

Université de Montréal

Association entre le score des apports faibles en glucides, le contrôle glycémique et les facteurs de risque cardiovasculaire chez les adultes atteints de diabète de type 1 : une étude du registre BETTER

*Par*

Élisabeth Nguyen

Département de nutrition, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en nutrition, avec mémoire

Août 2021

© Élisabeth Nguyen, 2021

Université de Montréal

Unité académique : Département de nutrition, Faculté de médecine

---

*Ce mémoire intitulé*

**Association entre le score des apports faibles en glucides, le contrôle glycémique et les facteurs de risque cardiovasculaire chez les adultes atteints de diabète de type 1 : une étude du registre BETTER**

*Présenté par*

**Élisabeth Nguyen**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Louise St-Denis**

Président-rapporteur

**Rémi Rabasa-Lhoret**

Directeur de recherche

**Valérie Marcil**

Membre du jury

## Résumé

Les diètes faibles en glucides (*Low-Carbohydrate Diet* [LCD]; moins de 30 % de l'énergie provenant des glucides) gagnent en popularité chez les personnes atteintes de diabète de type 1 (DbT1). Cependant, l'impact de ces diètes sur le contrôle glycémique et le risque cardiovasculaire (CV) est controversé.

**Objectif :** Évaluer les associations entre le score LCD, le contrôle glycémique et des facteurs de risque CV chez les adultes atteints de DbT1 par le biais d'un registre de DbT1 au Québec (Canada).

**Méthodologie :** Il s'agit d'une étude transversale des données du registre BETTER, utilisant les rappels alimentaires de 24 heures afin de calculer les scores LCD et incluant les données suivantes : mesures anthropométriques auto-rapportées ou mesurées (ex. tour de taille), questionnaires sur les antécédents d'épisodes d'hypoglycémies modérées (nombre d'épisodes dans le dernier mois) et sévères (présence d'au moins un épisode dans la dernière année), perception altérée des symptômes de l'hypoglycémie (score Clarke  $\geq 4$ ) et données biochimiques (HbA1c, cholestérol LDL et cholestérol non-HDL). Un score de 0 à 10 points a été attribué pour chaque macronutriment pour un total de 30 points. Pour les glucides, les participants avec l'apport le plus faible ont reçu 10 points, et l'attribution des points a été inversée pour les lipides et protéines, les participants ayant les apports les plus élevés recevant 10 points. Les participants ont été divisés en quartiles (Q) en fonction de leur score LCD.

**Résultats :** 285 adultes (âgés de  $48,2 \pm 15,0$  ans ; durée du DbT1 de  $25,9 \pm 16,2$  ans) ont été inclus. Dans l'ensemble, les participants ont rapporté des apports faibles en glucides et en fibres et un apport élevé en lipides comparativement aux recommandations. L'apport moyen en glucides contribuait à  $31,2 \pm 6,9$  % (Q1) à  $56,5 \pm 6,8$  % de l'apport énergétique total (Q4). Par rapport au Q4, plus de personnes au Q1 ont signalé une HbA1c  $\leq 7$  % (Q1 : 53,4 % vs Q4 : 29,4 %;  $p = 0,011$ ). Les participants au Q3 ont rapporté moins souvent d'avoir un antécédent d'hypoglycémie sévère que le Q1 (Q1 : 60,0 % vs Q3 : 31,0 %;  $p = 0,004$ ). Il n'y avait aucune différence entre les quartiles pour la fréquence d'événements d'hypoglycémies modérées, l'altération de la perception des symptômes de l'hypoglycémie et le profil lipidique : cholestérol LDL et cholestérol non-HDL.

**Conclusions** : Les participants avec un faible apport en glucides sont plus nombreux à atteindre la cible d'HbA1c et moins nombreux à présenter des antécédents d'hypoglycémie sévère comparativement à ceux ayant un apport plus élevé en glucides. Cependant, la LCD n'est pas associée à une fréquence de l'hypoglycémie modérée, à une altération de la perception des symptômes de l'hypoglycémie, ni aux facteurs de risque CV.

**Mots-clés** : Diabète de type 1, Diète faible en glucides, Hypoglycémie, Gestion du diabète.

## Abstract

Low-carbohydrate-diets (LCD; less than 30% of energy from carbohydrates) are gaining popularity in individuals with type 1 diabetes (T1D). However, the impact of such diet on glycemic control and cardiovascular (CV) risk factors is debated.

**Objective:** To evaluate associations between LCD score, glycemic control and CV risk factors in adults with T1D using a registry in Québec (Canada).

**Research Design and Methods:** This is a cross-sectional study using data from the BETTER registry, using 24-hour dietary recalls to calculate LCD scores and including the following data: self-reported or measured anthropometric data (e.g. waist circumference), questionnaires on history of moderate (number of episodes in the last month) and severe (experienced at least one episode in the last year) hypoglycemic episodes, impaired awareness of hypoglycemia (Clarke score  $\geq 4$ ) and biochemical data (HbA1c, LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol). A score of 0 to 10 points was given for each macronutrient for a total of 30 points. For carbohydrates, participants with the lowest intake received 10 points, and the point allocation was reversed for fat and protein, meaning participants with the highest intakes received 10 points. Participants were divided into quartiles (Q) based on LCD score.

**Results:** 285 adults (aged  $48.2 \pm 15.0$  years; T1D duration of  $25.9 \pm 16.2$  years) were included. Overall, participants reported low carbohydrate and fiber intakes and high fat intake compared to recommendations. Mean carbohydrate intake ranged from  $31.2 \pm 6.9$  % (Q1) to  $56.5 \pm 6.8$  % of total energy (Q4). Compared to Q4, more people in Q1 reported HbA1c  $\leq 7$  % (Q1: 53.4 % vs Q4: 29.4 %;  $P = 0.011$ ). Participants in Q3 reported less often having a history of severe hypoglycemia than Q1 (Q1: 60.0 % vs Q3: 31.0 %;  $P = 0.004$ ). There were no differences between quartiles for frequency of moderate hypoglycemia events, impaired awareness of hypoglycemia and lipid profile: LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol.

**Conclusions:** Participants with low carbohydrate intake are more likely to reach HbA1c target and less likely to have a history of severe hypoglycemia compared to those with a higher carbohydrate

intake. However, LCD is not associated with moderate hypoglycemia frequency, impaired hypoglycemia awareness or CV risk factors.

**Keywords** : Type 1 diabetes, Low carbohydrate diet, Hypoglycemia, Diabetes management.

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des sigles et abréviations.....	x
Remerciements.....	xiii
<b>CHAPITRE 1 – INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>CHAPITRE 2 – PROBLÉMATIQUE.....</b>	<b>16</b>
2.1    Diabète de type 1.....	16
2.1.1    Définition.....	16
2.1.2    Diagnostic.....	17
2.1.3    Complications associées au diabète de type 1.....	18
2.1.3.1    Complications aiguës.....	18
Hypoglycémies.....	18
Hyperglycémies.....	20
2.1.3.2    Complications chroniques.....	20
2.2    Gestion du diabète.....	22
2.2.1    Traitement et prise en charge.....	22
2.2.1.1    Insuline.....	22
2.2.1.2    Méthodes d’administration d’insuline.....	23
2.2.1.3    Méthodes de mesure de la glycémie.....	25

2.3	Nutrition et diabète de type 1 .....	28
2.3.1	Thérapie nutritionnelle .....	28
2.3.1.1	Calcul des glucides .....	28
2.3.2	Gestion du poids.....	29
2.3.3	Apports nutritionnels recommandés .....	30
2.4	Diète faible en glucides .....	32
2.4.1	Généralités et caractéristiques .....	32
2.4.2	Bénéfices dans les études d'intervention .....	33
2.4.2.1	Impact sur le contrôle glycémique .....	33
2.4.2.2	Impact sur les facteurs de risques cardiovasculaires .....	34
2.4.2.3	Projets pilotes CUT-T1D et CUT-1 .....	36
	<b>CHAPITRE 3 – OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES .....</b>	<b>39</b>
3.1	Objectifs .....	39
3.2	Hypothèses.....	39
3.3	Contribution de l'étudiante.....	39
	<b>CHAPITRE 4 – MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>41</b>
4.1	Design de l'étude.....	41
4.1.1	Registre BETTER.....	41
4.1.2	Critères d'inclusion et d'exclusion .....	44
4.1.3	Évaluation nutritionnelle.....	44
4.1.4	Calcul du score <i>Low-Carbohydrate-Diet</i> .....	45
4.1.5	Autres variables.....	46
4.2	Analyses statistiques .....	47
	<b>CHAPITRE 5 – RÉSULTATS.....</b>	<b>49</b>

<b>CHAPITRE 6 – DISCUSSION .....</b>	<b>85</b>
6.1 Apport nutritionnel et diète faible en glucides.....	86
6.2 Contrôle glycémique et diète faible en glucides.....	87
6.3 Facteurs de risques cardiovasculaires et diète faible en glucides .....	88
6.4 Forces et limites de l'étude.....	90
<b>CHAPITRE 7 – IMPLICATIONS CLINIQUES .....</b>	<b>92</b>
<b>CHAPITRE 8 – PERSPECTIVES DE RECHERCHE .....</b>	<b>94</b>
<b>CHAPITRE 9 – CONCLUSION.....</b>	<b>96</b>
Références bibliographiques.....	97

## Liste des tableaux

Tableau 1. –	Critères diagnostiques du diabète.....	17
Tableau 2. –	Symptômes d’hypoglycémie.....	19
Tableau 3. –	Types d’insulines utilisés au Canada dans le diabète .....	23
Tableau 4. –	Cibles glycémiques.....	25
Tableau 5. –	Données collectées dans chaque questionnaire de base du registre BETTER .....	42
Tableau 6. –	Calcul du score <i>Low-Carbohydrate-Diet</i> .....	45
Tableau 7. –	Effet de l’utilisation de statine sur le profil lipidique .....	89

## Liste des figures

Figure 1. –	Action des insulines selon les deux méthodes d'administration d'insuline .....	24
Figure 2. –	Pourcentages de temps recommandés dans la cible glycémique.....	27
Figure 3. –	Profil glycémique ambulatoire d'un CGM .....	28
Figure 4. –	Modèle du projet pilote CUT-T1D.....	36
Figure 5. –	Modèle du projet pilote CUT-1 .....	37

## Liste des sigles et abréviations

AGS : Acide gras saturé

ANOVA : Analyse de la variance

Anti-GAD65 : Anticorps anti-acide glutamique décarboxylase 65

ASA-24 : *Automated Self-Administered 24-Hour*

CGM : Lecteur de la glycémie en continu (*Continuous Glucose Monitoring*)

CHO : Glucides

Chol-HDL : Cholestérol des lipoprotéines à haute densité (*High-Density Lipoprotein*)

Chol-LDL : Cholestérol des lipoprotéines à basse densité (*Low-Density Lipoprotein*)

Chol-non-HDL : Cholestérol non à lipoprotéines à haute densité

Chol-tot : Cholestérol total

CSII : Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*)

CSQ : Carnet Santé Québec

CV : Cardiovasculaire

DbT1 : Diabète de type 1

DbT2 : Diabète de type 2

DCCT : *Diabetes Control and Complications Trial*

DKA : Acidocétose diabétique (*Diabetes Ketoacidosis*)

EDIC : *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*

GAC : Guide alimentaire canadien

h : heure

HbA1c : Hémoglobine glyquée

IAH : Perception altérée des symptômes de l'hypoglycémie (*Impaired Awareness of Hypoglycemia*)

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

IRCM : Institut de recherches cliniques de Montréal

isCGM : Lecture "Flash" (*intermittent scanning Continuous Glucose Monitoring*)

kg : kilogramme

LADA : Diabète auto-immun latent chez l'adulte (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*)

LCD : Diète faible en glucides (*Low Carbohydrate Diet*)

m : mètre

MDI : Multiples injections quotidiennes (*Multiple Daily Injections*)

min : minute

mmol/L : millimole par litre

PADT1 : Personnes atteintes de diabète de type 1

PTC : Pourcentage de temps dans la cible glycémique

Q1, Q2, Q3, Q4 : Quartile 1, quartile 2, quartile 3, quartile 4

R24H : Rappel alimentaire de 24h

SMBG : Autosurveillance de la glycémie (*Self-Monitoring of Blood Glucose*)

TG : Triglycérides

TT : Tour de taille

VLCHF : Diète très faible en glucides et riche en lipides (*Very Low Carbohydrates High Fat*)

*Je dédie ce mémoire à mon conjoint, Mateusz.*

*Merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée à continuer.*

## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, Dr Rémi Rabasa-Lhoret. Il a su faciliter mon intégration dans son équipe de laboratoire et m'a permis de réaliser ma maîtrise avec aisance, malgré les circonstances de la pandémie. Il m'a soutenue en m'aidant avec mes demandes de bourse, en écrivant mes lettres de recommandation, en stimulant ma curiosité en recherche et en me soutenant moralement à travers les moments difficiles. J'aimerais également remercier Anne-Sophie Brazeau, qui a largement contribué aux idées pour ce projet, et Kayla Wong, avec qui j'ai travaillé étroitement tout au long de ma maîtrise pour le projet de recherche et la rédaction du manuscrit.

Je tiens à remercier mes parents, mes cousins et en particulier mes sœurs et mon frère : Josianne, Caroline, Sandy et Michael, ainsi que leurs conjoints, Georges, Simon, André et Lina. Un petit merci également à mon neveu Arthur qui aura bientôt 2 ans et à mon chat Thunder pour m'avoir amené du bonheur au cours de cette maîtrise.

Je me dois également de remercier tous les membres de l'équipe de l'Institut de recherches cliniques de Montréal. Je remercie en particulier Danijela Bovan, Katherine Desjardins et Virginie Messier sans qui je n'aurai pas réussi ma maîtrise. Merci pour tout votre leadership, votre aide considérable, vos disponibilités et vos judicieux conseils autant au niveau professionnel que personnel. Merci à Annie Gaumond, Catherine Leroux et Andréanne Fortin pour les formations en diabète de type 1 et pour m'avoir aidé à travers mes suivis avec les participants. Merci aussi aux autres membres de l'équipe qui m'ont aidée au cours des différentes étapes essentielles de mon projet de recherche : Corinne Suppère, Marie Raffray, Marie Devaux, Diane Mignault, Khiem Nguyen et Josée Therrien.

Finalement, mais non les moindres, j'aimerais remercier les étudiants du laboratoire de Dr Rabasa-Lhoret. Un grand merci à mes amis Cindy Bergeron, Anne Bonhoure, Lucas Goulet-Gélinas, Valérie Boudreau, Florence Racine et Joséphine Molveau pour votre collaboration, votre soutien moral et académique. Je n'oublierai pas tous nos dîners à l'extérieur du bureau.

Tout ceci n'aurait pas été possible sans votre soutien.

## CHAPITRE 1 – INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DbT1) est une maladie auto-immune chronique touchant 300 000 Canadiens (1). Elle se traduit par une perte de la sécrétion de l'insuline. Les personnes atteintes de DbT1 (PADT1) doivent donc s'injecter de l'insuline par voie sous-cutanée afin de combler les besoins de base et ceux pour utiliser le glucose venant des aliments consommés (2). Il a été démontré qu'un bon contrôle de la glycémie diminue significativement les complications microvasculaires et macrovasculaires liées au diabète (3). Toutefois, un contrôle optimal de la glycémie est difficile à atteindre et constitue un défi quotidien dans le DbT1 (4). L'obstacle est l'équilibre du dosage de l'insuline sans augmenter le risque des complications aiguës que ce soit l'hypoglycémie (légère à sévère) ou l'hyperglycémie (modérée : responsable des complications chroniques, et sévère : l'acidocétose diabétique [DKA]). Malgré les progrès réalisés dans les types et les méthodes d'administration de l'insuline ainsi que pour la surveillance de la glycémie, le contrôle de la glycémie reste un défi (5). Un élément clé du contrôle glycémique est la période postprandiale. Le traitement intensif du DbT1 implique que les PADT1 doivent calculer les glucides (*Carbohydrates* [CHO]) du repas et faire correspondre la dose prandiale d'insuline à cet apport en CHO en tenant compte d'un ratio insuline/CHO variable d'un individu à l'autre et d'un repas à l'autre pour un même individu. Pour un contrôle optimal, ils doivent en plus tenir compte du mode d'action de l'insuline et des autres nutriments ingérés (6). Il existe de nombreuses variations physiologiques inter- et intra-individuelles qui peuvent affecter l'efficacité de l'insuline et/ou la digestion des nutriments.

Les données des registres de DbT1 dans 19 pays montrent que 84 % des patients ont une hémoglobine glyquée (HbA1c), le biomarqueur clé du contrôle glycémique, à des niveaux supérieurs à la recommandation de 7 % (4). Le contrôle de la glycémie postprandiale est un facteur clé pour atteindre la cible recommandée d'HbA1c (7). Par conséquent, une grande proportion de PADT1 a du mal à atteindre un bon contrôle du diabète et recherche avidement des stratégies, telles que des diètes pour y parvenir.

Les avantages de réduire les apports en CHO sur les niveaux de glycémie postprandiale et le contrôle glycémique global ont été bien documentés dans le contexte de diabète de type 2 (DbT2) (8), mais moins étudiés pour le DbT1 (9). Bien que les professionnels de la santé hésitent parfois à les recommander en raison du manque d'informations liées à la sécurité, les diètes faibles en CHO (*Low Carbohydrate Diet* [LCD]) gagnent en popularité (10). De plus, l'une de ces diètes, la diète très faible en CHO et riche en lipides (*Very Low Carbohydrates High Fat* [VLCHF]) suscite des préoccupations quant à son impact sur le risque cardiovasculaire (CV) et le risque d'hypoglycémie (11). Une série d'entrevues avec des personnes atteintes de diabète et suivant une diète VLCHF a été menée récemment afin de déterminer les motivations et les défis liés à cette diète (12). Les principales raisons d'initier la diète VLCHF étaient de limiter les fluctuations de la glycémie et de réduire la prise de médicaments en particulier les doses d'insuline. Un autre problème fréquemment soulevé est le manque de soutien des professionnels de la santé, ce qui amène souvent les patients à omettre de mentionner l'adoption de telles diètes lors des visites médicales. C'est une source importante de préoccupation pouvant entraîner des problèmes de sécurité supplémentaires. Il y a un manque d'évidences scientifiques pour mieux comprendre l'impact des LCD sur les PADT1 et qui permettraient aux professionnels de la santé de mieux guider les patients qui désirent suivre ces diètes. Ainsi, notre étude vise à évaluer les associations entre l'adhésion à une LCD, le contrôle glycémique, ainsi que les facteurs de risque CV.

