characteristics are summarized in **Table 1**. There were no significant differences in baseline characteristics between groups. On average, participants were aged 60.6 years old, were obese with a BMI of 34.3 kg/m<sup>2</sup>, and had a sub-optimal diabetes control with a mean HbA1c of 7.8%. In regards to physical activity energy expenditure, the CR+PA group achieved a mean of 254 Kcal/day during the intervention.

After 16 weeks, overall weight loss was seen in the 3 groups, with a loss of  $-0.2 \pm 2.9$  kg (Control),  $-3.9 \pm 3.5$  kg (CR), and  $-5.1 \pm 4.7$  kg (CR+PA) (**Table 2**). The differences were statistically significant when comparing Control vs CR groups ( $p=0.016$ ), as well as Control vs CR+PA groups ( $p=0.0004$ ), but not between CR and CR+PA groups. However, when divided more precisely into fat and lean mass, the Control group actually gained  $+0.1 \pm 2.1$  kg of fat, but lost  $-0.2 \pm 1.4$  kg in lean mass. The CR group lost  $-2.4 \pm 2.9$  kg of fat, but also  $-1.3 \pm 1.7$  kg in lean mass. On the other hand, the weight loss in the CR+PA group was mostly fat ( $-4.5 \pm 3.4$  kg) with a lean mass loss of  $-0.7 \pm 1.6$  kg,  $p<0.05$  for all comparisons.

Epicardial fat thickness increased by  $+1.1 \pm 1.3$  mm in the Control group while it decreased by  $-0.4 \pm 1.6$  mm in the CR group and  $-1.4 \pm 1.4$  mm in the CR+PA group,  $p<0.05$  for all comparisons.

HbA1c decreased respectively by  $-0.3 \pm 0.8\%$ ,  $-0.5 \pm 0.7\%$ , and  $-0.8 \pm 0.9\%$ , but these changes were not statistically different between groups. Variations in lipid profiles, renal function and blood pressure were also similar between groups.

#### 4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to examine the same prescribed energy deficit either with CR alone or with a less restrictive CR combined with PA in patients with T2DM. Our study showed that incorporating a PA program to a CR plan produces a greater reduction in fat mass and epicardial fat thickness than CR alone, regardless of weight loss. However, these better body composition outcomes did not translate into significant differences in cardiometabolic improvements between groups.

It is estimated that up to 90% of people diagnosed with T2DM are overweight or obese [1]. Obesity and therefore higher fat mass is associated with a superior risk of developing hypertension, coronary heart disease, ischemic stroke and worsening of glycemic control [1]. Also, greater lean mass has been strongly associated with survival in older subjects, and has been associated with improved cardiovascular and overall mortality [43, 44]. Reductions in total body fat and increases in leanness, independent of weight loss, are associated with improved blood pressure, lipid profile, and insulin sensitivity [45]. Therefore, a weight loss program with a focus on fat mass reduction and lean mass preservation should be favoured in the therapeutic plan for patients with T2DM. However, studies often report total weight loss as their outcome, not differentiating between fat mass and lean mass. Furthermore, most trials comparing CR to CR+PA interventions do not aim for a predetermined caloric deficit, allowing a larger caloric loss in the CR+PA groups. Hence, a greater energy deficit causing larger weight loss in the CR+PA groups could explain the better cardiometabolic benefits frequently observed with the addition of PA [26, 46, 47]. The specific benefit of PA is thus better evaluated using a design aiming for a similar prescribed caloric deficit in both intervention groups. By using such an approach and measuring detailed body composition, we obtained a similar weight loss but observed significant differences in fat mass loss between interventions and a non significant, but possibly clinically notable better preservation of lean mass in the CR+PA group, suggesting that the combination of PA and dietary modifications can lead to a more favourable body composition with preferential fat mass loss [27, 48].

In our study we found that adding PA to CR caused a significant reduction of epicardial fat thickness. Anatomically, epicardial fat is found between the myocardium and visceral pericardium, and represents the visceral fat depot of the heart [9]. Branches of the

coronary arteries supply epicardial fat, and interestingly, no fascia divides it from the myocardium. Therefore, these two tissues are tightly linked and share the same microcirculation, allowing direct interactions [49]. Microscopically, epicardial fat not only contains adipocytes, but is also formed by nerve tissues, immune, and inflammatory cells [50]. Epicardial fat has been found to be a highly secreting organ, producing many proatherogenic and proinflammatory cytokines that may accelerate coronary artery disease [49]. In fact, epicardial fat thickness is an emerging marker in predicting and stratifying cardiometabolic risk. It significantly correlates and has been identified as an independent predictor of the presence, severity and progression of coronary artery disease [9, 10, 51, 52]. It has been associated with fatal and nonfatal coronary events in the general population, regardless of the presence of traditional risk factors of cardiovascular disease [53].

Measurement is done by transthoracic cardiac echography, and is inexpensive, reproducible, quick to measure and safe [39]. Thickness varies among patients and usually ranges from 1 mm up to 23 mm, but no definitive cut-off value has been identified [39]. One study found a cut-off of 5.8 mm for predicting high-risk coronary plaques [8]. Another determined that values of 9.5 mm in men and 7.5 mm in women could be considered threshold values to predict the metabolic syndrome [54].

Heterogeneous studies of 12 to 24 weeks duration with and without diabetic participants have shown that PA or CR can reduce epicardial fat thickness from 9% up to 38% [19, 23, 55-60]. In our study, CR alone lead to a 7.5% reduction in epicardial fat thickness from baseline whereas the combination of CR+PA lead to a 21% decrease. The intrinsic fast metabolism of epicardial fat could make it a fast responder to interventions targeting fat reduction [9]. Additionally, the greater epicardial fat loss in the CR+PA group could be attributed to the accelerated heart rate experienced during exercise. In fact, since epicardial fat is tied to the myocardium tissue, during PA it has increased blood flow coupled to a catabolic state. This could cause accelerated epicardial fat lipolysis explaining its significant shrinkage. In short, the addition of PA to CR leads to a larger loss in epicardial fat thickness than with CR only. As epicardial fat thickness is associated with cardiovascular risk, this larger epicardial fat reduction could contribute to a reduced cardiovascular risk [10, 61, 62].

Interestingly, serum alanine aminotransferase, a marker of liver function, did not differ statistically, but we noticed a drop of 8 units/liter in the CR+PA group compared to 0.6 and

0.7 units/liter in the Control and CR groups, respectively. Weight loss is known to be beneficial in treating non-alcoholic fatty liver disease [63, 64]. Here, with similar weight loss in both intervention groups, it seems that PA could have an additional and favourable effect on the liver, possibly mediated by its shrinking effect on epicardial fat, as epicardial fat has been shown to be a strong predictor of liver steatosis in obese subjects [65].

Despite the significantly larger fat mass and epicardial fat thickness loss seen with the CR+PA approach, we did not observe additional differences in cardiometabolic parameters. This could be explained by the lack in power and/or the relatively short duration of the study making it difficult to capture the possible impacts of the two approaches on cardiometabolic factors. The non-statistically but numerically higher HbA1c reduction in the CR+PA group (-0.8%) as compared to the CR only group (-0.5%) deserves additional investigation.

Strengths of our study include the randomized controlled design and achievement of similar energy deficits as illustrated by similar weight loss in both groups. We used gold standard methods to obtain detailed evaluation of body composition, and monitored physical activity energy expenditure with a validated tool. On the other hand, the short duration of the intervention and the small sample size of this pilot study are some of the limiting factors when examining cardiometabolic variables.