## CHAPITRE 2 – PROBLÉMATIQUE

### 2.1 Diabète de type 1

#### 2.1.1 Définition

Le DbT1 est une maladie auto-immune chronique touchant environ 300 000 Canadiens (1). Une revue systématique et méta-analyse de 193 études rapporte que l'incidence du DbT1 était de 15 pour 100 000 personnes et que la prévalence était de 9,5 % dans le monde (13). De plus, de grandes études épidémiologiques entre 1990-1999 démontrent que l'incidence du DbT1 a augmenté de 2 à 5 % mondialement (1). Le DbT1 se caractérise par la destruction auto-immune des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas (14-16). Les cellules  $\beta$  du pancréas sont responsables de la production et de la sécrétion de l'insuline dans le corps. L'insuline est une hormone anabolisante qui maintient principalement l'homéostasie du glucose et des autres substrats énergétiques (acides gras et corps cétoniques) (16). Ainsi, le DbT1 se traduit par une perte totale de sécrétion de l'insuline, et cette carence cause un désordre métabolique (16). Le DbT1 est dû à une interaction entre des facteurs héréditaires (prédispositions génétiques) et plusieurs facteurs environnementaux déclencheurs (17). Il existe plusieurs facteurs de risque au développement du DbT1, dont l'âge (1). Le DbT1 peut se présenter à tous les âges, mais est généralement diagnostiqué à un jeune âge (enfance, adolescence, jeune adulte). En fait,  $\geq 85$  % des cas de diabète chez les personnes âgées de  $< 20$  ans dans le monde sont des cas de DbT1 (1, 18-20). L'incidence chez les adultes est plus faible que chez les jeunes, bien qu'environ un quart des PADT1 soient diagnostiquées à l'âge adulte (14). Le diabète auto-immun latent chez l'adulte (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults* [LADA]) est défini comme l'apparition du diabète à l'âge adulte ressemblant initialement à un DbT2, mais qui est en fait un DbT1 qui se développe sur plusieurs mois et pour laquelle l'insuline est le plus souvent débutée dans les deux premières années (21). Contrairement au DbT1, le DbT2 se présente habituellement à un âge plus avancé ( $\geq 40$  ans) et se caractérise par la combinaison d'une diminution de la production d'insuline avec une résistance à l'action de celle-ci.

### 2.1.2 Diagnostic

Le diagnostic débute suite à l'apparition soudaine des symptômes classiques du diabète tels que la polyurie, la polydipsie, la fatigue intense et la perte de poids. D'autres symptômes incluant l'hyperglycémie chronique, la glycosurie, la cétose (présence de corps cétoniques), peuvent s'aggraver jusqu'à la DKA (baisse du pH sanguin). Les critères diagnostiques du diabète sont basés sur des prélèvements veineux et sur des méthodes de laboratoire (**Tableau 1**) (15).

Tableau 1. – Critères diagnostiques du diabète

Tests	Valeurs	Remarques
<b>Glycémie plasmatique à jeun</b>	≥7,0 mmol/L	À jeun pendant au moins 8 heures avant le test.
<b>Glycémie aléatoire</b>	≥11,1 mmol/L	Aléatoire défini comme une glycémie à n'importe quel moment de la journée
<b>Hyperglycémie provoquée par voie orale</b>	≥11,1 mmol/L	2 heures suite à l'ingestion de 75 g de glucides
<b>HbA1c</b>	≥6,5 %	Non validé pour le diagnostic du DbT1

Adapté des *Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada* (15)

Une glycémie plasmatique à jeun de ≥7,0 mmol/L ou une glycémie aléatoire (à n'importe quel moment de la journée) de ≥11.1 mmol/L sont les critères diagnostiques de glycémie traditionnels et sont utilisées lors du diagnostic du DbT1. Souvent, le PADT1 présentera aussi des signes d'une utilisation importante de lipides comme source d'énergie avec la présence de corps cétoniques sanguins ou urinaires. Ces corps cétoniques en excès sont responsables d'une acidose et, si le diagnostic de DbT1 est porté tardivement, le patient présentera une DKA qui combine des glycémies élevées souvent supérieures à 20,0 mmol/L, des corps cétoniques et une acidose (pH et bicarbonates sanguins abaissés). La DKA est une urgence médicale avec un risque de coma voire de décès. Une autre technique de diagnostic est une hyperglycémie provoquée par voie orale, où une glycémie après 2 heures de l'ingestion de 75 g de CHO à ≥11,1 mmol/L indique un diagnostic positif. Cette méthode diagnostique est exceptionnellement utilisée dans le DbT1 et de moins en

moins utilisée pour le DbT2. Il est également possible de différencier le DbT1 aux autres types de diabète en confirmant par un dosage d'anticorps anti-acide glutamique décarboxylase 65 (anti-GAD65) qui est souvent élevé et, éventuellement, un dosage du peptide C cosecrété avec l'insuline bas (22). L'HbA1c est moins sensible pour diagnostiquer le diabète que les critères de glycémie traditionnels. Toutefois, étant donné qu'il peut être mesuré à tout moment de la journée, il est plus pratique que la prise de glycémie à jeun ou un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale. De plus, l'HbA1c reflète la moyenne des glycémies plasmatiques au cours des 2 à 3 derniers mois (15). Cependant, contrairement au DbT2, l'HbA1c n'est pas une méthode diagnostique validée pour le DbT1.

### **2.1.3 Complications associées au diabète de type 1**

Le DbT1 est associé à un risque accru de morbidités et de mortalité. Les complications associées au DbT1 se divisent en 2 grandes catégories, soit les complications aiguës (hypoglycémies et hyperglycémies) et les complications chroniques (microvasculaires et macrovasculaires).

#### **2.1.3.1 Complications aiguës**

##### *Hypoglycémies*

Une hypoglycémie se définit par i) une glycémie en dessous de 4,0 mmol/L avec ii) l'apparition de symptômes neurogènes et/ou neuroglycopéniques et iii) qui se résout suite à l'administration de CHO. Les symptômes neurogènes ou adrénérergiques sont causés par la sécrétion d'adrénaline, tandis que les symptômes neuroglycopéniques sont causés par un manque de glucose dans le système nerveux central (**Tableau 2**) (23). L'hypoglycémie est une complication iatrogénique, c'est-à-dire secondaire à un traitement pharmacologique (l'insuline). Elle est associée à un trop haut taux d'insuline comparativement à la quantité de glucose dans le sang. L'hypoglycémie est souvent le principal obstacle empêchant l'atteinte du contrôle glycémique optimal (24). Il existe 3 niveaux de gravité d'hypoglycémies : légère, modérée et sévère. Lors d'une hypoglycémie légère, il y a présence de symptômes neurogènes, tandis que lors une hypoglycémie modérée, il y a présence de symptômes neurogènes et neuroglycopéniques. Dans ces deux niveaux, l'individu est capable de se traiter avec

l'administration de CHO. Toutefois, lors d'une hypoglycémie sévère (habituellement <2,8 mmol/L), l'aide d'une tierce personne est requise pour traiter, car elle peut être accompagnée d'une perte de conscience (24). Chez des PADT1, des hypoglycémies sévères survenues dans la dernière année sont associées à des 2,74 fois plus de risques de mortalité et 2,02 fois plus de maladies CV (MCV) (25).

Tableau 2. – Symptômes d'hypoglycémie

Symptômes neurogènes	Symptômes neuroglycopéniques
Tremblements	Trouble de concentration
Palpitations	Confusion
Transpiration	Faiblesse
Anxiété	Somnolence
Faim	Trouble de vision
Nausée	Trouble de la parole
Picotements	Maux de tête
	Vertiges

Adapté des *Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada* (23)

Selon Cryer (24), les patients présentent souvent plusieurs épisodes d'hypoglycémie asymptomatiques et rapportent en moyenne 2 épisodes d'hypoglycémie légers à modérés symptomatiques par semaine. Toutefois, d'autres études rapportent des fréquences plus élevées tels qu'une moyenne de 0,76 (26) à 1,44 (27) épisodes par jour. Dans une étude observationnelle de 383 patients atteints de diabète, le groupe de DbT1 a rapporté des hypoglycémies sévères à une fréquence moyenne de 1,1 à 3,2 fois/année (28).

Il se peut qu'un individu ressente des symptômes à une glycémie >4,0 mmol/L ou, au contraire, ne ressente pas de symptômes ou ait des symptômes modestes à une glycémie <4,0 mmol/L. Dans ce cas, on parle d'altération de perception des symptômes de l'hypoglycémie (*Impaired Awareness of Hypoglycemia* [IAH]). En fait, des hypoglycémies fréquentes et sévères peuvent diminuer les réponses normales à l'hypoglycémie et atténuer les réponses de contre-régulation du glucose (29). Les individus avec une IAH ne perçoivent peu ou pas les symptômes

d'hypoglycémie que lorsque les glycémies sont à des niveaux très bas (30). Cela peut augmenter de 6 fois le risque de faire une hypoglycémie sévère avec perte de connaissance (31). L'hypoglycémie sévère peut conduire au coma et même au décès si elle n'est pas traitée.

### *Hyperglycémies*

Une hyperglycémie se définit par une glycémie au-dessus de 7,0 mmol/L préprandiale (avant un repas) et 10,0 mmol/L postprandiale (après un repas). L'hyperglycémie est associée à un manque d'insuline dans le sang comparativement à la quantité de glucose sanguin. Elle peut amener plusieurs symptômes tels que les symptômes classiques du diabète (ex. polyurie, polydipsie, fatigue intense, perte de poids). Les causes possibles peuvent être une insuffisance en insuline, un apport élevé en CHO, un stress, une diminution de l'activité physique, une prise de médicament et une maladie. Des hyperglycémies chroniques peuvent entraîner la DKA ainsi que des complications chroniques microvasculaires et macrovasculaires.

La DKA est une des complications les plus graves du diabète et survient principalement chez les PADT1. Comme mentionné plus haut, le DKA peut évoluer jusqu'au coma ou même la mort. Après le diagnostic inaugural du DbT1, elle survient généralement soit lors d'une omission accidentelle ou délibérée de l'insuline, soit lors d'une mauvaise gestion de la maladie (32). La DKA se caractérise par une triade biochimique de l'hyperglycémie, cétonémie et acidose métabolique (33). Les symptômes de DKA sont les mêmes qu'une hyperglycémie avec l'addition de symptômes d'acidose (ex. nausée, vomissements, douleurs abdominales) (34). Une haleine de cétone, soit une odeur fruitée semblable au dissolvant à ongles, peut être indicative de DKA (34). Les individus peuvent mesurer leur cétone dans l'urine à l'aide de bâtonnets réactifs ou dans leur sang à l'aide d'un appareil ou même, dans certains cas, à l'aide de leur glucomètre.

#### 2.1.3.2 Complications chroniques

Les complications chroniques microvasculaires (spécifiques au diabète) comprennent la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. La rétinopathie diabétique est la cause la plus fréquente de nouveaux cas de cécité chez les adultes âgés de 20 à 74 ans (35). La néphropathie touche jusqu'à 50 % des personnes vivant avec le diabète au cours de leur vie et est la première cause de l'insuffisance rénale terminale (36). La neuropathie est la première cause d'amputations

non traumatiques. Le risque d'ulcères ou d'amputations de pied est accru chez les personnes atteintes de diabète depuis  $\geq 10$  ans (principalement chez les hommes), chez les personnes ayant un mauvais contrôle glycémique, des MCV, de la rétinopathie ou de la néphropathie (37).

Les complications chroniques macrovasculaires (non spécifiques au diabète) comprennent les MCV (ex. cardiopathies ischémiques et maladies vasculaires périphériques). Bien que les complications MCV peuvent se présenter dans la population générale, les adultes vivant avec le diabète ont 2 à 4 fois plus de risque d'avoir des événements CV (38). Dans une étude de cohorte de patients vivant avec le diabète et traités à l'insuline ( $n = 23,751$ ), le taux de mortalité lié à des cardiopathies ischémiques était plus élevé que dans la population générale. En fait, le risque de mortalité par cardiopathie ischémique était exceptionnellement élevé chez les jeunes femmes adultes atteintes de DbT1, avec des taux similaires à ceux des hommes atteints de DbT1  $< 40$  ans (39).

Un bon contrôle glycémique est essentiel afin de diminuer le risque de développer les complications chroniques (3). Une étude clé a établi de façon indiscutable les bénéfices d'un contrôle intensif de la glycémie. L'étude du *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) et son suivi observationnel *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) ont démontré les bénéfices d'un bon contrôle glycémique pour réduire le risque de complications chroniques et la mortalité CV (40, 41). Les objectifs principaux visent à atteindre une HbA1c de  $\leq 7$  % en minimisant le risque d'hypoglycémie. Les points essentiels de cette étude majeure sont abordés dans les sections ci-dessous.

## 2.2 Gestion du diabète

### 2.2.1 Traitement et prise en charge

À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif au DbT1. Dès le diagnostic du DbT1, l'insulinothérapie et l'éducation sur la gestion de la maladie doivent être immédiatement initiées. Il faut noter qu'après l'initiation à l'insuline, certains patients passent par une période de « lune de miel », au cours de laquelle les besoins en insuline peuvent diminuer, voire cesser de façon transitoire (42). L'insulinothérapie intensive est le traitement de pharmacothérapie recommandé pour le DbT1. Elle est individualisée en fonction de plusieurs facteurs : objectifs de traitement, mode de vie, diète, âge, santé générale, motivation, IAH et capacité d'autogestion (42). Comme démontré par l'étude du DCCT et l'EDIC, l'insulinothérapie diminue de 10 % l'HbA1c, de 30 % le risque CV et prévient également la mortalité (40, 41). Il a été démontré qu'un contrôle strict de la glycémie diminue significativement les complications microvasculaires et macrovasculaires liées au diabète (3). Les PADT1 doivent s'injecter de l'insuline exogène par voie sous-cutanée afin de combler les besoins de base et ceux pour utiliser le glucose venant des aliments consommés (2).

#### 2.2.1.1 Insuline

Dans le cadre du traitement du DbT1, l'insuline exogène administrée permet de couvrir deux types de besoins: les besoins en insuline basale et en insuline prandiale. Le **tableau 3**, adapté de Diabète Canada, montre les principaux types d'insuline utilisés au Canada dans le traitement du diabète (43). Les insulines basales comprennent les insulines à action intermédiaire, à longue action et à ultra-longue action. Elles sont utilisées afin d'imiter la sécrétion basale continue du pancréas chez un individu non diabétique. D'un autre côté, les insulines prandiales comprennent les insulines à action très rapide et à courte durée d'action (régulière). Elles sont utilisées afin de répondre aux besoins lors des repas.

Tableau 3. – Types d’insulines utilisés au Canada dans le diabète

Types d’insulines	Délai d’action (min)	Pic d’action (h)	Durée d’action (h)
<b>Insulines basales</b>			
Action intermédiaire			
Humulin N	60-120	4-12	14-24
Novolin ge NPH	60-120	4-12	14-24
Longue action			
Lantus	90	Aucun pic	≥24
Basaglar	90	Aucun pic	≥24
Toujeo	90	Aucun pic	≥24
Levemir	90	Aucun pic	6-24 (selon la dose)
Ultra-longue action			
Tresiba	60-120	Aucun pic	>40
<b>Insulines prandiales</b>			
Action très rapide			
Apidra	5-25	0,75-1,5	4
Humalog	5-30	0,75-2,5	3,5-4,75
NovoRapid	10-20	1-3	3-5
Fiasp	4	0,5-1,5	3-5
Courte durée d’action (régulière)			
Humulin R	15-30	2-5	6-8
Novolin ge Toronto	15-30	2-5	6-8

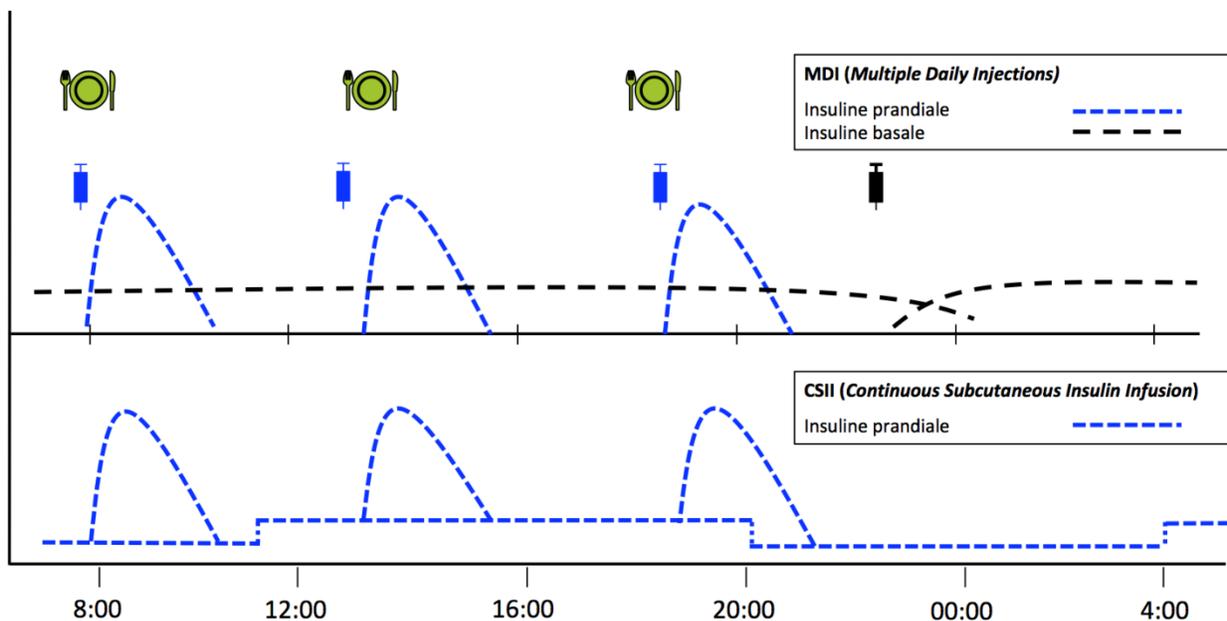
Adapté de Diabète Canada (43)

#### 2.2.1.2 Méthodes d’administration d’insuline

L’injection de l’insuline se fait de façon sous-cutanée. Il existe 2 méthodes d’administration d’insuline, soit par multiples injections quotidiennes (*Multiple Daily Injections* [MDI]) ou par perfusion sous-cutanée continue d’insuline (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion* [CSII]) (**Figure 1**).

Les MDI peuvent se faire à la seringue ou à l'aide d'un stylo-injecteur. Les patients traités par MDI s'injectent habituellement  $\geq 4$  doses d'insuline par jour, soit une dose d'insuline basale (une fois par jour, le plus souvent le matin) et des doses d'insulines prandiales (aux repas).

Les patients traités par CSII utilisent une pompe à insuline qui est portée en permanence. L'appareil est muni d'un réservoir contenant de l'insuline prandiale, et un cathéter qui, inséré habituellement au niveau de l'abdomen, perfuse de façon continue l'insuline. La pompe à insuline a pour but d'imiter la sécrétion normale d'insuline du pancréas. Pour couvrir les besoins en insuline basale, la perfusion de l'insuline prandiale se fait par petites doses en continu toute la journée, et par plus grande dose (bolus) aux repas. La pompe à insuline contient des paramètres propres à chaque individu qui permet, entre autres, d'ajuster automatiquement les doses d'insuline aux repas (ex. en enregistrant la quantité de CHO consommés).



Adaptée du cours de l'équipe de la clinique de diabète de l'IRCM  
 Figure 1. – Action des insulines selon les deux méthodes d'administration d'insuline

Tout récemment, des systèmes de pancréas artificiels ont été développés et étudiés. L'objectif du pancréas artificiel, un système à boucle fermée, est d'améliorer le contrôle glycémique tout en réduisant le fardeau de la gestion quotidienne du DbT1 (44). Il fonctionne à l'aide de la combinaison d'une pompe à insuline et d'un lecteur de la glycémie en continu

(*Continuous Glucose Monitoring [CGM]*) (voir section 2.2.1.3). Un algorithme relié à la pompe calcule les doses d'insuline à administrer selon les glycémies rapportées par le CGM (45). Si la glycémie rapportée par le CGM s'élève, le système augmente automatiquement le débit basal administré. Actuellement, deux systèmes de pancréas artificiel commercial, Medtronic 670G/770G et Tandem Control-IQ, sont disponibles au Canada (46). Toutefois, cette méthode d'administration d'insuline reste coûteuse (variable selon la couverture d'assurance des patients), et n'est parfois pas appropriée selon les besoins de l'individu (ex. capacité à comprendre et à utiliser la technologie) (46, 47).