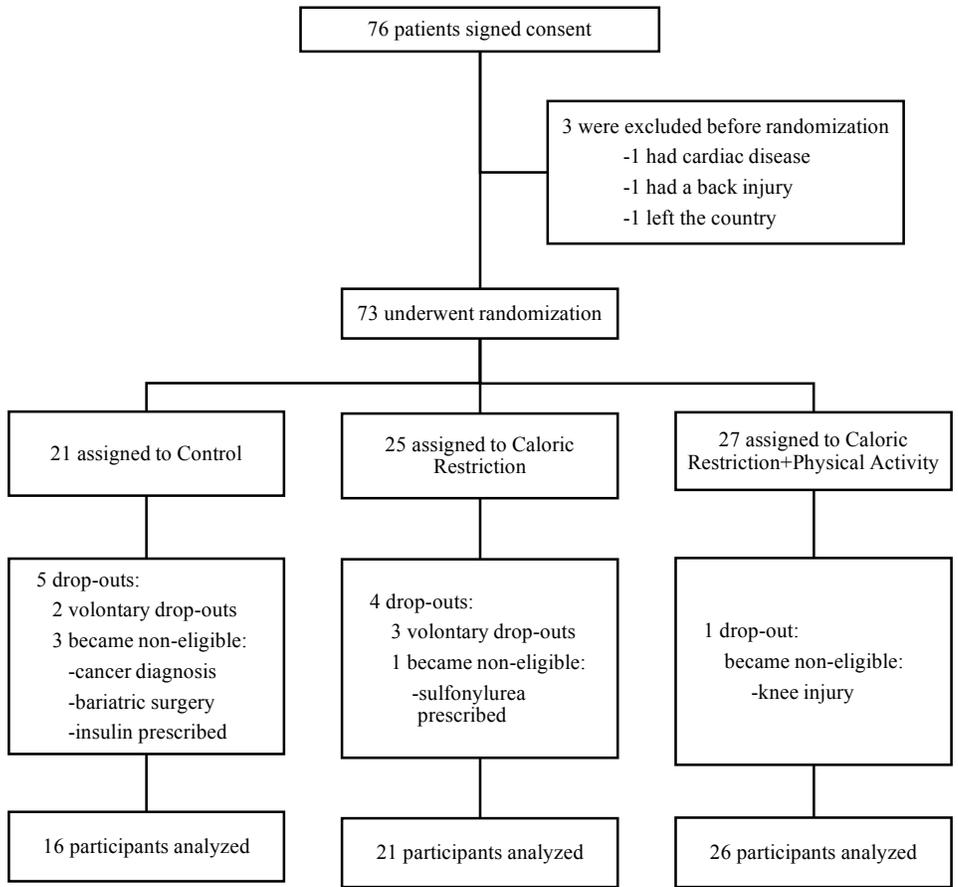
In conclusion, this pilot randomized controlled trial suggests that, in a context of similar prescribed caloric deficits, incorporating PA allows a larger fat mass and epicardial fat thickness reduction in patients with T2DM. In the long-term, the reduction of these two parameters could translate into a reduced cardiovascular risk. However, these better body composition outcomes did not translate into significant differences in cardiometabolic improvements between groups. In order to better establish the benefits of PA, these findings need to be validated in a larger cohort with a longer follow-up.

**Disclosure of interest**

The authors declare that they have no competing interest. Funding was supported by the J.-A. DeSève chair for diabetes research awarded to RRL.

**Acknowledgments**

We would like to express our gratitude to all participants. We thank Jennifer Levasseur and Maryse Dallaire who provided nursing support, Annie Tardif for her technical support, as well as Sonia Fortin, Catherine Leroux, and Valérie Savard for the nutritional interventions.



**FIGURE 1** Randomized controlled flow chart

Table 1  
Patient baseline characteristics (n=63)

Characteristics	Control n= 16	Caloric Restriction n= 21	Caloric Restriction + Physical Activity n= 26
Age, years	63.3 ± 9.6	60.0 ± 6.5	58.6 ± 9.0
Sex, n			
Male	10	10	11
Female	6	11	15
Weight, kg	91.2 ± 13.6	96.8 ± 16.2	98.6 ± 16.0
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	32.9 ± 4.8	34.6 ± 4.5	35.4 ± 4.9
Waist circumference <sup>1</sup> , cm	114.4 ± 8.7	114.7 ± 10.7	114.7 ± 12.4
Body composition			
Total lean mass, kg	52.9 ± 9.6	53.3 ± 11.9	54.8 ± 9.3
Total fat mass, kg	34.9 ± 7.4	40.0 ± 8.4	40.7 ± 11.2
Diabetes duration, years	6.6 ± 6.8	10.1 ± 6.1	11.3 ± 8.7
Smoking status, n (%)			
Never smoked	9 (56)	16 (76)	21 (81)
Past smoker	3 (19)	5 (24)	4 (15)
Present smoker	4 (25)	0 (0)	1 (4)
Medical history			
Hypertension <sup>2</sup> , n (%)	16 (100)	17 (81)	24 (92)
Dyslipidemia <sup>3</sup> , n (%)	15 (94)	20 (95)	24 (92)
Retinopathy, n (%)	2 (13)	2 (22)	3 (12)
Nephropathy, n (%)	3 (19)	3 (14)	6 (23)
Diabetes medications <sup>4</sup> , n (%)			
Insulin use			
Basal insulin only	3 (19)	4 (20)	3 (12)
Multiple injections	1 (6)	3 (15)	7 (28)
Metformin	14 (88)	16 (80)	18 (72)
Sulfonylurea	8 (50)	10 (50)	8 (32)
DPP-4 inhibitor	4 (25)	6 (30)	8 (32)
GLP-1 analogue	0 (0)	1 (5)	1 (4)
SGLT2 inhibitor	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Hypotensive medications <sup>4</sup> , n (%)			
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	6 (38)	3 (15)	4 (16)
Angiotensin II receptor blocker	10 (63)	9 (45)	15 (60)
Calcium channel blocker	3 (19)	6 (30)	7 (28)
Diuretic	6 (38)	11 (55)	10 (40)
Beta-blocker	3 (19)	6 (30)	4 (16)
Cholesterol lowering medications <sup>4</sup> , n (%)			
Statin	14 (88)	9 (45)	16 (64)
Fibrate	1 (6)	2 (10)	2 (8)
Ezetimibe	1 (6)	2 (10)	2 (8)
Arterial pressure, mm Hg			
Systolic	127.6 ± 17.9	126.9 ± 11.3	123.6 ± 14.7
Diastolic	73.1 ± 13.6	76.3 ± 7.6	74.9 ± 9.0
HbA1c, %	7.7 ± 1.5	7.8 ± 1.2	7.8 ± 1.5
Fasting glycemia, mmol/L	8.0 ± 3.5	8.0 ± 2.7	8.6 ± 2.2

Lipid profile <sup>5</sup> , mmol/L			
Total cholesterol	3.8 ± 0.8	4.4 ± 1.0	4.2 ± 0.9
Low-density lipoproteins	2.1 ± 0.7	2.4 ± 0.9	2.2 ± 0.6
High-density lipoproteins	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3
Triglycerides	1.5 ± 0.6	2.1 ± 1.2	2.0 ± 1.0
Apolipoprotein B, g/L	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2
Serum creatinine, μmol/L	79.3 ± 15.3	74.9 ± 19.0	70.5 ± 14.8
Urinary albumin/creatinine ratio <sup>6</sup> , mg/mmol	2.7 ± 2.3	2.0 ± 1.9	2.1 ± 3.4
Serum alanine aminotransferase, U/L	26 ± 12	26 ± 14	37 ± 20
Epicardial fat <sup>7</sup> , mm	5.1 ± 0.5	5.7 ± 0.5	6.6 ± 0.5
Active daily energy expenditure, calories	328 ± 216	399 ± 349	326 ± 209
Resting metabolic rate, Kcal/d	1664.3 ± 458.5	1597.2 ± 432.3	1650.7 ± 406.7

All data are presented as mean ± SD, unless otherwise noted.

<sup>1</sup>Available data for waist circumference in group 1, 2, 3, respectively: n= 14, 19, 25

<sup>2</sup>Hypertension was defined as blood pressure ≥130/80 or current medication use.

<sup>3</sup>Dyslipidemia was defined as a LDL value >2.0 or current medication use.

<sup>4</sup>Available data for all medications in group 1, 2, 3, respectively: n=16, 20, 25.

<sup>5</sup>Available data for lipid profile in group 1, 2, 3, respectively: Total cholesterol (n=16, 20, 26), LDL (n=16, 19, 25), TG (n=16, 20, 26), HDL (n=16, 20, 26), Apo B (n=15, 17, 23).

<sup>6</sup>Available data for urinary albumin/creatinine ratio in group 1, 2, 3, respectively: n= 13, 14, 22.

<sup>7</sup>Available data for epicardial fat in group 1, 2, 3, respectively: n= 16, 21, 21

Table 2  
Absolute change of cardiometabolic variables after 16 weeks

	Control n= 16	CR n= 21	CR+PA n= 26	<i>P</i> value (Control vs CR)	<i>P</i> value (Control vs CR+PA)	<i>P</i> value (CR vs CR+PA)
Weight, kg	-0.2 ± 2.9	-3.9 ± 3.5	-5.1 ± 4.7	0.016*	0.0004**	0.99
Body composition						
Total fat mass, kg	+0.1 ± 2.1	-2.4 ± 2.9	-4.5 ± 3.4	0.03*	<0.0001**	0.03*
Total lean mass, kg	-0.2 ± 1.4	-1.3 ± 1.7	-0.7 ± 1.6	0.11	0.35	0.35
BMI, kg/m <sup>2</sup>	-0.1 ± 1.0	-1.5 ± 1.4	-1.8 ± 1.6	0.0097**	0.0009**	0.40
Waist circumference, cm	-1.8 ± 4.4	-4.3 ± 5.7	-6.2 ± 5.1	0.59	0.02*	0.43
Epicardial fat, mm	+1.1 ± 1.3	-0.4 ± 1.6	-1.4 ± 1.4	0.006**	<0.0001**	0.036*
Arterial pressure, mmHg						
Systolic	-3.0 ± 11.2	-4.5 ± 10.4	-4.6 ± 13.7	0.97	0.97	0.99
Diastolic	-1.1 ± 7.1	-2.1 ± 3.9	-2.4 ± 6.5	0.74	0.98	0.99
HbA1c, %	-0.3 ± 0.8	-0.5 ± 0.7	-0.8 ± 0.9	0.39	0.12	0.39
Fasting glycemia, mmol/L	-0.0 ± 2.8	-0.6 ± 2.3	-1.1 ± 2.5	0.75	0.48	0.75
Lipid profile, mmol/L						
Total cholesterol	+0.07 ± 0.6	-0.19 ± 0.3	-0.09 ± 0.6	0.40	0.99	0.93
Low-density lipoprotein	+0.04 ± 0.4	-0.09 ± 0.3	+0.06 ± 0.5	0.99	0.99	0.66
High-density lipoprotein	+0.08 ± 0.5	-0.00 ± 0.2	+0.01 ± 0.1	0.99	0.99	0.99
Triglycerides	+0.16 ± 0.4	-0.34 ± 0.8	-0.34 ± 0.8	0.16	0.07	0.99
Apolipoprotein B, g/L	+0.01 ± 0.1	-0.03 ± 0.1	-0.03 ± 0.2	0.99	0.99	0.99
Serum creatinine, µmol/L	-2.4 ± 7.5	+2.3 ± 8.2	+0.5 ± 8.5	0.25	0.48	0.48
Urinary albumin/ creatinine ratio, mg/mmol	-0.7 ± 3.1	+0.9 ± 4.7	-0.2 ± 2.9	0.97	0.24	0.99
Alanine aminotransferase, U/L	-0.6 ± 5.8	-0.7 ± 9.8	-8.0 ± 14.5	0.99	0.12	0.10