### 2.2.1.3 Méthodes de mesure de la glycémie

L'HbA1c est un indicateur de l'efficacité du traitement du diabète. Des taux d'HbA1c >7,0 % sont associés à un risque significativement plus élevé de complications microvasculaires et CV (48). Les cibles glycémiques sont les valeurs à viser afin d'atteindre une HbA1c ≤7,0 % (**Tableau 4**) (48).

Tableau 4. – Cibles glycémiques

Mesures	Valeurs
<b>Glycémie à jeun ou préprandiale</b>	4,0-7,0 mmol/L
<b>Glycémie 2 heures postprandiale</b>	5,0-10,0 mmol/L
<b>HbA1c</b>	≤7,0 %

Adapté des *Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada* (48)

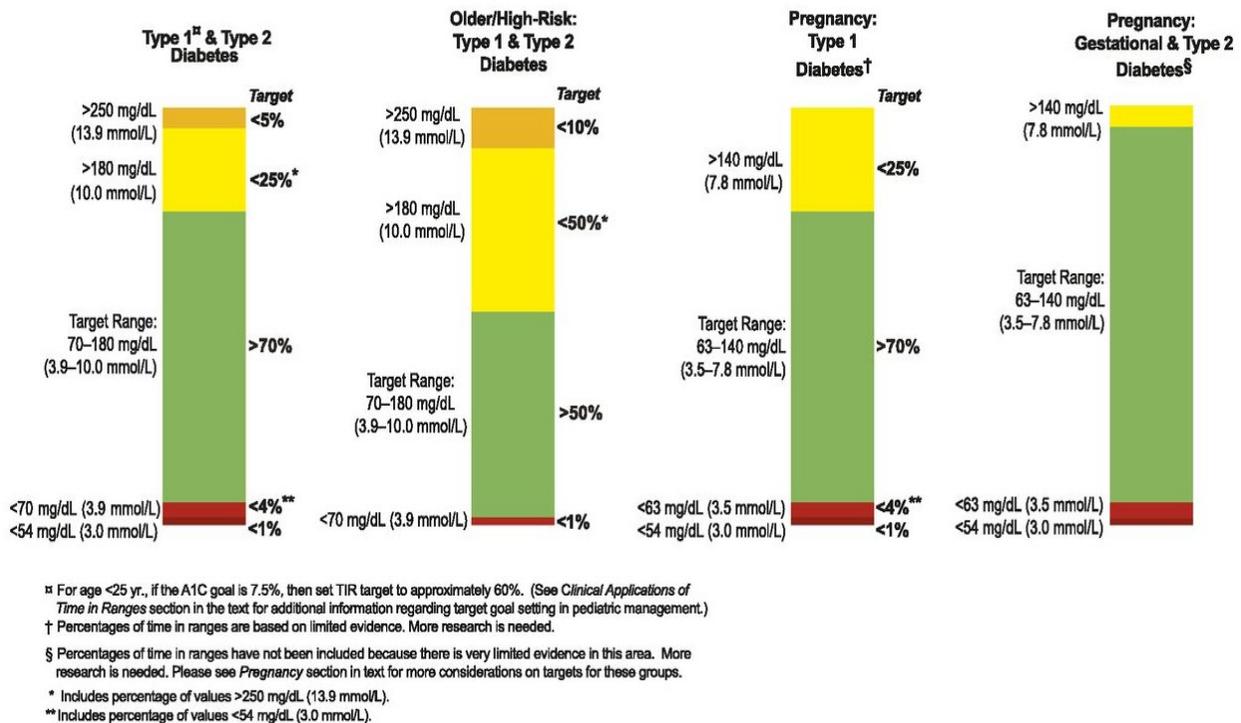
L'HbA1c est une estimation des taux glycémiques moyens des 8 à 12 dernières semaines et elle est relativement facile à obtenir. Il est donc suggéré de la mesurer tous les 3 mois, et surtout lorsque les objectifs de glycémies ne sont pas atteints ou lorsqu'il y a une modification dans le traitement (49). À elle seule, elle ne permet toutefois pas d'identifier et de comprendre les variations quotidiennes de la glycémie. De plus, dans certaines situations (ex. érythropoïèse), l'HbA1c ne reflète pas avec précision la glycémie (50). Ainsi, la surveillance de la glycémie est nécessaire, soit par glycémies capillaires par la technique d'autosurveillance de la glycémie (*Self-Monitoring of Blood Glucose [SMBG]*), soit par CGM. La surveillance de la glycémie fournit les

informations nécessaires à l'individu et à l'équipe de soins qui permettent de faire des ajustements de traitement ou de mode de vie afin d'atteindre les objectifs souhaités.

Les mesures de la glycémie sont un élément essentiel à la gestion du DbT1 et doivent être effectuées au minimum 3 fois par jour. Dans une étude de cohorte,  $\geq 3$  tests de glycémies par jour étaient associés à une réduction significative de 1,0 % de l'HbA1c (51). Le SMBG se fait à l'aide d'un lecteur et d'un autopiqueur. L'individu se pique l'extrémité du doigt et mesure le glucose venant de la goutte de sang avec le glucomètre. Comparativement à la SMBG, l'avantage du CGM permet aux individus de ne pas se piquer les doigts plusieurs fois quotidiennement, permettant de limiter la douleur et la stigmatisation. Les CGM sont composés d'un capteur et d'un lecteur (soit intégré dans la pompe à insuline, soit un récepteur séparé qui peut être une application sur un téléphone intelligent) permettant des observations directes des excursions glycémiques. Dépendamment du modèle de CGM (DexcomG6, Medtronic ou FreeStyle Libre), le capteur est un dispositif légèrement invasif installé au bras (triceps) ou à l'abdomen qui doit être changé aux 7-14 jours. Suite à l'installation du capteur, le cathéter sous-cutané intégré mesure le glucose dans le liquide interstitiel (liquide entre les cellules) dans des intervalles de temps très rapprochés permettant d'obtenir un profil de glycémie en continu. Les CGM fournissent un portrait détaillé de la glycémie, incluant le profil global des glycémies. Certains dispositifs surveillent la glycémie en continu et disposent d'alarmes pour aviser le patient d'une glycémie trop haute ou trop basse (DexcomG6, Medtronic et version 2 du FreeStyle Libre). D'autres nécessitent une action du patient pour récupérer les glycémies en rapprochant le dispositif ou le téléphone intelligent du capteur. Dans ce cas, il s'agit d'une lecture « Flash » (*intermittent scanning CGM* [isCGM]) de la glycémie, et ce dispositif (version 1 du FreeStyle Libre) ne dispose pas d'alarme.

Les dispositifs CGM et isCGM sont très utiles pour observer l'impact en temps réel d'une activité physique ou lors de l'adoption d'une nouvelle diète par exemple. L'analyse des données de CGM permet aussi d'obtenir le pourcentage de temps quotidien passé en hypoglycémie, en hyperglycémie et également le pourcentage de temps dans la cible (PTC), ce dernier étant un indicateur du contrôle de la glycémie (52, 53) (**Figure 2**). Dans la majorité des cas, un PTC recommandé est de 70% entre 3,9 et 10,0 mmol/L puisque cela correspond à une HbA1c  $\leq 7$  %.

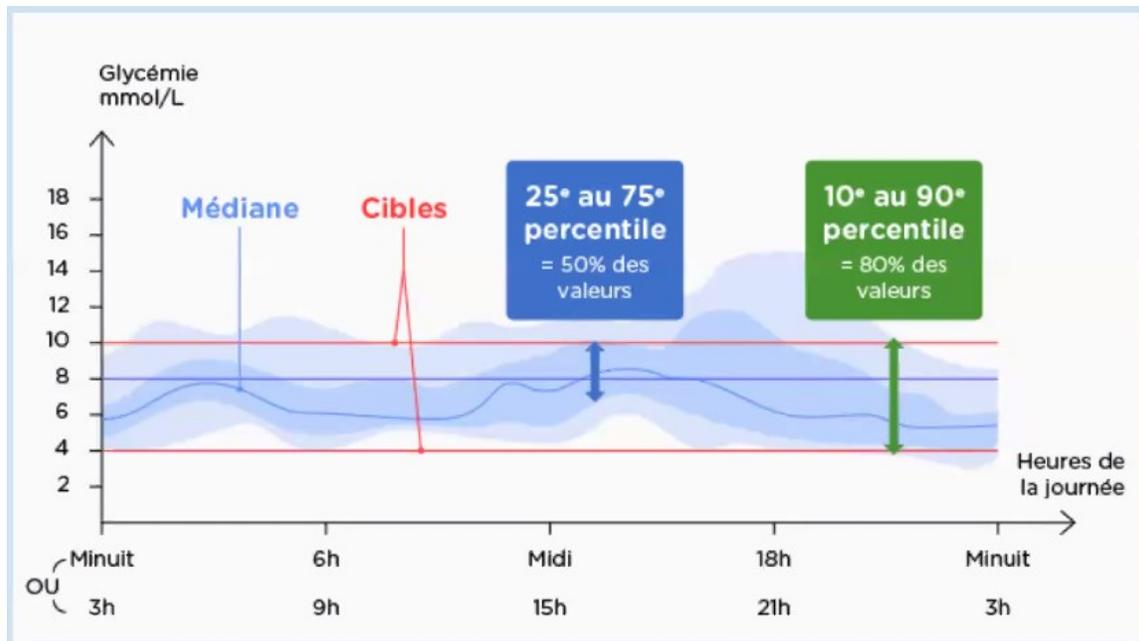
Cet objectif est combiné à un pourcentage de temps en hypoglycémie de <4 % afin de minimiser les risques d'IAH et d'hypoglycémie sévère.



© Battelino et al. (53)

Figure 2. – Pourcentages de temps recommandés dans la cible glycémique

De plus, après un délai de 10 à 14 jours, il est possible d'obtenir un profil glycémique ambulatoire pour établir les grandes tendances et faciliter les ajustements de la thérapie (**Figure 3**). Ainsi, les CGM permettent un suivi plus facile pour les patients et les professionnels de la santé. Les inconvénients du CGM incluent le délai de 5 à 10 minutes observé entre le glucose interstitiel comparativement aux changements de glucose dans le sang dont les patients doivent tenir compte, surtout lors de variations rapides de la glycémie. De plus, les CGM peuvent être coûteux; seulement 2 modèles sont présentement couverts, sous certaines conditions, par la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (DexcomG6 et version 1 du FreeStyle Libre).



©Rémi Rabasa-Lhoret

Figure 3. – Profil glycémique ambulatoire d'un CGM

## 2.3 Nutrition et diabète de type 1

### 2.3.1 Thérapie nutritionnelle

#### 2.3.1.1 Calcul des glucides

Un élément clé du contrôle glycémique est la période postprandiale (5). Le calcul des CHO est l'élément central de la thérapie nutritionnelle intensive pour les PADT1. Il permet d'ajuster la quantité d'insuline injectée en fonction des apports en CHO. Ce concept existe depuis les années 1920, suite à la découverte de l'insuline, mais a regagné de l'intérêt après avoir été utilisé comme l'une des 4 approches de planifications de repas dans le DCCT (54). C'est une manière efficace pour atteindre les objectifs de glycémie et de permettre aux patients d'avoir une flexibilité dans leurs choix alimentaires. Le calcul des CHO peut être simplifié (sous forme d'« échange de CHO », correspondant à des portions fournissant 15g de CHO) ou plus précis (en calculant le nombre de grammes de CHO consommés). Les doses d'insuline prandiale sont ensuite ajustées en tenant compte d'un plan ou d'un ratio insuline/CHO prescrit (54, 55). Les PADT1 doivent donc identifier les sources de CHO et, pour ceux qui utilisent des notions plus avancées, tenir compte aussi de leur effet sur la glycémie (indice glycémique) et de la quantité de fibres. De plus, les protéines et

les lipides du repas influencent les fluctuations glycémiques (56). Malgré un calcul précis des CHO, il existe de nombreux autres facteurs pouvant affecter la glycémie postprandiale, incluant les variations physiologiques inter- et intra-individuelles qui affectent l'efficacité de l'insuline et la digestion des nutriments. Une erreur de  $\pm 20$  g de CHO peut altérer considérablement le contrôle de la glycémie postprandiale (57), et les erreurs de calcul sont associées à des fluctuations plus importantes de la glycémie (58).

Le développement de nouvelles applications mobiles intelligentes permet d'aider les individus à effectuer le calcul des CHO. Les patients peuvent prendre une photo de leur repas, et les aliments sont reconnus ou partiellement reconnus par un algorithme utilisant l'intelligence artificielle. Par la suite, guidés par quelques questions, ils précisent les aliments et boissons consommés et estiment la taille des portions. Finalement, le calcul des CHO se fait automatiquement selon des données de bases alimentaires de l'application. Cependant, les PADT1 doivent tout de même valider ces calculs étant donné qu'ils demeurent des estimations. À notre connaissance, il n'existe actuellement aucune application validée aidant les PADT1 avec le calcul des CHO (59).

### **2.3.2 Gestion du poids**

Traditionnellement, les PADT1 étaient reconnus pour avoir un poids normal ou même inférieur à celui observé dans la population générale (60). Cependant, l'intensification du traitement du diabète a été associée avec une prise de poids. Le DCCT a démontré que les patients randomisés dans le groupe de traitement intensif avaient pris significativement plus de poids que les patients dans le groupe de traitement conventionnel (gain de  $5,1 \pm 4,6$  kg vs  $2,4 \pm 3,7$  kg) (61). En fait, il y a une augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité dans la population présentant un DbT1. Des études de cohorte ont démontré une prévalence croissante de surpoids, d'obésité et d'autres facteurs de risque CV, tels que la dyslipidémie, l'hypertension et la résistance à l'insuline chez les PADT1 (62). Dans la cohorte de patients du *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*, la prévalence de patients en surpoids a augmenté de 47%, et le taux d'obésité a augmenté de 7 fois après 18 ans de suivi (60). Les prédictors de prises de poids incluent une HbA1c plus élevée et l'insulinothérapie intensive avec des doses d'insuline plus

élevées (60). Ainsi, les PADT1 doivent surmonter le défi d'atteindre un bon contrôle glycémique tout en maintenant un poids santé. Toutefois, il n'existe pas de recommandations spécifiques dans le DbT1 pour la prévention et le traitement de l'obésité avec l'atteinte de contrôle glycémique (63).

L'insuline est une hormone anabolique, et le traitement intensif peut être associé à une balance énergétique positive due i) à la prise de CHO obligatoire afin de prévenir ou traiter les hypoglycémies plus nombreuses et ii) à une difficulté à réaliser des activités physiques de façon régulière. L'exercice est une grande cause d'hypoglycémie, et l'approche d'insulinothérapie intensive ne permet pas toujours de réduire ce risque (64). Concernant les conséquences, le surpoids est associé à plusieurs facteurs de risque CV défavorables et le concept de double diabète (DbT1 avec des composantes habituellement rencontrées dans le DbT2) a été proposé (65). Bien que les critères diagnostiques de double diabète soient débattus, les PADT1 qui présentent ces caractéristiques ont un risque accru de complications microvasculaires et macrovasculaires.

### **2.3.3 Apports nutritionnels recommandés**

Les recommandations nutritionnelles chez les PADT1 pour une diète équilibrée sont essentielles afin d'améliorer leur qualité de vie (ex. flexibilité de choix alimentaires et aux activités) et afin de prévenir des complications liées à la maladie telles que ci-haut mentionnées (2). Pour les macronutriments, les proportions recommandées sont identiques à celle de la population générale (66). Les lignes directrices cliniques de Diabète Canada suggèrent 45-65 % de CHO, 20-35 % de lipides et 15-20 % de protéines (ou 0.8 g/kg de poids corporel) de l'apport énergétique quotidien (2).

Pour les lipides, afin de diminuer le risque CV, la qualité des lipides est plus importante que la quantité, soit de prioriser les aliments riches en acides gras insaturés et diminuer ou éviter les acides gras saturés ou trans. Les recommandations sont de limiter les acides gras saturés (AGS) à  $\leq 9\%$  ou  $10\%$  de l'énergie totale et d'éviter le plus possible le gras trans (67).

Pour les CHO, la recommandation de consommer  $\geq 45\%$  de l'énergie totale a pour but de prévenir un apport élevé en acides gras saturés, ce qui a été associé à une diminution de risque

de complications chez les adultes (2, 68). Si les aliments ont un indice glycémique faible et sont riches en fibres, l'apport en CHO peut être dans l'extrémité supérieure de la recommandation (2). L'indice glycémique est une échelle classant les aliments riches en CHO en fonction de leur capacité à augmenter la glycémie par rapport au glucose ou un aliment de référence (pain blanc) (69). Plus l'indice glycémique est élevé, plus l'aliment se digère rapidement et les CHO sont absorbés rapidement dans le sang. Des méta-analyses d'études randomisées contrôlées ont montré que le choix d'aliments à indice glycémique faible comparativement à indice glycémique élevé a un effet bénéfique sur le contrôle glycémique à moyen terme et diminue le cholestérol total (chol-tot) et le cholestérol LDL (*Low-Density Lipoprotein*, lipoprotéines à basse densité [chol-LDL]) chez les patients vivant avec le diabète (70, 71). D'un autre côté, la recommandation en fibres alimentaires est d'en consommer 30-50 g/jour (2). Dans une revue systématique examinant les effets de l'apport en fibres chez les adultes atteints de diabète, des apports plus élevés en fibres alimentaires peut améliorer le contrôle glycémique et les facteurs de risque CV tels que le poids corporel, le chol-tot et le chol-LDL, et peut aider à réduire le risque de mortalité prématurée de 10 % à 48 % (72). Toutefois, la recommandation en CHO varie dans le monde (73, 74). Par exemple, *Diabetes UK* a conclu en 2018 qu'il n'y avait pas de quantité idéale de CHO pour maintenir le contrôle glycémique chez les PADT1 (74). La prise de position de l'*American Diabetes Association* conclut également que les preuves ne sont pas concluantes quant à l'apport idéal de CHO pour les PADT1 (75). En réponse à la grande popularité des LCD, les organisations du diabète ont adapté leurs recommandations stipulant que les LCD peuvent convenir aux personnes vivant avec le diabète, en mentionnant que les patients devraient consulter leurs professionnels de la santé afin d'individualiser les recommandations en fonction des objectifs et la probabilité d'effets indésirables (76, 77).

Il existe une grande variété de diètes et types d'alimentation qui a été étudiée chez les personnes atteintes de diabète. Parmi elles, il y a des diètes qui ciblent certains macronutriments (ex. protéines, CHO et/ou fibres alimentaires), des groupes d'aliments (ex. fruits et légumes, noix, produits laitiers), ou encore qui proposent des types d'alimentation (ex. diète méditerranéenne). Chacun de ces types d'alimentation présente des avantages et des désavantages dont chaque individu doit tenir compte en fonction de ses valeurs et de ses objectifs (2).

L'étude du DCCT a démontré un bénéfice majeur du contrôle intensif des glycémies pour réduire le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires (40). Cette étude a aussi montré que le contrôle glycémique intensif majorait le risque d'hypoglycémie sévère, de prise de poids ainsi que d'évolution défavorable de certains facteurs de risque CV, notamment l'obésité abdominale (40). Malgré les progrès réalisés dans les types et les méthodes d'administration de l'insuline ainsi que pour la surveillance de la glycémie, le pourcentage de PADT1 atteignant un contrôle glycémique optimal reste encore faible (4), avec une incidence élevée d'hypoglycémie (78) et des taux en augmentation d'obésité abdominale et de facteurs de risque CV (40, 64). Les données des registres de DbT1 dans 19 pays montrent que 84 % des patients ont une HbA1c à des niveaux supérieurs à la recommandation de 7 % (4). De plus, le calcul des CHO reste complexe, avec des erreurs de calcul fréquentes conduisant à une variabilité glycémique (58, 79). Par conséquent, une grande proportion de PADT1 recherche avidement des stratégies, telles que des diètes, afin d'améliorer le contrôle glycémique tout en réduisant le fardeau du calcul des CHO et le risque de prise de poids. Bien que les professionnels de la santé hésitent parfois à les recommander en raison du manque d'informations liées à la sécurité, les LCD gagnent en popularité (10).

## **2.4 Diète faible en glucides**

Les LCD gagnent en popularité pour de multiples raisons. Les avantages de réduire les apports en CHO pourraient réduire la difficulté et la complexité du calcul des CHO aux repas et améliorer le contrôle glycémique en abaissant les niveaux de glycémie postprandiale. Ces avantages ont été bien documentés dans le contexte de DbT2 (8), mais moins étudiés pour le DbT1 (9).

### **2.4.1 Généralités et caractéristiques**

Il n'y a pas de définition précise pour les LCD. Les LCD incluent les diètes comprenant <30 % de l'apport énergétique totale sous forme de CHO, équivalent à environ 150 g de CHO par jour, jusqu'à des diètes contenant <20 g de CHO par jour (11). En utilisant la définition proposée par Feinman et al., les LCD contiennent <130 g de CHO par jour ou <26 % de l'apport énergétique totale sous forme de CHO (8, 80). Une diète VLCHF fait partie des LCD et est classiquement définie

comme contenant <50 g/jour ou <10 % de l'apport énergétique totale sous forme de CHO (81), avec >75 % sous forme de lipides. Les LCD, surtout la diète VLCHF, induisent une cétose nutritionnelle.

Une cétose est un état métabolique caractérisé par la production de corps cétoniques par le foie. Elle se produit en réponse à un apport limité en CHO et à l'épuisement des réserves de glycogène hépatique. Ainsi, le corps change sa source de carburant principale des CHO aux acides gras (82). Les LCD sont principalement composées d'aliments riches en lipides et protéines tels que de la viande, de la volaille, du poisson, des œufs, des noix et des graines et des produits laitiers riches en gras. La plupart des produits céréaliers, les fruits (à l'exception des baies), les légumes féculents, les boissons contenant du sucre et les sucres ajoutés sont limités ou évités. En raison de ces restrictions, les suppléments de multivitamines sont habituellement recommandés (83). Un effet secondaire potentiel est la « grippe-céto » ressentie au cours des premières semaines de l'adoption de la diète. La « grippe-céto » est accompagnée de symptômes pseudo-grippaux tels que des nausées, des vomissements, la fatigue, des maux de tête et des épisodes d'hypoglycémie (84).

## **2.4.2 Bénéfices dans les études d'intervention**

Des méta-analyses récentes ont démontré certains avantages d'adopter des LCD chez les patients vivant avec le DbT2 (85, 86), et ces diètes ont par la suite gagné en popularité parmi la communauté du DbT1. De nombreuses études ont évalué l'impact des LCD chez les patients vivant avec DbT2 (8, 9), mais il y a un manque de preuves dans la littérature actuelle dans le contexte du DbT1.

### **2.4.2.1 Impact sur le contrôle glycémique**

Il existe un intérêt particulier à réduire l'apport en CHO dans le diabète pour réduire directement la glycémie, en particulier après les repas. Les preuves issues d'études observationnelles montrent une amélioration de la glycémie globale avec des LCD dans le DbT1. Dans une étude rétrospective de 48 participants dans un programme éducatif à faibles CHO, Nielsen et al. (87) ont rapporté une amélioration de l'HbA1c après 3 mois (-1,3 % en moyenne) qui s'est maintenue pendant 4 ans ( $7,6 \pm 1,0$  %,  $6,3 \pm 0,7$  % et  $6,9 \pm 1,0$  %). Seulement la moitié

des participants déclaraient qu'ils suivaient encore une LCD quatre ans après leur formation. De plus, parmi les 316 répondants qui ont choisi de suivre une diète VLCHF en moyenne pendant 2,2 ans, l'HbA1c auto-rapportée était de  $5,7 \pm 0,7$  % (88). Dans une autre étude observationnelle récente, sur 11 adultes atteints de DbT1 suivant une diète VLCHF pendant plus de 1,5 ans, l'HbA1c mesurée était de  $5,3 \pm 0,4$  %, et le PTC était de  $73,7 \pm 20,1$  %, considéré comme optimal (89).

Bien que ces études observationnelles réaffirment les avantages potentiels des LCD sur le contrôle glycémique, elles ne fournissent pas d'informations sur les problèmes de sécurité. Par exemple, il a été démontré que l'hypoglycémie restait fréquente lors d'une diète VLCHF, avec en moyenne 0,9 épisode/jour d'hypoglycémie observée à  $<3,0$  mmol/L sur la période d'étude de 7 jours (89). Dans l'étude observationnelle de Lennerz et al., parmi les 316 répondants, 38 % ont rapporté 1 à 5 événements d'hypoglycémie par mois, 8 % ont rapporté  $>21$  événements par mois et 12 % ont rapporté une hypoglycémie sévère au cours de l'étude (88). En comparaison, les adolescents et les adultes atteints de DbT1 rapportent 3 à 4 épisodes par semaine (27, 90). Les ajustements des doses d'insuline sont essentiels afin d'assurer une bonne gestion de la glycémie et éviter les hypoglycémies, mais les données sont limitées sur la manière de guider ces ajustements après le début d'une LCD. Une petite étude de Krebs et al. a comparé une alimentation standard avec une diète contenant 50 à 75 g/jour de CHO (groupe LCD) sur une période de 12 semaines (9). Malgré le petit nombre de participants ( $n = 5$  dans chaque groupe), il y a eu une réduction statistiquement significative de la dose d'insuline dans le groupe LCD d'environ 33 % avec une amélioration de l'HbA1c (9). Dans une étude clinique de 3 semaines (1 semaine avec les habitudes alimentaires suivi de 2 semaines de LCD) chez des patients obèses atteints de DbT2, une réduction significative des besoins en insuline a été observée, amenant à une réduction de la dose d'insuline après seulement deux semaines de LCD à 20 g/jour de CHO (91). Ainsi, on ignore encore les recommandations qui devraient être données aux patients afin d'atténuer le risque d'hypoglycémie.

#### 2.4.2.2 Impact sur les facteurs de risques cardiovasculaires

D'autres aspects notables de l'adoption des LCD incluent leurs impacts possibles sur la composition corporelle, la pression artérielle et le profil lipidique. Ceci est important en

particulier dans le contexte de la prévalence croissante du surpoids et de l'obésité dans le DbT1 qui peut augmenter le risque CV déjà élevé de ces patients (64, 92).

Bien qu'il y ait un manque d'informations pertinentes pour la population DbT1, l'adoption des LCD a été associée à des améliorations d'autres facteurs de risque cardiométaboliques, possiblement en raison du fait qu'elles peuvent entraîner une réduction spontanée de l'apport calorique (82). Dans une revue systématique et méta-analyse d'adultes en surpoids, l'adoption de cette diète pendant moins de 6 mois a entraîné une perte de poids moyenne de 6,9 kg (intervalle de confiance [IC] 95 % 6,6;7,0) et une amélioration de la pression artérielle diastolique moyenne (-4,2 mmHg IC 95 % -5,0;-3,5) et systolique (-6,6 mmHg, IC 95 % -7,7;-5,5) (93). Ces bénéfices pourraient être pertinents, s'ils sont confirmés dans le contexte du DbT1, puisque cette population est à risque accru de MCV. Cela pourrait également nécessiter l'ajustement des médicaments antihypertenseurs qui sont fréquemment prescrits chez les PADT1. De plus, même si le surpoids et l'obésité sont en augmentation chez les PADT1 (64), leur fréquence demeure relativement faible. Or, l'impact des LCD n'a pas été étudié chez les individus de poids normal.

De par la nature des diètes très riches en lipides, tels que les diètes VLCHF, il est probable d'atteindre un apport élevé en AGS. Ainsi, le profil lipidique pourrait être affecté négativement. Dans deux études observationnelles sur des personnes qui ont décidé d'adopter cette diète pendant un minimum de 6 mois à 4 ans, des taux élevés de chol-tot et de chol-LDL ont été mesurés (moyenne de  $7,9 \pm 1,9$  mmol/L et  $5,5 \pm 1,7$  mmol/L, respectivement; n=11) (89) ou autodéclarés (moyenne de  $6,1 \pm 2,3$  mmol/L et  $3,8 \pm 2,1$  mmol/L, respectivement; n=316) (88). Le cholestérol HDL (*High-Density Lipoprotein*, lipoprotéines à haute densité [chol-HDL]) et les triglycérides (TG) étaient cependant adéquats pour la plupart des participants (taux de chol-HDL moyen de  $2,0 \pm 0,9$  mmol/L et de TG moyen de  $1,1$  mmol/L variant entre 0,4 à 3,5 mmol/L) (89). Toutefois, ces deux études n'ont pas tenu compte de la qualité des lipides consommés par les participants, ce qui limite la possibilité de comprendre le rôle du type de lipides sur le profil lipidique sanguin, comparativement à la quantité consommée dans le cadre d'une telle diète. Compte tenu du risque CV élevé dans le contexte du DbT1 (94), une évaluation plus approfondie est nécessaire.

### 2.4.2.3 Projets pilotes CUT-T1D et CUT-1

Dans le cadre de cette maîtrise, j'ai mis en place deux projets, soit le projet pilote CUT-T1D et le projet CUT-1.

Le projet CUT-T1D (*Carbohydrates Under Target for Type 1 Diabetes management*), intitulé « Impact d'une diète très faible en glucides et riche en lipides chez les patients atteints de diabète de type 1 : contrôle glycémique et paramètres cardiométaboliques » est une étude pilote randomisée de type chassé-croisé pour comparer deux types de diètes : une diète contrôle (CHO 50 %, lipides 35 %, protéines 15 % de l'apport calorique) et une diète VLCHF (CHO 10 %, lipides 75 %, protéines 15 % de l'apport calorique) (**Figure 4**). Les objectifs étaient : i) de comparer les fluctuations glycémiques, ii) d'évaluer les ajustements d'insuline quotidiens requis pour maintenir une glycémie optimale (éviter les hypoglycémies/hyperglycémies), et iii) d'évaluer les effets à court terme sur les marqueurs CV (composition corporelle, lipides sanguins, tension artérielle et marqueurs/fonctions inflammatoires du foie) d'une diète VLCHF adoptée pendant 6 semaines par des adultes atteints de DbT1 comparativement à une diète contrôle. Le projet comprenait 4 phases : i) Optimisation des doses d'insuline avec leur diète habituelle (1-3 semaines); ii) Adoption d'une des deux diètes pour 6 semaines (ordre randomisé); iii) Période *washout* (4 semaines) avec retour aux habitudes alimentaires; iv) Adoption de la deuxième diète (6 semaines).

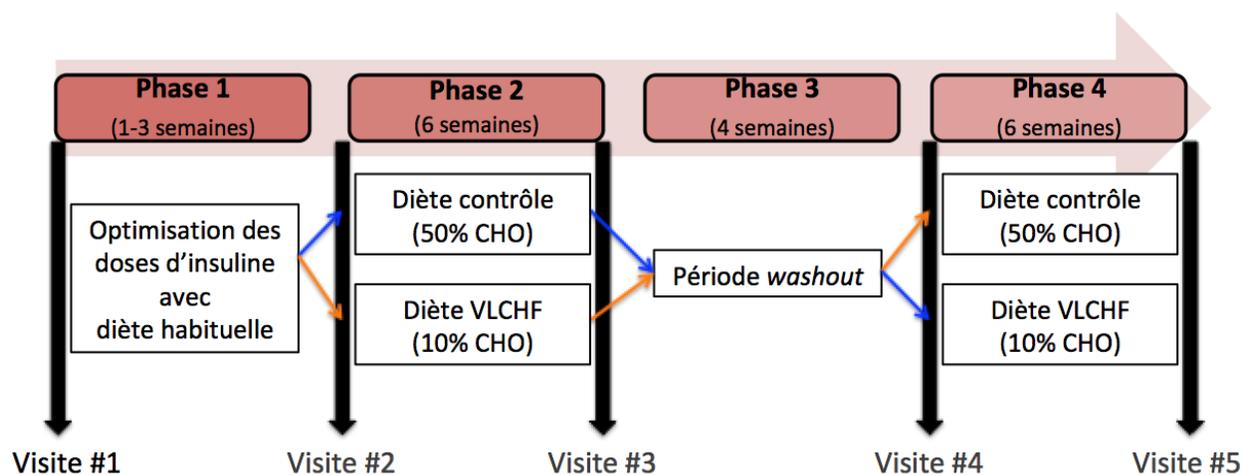


Figure 4. – Modèle du projet pilote CUT-T1D

L'étude a été interrompue à cause de la pandémie de la COVID-19. Les résultats préliminaires de 3 participants qui ont complété la diète VLCHF montrent une augmentation du PTC (4-10 mmol/L) en moyenne de  $57 \pm 10 \%$  à  $85 \pm 6 \%$ . À la lumière de ces résultats, nous avons considéré de revoir l'objectif primaire et la méthodologie pour mieux comprendre les effets des LCD.

Ainsi, le développement d'un nouveau projet CUT-1, intitulé « Impact des diètes faibles en glucides sur le contrôle glycémique et les paramètres métaboliques chez les personnes vivant avec le diabète de type 1 », a débuté à l'été 2020. Cette étude randomisée contrôlée à trois bras a comme objectif principal de comparer le PTC des adultes atteints de DbT1 suivant une LCD (CHO 30 %, lipides 55 %, protéines 15 % de l'apport calorique) ou une diète VLCHF (CHO 10 %, lipides 75 %, protéines 15 % de l'apport calorique) par rapport à une diète contrôle (CHO 50 %, lipides 35 %, protéines 15 % de l'apport calorique) pendant 12 semaines (**Figure 5**). Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité du glucagon dans une correction d'une hypoglycémie, d'évaluer les changements glycémiques (HbA1c, fluctuations glycémiques et pourcentage d'hypoglycémies), de comparer les principaux facteurs de risque CV (idem que projet CUT-T1D) ainsi que d'évaluer l'effet de ces diètes sur la composition du microbiote intestinal. Suite à 2 semaines d'optimisation de leur traitement avec leur diète habituelle, les participants sont randomisés dans l'un des trois bras d'intervention.

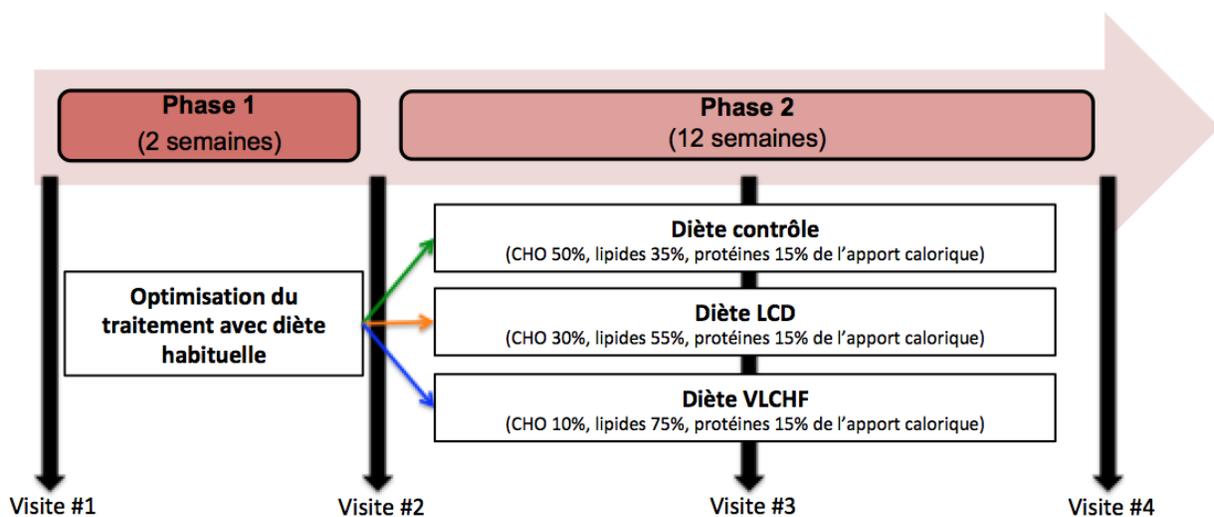


Figure 5. – Modèle du projet pilote CUT-1

Malheureusement, plusieurs obstacles ont compromis la conduite de ces études (pandémie de la COVID-19, financement, etc.). Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'association entre les LCD, le contrôle glycémique et les facteurs de risque CV chez des adultes atteints de DbT1 à partir de données disponibles dans le cadre d'une autre étude, BETTER.

## CHAPITRE 3 – OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

### 3.1 Objectifs

Les objectifs de cette étude sont :

- i) d'évaluer les associations entre le score LCD et le contrôle glycémique, ainsi que les facteurs de risque CV et
- ii) de décrire les apports alimentaires des adultes atteints de DbT1 à l'aide d'un registre de DbT1 provincial.

### 3.2 Hypothèses

Chez les adultes atteints de DbT1, un score LCD plus élevé, soit un apport faible en CHO et un apport élevé en lipides et protéines, sera associé à un meilleur contrôle glycémique par rapport à un score LCD plus faible (apport élevé en CHO et apport faible en lipides et protéines), mais à des facteurs de risque CV plus défavorables. De plus, les apports alimentaires des PADT1 ne seront pas conformes aux recommandations spécifiques pour le DbT1 pour les aspects quantitatifs (ex. apports en CHO plus faibles), et les aspects qualitatifs s'éloigneront des recommandations pour une saine alimentation.

### 3.3 Contribution de l'étudiante

De mon stage de recherche en mars 2019 jusqu'à mars 2021, les projets pilotes CUT-T1D et CUT-1 furent mes principaux projets de maîtrise. J'ai rédigé les protocoles de recherche et préparé l'ensemble des documents requis pour la mise en place de l'étude: formulaires d'information et de consentement, outils et questionnaires des participants et documents sources. Suite à l'accord du comité d'éthique de la recherche de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) dont j'ai effectué la soumission, j'ai effectué le recrutement des participants. Pour le projet pilote CUT-T1D, j'ai recruté 8 participants et effectué l'ensemble des visites d'admission et d'interventions ainsi que la saisie de données. J'ai rédigé un résumé des résultats préliminaires du projet CUT-T1D qui a paru dans l'édition du printemps 2021 de la revue *Plein*

*Soleil* suite à mon obtention de la bourse d'été 2020 de Diabète Québec qui a mérité le 1er rang dans la catégorie de maîtrise.

J'ai participé à la préparation des demandes de subventions aux Instituts de recherche en santé du Canada et à la Fondation Francophone pour la Recherche sur le Diabète pour ces projets.