\**p*<0.05

\*\**p*<0.01

## References

1. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*, 2013. **37**(suppl 1): p. S1-S212.
2. International Diabetes Federation, *Seventh edition Diabetes Atlas 2015*; Available from: <http://www.idf.org/>.
3. Tremble, J.M. and D. Donaldson, *Is continued weight gain inevitable in type 2 diabetes mellitus?* *J R Soc Promot Health*, 1999. **119**(4): p. 235-9.
4. Gallagher, D., et al., *Adipose tissue distribution is different in type 2 diabetes.* *Am J Clin Nutr*, 2009. **89**(3): p. 807-14.
5. Azuma, K., et al., *Adipose tissue distribution in relation to insulin resistance in type 2 diabetes mellitus.* *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007. **293**(1): p. E435-42.
6. Wang, C.P., et al., *Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis.* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. **70**(6): p. 876-82.
7. Iacobellis, G., *Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target.* *Curr Opin Pharmacol*, 2016. **27**: p. 13-18.
8. Tachibana, M., et al., *Measurement of epicardial fat thickness by transthoracic echocardiography for predicting high-risk coronary artery plaques.* *Heart Vessels*, 2016.
9. Iacobellis, G., *Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot.* *Nat Rev Endocrinol*, 2015. **11**(6): p. 363-71.
10. Eroglu, S., et al., *Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease.* *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009. **19**(3): p. 211-7.
11. Chudyk, A. and R.J. Petrella, *Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis.* *Diabetes Care*, 2011. **34**(5): p. 1228-37.
12. Zanuso, S., et al., *Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence.* *Acta Diabetol*, 2010. **47**(1): p. 15-22.
13. Hayashino, Y., et al., *Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials.* *Diabetes Res Clin Pract*, 2012. **98**(3): p. 349-60.
14. Hu, F.B., et al., *Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women.* *Ann Intern Med*, 2001. **134**(2): p. 96-105.
15. Hu, G., et al., *Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes.* *Diabetes Care*, 2005. **28**(4): p. 799-805.
16. Gregg, E.W., et al., *Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes.* *Arch Intern Med*, 2003. **163**(12): p. 1440-7.
17. Balducci, S., et al., *Volume-dependent effect of supervised exercise training on fatty liver and visceral adiposity index in subjects with type 2 diabetes The Italian Diabetes Exercise Study (IDES).* *Diabetes Res Clin Pract*, 2015. **109**(2): p. 355-63.
18. Bowen, L., et al., *Associations between diet, physical activity and body fat distribution: a cross sectional study in an Indian population.* *BMC Public Health*, 2015. **15**: p. 281.
19. Kim, M.K., et al., *Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men.* *J Appl Physiol (1985)*, 2009. **106**(1): p. 5-11.

20. Franz, M.J., et al., *Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial*. J Am Diet Assoc, 1995. **95**(9): p. 1009-17.
21. Huang, M.C., et al., *Prospective randomized controlled trial to evaluate effectiveness of registered dietitian-led diabetes management on glycemic and diet control in a primary care setting in Taiwan*. Diabetes Care, 2010. **33**(2): p. 233-9.
22. Coppel, K.J., et al., *Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment--Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomised controlled trial*. Bmj, 2010. **341**: p. c3337.
23. Iacobellis, G., et al., *Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(7): p. 1693-7.
24. Wing, R.R., et al., *Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2013. **369**(2): p. 145-54.
25. Lazo, M., et al., *Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2010. **33**(10): p. 2156-63.
26. Wycherley, T.P., et al., *A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2010. **33**(5): p. 969-76.
27. Brochu, M., et al., *Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3226-33.
28. Pavlou, K.N., et al., *Effects of dieting and exercise on lean body mass, oxygen uptake, and strength*. Med Sci Sports Exerc, 1985. **17**(4): p. 466-71.
29. Svendsen, O.L., C. Hassager, and C. Christiansen, *Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women*. Am J Med, 1993. **95**(2): p. 131-40.
30. Wycherley, T.P., et al., *Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab, 2008. **10**(11): p. 1062-73.
31. Andrews, R.C., et al., *Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial*. Lancet, 2011. **378**(9786): p. 129-39.
32. Redman, L.M., et al., *Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(3): p. 865-72.
33. Health Canada, *Canada's Food Guide*. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/index-eng.php>.
34. Public Health Agency of Canada, *physical activity*.; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/hp-ps/hl-mvs/pa-ap/index-eng.php>.
35. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids / Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine of the National Academies. National Academies Press, 2005.*

36. Elisha, B., et al., *Body Composition and Epicardial Fat in Type 2 Diabetes Patients Following Insulin Detemir Versus Insulin Glargine Initiation*. *Horm Metab Res*, 2016. **48**(1): p. 42-7.
37. Messier, V., et al., *Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women*. *Obesity (Silver Spring)*, 2010. **18**(5): p. 911-7.
38. Iacobellis, G., et al., *Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction*. *Obes Res*, 2003. **11**(2): p. 304-10.
39. Iacobellis, G. and H.J. Willens, *Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. **22**(12): p. 1311-9; quiz 1417-8.
40. St-Onge, M., et al., *Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults*. *Am J Clin Nutr*, 2007. **85**(3): p. 742-9.
41. Mignault, D., et al., *Evaluation of the Portable HealthWear Armband: a device to measure total daily energy expenditure in free-living type 2 diabetic individuals*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(1): p. 225-7.
42. Brazeau, A.S., et al., *Test-retest reliability of a portable monitor to assess energy expenditure*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2011. **36**(3): p. 339-43.
43. Spahillari, A., et al., *The association of lean and fat mass with all-cause mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016.
44. Toss, F., et al., *Body composition and mortality risk in later life*. *Age Ageing*, 2012. **41**(5): p. 677-81.
45. Stewart, K.J., et al., *Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults*. *Am J Prev Med*, 2005. **28**(1): p. 9-18.
46. Delahanty, L.M., et al., *Improving diabetes outcomes through lifestyle change--A randomized controlled trial*. *Obesity (Silver Spring)*, 2015. **23**(9): p. 1792-9.
47. Otten, J., et al., *Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes*. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016.
48. Snel, M., et al., *Effects of adding exercise to a 16-week very low-calorie diet in obese, insulin-dependent type 2 diabetes mellitus patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(7): p. 2512-20.
49. Iacobellis, G., *Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases*. *Endocrine*, 2014. **46**(1): p. 8-15.
50. Mazurek, T., et al., *Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators*. *Circulation*, 2003. **108**(20): p. 2460-6.
51. Sinha, S.K., et al., *Epicardial Adipose Tissue Thickness and Its Association With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Clinical Setting: A Cross-Sectional Observational Study*. *J Clin Med Res*, 2016. **8**(5): p. 410-9.
52. Hwang, I.C., H.E. Park, and S.Y. Choi, *Epicardial Adipose Tissue Contributes to the Development of Non-Calcified Coronary Plaque: A 5-Year Computed Tomography Follow-up Study*. *J Atheroscler Thromb*, 2016.
53. Mahabadi, A.A., et al., *Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(13): p. 1388-95.
54. Iacobellis, G., et al., *Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness*. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. **16**(4): p. 887-92.