En parallèle à mes projets de maîtrise, j'ai contribué comme coauteur au *Compte rendu de la réunion scientifique annuelle conjointe de la SQLNM, du CMDO et de COLoSUS : les maladies cardiométaboliques à l'ère de la révolution numérique* publié dans *Nutrition – Science en évolution*, une revue de l'Ordre des diététistes-nutritionnistes du Québec, pour l'édition printemps 2020. J'ai également contribué comme quatrième coauteur à l'article *Artificial Pancreas Systems and Physical Activity in Patients with Type 1 Diabetes: Challenges, Adopted Approaches, and Future Perspectives* publié dans *Journal of Diabetes Science and Technology* (95) et participé à la révision de l'anglais de l'article *Muscle Oxygen Supply and Use in Type 1 Diabetes, From Ambient Air to the Mitochondrial Respiratory Chain: Is There a Limiting Step?* publié dans *Diabetes Care* (96).

Suite à l'interruption des projets CUT-T1D et CUT-1, j'ai travaillé sur l'analyse de données alimentaires collectées dans le cadre du registre BETTER comme troisième projet. En collaboration avec une étudiante à la maîtrise à l'Université de McGill, j'ai effectué la vérification et l'analyse de données obtenues du registre BETTER. Ensemble, nous avons rédigé l'article *Association Between Low-Carbohydrate-Diet Score and Glycemic Control as well as Cardiovascular Risk Factors in Adults with Type 1 Diabetes: a BETTER Study* qui sera soumis à *Diabetes Care* au courant du mois de septembre 2021.

## CHAPITRE 4 – MÉTHODOLOGIE

### 4.1 Design de l'étude

Cette étude transversale est effectuée à partir des données recueillies du registre BETTER entre février 2019 et avril 2021.

#### 4.1.1 Registre BETTER

Le registre BETTER a été conçu en collaboration avec des patients-partenaires. Il s'agit d'une étude coordonnée à l'IRCM. Les personnes de 14 ans et plus ou les parents d'enfants de moins de 14 ans, vivant dans la province de Québec, peuvent s'inscrire au registre (<https://type1better.com/en/home>) si elles ont reçu un diagnostic clinique de DbT1 ou de LADA, et sont capables de lire en français et en anglais. Les participants sont recrutés dans des centres hospitaliers ou des cliniques médicales partenaires par divers moyens (ex. lettres/courriels, dépliants, médias sociaux, présentation du projet lors des conférences/séminaires). À travers des questionnaires en ligne, les participants du registre BETTER fournissent des informations sur leurs données sociodémographiques, leurs données cliniques, leurs traitements, leurs antécédents d'hypoglycémies, leurs habitudes de vie, leur activité physique et leurs apports alimentaires. Le registre BETTER comprend 3 phases de questionnaires (**Tableau 5**).

La phase 1 doit être complète pour participer au registre. Toutefois, la participation aux phases 2 et 3 est optionnelle. Les données des questionnaires sont collectées à l'aide de REDCap (<https://www.project-redcap.org/>), un site web sécurisé permettant de gérer des questionnaires et des bases de données en ligne. La base de données du registre BETTER est gérée à l'aide des logiciels (Opal et Mica) développés par l'équipe Maelstrom du Centre Universitaire de Santé McGill. Une liste détaillée des variables collectées dans ces questionnaires est disponible sur leur site web (<https://www.maelstrom-research.org/study/better>) et leur répartition entre les différentes séries de questionnaires est résumée dans le **tableau 5**.

Tableau 5. – Données collectées dans chaque questionnaire de base du registre BETTER

Questionnaire 1 (Phase 1)	Questionnaire 2 (Phase 2)	Questionnaire 3 (Phase 3)
<p>Données sociodémographiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge</li> <li>• Sexe à la naissance</li> <li>• Genre auquel ils s'identifient</li> <li>• Ethnicité</li> <li>• Niveau d'éducation</li> <li>• Statut d'emploi</li> <li>• Revenu du ménage</li> </ul>	<p>Traitement du diabète</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type d'insuline utilisé</li> <li>• Nombre d'injections d'insuline par jour</li> <li>• Modèle de pompe à insuline et/ou d'appareil CGM</li> <li>• Raisons d'utilisation du CSII et/ou CGM</li> </ul>	<p>Traitement du diabète</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de bolus d'insuline par jour</li> <li>• Moment du bolus d'insuline par rapport au repas</li> <li>• Ratio insuline/CHO</li> <li>• Calcul des CHO</li> </ul>
<p>Durée du diabète</p> <p>Antécédents familiaux de DbT1</p>	<p>Gestion habituelle de l'hypoglycémie</p> <p>Questionnaires validés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hypoglycemia Fear Survey II</i> (97)</li> <li>• <i>Hypoglycemia Confidence Scale</i> (98)</li> <li>• <i>Diabetes Distress Scale</i> (99)</li> <li>• Questionnaire de Clarke (100)</li> </ul>	<p>Connaissances sur l'action de l'insuline</p> <p>Satisfaction du traitement</p>
<p>Modalités de traitement actuelles</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDI ou CSII</li> <li>• SMBG ou CGM</li> </ul>	<p>Habitudes de vie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activité physique (101)</li> <li>• Habitudes alimentaires (101)</li> <li>• Poids à différents stades de vie</li> <li>• Statut de fumeur</li> <li>• Consommation d'alcool</li> <li>• Utilisation de drogues</li> </ul>	<p>Autres médicaments pris pour le traitement du diabète :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Victoza®, Trulicity®, Ozempic®</li> <li>• Invokana®, Forxiga®, Jardiance®, Steglatro®</li> <li>• Glucophage® or Glumetza®</li> <li>• Soliqua®, Xultophy®</li> </ul>
<p>Données rapportées</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• Complications du diabète</li> <li>• Antécédents d'hypoglycémie non sévère et sévère</li> </ul>	<p>Nombre de grossesses et d'accouchements</p>	<p>Aliment(s) principalement utilisé(s) pour traiter l'hypoglycémie</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Médicaments pour l'hypertension, la dyslipidémie, les troubles de glande thyroïde ou la dépression/l'anxiété</li> </ul>		
IAH avec le questionnaire de Gold (102)	Circonstances, actions et conséquences des dernières hypoglycémies de niveau 2 (modérée) et de niveau 3 (sévère)	Stratégies utilisées pour prévenir l'hypoglycémie induite par l'activité physique
Utilisation du glucagon		Évaluation par les participants du potentiel des nouvelles thérapies et technologies pour réduire la fréquence des hypoglycémies
		<p>Questionnaires validés</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Hyperglycemia Avoidance Scale</i> (103)</li> <li><i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI)</li> <li><i>Patient Health Questionnaire-9</i> (PHQ-9) pour évaluer la dépression (104)</li> <li><i>Diabetes Stigma Assessment Scale</i> (DSAS-1) (105)</li> <li><i>Social support survey</i> développé dans le <i>Medical Outcomes Study</i> (MOS) (106)</li> <li><i>International Physical Activity Questionnaire</i> (IPAQ) (107)</li> <li><i>Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes scale</i> (BAPAD-1) (108)</li> </ul>
		<p>Mesures objectives</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apports alimentaires d'un R24H (109)</li> <li>Activité physique à l'aide d'un podomètre (110)</li> <li>Tour de taille</li> </ul>
		<p>Rapports officiels pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Derniers tests sanguins et urinaires</li> <li>Liste de médicaments</li> </ul>

### **4.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion**

Dans cette étude, les critères d'inclusion sont des adultes ( $\geq 18$  ans) vivant avec le DbT1 qui ont complété la phase 3 du registre BETTER, incluant un rappel alimentaire de 24h (R24H). Le seul critère d'exclusion est d'être enceinte. Les participants qui ont rapporté des apports énergétiques très faibles (<600 kcal pour les femmes, <650 kcal pour les hommes) ou très élevés (>4400 kcal pour les femmes, >5500 kcal pour les hommes) ont été exclus en utilisant les critères d'exclusion de l'outil d'évaluation alimentaire du *Automated Self-Administered 24-Hour (ASA-24)* (111).

### **4.1.3 Évaluation nutritionnelle**

L'évaluation nutritionnelle a été effectuée en utilisant les R24H collectés à la phase 3 du registre. Ce R24H validé et en ligne a été développé par l'*Institut sur la nutrition et les aliments* de l'Université Laval (Québec, Canada) sur la base d'une méthode automatisée à passes multiples inspirée de la méthode développée par le *United States Department of Agriculture* (112). Les aliments, les boissons et les recettes sont liés à une base de données nutritionnelle provenant du Fichier canadien des éléments nutritifs (Santé Canada, version 2010) et du *Nutrition Data System for Research* de l'Université de Minnesota lorsque les données n'étaient pas disponibles. Tous les aliments étaient également codés afin de permettre un calcul automatique pour les portions des groupes alimentaires du Guide alimentaire canadien (GAC, version 2007) (112-116).

À l'aide d'un lien web personnel, chaque participant a rempli un R24H. Les aliments, les boissons et les recettes ont été sélectionnés à l'aide d'une barre d'outils de recherche ou en parcourant les 16 catégories et 98 sous-catégories. Des images de taille de portions relatives à une assiette standard étaient disponibles afin d'aider les participants à estimer la taille de leur portion. La consommation de multivitamines a aussi été collectée dans ce questionnaire. Les valeurs nutritionnelles détaillées et les portions des groupes alimentaires du GAC ont été extraites automatiquement et compilées pour évaluer l'apport alimentaire de la journée de chaque participant. Suite à la complétion de leur R24H, les participants n'ont reçu aucun retour sur leur questionnaire.

#### 4.1.4 Calcul du score *Low-Carbohydrate-Diet*

Le score LCD est une méthode permettant de mesurer objectivement l'adhésion à une LCD tout en considérant toutes les proportions de macronutriments (117). Il a été utilisé dans plusieurs grandes études de cohorte pour évaluer l'association entre une LCD et des maladies chroniques, telles que les MCV (117-119) et le risque de DbT2 (117, 120). Cependant, cette méthodologie n'a pas encore été utilisée dans une population de DbT1. Les scores LCD ont été calculés à partir des apports en macronutriments des R24H. Les participants ont été répartis en 11 strates pour chaque macronutriment (CHO, lipides et protéines) exprimé en pourcentage de l'apport énergétique total (**Tableau 6**).

Tableau 6. – Calcul du score *Low-Carbohydrate-Diet*

Points	Pourcentage de l'apport énergétique total (%)		
	Glucides	Lipides	Protéines
<b>0</b>	>57,7 %	<27,0 %	<12,5 %
<b>1</b>	53,3-57,7 %	27,3-30,4 %	12,5-13,6 %
<b>2</b>	49,3-53,1 %	30,6-33,1 %	13,7-14,7 %
<b>3</b>	47,0-49,2 %	33,2-35,0 %	14,8-15,6 %
<b>4</b>	44,9-46,7 %	35,1-37,0 %	15,7-16,4 %
<b>5</b>	43,4-44,8 %	37,1-39,2 %	16,5-17,2 %
<b>6</b>	40,9-43,2 %	39,3-41,2 %	17,3-18,1 %
<b>7</b>	38,0-40,6 %	41,3-43,6 %	18,2-19,3 %
<b>8</b>	35,2-38,0 %	43,8-46,4 %	19,4-20,7 %
<b>9</b>	30,1-34,7 %	46,8-50,3 %	20,8-22,8 %
<b>10</b>	<30,1 %	>50,3 %	>22,8 %

Un score de 0 à 10 points (11 strates) a été attribué pour chaque macronutriment pour un total de 30 points. Pour les CHO, les participants avec l'apport le plus faible (<30,1 %) ont reçu 10 points, la strate suivante a reçu 9 points, et ainsi de suite, en descendant vers la strate avec l'apport en CHO le plus élevé (>57,7 %) recevant 0 point. Pour les lipides et les protéines,

l'attribution des points a été inversée, de sorte que la strate avec les apports les plus élevés en lipides (>50,3 %) ou en protéines (>22,8 %) a reçu 10 points, et la strate avec les plus faibles (<27,0 % et <12,5 % respectivement) a reçu 0 point chacun. Les points pour chaque macronutriment ont ensuite été additionnés pour totaliser le score LCD, allant de 0 point (apport le plus élevé en CHO, apports le plus faibles en lipides et en protéines) à 30 points (apport le plus faible en CHO, apports les plus élevés en lipides et en protéines). Les participants ont ensuite été divisés en quartiles (Q1 à Q4) en fonction de leur score LCD (Q1 : scores LCD les plus élevés avec consommations les plus faibles en CHO; Q4 : scores LCD les plus faibles avec consommations les plus élevées en CHO).

#### **4.1.5 Autres variables**

La majorité des autres variables proviennent de la première série de questionnaires développés pour l'étude BETTER (**Tableau 5**). Les antécédents médicaux, la prise de médicaments, les traitements d'insuline, l'utilisation du CGM et l'historique des hypoglycémies ont été auto-rapportés par les participants. L'IAH a été évaluée à partir du questionnaire validé de Clarke (100), où un score  $\geq 4$  indique une IAH (121). Les participants avaient la possibilité de déposer le plus récent rapport d'analyses de laboratoire (de leur Carnet Santé Québec [CSQ]) à la phase 3 du registre. Lorsque des données étaient disponibles, les résultats d'HbA1c et le bilan lipidique (chol-LDL et de cholestérol non HDL [chol-non-HDL]) ont été inclus s'ils dataient de moins de 6 mois avant la participation au registre. Lorsque les résultats d'HbA1c du CSQ n'étaient pas disponibles, l'HbA1c auto-rapportée, exprimée sous forme de catégorie, a été utilisée.

Les caractéristiques sociodémographiques et les informations sur l'activité physique hebdomadaire, la consommation d'alcool et de tabac ont été collectées. Pour l'activité physique, les participants devaient rapporter le nombre de temps (minutes/semaine) qu'ils passaient à faire des activités, telles que du sport, du fitness ou des activités physiques récréatives pendant plus de 10 minutes, et les ayant faits transpirer un peu ou respirer fort. Pour l'activité physique, le nombre de participants rapportant une pratique inférieure aux recommandations, définies comme <150 min/semaine (122, 123), a également été évalué. Pour la consommation d'alcool, le nombre de participants consommant l'alcool au-dessus des recommandations basées sur les limites recommandées par Educ'alcool (124) a été évalué. La limite recommandée pour les

femmes est de 10 verres/semaine. Toutefois, la consommation d'alcool rapportée dans le registre était prédéfinie en catégories, donc la consommation de 9 verres/semaine a été utilisée pour les femmes et 15 verres/semaine pour les hommes.

Les mesures anthropométriques ont été auto-rapportées par les participants. Lorsque nécessaire, le poids et la taille ont été convertis en kilogrammes (kg) et en mètres (m), et l'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé à partir de ces données et arrondi au 0,1 kg/m<sup>2</sup> près. L'excès de poids est défini par un IMC entre 25,0 et 29,9 kg/m<sup>2</sup>, et l'obésité est définie par un IMC de ≥30,0 kg/m<sup>2</sup>. Pour le tour de taille (TT), les participants recevaient chacun un ruban à mesurer, une brochure d'instructions et un lien à une vidéo sur la technique d'automesure appropriée. Le TT était mesuré dans le plan horizontal au bord supérieur de la crête iliaque suite à une expiration normale, et la mesure était arrondie au 0,1 cm près. Les données du TT ont été utilisées afin d'évaluer l'obésité abdominale, définie comme ≥88,0 cm pour les femmes et ≥102,0 cm pour les hommes (125).

## **4.2 Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (IBM Corp., version 27,0, Armonk, NY, USA). Les caractéristiques des participants sont exprimées en moyenne ± écart-type pour les variables continues et en nombre et pourcentage pour les variables catégorielles, sauf indication contraire. Le nombre d'observations a été spécifié lorsque les données pour les variables n'étaient pas disponibles pour l'échantillon complet.

Un niveau  $\alpha$  de valeur p bilatérale <0,05 a été défini comme statistiquement significatif. Pour les comparaisons entre les quartiles, les variables catégorielles ont été analysées à l'aide des tests Chi-carré ou des tests exacts de Fisher, et les variables continues ont été analysées à l'aide des tests d'analyse de la variance (ANOVA). Des analyses de sensibilité (analyses paramétriques et non paramétriques) ont été effectuées pour toutes les variables continues. Lorsque des valeurs extrêmes ont été identifiées, telles que l'apport énergétique total et l'hypoglycémie nocturne symptomatique, les tests de Kruskal-Wallis ont été utilisés. Des modèles de régression logistique binomiale ont été utilisés pour analyser l'HbA1c et l'expérience des hypoglycémies sévères entre les quartiles. Les modèles ont été estimés en rapport de cotes brutes (non ajustés) et ajustés. Le

modèle 1 est ajusté en fonction de l'âge, du sexe et de la durée du DbT1, et le modèle 2 incluait les covariables du modèle 1 avec l'ajout de l'activité physique comme covariable.

## CHAPITRE 5 – RÉSULTATS

Les résultats de l'étude transversale décrite aux chapitres 3 et 4 sont présentés dans ce mémoire sous forme d'article en préparation pour soumission au journal *Diabetes Care*.

**Full title:** Association Between Low-Carbohydrate-Diet Score, Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Adults with Type 1 Diabetes: a BETTER Study

**Short title:** Low-Carbohydrate-Diet Score in Type 1 Diabetes

**Authors:** Élisabeth Nguyen, BSc, MSc(c)\*<sup>1,2</sup>, Kayla Wong, BSc, MSc(c)\*<sup>1,3</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret, PhD,<sup>1,2,4,5</sup>, Anne-Sophie Brazeau, PhD<sup>1,3,5</sup>

\* First co-authors

<sup>1</sup> Montreal Clinical Research Institute, Montréal, Canada

<sup>2</sup> Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montréal, Canada

<sup>3</sup> School of Human Nutrition, McGill University, Montréal, Canada

<sup>4</sup> Department of Endocrinology, University of Montreal Health Center, Montréal, Canada

<sup>5</sup> Montreal Diabetes Research Centre, Montreal, Canada

**Corresponding author:**

Anne-Sophie Brazeau

School of Human Nutrition

McGill University

21111 Lakeshore Road, Ste. Anne de Bellevue, Quebec, Canada H9X 3V9

Email: anne-sophie.brazeau@mcgill.ca

**Keywords:** type 1 diabetes, low carbohydrate diet, hypoglycemia, diabetes management, patient-reported outcomes

**Word count:** 3638 words

**Number of tables and figures:** 4 tables (+ 3 tables in supplemental material)

## ABSTRACT

Low-carbohydrate-diets (LCD; less than 30% of energy from carbohydrates) are gaining popularity in individuals with type 1 diabetes (T1D). However, the impact of such diet on glycemic control and cardiovascular (CV) risk factors is debated.

**Objective:** To evaluate associations between LCD score, glycemic control and CV risk factors in adults with T1D using a registry in Québec, Canada.

**Research Design and Methods:** Cross-sectional study using 24-hour dietary recalls to calculate LCD scores, self-reported or measured anthropometric data including waist circumference, moderate and severe hypoglycemic episodes, impaired awareness of hypoglycemia (Clarke score  $\geq 4$ ) and biochemical data (HbA1c, LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol). Participants were divided into quartiles (Q) based on LCD scores.