55. Kim, M.K., et al., *Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. **19**(11): p. 760-6.
56. Wilund, K.R., et al., *Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(8): p. 2695-701.
57. Fu, C.P., et al., *Effects of weight loss on epicardial adipose tissue thickness and its relationship between serum soluble CD40 ligand levels in obese men*. Clin Chim Acta, 2013. **421**: p. 98-103.
58. Jonker, J.T., et al., *Exercise and type 2 diabetes mellitus: changes in tissue-specific fat distribution and cardiac function*. Radiology, 2013. **269**(2): p. 434-42.
59. Liang, K.W., et al., *Correlation between reduction of superior interventricular groove epicardial fat thickness and improvement of insulin resistance after weight loss in obese men*. Diabetol Metab Syndr, 2014. **6**(1): p. 115.
60. Wu, F.Z., et al., *Differential Effects of Bariatric Surgery Versus Exercise on Excessive Visceral Fat Deposits*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(5): p. e2616.
61. Alexopoulos, N., et al., *Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics*. Atherosclerosis, 2010. **210**(1): p. 150-4.
62. Iacobellis, G., et al., *Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(11): p. 5163-8.
63. Suzuki, A., et al., *Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2005. **43**(6): p. 1060-6.
64. Musso, G., et al., *A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **52**(1): p. 79-104.
65. Iacobellis, G., et al., *Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects*. Obesity (Silver Spring), 2014. **22**(2): p. 332-6.

## CHAPITRE 8 : DISCUSSION

---

La sédentarité, les apports caloriques excessifs et la mauvaise qualité alimentaire sont au cœur d'une épidémie d'obésité qui joue un rôle crucial dans la pathogénèse du DbT2. La modification des HDV en adoptant un mode de vie plus actif et une alimentation saine demeure un objectif clé dans la prise en charge à tous les stades de cette maladie. L'AP et la RC ont tous deux fait leurs preuves quant à leurs effets bénéfiques sur le contrôle du diabète et les FR cardiovasculaires incluant l'amélioration de la pression artérielle et du bilan lipidique. Par contre, les études d'intervention comparant des stratégies à base de RC versus RC+AP faites chez les personnes avec un DbT2 n'ont pas visé un déficit énergétique similaire à travers les groupes. Par rapport aux groupes avec RC seules, les interventions combinées RC+AP ont pu alors engendrer une plus grande perte calorique et possiblement davantage de perte de poids pouvant expliquer certains bénéfices démontrés.

Au meilleur de notre connaissance, nous rapportons la première étude, chez des patients diabétiques de type 2, comparant des groupes RC et RC+AP avec un protocole visant un déficit calorique similaire dans les 2 groupes afin de minimiser les impacts d'une balance calorique différente et de la possible perte de poids additionnelle qui en résulte sur la composition corporelle et les FR cardiovasculaires. Après 16 semaines, nos résultats ont démontré que dans un contexte de balance énergétique comparable et pour une perte de poids similaire, le rajout d'une composante d'AP à une thérapie à base de RC engendre une réduction plus significative de la masse grasse totale ainsi que de l'épaisseur du gras épigardique. Toutefois, ces bénéfices ne se sont pas traduites par une amélioration additionnelle des paramètres du profil cardiométabolique.

Dans les prochaines sous-sections, les divers résultats de l'étude seront détaillés davantage afin de saisir les différentes implications cliniques.

### ➤ **La composition corporelle**

Les études publiées dans le domaine de l'obésité rapportent régulièrement le poids total comme paramètre évalué pré et post intervention. Toutefois, afin d'apprécier correctement l'efficacité d'un programme de perte de poids, il est important d'évaluer l'impact sur la perte de masse grasse et des dépôts de masse grasse ectopiques. Un excès de masse grasse est un FR de maladie cardiovasculaire, principale cause de mortalité chez les patients atteints de DbT2 et est associé à une augmentation du risque de décès toutes causes confondues [8, 9]. Un niveau de masse maigre plus élevé semble au contraire être associé avec une mortalité globale et cardiovasculaire plus basse [14-16, 137]. Ainsi, il est raisonnable d'avantager des thérapies qui visent une perte de masse grasse tout en préservant la masse maigre. En fait, indépendamment de la perte de poids globale, il semblerait que la réduction de la masse grasse totale et l'augmentation de la masse maigre soient tous deux associés avec un meilleur contrôle de la pression artérielle, du profil lipidique et de la sensibilité à l'insuline [126]. Une étude a évalué des données venant de plus de 6000 personnes connues pour avoir une MCAS ayant toutes passées des DEXA. Les patients ont été divisés en divers groupes selon la quantité de masse maigre et masse grasse. Le groupe classifié comme étant « high muscle/low fat mass » avait le risque de mortalité cardiovasculaire et totale le plus faible lors du suivi prospectif [138].

La masse grasse peut ensuite être subdivisée en masse grasse sous-cutanée et viscérale. Cette dernière est une composante ectopique facilement mesurable et dont l'association avec des effets néfastes pour la santé est bien documentée. En effet, avoir un surplus de gras viscéral abdominal est associé avec un plus grand risque de développer de l'hypertension, de la résistance à l'insuline, un DbT2, ainsi qu'une maladie coronarienne [139]. La masse grasse viscérale contribue davantage au développement de l'athérosclérose subclinique que la masse grasse totale [140]. Enfin, une méta-analyse étudiant les effets des thérapies à base d'AP ou de RC sur la variation du poids et du tissu adipeux viscéral a démontré que même en l'absence de perte de poids global, il peut y avoir une perte de 6.1% de la masse grasse viscérale avec l'AP et donc amélioration du profil cardiométabolique [93]. La RC a démontré un effet moindre, avec une réduction de 1.1% du gras viscéral. Ceci démontre donc que le poids total ne reflète pas nécessairement les changements dans la masse grasse viscérale et donc n'est pas toujours

le meilleur marqueur à utiliser pour évaluer les interventions visant une réduction de l'obésité et de la masse grasse. En effet, il peut y avoir perte de masse grasse viscérale sans perte de poids ou inversement une perte de poids peut être associée ou non à une perte de masse grasse. De plus, tel que vu précédemment, l'AP pourrait avoir un effet plus marqué sur la masse grasse viscérale que la RC [93].

Ces données renforcent donc l'importance de l'analyse de la composition corporelle lors des études d'intervention visant des pertes de poids, afin de pouvoir catégoriser la perte de poids globale en masse maigre et/ou masse grasse totale et viscérale et pouvoir ainsi stratifier davantage le risque cardiovasculaire.

Ceci est corroboré par notre étude, où une perte de poids globale a été vue dans les 3 groupes. Toutefois, en regardant plus précisément les changements vus au niveau de la composition corporelle grâce aux mesures prises par DEXA, le groupe Contrôle a en réalité gagné 0.1 kg de masse grasse et a perdu le double en masse maigre, c'est-à-dire -0.2 kg, des changements modestes probablement sans significativité clinique. Pour les groupes d'intervention, le groupe RC a perdu -2.4 kg de gras, mais aussi -1.3 kg en masse maigre. Toutefois, le groupe RC+AP a perdu en majorité de la masse grasse, avec une réduction de -4.5 kg versus seulement -0.7 kg en masse maigre. Les différences étaient significatives entre tous les groupes quant aux variations de masse grasse. Les variations de la masse maigre vont dans le sens attendu, mais n'ont pas atteint le seuil de la significativité.

Un impact comparable sur la composition corporelle a aussi été observé dans des études de pertes de poids qui détaillaient la composition corporelle, avec des patients diabétiques et non diabétiques. Comme dans notre étude, la perte de poids totale était semblable à travers les groupes d'intervention (RC et RC+AP), mais le pourcentage de réduction en masse grasse était plus marqué dans les groupes RC+AP [30, 113].

En résumé, il est important de rapporter les variations de poids en terme de composition corporelle détaillée et non pas seulement en terme de poids total. Conformément à notre hypothèse de départ, la combinaison RC+AP semble promouvoir davantage la perte en masse grasse qu'une thérapie à base de RC seule. Nous observons aussi une tendance favorable pour la préservation de la masse maigre avec l'ajout de l'AP, mais dans notre étude

cette tendance n'a pas atteint le seuil de la significativité. Au total, l'ajout de l'AP se traduit par une évolution favorable de la composition corporelle que la simple mesure du poids ne capture pas.

### ➤ **Le gras épicardique**

Notre deuxième objectif était de comparer l'effet des interventions RC et RC+AP sur l'épaisseur du gras épicardique, ce marqueur émergent dans la stratification du risque cardiovasculaire qui représente le gras viscéral cardiaque [6]. L'épaisseur du gras épicardique est facilement accessible par échocardiographie et n'expose pas les patients à des radiations.

Des études de durées variables (12 à 24 semaines) avec et sans patients diabétiques ont examiné l'effet de la RC et/ou de l'AP sur le gras épicardique. Les résultats sont éparés et démontrent globalement qu'une ou l'autre des thérapies sont efficaces pour réduire le gras épicardique de 9% jusqu'à 38%, et ce, avec et même sans perte de poids [22, 128-134]. Le **Tableau 8** résume ces études, incluant la nôtre. Les 3 études ayant inclus des patients diabétiques sont notées en rouges.

**Tableau 8** Les études d'intervention évaluant le gras épicaordique

Étude	Population cible	Intervention	Durée	Variation du poids	Variation du gras épicaordique
Iacobellis G et al. <i>Obesity</i> . 2008	Non-db 20 hommes	RC	6 mois	↓20%	↓32%
Kim MK et al. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> . 2009	Non-db 27 hommes	RC	3 mois	↓11%	↓17.2%
Kim MK et al. <i>J Appl Physiol</i> . 2009	Non-db 24 hommes	AP	3 mois	↓4.2%	↓8.6%
Wilund KR et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2010	~ 50% diabétiques 17 ho et fe hémodialysés	AP (n=8) vs Contrôle (n=9)	4 mois	↑0.7% IMC (Poids non mentionné)	↓9.8%
Fu CP et al. <i>Clin Chim Acta</i> . 2013	Non-db 57 hommes	RC+AP (n=32) vs Contrôle (n=25)	3 mois	↓9.2% IMC (Poids non mentionné)	↓38.2%
Jonker JT et al. <i>Radiology</i> . 2013	<b>DbT2</b> 12 ho et fe	AP	6 mois	↓4.9%	Volume de gras paracardiacque ↓19.6% Volume de gras épicaordiacque ↔
Liang KW. <i>Diabetol Metab Syndr</i> . 2014	Non-db 32 hommes	AP+RC	3 mois	↓10.7%	↓18%
Wu FZ et al. <i>Medicine</i> . 2016	Non-db 64 ho et fe	RC+AP (n=39) vs Chx bariatrique (n=25)	3 mois	↓7.7% vs ↓16.5%	↓6.8% vs ↓12.4%
Leroux-Stewart J et al. <i>Diabetes Metab</i> . 2016	<b>DbT2</b> 63 ho et fe	RC+AP (n=26) vs RC (n=21) vs Contrôle (n=16)	4 mois	RC=↓4.0% RC+AP=↓5.2%	RC=↓7.5% RC+AP=↓21%

Comme détaillé dans le **tableau 8**, dans notre étude après 16 semaines d'intervention le groupe RC a perdu 7.5% de son épaisseur en gras épigardique tandis que le groupe RC+AP en a perdu 21%. Une des explications possibles que nous pouvons émettre pour la plus grande réduction vue dans le groupe avec rajout d'AP pourrait venir de l'augmentation de la fréquence cardiaque, quoique ceci n'a pas été étudié. En fait, lors d'un exercice, la fréquence cardiaque s'accroît afin de répondre aux exigences énergétiques corporelles augmentées. Étant donné la localisation du gras épigardique accolé directement au myocarde, il bénéficie aussi de cette hausse de volume sanguin et de cet état catabolique, ce qui pourrait privilégier une lipolyse et donc une perte dans l'épaisseur du gras épigardique.

En résumé, la mesure du gras épigardique est simple et facile à enseigner et pourrait devenir un outil de travail intéressant pour aider l'identification des patients diabétiques à investiguer davantage sur le plan cardiaque. À déficit calorique similaire, la combinaison RC+AP engendre une réduction plus marquée de l'épaisseur du gras épigardique qu'une thérapie à base de RC seule, ce qui pourrait se traduire à long terme par une baisse du risque cardiovasculaire. De façon intéressante l'incorporation de l'AP dans la stratégie de balance énergétique négative semble capable de réduire à la fois la masse grasse totale mais aussi un marqueur de gras ectopique comme l'épaisseur du gras épigardique.

### ➤ **La dépense énergétique**

Un résultat intéressant qui est ressorti positif de cette étude, mais non discuté dans l'article, était la variation dans la dépense énergétique active. En fait, une semaine après la fin des interventions, tous les participants ont à nouveau porté un accéléromètre mesurant ainsi leur dépense énergétique quotidienne pendant 7 jours consécutifs. Ces données ont pu être comparées aux valeurs obtenues à l'inclusion. Les analyses ont démontré que le groupe Contrôle est resté sédentaire de façon équivalente par rapport au début de l'intervention, avec une perte supplémentaire de -3 calories par jour ( $-3 \pm 168$  calories/jour). Toutefois, le groupe RC est devenu plus sédentaire, perdant 113 calories de moins par jour ( $-113 \pm 302$  calories/jour). La reprise de poids post thérapies à base de diètes visant une RC exclusive est très fréquente. Un des facteurs pouvant expliquer ceci est l'adaptation à la perte de poids avec

un déclin dans la dépense énergétique qui peut provenir de la perte de poids elle-même, mais aussi d'un niveau réduit d'AP par exemple induit par la fatigue secondaire à la RC [141]. Toutefois, le groupe RC+AP qui a perdu le même poids total que le groupe RC est demeuré plus actif une semaine post intervention, perdant 127 calories de plus par jour par rapport à la mesure d'inclusion ( $+127 \pm 330$  calories/jour). La différence entre les groupes RC et RC+AP est statistiquement significative ( $p=0.026$ ).

Le maintien à court terme de l'AP par les participants est une indication que ce type de programme pourrait se traduire à long terme par de l'exercice plus régulier, ce qui améliore la santé cardiorespiratoire, augmente l'endurance physique et aide à maîtriser le contrôle glycémique en augmentant la sensibilité à l'insuline [8]. Il sera donc important dans de prochaines études d'investiguer les modalités permettant de maintenir ce bénéfice. Par exemple, de nombreuses équipes investiguent l'utilité de porter des podomètres pour aider à atteindre les cibles d'AP [142-144].

Une hypothèse pouvant être émise pour expliquer le maintien de l'AP des participants après l'intervention est l'effet bénéfique ressenti sur le plan psychologique. En fait, le DbT2 est associé à de nombreux problèmes psychologiques, incluant des troubles d'anxiété et des syndromes dépressifs [145-148]. Malgré le fait qu'une revue systématique évaluant les effets psychologiques de l'exercice chez les personnes diabétiques de type 2 a démontré des résultats épars et parfois contradictoires, plusieurs études sont tout de même ressorties positives [97]. Une étude menée auprès de personnes atteintes du DbT2 a démontré qu'après seulement 6 semaines, l'AP aérobique pouvait réduire significativement les symptômes d'anxiété [149]. Le « General Well-Being », pouvant être traduit comme avoir un sentiment de bien-être généralisé, a aussi été étudié chez des personnes avec un DbT2 et a montré qu'après 8 semaines de marche rapide, ce paramètre pouvait augmenter significativement [150]. Les symptômes de dépression ont aussi pu être nettement améliorés après 16 semaines d'exercices de résistance faits chez des personnes diabétiques de type 2 [151]. Bref, des effets bénéfiques au niveau psychologique de l'AP régulière pourraient expliquer l'augmentation de la dépense énergétique par rapport à l'inclusion vue chez les participants ayant été randomisés au groupe RC+AP. Il sera donc important de mesurer les paramètres de bien-être et de psychologie dans de futures études. Il est aussi possible que l'incorporation de l'AP à une thérapie à base de RC

permettre une RC moins sévère et donc un programme de perte de poids plus facile à mettre en place et à suivre à long court par les participants.

En résumé, le rajout d'une composante d'AP à une thérapie à base de RC pourrait aider à stabiliser et à diminuer la reprise de poids future en favorisant une hausse de la dépense énergétique quotidienne. Il est important de noter que puisque l'AP peut être prescrite de multiples façons, nos données positives ne sont applicables que pour le type de programme prescrit. Dans une perspective de transfert de connaissances notre étude a plusieurs avantages : il n'y a pas eu de blessures significatives, l'adhésion au programme était bonne incluant la séance non supervisée telle que démontrée par la dépense énergétique active de -254 Kcal/jour documentée grâce au port de l'accéléromètre et les patients ont apprécié toutes les composantes du programme incluant l'entraînement contre résistance et en intervalle. Il faudra maintenant explorer d'autres types d'exercices et leur faisabilité dans le contexte d'une population de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

#### ➤ **La fonction hépatique**

L'alanine aminotransférase et l'aspartate aminotransférase (ALT et AST) sont des marqueurs sanguins de la fonction hépatique globale. La sensibilité et la spécificité de ces biomarqueurs est imparfaite, mais ils permettent tout de même de suivre l'évolution de l'atteinte hépatique, sont peu coûteux et faciles à obtenir. Après interventions, les niveaux des enzymes hépatiques de nos participants n'ont pas diminué statistiquement, mais une tendance est à mentionner. Alors que les niveaux d'enzyme dans les groupes Contrôle et RC sont restés approximativement inchangés (0.6 et 0.7 unités/litre respectivement), les niveaux ont baissé de 8 unités/litre dans le groupe RC+AP. La perte de poids est connue pour être bénéfique dans les cas de stéatose hépatique [135, 136]. Par contre, avec une perte de poids plutôt similaire dans notre étude, il semblerait que l'ajout d'une composante d'AP pourrait être bénéfique en soi sur la fonction hépatique. Ces données sont cohérentes avec la baisse additionnelle de masse grasse totale et de l'épaisseur du gras épigastrique observée dans le groupe RC+AP comparativement au groupe RC.