**Results:** 285 adults (aged  $48.2 \pm 15.0$  years; T1D duration of  $25.9 \pm 16.2$  years) were included. Overall, participants reported low carbohydrate and fiber intakes and high fat intake compared to recommendations. Mean carbohydrate intake ranged from  $31.2 \pm 6.9\%$  (Q1) to  $56.5 \pm 6.8\%$  of total energy (Q4). Compared to Q4, more people in Q1 reported HbA1c  $\leq 7\%$  (Q1: 53.4% vs Q4: 29.4%;  $P=0.011$ ). Compared to Q3, more people in Q1 reported no history of severe hypoglycemia (Q1: 60.0% vs Q3: 31.0%;  $P=0.004$ ). There were no differences between quartiles for frequency of moderate hypoglycemia events, impaired awareness of hypoglycemia and lipid profile: LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol.

**Conclusions:** Participants with low carbohydrate intake are more likely to reach HbA1c target and less likely to have a history of severe hypoglycemia compared to those with a higher carbohydrate intake.

However, LCD is not associated with moderate hypoglycemia frequency, impaired hypoglycemia awareness or CV risk factors.

## INTRODUCTION

Strict glycemic control has been demonstrated to significantly decrease microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes (T1D) as observed in the landmark Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (1, 2). Glycemic improvements were superior in the intensive insulin therapy group; however, this was also associated with an increased risk of severe hypoglycemia, weight gain, and abdominal obesity. Despite advancements in diabetes treatment and technologies seen today, the percentage of people living with T1D (PWT1D) reaching optimal glucose control still remains low (3) with a high incidence of hypoglycemia (4) and increasing rates of abdominal obesity and CV risk factors (1, 5). In addition, carbohydrate (CHO) counting, a key component of intensive insulin therapy, remains a complex task prone to frequent errors leading to glycemic variability (6, 7). Therefore, PWT1D are avidly looking for strategies to improve glucose control while reducing the burden of CHO counting and the risk of weight gain.

Recent meta-analyses have demonstrated benefits of following low-CHO diets (LCDs) in people living with type 2 diabetes (T2D) (8, 9), and have subsequently gained popularity among the T1D community. Many studies have evaluated the impact of LCDs in people living with T2D (8, 9), however the current literature is lacking evidence in the context of T1D. The few studies that exist have demonstrated improved glycemic control in PWT1D, however the majority of these studies are observational and limited in sample size (10, 11). In a retrospective chart review of 48 participants following a low-CHO educational program, Nielsen et al. reported improvements in hemoglobin A1c (HbA1c) in participants with good adherence to a LCD (11). In this subsample ( $n=23$ , 48%), significant HbA1c improvements observed at 3 months (mean change  $-0.7 \pm 0.4\%$ ) were sustained over 4 years, resulting in a mean HbA1c of  $6.9 \pm 0.8\%$  in adherent participants. Similar improvements were found in 2 observational studies in which participants with T1D followed a very-low-CHO diet for over a year on

average (10, 11). In an online survey conducted by Lennerz et al., mean HbA1c was  $5.7 \pm 0.7\%$  in 316 respondents who followed the diet for a mean duration of 2.2 years (12). Furthermore, Leow et al. demonstrated glycemic benefits in 11 participants who followed a very-low-CHO diet for a mean of 1.5 year, where continuous glucose monitoring (CGM) revealed optimal HbA1c at  $5.3 \pm 0.4\%$  (10). This improvement was however associated with a mean rate of hypoglycemia ( $<54$  mg/dl) at 6.3 episodes per week, higher than average rates of 1-2 episodes per week observed in T1D populations (13).

There is no precise definition of a LCD, however literature suggests that LCDs are composed of  $<30\%$  of energy from CHO or about 150 g of CHO per day (14). Although Diabetes Canada Clinical Guidelines suggest that CHO should represent 45-60% of daily energy (15), this recommendation varies worldwide (16, 17). In response to the high popularity of LCDs in the diabetes population, diabetes organizations have adapted their guidelines which state that LCDs may be suitable for people living with diabetes, given that patients should consult their HCP in order to individualize recommendations based on goals and preferences (18, 19). Yet for PWT1D, the impact of adopting a LCD on hypoglycemic risk (severe and moderate), CV risk factors, obesity, and its android repartition is still largely unknown. Accordingly, many healthcare professionals may be reluctant to recommend these diets to people with diabetes due to lack of long-term evidence and information on their safety (20, 21). Given the increased interest in limiting CHO intake for diabetes management, further evidence is needed on benefits and risks of adopting a LCD.

The impact of a LCD is not only defined by CHO intake, but dietary composition of fat and protein as well. The LCD score is a method to objectively measure the adherence of a LCD while considering all proportions of macronutrients (22). It has been used by several large cohort studies to assess the association of a LCD and chronic diseases, such as CV disease (CVD) (22-24) and risk of T2D (22, 25). However, this methodology is yet to be used in a T1D population. Using 24-hour dietary recalls (R24H),

individual LCD scores are computed according to CHO, fat, and protein intakes as a percentage of total energy. The current cross-sectional study aims to examine the associations between the LCD score, glycemic control, and CV risk factors in a sample of Canadian adults with T1D.

## RESEARCH DESIGN AND METHODS

### *Study Design*

The cross-sectional study collected baseline data from the BETTER Registry in Québec, Canada (<https://www.maelstrom-research.org/study/better>). To enroll, individuals  $\geq 14$  years old can self-register if they received clinical diagnosis of T1D or self-report LADA (latent autoimmune diabetes in adults), are living in the province of Québec, and are able to read French or English. Through online questionnaires, participants provide information on socio-demographics, clinical characteristics, treatment regimens, history of hypoglycemia, lifestyle habits, physical activity, and dietary intake (**Supplemental Table S1**).

For this study, inclusion criteria were adults ( $\geq 18$  years old) with T1D who had completed a R24H from one of the registry's questionnaires. Exclusion criteria were pregnant women. Participants who reported dietary recalls of very low ( $< 600$  kcal for women,  $< 650$  kcal for men) and very high ( $> 4400$  kcal for women,  $> 5500$  kcal for men) energy intakes were excluded using cut-off criteria from the Automated Self-Administered 24-Hour (ASA-24) dietary assessment tool (26). Data available from February 2019 to April 2021 was used for this analysis.

### *Dietary Assessment*

Dietary assessments using a validated-web-based R24H is based on an automated multiple-pass method inspired by methods developed by the United States Department of Agriculture (USDA) (27). Food items, beverages and recipes are linked to a nutritional database sourced from the Canadian Nutrient File, and from the Nutrition Data System for Research from the University of Minnesota when

data was not available. All food items were also coded to enable automatic calculation for Canada's Food Guide's (CFG version 2007) food group servings.

Using a personal web link, each participant completed one R24H. Food items, beverages and recipes were selected by using the search tool or by browsing through 16 main categories and 98 subcategories. Portion-size images were available to help participants estimate their serving size for each item. Detailed nutritional values and CFG's food group servings were automatically extracted and summed up to assess daily dietary intake. Participants did not get any direct feedback from their dietary assessment.

#### *Calculation of the Low-Carbohydrate-Diet Score*

LCD scores were calculated based on macronutrient intake from R24H. Participants were divided into 11 strata for each CHO, fat and protein intake, expressed as a percentage of total energy intake (**Supplemental Table S2**). A score of 0 to 10 points (11 strata) was given for each macronutrient for a total of 30 points. For CHO, participants with lowest intakes were given 10 points, and the next stratum received 9 points and so on, descending to the stratum with the highest CHO intake being given 0 point. For fat and protein intakes, the point allocation was reversed, such that the strata with the highest intakes of fat or protein were given 10 points, and the strata with the lowest received 0 points each. Points for each macronutrient were then summed to total the LCD score, ranging from 0 points (highest CHO intake, lowest fat and protein intakes) to 30 points (lowest CHO intake, highest fat and protein intakes). Participants were then divided into quartiles based on their LCD score (Q1: highest LCD scores with lowest CHO intakes; Q4: lowest LCD score with highest CHO intakes).

## *Outcomes*

Medical history, medication use, insulin treatment regimen, CGM use, and history of hypoglycemia-related events were self-reported by participants. Furthermore, hypoglycemia awareness was assessed by the Clarke method (28), using a score  $\geq 4$  to define impaired awareness of hypoglycemia (IAH). In a subsample of participants, laboratory tests of HbA1c, LDL-cholesterol (LDL-c), and non-HDL-cholesterol (non-HDL-c) were reported from participants' online health booklets (*Carnet Santé Québec, CSQ*, <https://carnetsante.gouv.qc.ca/>) if taken within the last 6 months. When HbA1c tests from CSQ were not available, self-reported HbA1c, expressed as a range, was used.

In addition, sociodemographic characteristics and self-reported information on total weekly physical activity (defined as doing activities for more than 10 minutes and that made them sweat a little and breathe harder and considered below recommendations if  $<150$  min/week (29)), alcohol consumption (defined as active drinkers and considered above recommendations if  $> 9$  drinks/week for women and 15 drinks/week for men (30)), and smoking status were collected. The recommended alcohol limit for women is 10 drinks/week, however alcohol consumption was reported in the registry as predefined ranges, thus 9 drinks/week was used as the cut-off instead.

## *Anthropometric Measurements*

Anthropometric data was self-reported by participants, expressed in kilograms and meters. Body Mass Index (BMI) was calculated by dividing body mass (kg) by squared height ( $m^2$ ) and rounded to the nearest  $0.1$   $kg/m^2$ . Overweight is defined as BMI between  $25.0$ - $29.9$   $kg/m^2$  and obese is defined as BMI  $\geq 30$   $kg/m^2$ . To measure waist circumference (WC), participants were each sent measuring tape, an instructional pamphlet and a link for a video on proper measuring technique using the superior

border of the iliac crest as the anatomic reference. Abdominal obesity was defined as WC  $\geq$ 88.0 cm for women or  $\geq$ 102.0 cm for men (31).

### *Statistical Analysis*

Statistical analyses were performed using SPSS (IBM Corp., version 27.0, Armonk, NY, USA). Participants' characteristics were expressed as mean  $\pm$  SD for continuous variables and as a count and proportions for categorical variables, unless otherwise specified. Number of observations was specified when data for the variables were not available for the full sample.

A two-sided *P* value  $\alpha$ -level of  $<0.05$  was defined as statistically significant. For comparisons across quartiles, categorical variables were analyzed using Chi-squared or Fisher's Exact tests, and continuous variables were analyzed using One-way ANalysis Of VAriance (ANOVA) tests. Sensitivity analyses (parametric and non-parametric analyses) were performed for all continuous variables. When outliers were identified, such as in total energy intake and symptomatic nocturnal hypoglycemia, Kruskal-Wallis tests were used instead. Binomial logistic regression models were used to analyze HbA1c and experience of severe hypoglycemia between all quartiles. Models estimated crude (unadjusted) and adjusted odds ratios (OR). For multivariate analysis, model I adjusted for age, sex, and duration of T1D, and model II included model I with added physical activity as a covariate.

## RESULTS

### *Participant Characteristics*

A total of 285 adults (62.9% women) with a mean duration of T1D of 25.9±16.2 years met inclusion criteria for the study (**Table 1**). The mean age of participants was 48.1±15.0 years old, 94.4% were Caucasian, 30.2% had an annual household income of >\$100,000 and 48.4% had a Bachelor's degree or above (**Table 1**). Medical history included self-reported CVD (12.3%), hypercholesterolemia (46.7%), and microvascular complications (38.6%, defined as reporting one or more: neuropathy, nephropathy, or retinopathy). For insulin administration, 40.4% of participants reported using an insulin pump. In addition, the majority of participants (72.6%) reported using a CGM on a regular basis (defined as use >75% of the time). Participant characteristics according to sex are reported in **Supplemental Table S3**.

### *Dietary Intake and Lifestyle Habits*

LCD score ranged from a median of 24 points in Q1 and 6 points in Q4. In our sample, 10.5% ( $n = 30$ ) of the participants follow a LCD (<30% of total energy as CHO), and 1.0% ( $n = 2$ ) follow a very-low-CHO diet (<10% of energy as CHO). Mean daily CHO intake was 43.8 ± 10.7% of total energy or 229.9 ± 84.3 g/day (**Table 1**), ranging from 31.2 ± 6.9% or 167.0 ± 60.6 g/day in Q1 to 56.5 ± 6.8% or 270.9 ± 84.6 g/day in Q4 (**Table 2**). Overall, mean daily fat and protein intake were 38.6 ± 9.6% and 17.2 ± 4.1% of total energy respectively. Fiber intake averaged at 10.8 ± 4.6 g/1000 kcal/day for all participants. Saturated fat (SFA), trans fat, monounsaturated fatty acids (MUFA) and polyunsaturated fatty acids (PUFA) were significantly higher in Q1 compared to Q4. Participants in Q1 consumed 16.7 ± 5.2% of

total energy as SFA and  $0.8 \pm 0.4\%$  of total energy as trans fat compared to Q4 that consumed  $9.9 \pm 3.3\%$  and  $0.3 \pm 0.3\%$  of total energy respectively.

Dietary intake was also characterized by food group portions, where significant differences were observed across quartiles in all food groups. Fruit intake was significantly ( $P < 0.001$ ) lower in Q1 ( $1.3 \pm 1.2$  portions) compared to Q4 ( $2.8 \pm 2.8$  portions), while vegetable intake did not significantly differ between quartiles. Intake of grain products was also lower ( $P < 0.001$ ) in Q1 compared to the other quartiles, including intake of whole grain products that differed significantly ( $P = 0.044$ ) between Q1 ( $1.1 \pm 1.4$  portions) and Q2 ( $1.9 \pm 2.0$  portions). For milk and alternatives and meat and alternatives groups, Q4 consumed significantly ( $P = 0.005$  and  $P < 0.001$  respectively) fewer portions than the rest of the quartiles.

In terms of participants' characteristics, there was no significant difference sociodemographic characteristics and medical histories across quartiles (**Table 3**). Mean total daily insulin dose was  $0.7 \pm 0.4$  U/kg, where Q2 used the least amount ( $0.57 \pm 0.18$  U/kg) and Q4 used the most ( $0.79 \pm 0.37$  U/kg). About half the sample reported using statins (51.2%) or antihypertensive medication (41.4%) for cardiorenal protection and/or treatment of CV risk factors. Lifestyle habits included physical activity, smoking status, and alcohol intake. Mean physical activity was variable at  $100 \pm 131$  min/week, with about three quarters (73.2%) of participants not meeting recommended weekly activity. 8.8% of participants were active smokers. Although most participants were active drinkers (86.7%), few (7.6%) of them were above recommendations.

### *Glycemic Control and Treatment Modalities*

Proportions of participants achieving a HbA1c  $\leq 7.0\%$  was greater in Q1 (53.4%) compared to Q4 (29.4%) ( $P = 0.011$ ). In the non-adjusted logistic regression analysis, participants in the lowest CHO intake quartile (Q1) were 2.75 (95% CI 1.37-5.52) more likely to have a HbA1c  $\leq 7.0\%$  compared to those in Q4 (**Table 4**). These odds were similar when adjusting for age, sex, and duration of T1D (model I), however, they were further exemplified when adjusted for physical activity (model II; adjusted OR [aOR] 2.87; 95% CI 1.41-5.86).

History of hypoglycemic events did not significantly differ between quartiles when accounting for self-treatable moderate hypoglycemia ( $<54.0$  mg/dL;  $<3.0$  mmol/L) and symptomatic nocturnal hypoglycemia. However, compared to Q3, Q1 had a significantly higher frequency of never having experienced severe hypoglycemia (defined as requiring external help from a third party or needing glucagon or intravenous glucose to treat). In the non-adjusted logistic regression analysis, being in Q3 was significantly more likely to have experienced a severe hypoglycemia than being in Q4 ([OR] 0.41; 95% CI 0.21-0.82) with similar odds in model I ([aOR] 0.32; 95% CI 0.15-0.68) and model II ([aOR] 0.32; 95% CI 0.15-0.69) (**Table 4**). IAH as assessed by a Clarke score  $\geq 4$  was not significantly different but numerically higher in Q1 vs. Q4 (24.0% vs. 15.7%,  $P = 0.269$ ).

CGM use and treatment regimens including insulin administration method, insulin dose, statin and antihypertensive medication use, as well as lifestyle habits, did not significantly differ between quartiles.

### *Obesity and Other Risk Factors*

Mean BMI of participants was  $26.2 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup> with overall 37.5% being overweight and 18.5% obese. Using self-reported WC data, 44.1% participants were considered having abdominal obesity (**Table 1**). Mean BMI ( $P = 0.354$ ) and prevalence of abdominal obesity ( $P = 0.210$ ) did not significantly differ between quartiles (**Table 3**). Mean LDL-c ( $P = 0.290$ ) and non-HDL-c ( $P = 0.118$ ) values were not significantly different among quartiles (**Table 3**). However, in sub-analysis of the participants subgroup with available lipid profile data, differences were found between statin and non-statin users with a more adverse profile in participants adhering to LCD for both LDL-c  $76 \pm 31$  mg/dL vs  $92 \pm 31$  mg/dL ( $n = 51$  vs  $n = 38$ ;  $P = 0.020$ ) and non-HDL-c  $93 \pm 35$  mg/dL vs  $110 \pm 34$  mg/dL ( $n = 50$  vs  $n = 35$ ;  $P = 0.031$ ).

## CONCLUSIONS

Among a large sample of Canadian adults living with T1D in Québec, the adhering to LCD as measured by LCD score, was associated with a higher likelihood to reach the recommended HbA1c target and a higher likelihood of having never experienced severe hypoglycemia. No difference was observed in moderate hypoglycemia risk, IAH or reported or measured CV risk factors.

The use of the LCD score allows us to not only describe the diet by its CHO intake, but also by fat and protein composition to better assess the impact of the diet as a whole. In addition, evaluating macronutrient intake as a percentage of energy instead of absolute intake reduces the risk of bias of underreporting food portions. Compared to guidelines, overall participants' average dietary intake is on the lower end of recommendations (45-60% of daily energy) for CHO, below recommendations ( $\geq 20$  g/1000 kcal per day) for fiber intake, and above recommendations (20-35% energy) for fat (15). Mean SFA intake was above clinical recommendations, which recommend  $< 9\%$  of total energy as SFA in order to reduce CVD risk (15), with Q1 consuming higher proportions for all types of fat (SFA, trans fat, MUFA, and PUFA). In the general population such dietary profile is associated with a higher cardiovascular risk (32). Adherence to LCD ( $< 30\%$  of energy as CHO) is quite high, with 11.5% ( $n = 32$ ) and an additional 8.0% ( $n = 23$ ) approaching this threshold ( $< 35\%$  of energy as CHO). In other large cohort studies using LCD scores, their LCD group with the highest score consumed more CHO (36.8-53.0% vs 31.2%) and had lower fat intake (32.0-41.3% vs 48.7%) compared to our Q1, with similar protein intake (15.5-22.8% vs 19.9%) (22-25). These PWT1D following a LCD consume fewer fruits and grain products and higher milk and meat and alternatives. These data suggest that PWT1D have overall low diet quality and that those who follow LCDs to facilitate glucose control and/or CHO counting have an even worse quality diet.

We found that more than half the participants in Q1 reported meeting therapeutic HbA1c goals  $\leq 7.0\%$  compared to 29.4% participants in Q4. These findings are consistent with some other

observational studies that have shown glycemic control within target in people living with T1D following an LCD (10-12). This overall adequate HbA1c level is not obtained at the expense of hypoglycemic risk as hypoglycemia <54 mg/dL, symptomatic nocturnal hypoglycemia, and Clarke scores did not significantly differ between quartiles. In addition, there was a significantly higher percentage of participants in Q1 that had never experienced a severe hypoglycemic episode. Because of the theoretical increased risk of severe hypoglycemia with a LCD, it is possible that patients with a previous episode are less likely to consider a LCD as a dietary option. Still in individuals who adhere to a very-low-CHO diet, IAH may be a consequence of increased cerebral exposure to circulating ketones (33). Indeed a recent study suggested an increase of non-perceived hypoglycemic episodes in patients following on the long-term very-low-CHO diet long-term (10). The high percentage (75%) of patients using CGM in our study reduces the risk of bias however the potential risk of IAH with long-term adherence to low CHO intake deserve attention.

Another potential concern of LCD is long-term CV risk. Although blood lipids were not significantly different across quartiles, participants in Q1 to Q3 did not meet the most frequent therapeutic targets for LDL-c <77 mg/dL (<2.0 mmol/L) and non-HDL-c <100 mg/dL (<2.6 mmol/L) (34), however Q4 met these targets. This difference may be mitigated by statin use in half of all participants. The small sub-analysis of non-statin users with available biochemical data suggests that LDL-c and non-HDL-c are higher in patients adhering to LCD. These findings are consistent with other studies that report LDL-c above target in observational studies of LCDs in T1D (10-12). A very important proportion of this population present an increased body weight with android repartition as approximately 55% of the total population was classified as overweight or obese and 44% with abdominal obesity. In patients adhering to LCD (Q1), there was a non-significant numerical trend for lower values for both BMI and waist circumference. In addition, a very small fraction of patients (26.8%) met physical activity

recommendations. Thus, overall PWT1D are exposed to a high cardiovascular risk without evidence of additional significant positive or adverse effect of adhering to LCD on reported or measured CV risk factors. Statin therapy might mitigate some awaited adverse effects on lipid profile.

The current study has some important limitations. Due to the cross-sectional nature of the study, causal associations cannot be determined. In addition, the inclusion of only one R24H and the lack of information on diet duration limit our ability to accurately describe our populations' long-term dietary intake. In addition, adherence to LCD diet could capture an overall better adherence to overall glucose management and thus indirectly be responsible of observed higher achievement for reaching HbA1c target. Worse lipid profile in patients adhering to LCD was only available on a small sample of participants and larger studies with objective measures of atherosclerosis and needed to better assess potential adverse impact of LCD on CV risk. Finally, long-term adherence to LCDs and validation of the best way to assess it remains to be established. Conversely, our study is the first to use the LCD score to assess the overall impact of LCDs in PWT1D. Our large sample size and use of validated methods provides insight of real-world adherence and possible impact of LCD.

Our findings suggest that adhering to a LCD is associated with a higher likelihood of achieving recommended HbA1c goals without observing adverse impacts on hypoglycemic risk. This favourable impact on glucose control justifies further attention for this dietary approach. We observed no adverse impact on measured or reported CV risk factors. Nonetheless, this patient group is at high CV risk and further studies are needed to assess the impact of LCD diet on long-term glucose control and CV risk.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the participants who enrolled in the BETTER registry and completed all three baseline questionnaires which made data for our study possible.

**Author's contributions.** ASB, EN and KW designed the study. EN and KW prepared tables, performed statistical analysis and wrote the manuscript. ASB and RRL obtained funding, reviewed/edited the manuscript. RRL is the guarantor of this work, has full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Funding/Financial support.** The BETTER registry is funded by a Strategy Patient-Oriented Research (JT1-157204) and Juvenile Diabetes Research Foundation (4-SRA-2018-651-Q-R) Partnership On Innovative Clinical Trial Multi-Year Grant. In addition, the BETTER registry is funded through non-restrictive grants from Eli Lilly & Co, Novo Nordisk and Sanofi. This co-funding, representing 8% of total funds received, is unrestricted and has no influence on the project design or data collection. Detailed information about funding can be found at <https://type1better.com/en/about/partners/>. EN received a summer scholarship from Diabète Québec. KW received a scholarship from Canada Graduate Scholarships - Master's program and Fonds de Recherche du Québec en santé (FRQS). ASB is a FRQS research scholar (Junior 1). RRL holds the J-A DeSève and Lamarre Gosselin research chairs in diabetes.

**Conflict-of-interest statement.** RRL has received research grants from Astra-Zeneca, Eli Lilly, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, and Vertex Pharmaceutical, has been a consultant or member on

advisory panels for Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Carlina Technology, Dexcom, Eli Lilly, HSL Therapeutics, Insulet, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Pfizer, and Sanofi-Aventis, has received honoraria for conferences by Abbott, Astra-Zeneca, CMS Canadian Medical & Surgical Knowledge Translation Research group, CPD Network, Dexcom, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis and Vertex Pharmaceutical. RRL also benefits from unrestricted grants for clinical and educational activities from Abbott, Eli Lilly, Medtronic, Merck, Novo Nordisk and Sanofi-Aventis and holds intellectual property in the field of type 2 diabetes risk biomarkers, catheter life and the closed-loop system. EN, KW and ASB have no competing interests to declare.

## REFERENCES

1. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-53.
3. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA, et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med.* 2015;32(8):1036-50.
4. Ratzki-Leewing A, Harris SB, Mequanint S, Reichert SM, Belle Brown J, Black JE, et al. Real-world crude incidence of hypoglycemia in adults with diabetes: Results of the InHypo-DM Study, Canada. *BMJ Open Diabetes Research & Care.* 2018;6(1):e000503.
5. Leroux C, Brazeau AS, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: a review. *Can J Diabetes.* 2014;38(1):62-9.
6. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoe JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99(1):19-23.
7. Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Desjardins K, Brazeau AS, Ladouceur M, et al. Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes - Results from an online survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:214-21.
8. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ (Clinical research ed).* 2021;372:m4743.
9. McArdle PD, Greenfield SM, Rilstone SK, Narendran P, Haque MS, Gill PS. Carbohydrate restriction for glycaemic control in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine.* 2019;36(3):335-48.

10. Leow ZZX, Guelfi KJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA. The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia. *Diabet Med*. 2018.
11. Nielsen JV, Gando C, Joensson E, Paulsson C. Low carbohydrate diet in type 1 diabetes, long-term improvement and adherence: A clinical audit. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):23.
12. Lennerz BS, Barton A, Bernstein RK, Dikeman RD, Diulus C, Hallberg S, et al. Management of Type 1 Diabetes With a Very Low-Carbohydrate Diet. *Pediatrics*. 2018;141(6).
13. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nature reviews Endocrinology*. 2014;10(12):711-22.
14. Seckold R, Fisher E, de Bock M, King BR, Smart CE. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: a review of clinical outcomes. *Diabet Med*. 2019;36(3):326-34.
15. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S64-S79.
16. American Diabetes A. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
17. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(5):541-7.
18. Diabetes Canada Position Statement on Low-Carbohydrate Diets for Adults With Diabetes: A Rapid Review. *Can J Diabetes*. 2020;44(4):295-9.
19. Diabetes UK. Position statement: Low-carb diets for people with diabetes. 2017.
20. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. More sugar? No, thank you! The elusive nature of low carbohydrate diets. *Endocrine*. 2018;61(3):383-7.
21. Diabetes Canada. Position Statement on Low Carbohydrate Diets for Adults with Diabetes: A Rapid Review. *Canadian Journal of Diabetes*. 2020.
22. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1991-2002.

23. Jafari-Maram S, Daneshzad E, Brett NR, Bellissimo N, Azadbakht L. Association of low-carbohydrate diet score with overweight, obesity and cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study in Iranian women. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2019;11(3):216-23.
24. Gao JW, Hao QY, Zhang HF, Li XZ, Yuan ZM, Guo Y, et al. Low-Carbohydrate Diet Score and Coronary Artery Calcium Progression: Results From the CARDIA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):491-500.
25. Bao W, Li S, Chavarro JE, Tobias DK, Zhu Y, Hu FB, et al. Low Carbohydrate-Diet Scores and Long-term Risk of Type 2 Diabetes Among Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2016;39(1):43-9.
26. National Cancer Institute. Reviewing & Cleaning ASA24® Data. 2020.
27. Jacques S, Lemieux S, Lamarche B, Laramée C, Corneau L, Lapointe A, et al. Development of a Web-Based 24-h Dietary Recall for a French-Canadian Population. *Nutrients*. 2016;8(11).
28. Clarke W, Cox D, Gonder-Frederick L, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced Awareness of Hypoglycemia in Adults With IDDM: A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes care*. 1995;18:517-22.
29. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-79.
30. Éduc'alcool. Éduc'alcool releases new scientific publication on alcohol and diabetes 2021 [Available from: <https://www.educalcool.qc.ca/en/what-we-have-to-say/press-releases/educalcool-releases-new-scientific-publication-on-alcohol-and-diabetes/>].
31. Dyrstad SM, Edvardsen E, Hansen BH, Anderssen SA. Waist circumference thresholds and cardiorespiratory fitness. *J Sport Health Sci*. 2019;8(1):17-22.
32. Mensink RP, Organization WH. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. 2016.

33. Amiel SA, Archibald HR, Chusney G, Williams AJ, Gale EA. Ketone infusion lowers hormonal responses to hypoglycaemia: evidence for acute cerebral utilization of a non-glucose fuel. *Clin Sci (Lond)*. 1991;81(2):189-94.
34. Mancini GBJ, Hegele RA, Leiter LA. Dyslipidemia. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S178-s85.
35. Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, Greear ML, Singh H, Shepard JA, et al. Psychometric properties of the hypoglycemia fear survey-ii for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):801-6.
36. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Edelman SV. Investigating Hypoglycemic Confidence in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(2):131-6.
37. Fisher L, Polonsky WH, Hessler DM, Masharani U, Blumer I, Peters AL, et al. Understanding the sources of diabetes distress in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(4):572-7.
38. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-22.
39. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703.
40. Singh H, Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Ford D, Vajda KA, Hawley J, et al. Assessing hyperglycemia avoidance in people with Type 1 diabetes. *Diabetes Management*. 2014;4(3):263-71.
41. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
42. Browne JL, Ventura AD, Mosely K, Speight J. Measuring Type 1 diabetes stigma: development and validation of the Type 1 Diabetes Stigma Assessment Scale (DSAS-1). *Diabet Med*. 2017;34(12):1773-82.
43. Sherbourne CD, Stewart AL. The MOS social support survey. *Soc Sci Med*. 1991;32(6):705-14.
44. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.

45. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Dube MC, Weisnagel SJ, Lavoie C, et al. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: predictive validity and reliability. *Diabetes Metab.* 2012;38(2):164-70.
46. Brassard D, Laramée C, Corneau L, Begin C, Bélanger M, Bouchard L, et al. Poor Adherence to Dietary Guidelines Among French-Speaking Adults in the Province of Quebec, Canada: The PREDISE Study. *Can J Cardiol.* 2018;34(12):1665-73.
47. Smith SFC, Short MA, Senechal M, Bouchard DR. Validation of Practical Tools to Identify Walking Cadence to Reach Moderate Intensity. *Int J Exerc Sci.* 2019;12(4):1244-53.

## TABLES

**Table 1: Participant Characteristics**

Characteristic	[n]	Full sample – mean ± SD (min-max) or n (%)
<b>Age – yrs</b>	[285]	48.2 ± 15.0 (18-80)
<b>Female</b>	[285]	180 (63.2)
<b>Ethnicity</b>	[285]	
Caucasian		269 (94.4)
Other*		16 (5.6)
<b>Household income</b>	[285]	
< \$60,000		95 (33.3)
\$60,000 to \$100,000		71 (24.9)
> \$100,000		86 (30.2)
I don't know/I prefer not to answer		33 (11.6)
<b>Highest level of education</b>	[285]	
High school diploma or lower		40 (14.0)
Associate's degree <sup>†</sup>		104 (36.5)
Bachelor's degree or above		138 (48.4)
I don't know/I prefer not to answer		3 (1.1)
<b>BMI – kg/m<sup>2</sup></b>	[259]	26.2 ± 4.7 (16.9-44.4)
Overweight (25-29.9 kg/m <sup>2</sup> )		97 (37.5)
Obese (≥30 kg/m <sup>2</sup> )		48 (18.5)
<b>Abdominal obesity<sup>‡</sup></b>	[213]	94 (44.1)
<b>Duration of T1D – yrs</b>	[284]	25.9 ± 16.2 (0.0-68.0)
<b>Microvascular complications<sup>§</sup></b>	[280]**	110 (39.3)
<b>Cardiovascular disease<sup>††</sup></b>	[281]**	35 (12.5)
<b>Hypercholesterolemia<sup>‡‡</sup></b>	[284]**	133 (46.8)
<b>Active smokers</b>	[285]	25 (8.8)
<b>Active drinkers</b>	[285]	247 (86.7)
Alcohol intake above recommendations <sup>§§</sup> – of active drinkers		19 (7.6)
<b>Physical activity – min/wk</b>	[280]	100 ± 131 (0-600)
Physical activity below recommendations <sup>***</sup>		205 (73.2)
<b>Insulin Administration Device – Use of insulin pump only</b>	[281] <sup>†††</sup>	115 (40.9)
<b>Insulin Dose – units/kg</b>	[148]	0.7 ± 0.4 (0.1-3.1)
<b>CGM Regular Use (&gt;75% of the time)</b>	[242]	207 (85.5)
<b>Medication Use</b>		
<b>Statins</b>	[284]**	146 (51.4)

Abbreviations: *BMI*, Body Mass Index. *CGM*, Continuous Glucose Monitor. *Québec*. *HbA1c*, Glycated hemoglobin A<sub>1c</sub>. *SD*, Standard Deviation. *T1D*, Type 1 Diabetes.

\* Includes Black, Arab, Latin American, West Asian, Aboriginal, Other, I don't/know/prefer not to say.

† Includes Vocational school, Diploma from CEGEP or community college, University certificate.

‡ Defined as a waist circumference (WC) ≥88 cm (women) or ≥102 cm (men).

§ Defined as reporting one or more of the following: neuropathy, nephropathy, retinopathy or receiving eye injections related to diabetes damage.

\*\* Responses of “I prefer not to answer” or “I don't know” were coded as missing data

†† Defined as heart attack, need a bypass or dilation of an artery, stroke, surgery for a blocked vessel in a leg, etc.

‡‡ Defined as high levels of blood cholesterol

§§ Alcohol intake over recommended limits: F≥9 drinks/week, M≥15 drinks/week.

\*\*\* Defined as physical activity <150 min/week.

††† Responses of “Both” or “None (no insulin use)” were coded as missing data

Characteristic	[n]	Full sample – mean ± SD (min-max) or n (%)
<b>Anti-hypertensive and cardiorenal protection</b>	[283]**	118 (41.7)
<b>Labs</b>		
<b>HbA1c<sup>†††</sup></b>	[285]	
≤7%		103 (36.1)
>7%		121 (60.4)
I don't know		10 (3.5)
<b>LDL-cholesterol<sup>§§§</sup> – mg/dL</b>	[89]	83 ± 32 (31-46)
<b>Non-HDL-cholesterol<sup>§§§</sup> – mg/dL</b>	[85]	100 ± 36 (46-220)
<b>Dietary intake</b>		
<b>Energy intake – kcal/day</b>	[285]	2131 ± 678 (808-4882)
<b>Carbohydrate intake – % of energy</b>		43.8 ± 10.7 (8.0-76.3)
Carbohydrates – g/day		229.9 ± 84.3 (34.3-573.3)
Fiber – g per 1000 kcal/day		10.8 ± 4.6 (1.3-27.8)
<b>Fat intake – % of energy</b>		38.6 ± 9.6 (15.0-77.1)
Saturated fat – % of energy		13.1 ± 4.7 (2.6-36.3)
Trans fat – % of energy		0.5 ± 0.4 (0.0-2.7)
Monounsaturated fat – % of energy		14.4 ± 4.8 (2.3-33.7)
Polyunsaturated fat – % of energy		8.0 ± 3.3 (1.5-24.7)
<b>Protein intake – % of energy</b>		17.2 ± 4.1 (5.3-29.5)

Abbreviations: *HDL*, High-density lipoprotein. *LDL*, Low-density lipoprotein. *SD*, Standard Deviation.

<sup>†††</sup> HbA1C based on *Carnet Santé Québec* if available (n=141), or self-reported (n=135)

<sup>§§§</sup> Reported by participants from their *Carnet Santé Québec*

**Table 2: Dietary Intake of Adults with Type 1 Diabetes Among Quartiles of LCD Score**

LCD Score range	Quartiles of Low-Carbohydrate-Diet Score				P value
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Participants – n	75	68	72	70	
<b>Dietary intake* – mean ± SD</b>					
Energy intake – kcal/day	2138 ± 717	2203 ± 592	2201 ± 678	1942 ± 616	0.061
CHO intake – % of energy	31.2 <sup>a</sup> ± 6.9	41.7 <sup>b</sup> ± 3.3	46.4 <sup>c</sup> ± 4.4	56.5 <sup>d</sup> ± 6.8	<0.001
Carbohydrates – g/day	167.0 ± 60.6	229.1 ± 60.5	256.3 ± 87.4	270.9 ± 84.6	<0.001
Fiber – g per 1000 kcal/day	10.6 ± 4.3	10.5 ± 4.1	11.7 ± 4.9	10.5 ± 5.0	0.330
Fat intake – % of energy	48.7 <sup>a</sup> ± 8.3	39.5 <sup>b</sup> ± 5.8	36.1 <sup>c</sup> ± 5.8	29.8 <sup>d</sup> ± 6.3	<0.001
Saturated fat – % of energy	16.7 <sup>a</sup> ± 5.2	13.0 <sup>b</sup> ± 3.9	12.4 <sup>b</sup> ± 3.3	9.9 <sup>c</sup> ± 3.3	<0.001
Trans fat – % of energy	0.8 <sup>a</sup> ± 0.4	0.5 <sup>b</sup> ± 0.3	0.5 <sup>b</sup> ± 0.3	0.3 <sup>c</sup> ± 0.3	<0.001
Monounsaturated fat – % of energy	18.7 <sup>a</sup> ± 4.9	14.8 <sup>b</sup> ± 3.7	13.1 <sup>c</sup> ± 3.3	10.8 <sup>d</sup> ± 3.3	<0.001
Polyunsaturated fat – % of energy	9.4 <sup>a</sup> ± 3.8	8.5 <sup>a</sup> ± 2.9	7.7 <sup>b</sup> ± 3.1	6.5 <sup>c</sup> ± 2.6	<0.001
Protein intake – % of energy	19.9 <sup>a</sup> ± 3.3	18.6 <sup>a</sup> ± 3.9	16.3 <sup>b</sup> ± 3.3	14.0 <sup>c</sup> ± 3.0	<0.001
<b>Intake of food group servings – mean ± SD, portions</b>					
Fruits and vegetables	4.9 ± 2.7	5.6 ± 3.1	5.3 ± 3.2	5.9 ± 3.9	0.246
Fruits	1.3 <sup>a</sup> ± 1.2	1.8 ± 1.6	1.8 ± 1.5	2.8 <sup>b</sup> ± 2.8	<0.001
Vegetables	3.5 ± 2.1	3.8 ± 2.3	3.5 ± 2.5	3.1 ± 2.5	0.398
Grain products	3.5 <sup>a</sup> ± 2.0	5.1 <sup>b</sup> ± 2.4	5.4 <sup>b</sup> ± 2.7	5.0 <sup>b</sup> ± 2.4	<0.001
Whole grain products	1.1 <sup>a</sup> ± 1.4	1.9 <sup>b</sup> ± 2.0	1.5 ± 1.8	1.4 ± 1.8	0.044
Milk and alternatives	2.3 <sup>b</sup> ± 1.6	2.6 <sup>b</sup> ± 2.1	2.2 ± 1.5	1.6 <sup>a</sup> ± 1.1	0.005
Meat and alternatives	3.3 <sup>b,c</sup> ± 2.0	2.8 <sup>b,c</sup> ± 1.4	2.2 <sup>b</sup> ± 1.2	1.5 <sup>a,d</sup> ± 1.1	<0.001

<sup>a,b,c,d</sup>: Letters represent significant differences ( $P < 0.05$ ) between groups

Abbreviations: *SD*, Standard Deviation. *SE*, Standard Error

\* Based on one 24-hour dietary recall.