En résumé, la prévalence de la stéatose et la fibrose hépatique est élevée chez les patients atteints de DbT2 [152]. L'ajout de l'AP à la RC pourrait aider à améliorer la fonction

hépatique. Il existe des méthodes de mesures plus précises pour quantifier la stéatose comme la résonance magnétique et donc si possible l'incorporation de telles mesures serait importante pour de futures études.

### ➤ **Le profil cardiométabolique**

Malgré la réduction plus significative de la masse grasse et de l'épaisseur du gras épocardique dans le groupe RC+AP, nous n'avons pu observer d'amélioration additionnelle des paramètres du profil cardiométabolique. Au niveau du contrôle glycémique, bien que les différences étaient non significatives entre les groupes, par rapport à l'inclusion des baisses cliniquement notables de l'HbA1c de -0.51% et de -0.8% dans les groupes RC et RC+AP respectivement ont pu être notées en 4 mois. Il est important de noter que les médecins avaient toute latitude pour ajuster les thérapies afin de prévenir le risque d'hypoglycémie, malheureusement nous n'avons pas collecté de façon systématique la baisse de ces traitements. Il est donc probable que ces baisses d'HbA1c aient une implication clinique si elles ont été obtenues avec une réduction de la thérapie en place et il sera important dans de futures études de collecter l'impact des interventions sur la pharmacologie.

La pression artérielle quant à elle a légèrement baissé dans les 3 groupes, mais de façon non significative. Toutefois dès l'inclusion la pression était normale, alors des baisses marquées étaient peu probables, surtout dans le contexte où comme pour le contrôle du diabète les médecins traitants pouvaient altérer les doses de médication pour éviter des hypotensions. Aussi, le manque de puissance de l'étude ainsi que la courte durée de suivi pourraient expliquer les résultats non significatifs.

En résumé, de façon surprenante malgré des résultats bénéfiques sur la composition corporelle et le gras épocardique, la combinaison RC+AP n'a pu démontrer de différences marquées sur le profil cardiométabolique, possiblement dû à la petite taille d'échantillon et le manque de puissance de cette étude pilote. De prochaines études plus larges pourront donc être entreprises afin de vérifier ces hypothèses. Ces études devront quantifier l'impact de ces interventions de mode de vie sur la pharmacothérapie.

### ➤ **Forces et faiblesses de l'étude**

Notre étude comporte plusieurs forces dont le design d'une étude randomisée contrôlée à 3 bras d'intervention avec la présence d'un groupe contrôle. Notre protocole était conçu de manière à atteindre un déficit énergétique semblable dans les 2 groupes d'intervention, illustré ici par une perte de poids comparable. Nous sommes d'ailleurs au meilleur de nos connaissances la première équipe à avoir menée un tel protocole chez des patients diabétiques de type 2. Par ailleurs, nous avons utilisé des méthodes de mesures validées afin d'obtenir la composition corporelle détaillée (DEXA), l'épaisseur du gras épigastrique (échographie cardiaque), ainsi que la dépense énergétique active (accéléromètre SenseWear Armband). Nous avons donc pu monitorer l'adhésion au programme d'AP des participants randomisés au groupe RC+AP.

Les limitations de l'étude comprennent la courte durée du suivi (4 mois) et la petite taille de l'échantillon (63 patients ayant terminés l'étude). Ceci aurait donc pu limiter la puissance de l'étude et contribuer aux résultats non-significatifs au niveau du profil cardiométabolique.

## CONCLUSION

En conclusion, le DbT2 demeure une préoccupation mondiale avec une prévalence qui ne fait que s'accroître, principalement due au vieillissement de la population et à l'adoption d'HDV malsaines. L'obésité est un FR établi de maladies cardiovasculaires et source de morbidité et mortalité importante. Quel que soit le stade de la maladie, la modification des HDV en visant une balance calorique négative soit par RC ou par de l'AP est un traitement crucial dans la prise en charge globale du DbT2 et de l'obésité. Les études faites chez les personnes avec le DbT2 qui ont comparé ces 2 interventions (RC ou RC+AP) n'ont par contre pas visé une perte calorique semblable à travers les groupes. Il est alors difficile de statuer sur l'effet de chaque intervention, car les interventions combinées RC+AP peuvent faire perdre davantage de calories et de poids. Le but général de ce mémoire était donc de caractériser les effets indépendants de la RC et de l'AP sur le gras corporel total, l'épaisseur du gras épigardique et le profil cardiométabolique des personnes atteintes de DbT2 à haut risque cardiovasculaire. Notre étude pilote randomisée contrôlée de 16 semaines a pu démontrer qu'en visant un déficit calorique similaire dans les 2 groupes d'intervention (RC et RC+AP), la combinaison RC+AP favorise une réduction plus importante de la masse grasse totale ainsi que de l'épaisseur du gras épigardique, ce qui pourrait se traduire à long terme par une baisse du risque cardiovasculaire. Ces résultats ne se sont toutefois pas traduites par des différences significatives au niveau des paramètres du profil cardiométabolique. Les bénéfices du rajout de l'AP à une thérapie à base de RC doivent maintenant être validées dans de plus grosses études avec de plus longs suivis.

## BIBLIOGRAPHIE

1. *Internation Diabetes Federation, Seventh edition Diabetes Atlas 2015*; Available from: <http://www.idf.org/>.
2. Lee, W.L., et al., *Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(7): p. 962-8.
3. Booth, G.L., et al., *Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study*. *Lancet*, 2006. **368**(9529): p. 29-36.
4. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age*. *Circulation*, 2006. **113**(6): p. 791-8.
5. Eroglu, S., et al., *Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009. **19**(3): p. 211-7.
6. Iacobellis, G., *Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot*. *Nat Rev Endocrinol*, 2015. **11**(6): p. 363-71.
7. Iacobellis, G. and H.J. Willens, *Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. **22**(12): p. 1311-9; quiz 1417-8.
8. *Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. *Can J Diabetes*, 2013. **37**(suppl 1): p. S1-S212.
9. Lopez-Jimenez, F. and M. Cortes-Bergoderi, *Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity and the heart*. *Rev Esp Cardiol*, 2011. **64**(2): p. 140-9.
10. Lebovitz, H.E. and M.A. Banerji, *Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(9): p. 2322-5.
11. Boyko, E.J., et al., *Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(4): p. 465-71.
12. Despres, J.P., et al., *Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease*. *Arteriosclerosis*, 1990. **10**(4): p. 497-511.
13. Despres, J.P., *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* *Ann Med*, 2006. **38**(1): p. 52-63.
14. Toss, F., et al., *Body composition and mortality risk in later life*. *Age Ageing*, 2012. **41**(5): p. 677-81.
15. Navaneethan, S.D., et al., *Adiposity measures, lean body mass, physical activity and mortality: NHANES 1999-2004*. *BMC Nephrol*, 2014. **15**: p. 108.
16. Spahillari, A., et al., *The association of lean and fat mass with all-cause mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016.
17. Forbes, G.B. and J.C. Reina, *Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations*. *Metabolism*, 1970. **19**(9): p. 653-63.
18. Goh, V.H. and W.G. Hart, *Associations of physical exercise as a lifestyle habit with lean and fat body mass and handgrip strength and age in Asian men*. *Aging Male*, 2014. **17**(3): p. 131-5.

19. Chudyk, A. and R.J. Petrella, *Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Care*, 2011. **34**(5): p. 1228-37.
20. Zanuso, S., et al., *Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence*. *Acta Diabetol*, 2010. **47**(1): p. 15-22.
21. Hu, G., et al., *Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(4): p. 799-805.
22. Jonker, J.T., et al., *Exercise and type 2 diabetes mellitus: changes in tissue-specific fat distribution and cardiac function*. *Radiology*, 2013. **269**(2): p. 434-42.
23. Balducci, S., et al., *Volume-dependent effect of supervised exercise training on fatty liver and visceral adiposity index in subjects with type 2 diabetes The Italian Diabetes Exercise Study (IDES)*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015. **109**(2): p. 355-63.
24. Hayashino, Y., et al., *Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012. **98**(3): p. 349-60.
25. Pastors, J.G., et al., *The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(3): p. 608-13.
26. Pi-Sunyer FX1, M.C., McCarron DA, Reusser ME, Stern JS, Haynes RB, Oparil S, Kris-Etherton P, Resnick LM, Chait A, Morris CD, Hatton DC, Metz JA, Snyder GW, Clark S, McMahon M., *Multicenter randomized trial of a comprehensive prepared meal program in type 2 diabetes*. *Diabetes Care*. , 1999. **22**(2): p. 191-7.
27. Franz, M.J., et al., *Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial*. *J Am Diet Assoc*, 1995. **95**(9): p. 1009-17.
28. Huang, M.C., et al., *Prospective randomized controlled trial to evaluate effectiveness of registered dietitian-led diabetes management on glycemic and diet control in a primary care setting in Taiwan*. *Diabetes Care*, 2010. **33**(2): p. 233-9.
29. Coppell, K.J., et al., *Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment--Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomised controlled trial*. *Bmj*, 2010. **341**: p. c3337.
30. Brochu, M., et al., *Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(9): p. 3226-33.
31. Strandberg, E., et al., *Influence of combined resistance training and healthy diet on muscle mass in healthy elderly women: a randomized controlled trial*. *J Appl Physiol* (1985), 2015. **119**(8): p. 918-25.
32. Wycherley, T.P., et al., *Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab*, 2008. **10**(11): p. 1062-73.
33. Andrews, R.C., et al., *Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial*. *Lancet*, 2011. **378**(9786): p. 129-39.
34. Delahanty, L.M., et al., *Improving diabetes outcomes through lifestyle change--A randomized controlled trial*. *Obesity (Silver Spring)*, 2015. **23**(9): p. 1792-9.
35. Otten, J., et al., *Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes*. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016.

36. Redman, L.M., et al., *Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(3): p. 865-72.
37. Klein, B.E., et al., *Parental history of diabetes in a population-based study*. Diabetes Care, 1996. **19**(8): p. 827-30.
38. Barnett, A.H., et al., *Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs*. Diabetologia, 1981. **20**(2): p. 87-93.
39. Schulz, L.O., et al., *Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S*. Diabetes Care, 2006. **29**(8): p. 1866-71.
40. DeFronzo, R.A., R. Eldor, and M. Abdul-Ghani, *Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 2**: p. S127-38.
41. DeFronzo, R.A., *Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Diabetes, 2009. **58**(4): p. 773-95.
42. Naylor, R. and L.H. Philipson, *Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young?* Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **75**(4): p. 422-6.
43. Kempen, J.H., et al., *The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**(4): p. 552-63.
44. Kasiske, B.L., et al., *Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis*. Ann Intern Med, 1993. **118**(2): p. 129-38.
45. Dyck, P.J., et al., *The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study*. Neurology, 1993. **43**(4): p. 817-24.
46. Bril, V., et al., *Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*. Pm r, 2011. **3**(4): p. 345-52, 352.e1-21.
47. Idris, I., G.A. Thomson, and J.C. Sharma, *Diabetes mellitus and stroke*. Int J Clin Pract, 2006. **60**(1): p. 48-56.
48. Kissela, B.M., et al., *Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study*. Diabetes Care, 2005. **28**(2): p. 355-9.
49. Hankey, G.J., et al., *Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study*. Stroke, 1998. **29**(12): p. 2491-500.
50. Olsson, T., et al., *Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study*. Diabetologia, 1990. **33**(4): p. 244-9.
51. Tuomilehto, J., et al., *Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population*. Stroke, 1996. **27**(2): p. 210-5.
52. Jude, E.B., et al., *Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome*. Diabetes Care, 2001. **24**(8): p. 1433-7.
53. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study*. Circulation, 1979. **59**(1): p. 8-13.

54. Sarwar, N., et al., *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies*. Lancet, 2010. **375**(9733): p. 2215-22.
55. Haffner, S.M., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med, 1998. **339**(4): p. 229-34.
56. Scognamiglio, R., et al., *Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(1): p. 65-71.
57. Kannel, W.B., *Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study*. Am Heart J, 1985. **110**(5): p. 1100-7.
58. Shlipak, M.G., et al., *The incidence of unrecognized myocardial infarction in women with coronary heart disease*. Ann Intern Med, 2001. **134**(11): p. 1043-7.
59. Iacobellis, G., *Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases*. Endocrine, 2014. **46**(1): p. 8-15.
60. Mazurek, T., et al., *Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators*. Circulation, 2003. **108**(20): p. 2460-6.
61. Iacobellis, G., A.E. Malavazos, and M.M. Corsi, *Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice*. Int J Biochem Cell Biol, 2011. **43**(12): p. 1651-4.
62. Sinha, S.K., et al., *Epicardial Adipose Tissue Thickness and Its Association With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Clinical Setting: A Cross-Sectional Observational Study*. J Clin Med Res, 2016. **8**(5): p. 410-9.
63. Hwang, I.C., H.E. Park, and S.Y. Choi, *Epicardial Adipose Tissue Contributes to the Development of Non-Calcified Coronary Plaque: A 5-Year Computed Tomography Follow-up Study*. J Atheroscler Thromb, 2016.
64. Mahabadi, A.A., et al., *Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(13): p. 1388-95.
65. Alexopoulos, N., et al., *Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics*. Atherosclerosis, 2010. **210**(1): p. 150-4.
66. Iacobellis, G., et al., *Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects*. Obesity (Silver Spring), 2014. **22**(2): p. 332-6.
67. Iacobellis, G., et al., *Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction*. Obes Res, 2003. **11**(2): p. 304-10.
68. Iacobellis, G., et al., *Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(11): p. 5163-8.
69. Iacobellis, G. and F. Leonetti, *Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(11): p. 6300-2.
70. Iacobellis, G., G. Barbaro, and H.C. Gerstein, *Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose*. Int J Cardiol, 2008. **128**(3): p. 424-6.
71. Natale, F., et al., *Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(4): p. 549-55.
72. Iacobellis, G., et al., *Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(4): p. 887-92.

73. Jeong, J.W., et al., *Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease*. *Circ J*, 2007. **71**(4): p. 536-9.
74. Tachibana, M., et al., *Measurement of epicardial fat thickness by transthoracic echocardiography for predicting high-risk coronary artery plaques*. *Heart Vessels*, 2016.
75. Bancej, C., et al., *Evidence Brief--Trends and projections of obesity among Canadians*. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*, 2015. **35**(7): p. 109-12.
76. *Canadian Guidelines for Body Weight Classification in Adults*. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/>.
77. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
78. Whitlock, G., et al., *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*. *Lancet*, 2009. **373**(9669): p. 1083-96.
79. Gallagher, D., et al., *Adipose tissue distribution is different in type 2 diabetes*. *Am J Clin Nutr*, 2009. **89**(3): p. 807-14.
80. Azuma, K., et al., *Adipose tissue distribution in relation to insulin resistance in type 2 diabetes mellitus*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007. **293**(1): p. E435-42.
81. Fox, C.S., et al., *Relation of subcutaneous and visceral adipose tissue to coronary and abdominal aortic calcium (from the Framingham Heart Study)*. *Am J Cardiol*, 2009. **104**(4): p. 543-7.
82. Katzmarzyk, P.T., E. Mire, and C. Bouchard, *Abdominal obesity and mortality: The Pennington Center Longitudinal Study*. *Nutr Diabetes*, 2012. **2**: p. e42.
83. Sasai, H., et al., *Does Visceral Fat Estimated by Dual-Energy X-ray Absorptiometry Independently Predict Cardiometabolic Risks in Adults?* *J Diabetes Sci Technol*, 2015. **9**(4): p. 917-24.
84. Hu, F.B., et al., *Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women*. *Ann Intern Med*, 2001. **134**(2): p. 96-105.
85. Gregg, E.W., et al., *Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes*. *Arch Intern Med*, 2003. **163**(12): p. 1440-7.
86. Castaneda, C., et al., *A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(12): p. 2335-41.
87. Gordon, B.A., et al., *Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009. **83**(2): p. 157-75.
88. Ishiguro, H., et al., *In Search of the Ideal Resistance Training Program to Improve Glycemic Control and its Indication for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Sports Med*, 2016. **46**(1): p. 67-77.
89. Sigal, R.J., et al., *Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial*. *Ann Intern Med*, 2007. **147**(6): p. 357-69.
90. Karstoft, K., et al., *The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(2): p. 228-36.
91. Mitranun, W., et al., *Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients*. *Scand J Med Sci Sports*, 2014. **24**(2): p. e69-76.

92. Karstoft, K., et al., *Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial*. Diabetologia, 2014. **57**(10): p. 2081-93.
93. Verheggen, R.J., et al., *A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue*. Obes Rev, 2016. **17**(8): p. 664-90.
94. Eibich, P., et al., *Exercise at Different Ages and Appendicular Lean Mass and Strength in Later Life: Results From the Berlin Aging Study II*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016. **71**(4): p. 515-20.
95. Kogure, G.S., et al., *Resistance Exercise Impacts Lean Muscle Mass in Women with Polycystic Ovary Syndrome*. Med Sci Sports Exerc, 2016. **48**(4): p. 589-98.
96. Sardar, M.A., et al., *The effects of aerobic exercise training on psychosocial aspects of men with type 2 diabetes mellitus*. Glob J Health Sci, 2014. **6**(2): p. 196-202.
97. van der Heijden, M.M., et al., *Effects of exercise training on quality of life, symptoms of depression, symptoms of anxiety and emotional well-being in type 2 diabetes mellitus: a systematic review*. Diabetologia, 2013. **56**(6): p. 1210-25.
98. Strychar, I., *Diet in the management of weight loss*. Cmaj, 2006. **174**(1): p. 56-63.
99. Sathananthan M, S.M., Edens KL, Grothe KB, Piccinini F, Farrugia LP, Micheletto F, Man CD, Cobelli C, Rizza RA, Camilleri M, Vella A, *Six and 12 Weeks of Caloric Restriction Increases  $\beta$  Cell Function and Lowers Fasting and Postprandial Glucose Concentrations in People with Type 2 Diabetes*. J Nutr, 2015. **145**(9): p. 2046-51.
100. Steven S, T.R., *Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration Type 2 diabetes*. Diabet Med. , 2015. **32**(9): p. 1149-55.
101. Hammer S, S.M., Lamb HJ, Jazet IM, van der Meer RW, Pijl H, Meinders EA, Romijn JA, de Roos A, Smit JW, *Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(12): p. 1006-12.
102. Bray, G.A., et al., *Management of obesity*. Lancet, 2016. **387**(10031): p. 1947-56.
103. Snel M, J.J., Hammer S, Kerpershoek G, Lamb HJ, Meinders AE, Pijl H, de Roos A, Romijn JA, Smit JW, Jazet IM, *Long-term beneficial effect of a 16-week very low calorie diet on pericardial fat in obese type 2 diabetes mellitus patients*. Obesity (Silver Spring). , 2012. **20**(8): p. 1572-6.
104. Jonker JT, S.M., Hammer S, Jazet IM, van der Meer RW, Pijl H, Meinders AE, de Roos A, Smit JW, Romijn JA, Lamb HJ, *Sustained cardiac remodeling after a short-term very low calorie diet in type 2 diabetes mellitus patients*. Int J Cardiovasc Imaging, 2014. **30**(1): p. 121-7.
105. Giordani I, M.I., Donno S, Picconi F, Di Giacinto P, Di Flaviani A, Chioma L, Frontoni S., *Acute caloric restriction improves glomerular filtration rate in patients with morbid obesity and type 2 diabetes*. Diabetes Metab, 2014. **40**(2): p. 158-60.
106. Wing, R.R., et al., *Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2013. **369**(2): p. 145-54.
107. Gallagher D, H.S., Kelley DE, Thornton J, Boxt L, Pi-Sunyer FX, Patricio J, Mancino J, Clark JM; MRI Ancillary Study Group of Look AHEAD Research Group., *Changes in adipose tissue depots and metabolic markers following a 1-year diet and exercise intervention in overweight and obese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2014. **37**(12): p. 3325-32.

108. Lazo, M., et al., *Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2010. **33**(10): p. 2156-63.
109. Pavlou, K.N., et al., *Effects of dieting and exercise on lean body mass, oxygen uptake, and strength*. *Med Sci Sports Exerc*, 1985. **17**(4): p. 466-71.
110. Hosny, I.A., et al., *Beneficial impact of aerobic exercises on bone mineral density in obese premenopausal women under caloric restriction*. *Skeletal Radiol*, 2012. **41**(4): p. 423-7.
111. Figueroa, A., et al., *Effects of diet and/or low-intensity resistance exercise training on arterial stiffness, adiposity, and lean mass in obese postmenopausal women*. *Am J Hypertens*, 2013. **26**(3): p. 416-23.
112. Svendsen, O.L., C. Hassager, and C. Christiansen, *Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women*. *Am J Med*, 1993. **95**(2): p. 131-40.
113. Snel, M., et al., *Effects of adding exercise to a 16-week very low-calorie diet in obese, insulin-dependent type 2 diabetes mellitus patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(7): p. 2512-20.
114. Wycherley, T.P., et al., *A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2010. **33**(5): p. 969-76.
115. Giannopoulou, I., et al., *Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(3): p. 1511-8.
116. *Health Canada, Canada's Food Guide*. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/index-eng.php>.
117. *Public Health Agency of Canada, physical activity*.; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/hp-ps/hl-mvs/pa-ap/index-eng.php>.
118. St-Onge, M., et al., *Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults*. *Am J Clin Nutr*, 2007. **85**(3): p. 742-9.
119. Mignault, D., et al., *Evaluation of the Portable HealthWear Armband: a device to measure total daily energy expenditure in free-living type 2 diabetic individuals*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(1): p. 225-7.
120. Brazeau, A.S., et al., *Test-retest reliability of a portable monitor to assess energy expenditure*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2011. **36**(3): p. 339-43.
121. Tremble, J.M. and D. Donaldson, *Is continued weight gain inevitable in type 2 diabetes mellitus?* *J R Soc Promot Health*, 1999. **119**(4): p. 235-9.
122. Wang, C.P., et al., *Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. **70**(6): p. 876-82.
123. Iacobellis, G., *Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target*. *Curr Opin Pharmacol*, 2016. **27**: p. 13-18.
124. Bowen, L., et al., *Associations between diet, physical activity and body fat distribution: a cross sectional study in an Indian population*. *BMC Public Health*, 2015. **15**: p. 281.
125. Elisha, B., et al., *Body Composition and Epicardial Fat in Type 2 Diabetes Patients Following Insulin Detemir Versus Insulin Glargine Initiation*. *Horm Metab Res*, 2016. **48**(1): p. 42-7.

126. Stewart, K.J., et al., *Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults*. Am J Prev Med, 2005. **28**(1): p. 9-18.
127. Watanabe, K., et al., *Relationship between epicardial adipose tissue thickness and early impairment of left ventricular systolic function in patients with preserved ejection fraction*. Heart Vessels, 2016. **31**(6): p. 1010-5.
128. Kim, M.K., et al., *Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. **19**(11): p. 760-6.
129. Kim, M.K., et al., *Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men*. J Appl Physiol (1985), 2009. **106**(1): p. 5-11.
130. Wilund, K.R., et al., *Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(8): p. 2695-701.
131. Iacobellis, G., et al., *Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(7): p. 1693-7.
132. Fu, C.P., et al., *Effects of weight loss on epicardial adipose tissue thickness and its relationship between serum soluble CD40 ligand levels in obese men*. Clin Chim Acta, 2013. **421**: p. 98-103.
133. Wu, F.Z., et al., *Differential Effects of Bariatric Surgery Versus Exercise on Excessive Visceral Fat Deposits*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(5): p. e2616.
134. Liang, K.W., et al., *Correlation between reduction of superior interventricular groove epicardial fat thickness and improvement of insulin resistance after weight loss in obese men*. Diabetol Metab Syndr, 2014. **6**(1): p. 115.
135. Suzuki, A., et al., *Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2005. **43**(6): p. 1060-6.
136. Musso, G., et al., *A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **52**(1): p. 79-104.
137. Chuang, S.Y., et al., *Skeletal muscle mass and risk of death in an elderly population*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014. **24**(7): p. 784-91.
138. Srikanthan, P., T.B. Horwich, and C.H. Tseng, *Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality*. Am J Cardiol, 2016. **117**(8): p. 1355-60.
139. Bray, G.A. *Pathogenesis of obesity*. 2016; Available from: <http://www.uptodate.com/>.
140. Gast, K.B., et al., *Individual contributions of visceral fat and total body fat to subclinical atherosclerosis: The NEO study*. Atherosclerosis, 2015. **241**(2): p. 547-54.
141. Maclean, P.S., et al., *Biology's response to dieting: the impetus for weight regain*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011. **301**(3): p. R581-600.
142. Thorup, C.B., et al., *Pedometer use and self-determined motivation for walking in a cardiac telerehabilitation program: a qualitative study*. BMC Sports Sci Med Rehabil, 2016. **8**: p. 24.
143. Pillay, J.D., et al., *Steps that count! The development of a pedometer-based health promotion intervention in an employed, health insured South African population*. BMC Public Health, 2012. **12**: p. 880.
144. Freak-Poli, R.L., et al., *Workplace pedometer interventions for increasing physical activity*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(4): p. Cd009209.
145. Smith, K.J., et al., *Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis*. J Psychosom Res, 2013. **74**(2): p. 89-99.

146. Deschenes, S.S., R.J. Burns, and N. Schmitz, *Associations between diabetes, major depressive disorder and generalized anxiety disorder comorbidity, and disability: findings from the 2012 Canadian Community Health Survey--Mental Health (CCHS-MH)*. J Psychosom Res, 2015. **78**(2): p. 137-42.
147. Hasan, S.S., et al., *Diabetes Mellitus and the Risk of Depressive and Anxiety Disorders in Australian Women: A Longitudinal Study*. J Womens Health (Larchmt), 2015. **24**(11): p. 889-98.
148. Schmitz, N., et al., *Depression and risk of type 2 diabetes: the potential role of metabolic factors*. Mol Psychiatry, 2016.
149. Ligtenberg, P.C., et al., *Influence of a physical training program on psychological well-being in elderly type 2 diabetes patients. Psychological well-being, physical training, and type 2 diabetes*. Diabetes Care, 1998. **21**(12): p. 2196-7.
150. Shenoy, S., R. Guglani, and J.S. Sandhu, *Effectiveness of an aerobic walking program using heart rate monitor and pedometer on the parameters of diabetes control in Asian Indians with type 2 diabetes*. Prim Care Diabetes, 2010. **4**(1): p. 41-5.
151. Lincoln, A.K., et al., *The impact of resistance exercise training on the mental health of older Puerto Rican adults with type 2 diabetes*. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2011. **66**(5): p. 567-70.
152. Kwok, R., et al., *Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study*. Gut, 2016. **65**(8): p. 1359-68.