**Table 3: Characteristics of Adults with Type 1 Diabetes Among Quartiles of LCD Score**

	[n]	Quartiles of Low-Carbohydrate-Diet Scores				P value
		Quartile 1 21-30	Quartile 2 15-20	Quartile 3 10-14	Quartile 4 0-9	
<b>LCD Score range</b>						
<b>Participants – n</b>	[285]	75	68	72	70	
<b>Age – mean ± SD, yrs</b>	[285]	48.7 ± 13.6	47.7 ± 14.7	49.6 ± 16.3	46.6 ± 15.5	0.674
<b>Female – n (%)</b>	[285]	45 (60.0)	50 <sup>a</sup> (73.5)	37 <sup>b</sup> (51.4)	48 (68.6)	<b>0.035</b>
<b>Ethnicity – n (%)</b>	[285]					0.453
Caucasian		72 (96.0)	66 (97.1)	67 (93.1)	64 (91.4)	
Other		3 (4.0)	2 (2.9)	5 (6.9)	6 (8.6)	
<b>Household income – n (%)</b>	[252] <sup>*</sup>					0.148
< \$60,000 per year		18 (26.9)	20 (35.7)	28 (44.4)	29 (43.9)	
\$60,000 to \$100,000 per year		17 (25.4)	19 (33.9)	17 (27.0)	18 (27.3)	
> \$100,000 per year		32 (47.8)	17 (30.4)	18 (28.6)	19 (28.8)	
<b>Highest level of education – n (%)</b>	[282] <sup>*</sup>					0.653
High school diploma or lower		10 (13.5)	5 (7.5)	12 (16.7)	13 (18.8)	
Associate’s degree <sup>†</sup>		28 (37.8)	27 (40.3)	25 (34.7)	24 (34.8)	
Bachelor’s degree or above		36 (48.6)	35 (52.2)	35 (48.6)	32 (46.4)	
<b>BMI – mean ± SD, kg/m<sup>2</sup></b>	[259]	26.0 ± 4.8	25.4 ± 4.7	26.9 ± 5.4	26.2 ± 3.6	0.354
Overweight – n (%)		24 (38.1)	14 <sup>a</sup> (23.0)	27 (39.1)	32 <sup>b</sup> (48.5)	0.135
Obese – n (%)		12 (19.0)	12 (19.7)	14 (20.3)	10 (15.2)	
<b>Abdominal obesity<sup>‡</sup> – n (%)</b>	[213]	21 (41.2)	21 (40.4)	22 (38.6)	30 (56.6)	0.210
<b>Duration of T1D – mean ± SD, yrs</b>	[284]	24.4 ± 15.8	24.6 ± 16.4	26.9 ± 16.0	27.9 ± 16.6	0.489
<b>Microvascular complications<sup>§</sup> – n (%)</b>	[280] <sup>*</sup>	28 (37.8)	22 (33.3)	28 (39.4)	32 (46.4)	0.475
<b>Cardiovascular disease – n (%)</b>	[281] <sup>*</sup>	11 (14.9)	7 (10.6)	9 (12.7)	8 (11.4)	0.880
<b>Hypercholesteremia – n (%)</b>	[284] <sup>*</sup>	35 (47.3)	33 (48.5)	34 (47.2)	31 (44.3)	0.965
<b>Active smokers – n (%)</b>		7 (9.3)	7 (10.3)	5 (6.9)	6 (8.6)	0.912
<b>Alcohol intake above recommendations<sup>**</sup> – n (%)</b>	[249]	2 (2.9)	4 (6.9)	6 (9.0)	7 (12.5)	0.222
<b>Physical activity – mean ± SD, min/wk</b>	[280]	97 ± 121	86 ± 115	105 ± 136	111 ± 152	0.709

Abbreviations: *BMI*, Body Mass Index. *SD*, Standard Deviation. *T1D*, Type 1 Diabetes.

\* Responses of “I prefer not to answer” or “I don’t know” were coded as missing data

† Includes Vocational school, Diploma from CEGEP or community college, University certificate.

‡ Defined as a waist circumference (WC) ≥88 cm (women) or ≥102 cm (men).

§ Defined as reporting one or more of the following: neuropathy, nephropathy, retinopathy, or receiving eye injections related to diabetes damage.

\*\* Alcohol intake over recommended limits: F≥9 drinks/week, M≥15 drinks/week

	[n]	Quartiles of Low-Carbohydrate-Diet Scores				P value
		Quartile 1 21-30	Quartile 2 15-20	Quartile 3 10-14	Quartile 4 0-9	
<b>LCD Score range</b>						
Physical activity below recommendations <sup>††</sup> – n (%)		54 (72.0)	51 (77.3)	49 (71.0)	51 (72.9)	0.853
<b>Insulin Administration Device</b> – Use of insulin pump only – n (%)	[281] <sup>*</sup>	31 (41.9)	28 (42.4)	23 (31.9)	33 (47.8)	0.278
<b>Insulin dose</b> – mean ± SD, units/kg	[147]	0.64 ± 0.28	0.57 ± 0.18	0.69 ± 0.47	0.79 ± 0.37	0.061
<b>CGM Regular Use (&gt;75% of the time)</b> – n (%)	[242]	56 (84.8)	53 (91.4)	52 (85.2)	46 (80.7)	0.439
<b>Medication Use</b>						
Statins – n (%)	[284] <sup>††</sup>	38 (50.7)	34 (50.0)	39 (54.9)	35 (50.0)	0.924
Anti-hypertensive – n (%)	[283] <sup>††</sup>	33 (45.2)	23 (33.8)	33 (45.8)	29 (41.4)	0.455
<b>Labs</b>						
HbA1c ≤7% <sup>§§</sup> – n (%)	[275]	39 <sup>a</sup> (53.4)	23 (34.3)	21 (31.3)	20 <sup>b</sup> (29.4)	<b>0.011</b>
LDL-cholesterol, CSQ <sup>***</sup> – mean ± SD, mg/dL	[89]	81 ± 29	91 ± 36	85 ± 35	73 ± 27	0.290
Non-HDL-cholesterol, CSQ <sup>***</sup> – mean ± SD, mg/dL	[85]	101 ± 30	109 ± 42	107 ± 43	85 ± 23	0.118
<b>Hypoglycemia Management &amp; Complications</b>						
Hypoglycemia <54 mg/dL – mean ± SD, episodes in past month	[267]	6.9 ± 10.2	8.0 ± 8.3	7.4 ± 7.4	6.6 ± 6.4	0.784
Symptomatic nocturnal hypoglycemia – mean ± SD, episodes in past month	[278]	3.0 ± 4.8	2.8 ± 3.9	1.5 ± 1.9	3.5 ± 5.7	0.420
Never experienced a severe hypoglycemia – n (%)	[283]	45 <sup>a</sup> (60.0)	35 (51.5)	22 <sup>b</sup> (31.0)	36 (52.2)	<b>0.004</b>
Clarke score ≥4 <sup>†††</sup> – n (%)	[285]	18 (24.0)	18 (26.5)	21 (29.2)	11 (15.7)	0.269

<sup>a,b</sup>: Letters represent significant differences ( $P < 0.05$ ) between groups

Abbreviations: CGM, Continuous Glucose Monitor. HbA1c, Glycated hemoglobin A<sub>1c</sub>. HDL, High-density lipoprotein. LDL, Low-density lipoprotein. SD, Standard Deviation.

<sup>††</sup> Defined as physical activity <150 min/week.

<sup>††</sup> Responses of “I prefer not to answer” or “I don’t know” were coded as missing data

<sup>§§</sup> HbA1C based on CSQ reported by participants, if available (n=141), or self-reported (n=135)

<sup>\*\*\*</sup> Reported by participants from their CSQ

<sup>†††</sup> Clarke questionnaire is comprised of 8 questions characterizing the participant's exposure to episodes of moderate and severe hypoglycemia with scores ranging from 0 to 7. A score ≥4 implies impaired awareness of hypoglycemia.

**Table 4: Odds Ratio and 95% Confidence Interval (CI) of A1c and History of Severe Hypoglycemia Across LCD Score Quartiles**

LCD Score (range)	(n) Odds Ratio (OR) [95% CI]				<i>P</i> <sub>trend</sub> <sup>*</sup>
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
HbA1c ≤7.0%					
<b>Crude</b>	(73) 2.75 <sup>a</sup> [1.37-5.52]	(67) 1.26 [0.61-2.60]	(67) 1.10 [0.53-2.28]	(68) 1 <sup>b</sup>	<b>0.012</b>
<b>Model I<sup>†</sup></b>	(73) 2.73 <sup>a</sup> [1.35-5.52]	(67) 1.30 [0.63-2.71]	(66) 1.07 [0.51-2.26]	(68) 1 <sup>b</sup>	<b>0.039</b>
<b>Model II<sup>‡</sup></b>	(73) 2.87 <sup>a</sup> [1.41-5.86]	(65) 1.45 [0.69-3.04]	(64) 0.98 [0.46-2.10]	(68) 1 <sup>b</sup>	<b>0.018</b>
Never experienced severe hypoglycemia					
<b>Crude</b>	(75) 1.38 [0.71-2.66]	(68) 0.97 [0.50-1.90]	(71) 0.41 <sup>a</sup> [0.21-0.82]	(69) 1 <sup>b</sup>	<b>0.004</b>
<b>Model I<sup>†</sup></b>	(75) 1.17 [0.57-2.41]	(68) 0.78 [0.37-1.62]	(70) 0.32 <sup>a</sup> [0.15-0.68]	(69) 1 <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Model II<sup>‡</sup></b>	(75) 1.20 [0.58-2.47]	(66) 0.81 [0.39-1.72]	(68) 0.32 <sup>a</sup> [0.15-0.69]	(69) 1 <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>

<sup>a,b</sup>: Letters represent significant differences (*P*<0.05) between groups

Abbreviations: *HbA1c*, Glycated hemoglobin A<sub>1c</sub>.

\* Percentage of explained variance

<sup>†</sup> Adjusted for age, sex, and duration of type 1 diabetes.

<sup>‡</sup> Adjusted for age, sex, duration of type 1 diabetes and physical activity.

## SUPPLEMENTAL MATERIAL

**Table S1: Data collected in each baseline questionnaire of the BETTER registry**

Questionnaire 1	Questionnaire 2	Questionnaire 3
<p>Socio-demographics data</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age</li> <li>• Sex at birth</li> <li>• Gender they identify with</li> <li>• Ethnicity</li> <li>• Level of education</li> <li>• Employment status</li> <li>• Household income</li> </ul>	<p>Diabetes treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type of insulin used</li> <li>• Number of insulin injections per day</li> <li>• Model of insulin pump and/or CGM device</li> <li>• Reasons to use CSII and/or CGM</li> </ul>	<p>Diabetes treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Number of insulin boluses per day</li> <li>• Timing of insulin bolus in relation to the meal</li> <li>• Insulin-to-carbohydrate ratio</li> <li>• Carbohydrate counting</li> </ul>
Diabetes duration	Usual management of hypoglycemia	Knowledge about insulin action
Family history of T1D	<p>Validated questionnaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglycemia Fear Survey II (97)</li> <li>• Hypoglycemia Confidence Scale (98)</li> <li>• Diabetes Distress Scale (99)</li> <li>• Clarke questionnaire (100)</li> </ul>	Treatment satisfaction
<p>Current treatment modalities</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple daily injections (MDI) or Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)</li> <li>• Blood glucose monitoring (capillary self blood glucose monitoring [SMBG] or continuous glucose monitoring [CGM])</li> </ul>	<p>Lifestyle habits</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physical activity</li> <li>• Eating habits</li> <li>• Weight at different stages of life</li> <li>• Smoking status</li> <li>• Alcohol consumption</li> <li>• Use of drugs</li> </ul>	<p>Other medication taken for diabetes treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Victoza®, Trulicity®, Ozempic®</li> <li>• Invokana®, Forxiga®, Jardiance®, Steglatro®</li> <li>• Glucophage® or Glumetza®</li> <li>• Soliqua®, Xultophy®</li> </ul>
<p>Reported</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• Diabetes complications</li> <li>• History of non-severe and severe hypoglycemia</li> <li>• Medication for hypertension, dyslipidemia, thyroid gland disorders or depression/anxiety</li> </ul>	Number of pregnancy and deliveries	Type of food primarily used to treat hypoglycemia
Hypoglycemia unawareness using the Gold score (102)	Circumstances, actions and consequences of last level-2 and level-3 hypoglycemia	Strategies used to prevent exercise-induced hypoglycemia

Glucagon usage		Participant's assessment of the potential of new therapies and technologies to reduce hypoglycemia frequency
		Validated questionnaires <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperglycemia Avoidance Scale (103)</li> <li>• Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)</li> <li>• Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) to assess depression (104)</li> <li>• Diabetes Stigma Assessment Scale (DSAS-1) (105)</li> <li>• Social support survey developed in the Medical Outcomes Study (MOS) (106)</li> <li>• International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (107)</li> <li>• Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes scale (BAPAD-1) (108)</li> </ul>
		Objective measurements <ul style="list-style-type: none"> <li>• Food intake (109)</li> <li>• Physical activity (110)</li> <li>• Waist circumference</li> </ul>
		Official reports for: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Latest blood and urine tests</li> <li>• Medication list</li> </ul>

**Table S2: Criteria for Determining the Low-Carbohydrate-Diet Score**

Points	CHO	Fat	Protein
	<i>Percentage of total energy (%)</i>		
0	>57.7%	<27.0%	<12.5%
1	53.3-57.7%	27.3-30.4%	12.5-13.6%
2	49.3-53.1%	30.6-33.1%	13.7-14.7%
3	47.0-49.2%	33.2-35.0%	14.8-15.6%
4	44.9-46.7%	35.1-37.0%	15.7-16.4%
5	43.4-44.8%	37.1-39.2%	16.5-17.2%
6	40.9-43.2%	39.3-41.2%	17.3-18.1%
7	38.0-40.6%	41.3-43.6%	18.2-19.3%
8	35.2-38.0%	43.8-46.4%	19.4-20.7%
9	30.1-34.7%	46.8-50.3%	20.8-22.8%
10	<30.1%	>50.3%	>22.8%

**Table S3: Characteristics of Adults with Type 1 Diabetes Among According to Sex**

Characteristic	[n]	Male – mean ± SD or n (%)	Female – mean ± SD or n (%)	P value
<b>Participants</b>	[285]	105	180	
<b>Age – yrs</b>	[285]	52.4 ± 15.0	45.7 ± 14.5	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ethnicity</b>	[285]			0.312
Caucasian		101 (96.2)	168 (93.3)	
Other*		4 (3.8)	12 (6.7)	
<b>Household income</b>	[285]			0.090
< \$60,000		27 (25.7)	68 (37.8)	
\$60,000 to \$100,000		32 (30.5)	39 (21.7)	
> \$100,000		36 (34.3)	50 (27.8)	
I don't know/I prefer not to answer		10 (9.5)	23 (12.8)	
<b>Highest level of education</b>	[285]			0.841
High school diploma or lower		17 (16.2)	23 (12.8)	
Associate's degree <sup>†</sup>		39 (37.1)	65 (36.1)	
Bachelor's degree or above		48 (45.7)	90 (50.0)	
I don't know/I prefer not to answer		1 (1.0)	2 (1.1)	
<b>BMI – kg/m<sup>2</sup></b>	[259]	26.6 ± 4.4	25.9 ± 4.9	0.203
Overweight (25-29.9 kg/m <sup>2</sup> )		45 (46.4)	52 (32.1)	<b>0.021</b>
Obese (≥30 kg/m <sup>2</sup> )		19 (19.6)	29 (17.9)	0.735
<b>Abdominal obesity<sup>‡</sup></b>	[213]	31 (38.3)	63 (47.7)	0.177
<b>Duration of T1D – yrs</b>	[284]	28.2 ± 16.3	24.6 ± 16.0	0.071
<b>Microvascular complications<sup>§</sup></b>	[280]**	44 (42.7)	66 (37.3)	0.370
<b>Cardiovascular disease<sup>††</sup></b>	[281]**	16 (15.4)	19 (10.7)	0.254
<b>Hypercholesterolemia<sup>‡‡</sup></b>	[284]**	48 (45.7)	85 (47.5)	0.773
<b>Active smokers</b>	[285]	8 (7.6)	17 (9.4)	0.599

Abbreviations: *BMI*, Body Mass Index. *SD*, Standard Deviation. *T1D*, Type 1 Diabetes.

\* Includes Black, Arab, Latin American, West Asian, Aboriginal, Other, I don't/know/prefer not to say.

† Includes Vocational school, Diploma from CEGEP or community college, University certificate.

‡ Defined as a waist circumference (WC) ≥88 cm (women) or ≥102 cm (men).

§ Defined as reporting one or more of the following: neuropathy, nephropathy, retinopathy or receiving eye injections related to diabetes damage.

\*\* Responses of "I prefer not to answer" or "I don't know" were coded as missing data

†† Defined as heart attack, need a bypass or dilation of an artery, stroke, surgery for a blocked vessel in a leg, etc.

‡‡ Defined as high levels of blood cholesterol

Characteristic	[n]	Male – mean ± SD or n (%)	Female – mean ± SD or n (%)	P value
<b>Alcohol intake above recommendations<sup>§§</sup></b> – of active drinkers	[285]	7 (7.2)	12 (7.9)	0.844
<b>Physical activity</b> – min/wk	[280]	111 ± 148	93 ± 120	0.267
Physical activity below recommendations <sup>***</sup>		74 (71.2)	131 (74.4)	0.550
<b>Insulin Administration Device</b> – Use of insulin pump only	[281] <sup>+++</sup>	41 (39.4)	74 (41.8)	0.695
<b>Insulin Dose</b> – units/kg	[148]	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.4	0.728
<b>CGM Regular Use (&gt;75% of the time)</b>	[242]	84 (90.3)	123 (82.6)	0.094
<b>Medication Use</b>				
<b>Statins</b>	[284] <sup>+++</sup>	59 (56.7)	87 (48.3)	0.173
<b>Anti-hypertensive and cardiorenal protection</b>	[283] <sup>+++</sup>	57 (54.3)	61 (34.3)	<b>0.001</b>
<b>Labs</b>				
<b>HbA1c ≤7%<sup>§§§</sup></b>	[275]	44 (43.6)	59 (33.9)	0.111
<b>LDL-cholesterol, CSQ<sup>****</sup></b> – mg/dL	[89]	74 ± 31	87 ± 31	0.065
<b>Non-HDL-cholesterol, CSQ<sup>****</sup></b> – mg/dL	[85]	91 ± 32	105 ± 37	0.097
<b>Dietary intake</b>				
<b>Energy intake</b> – kcal/day	[285]	2429 ± 752	1957 ± 565	<b>&lt;0.001</b>
<b>Carbohydrate intake</b> – % of energy		42.7 ± 11.4	44.4 ± 10.3	0.188
Carbohydrates – g/day		256.1 ± 98.0	214.6 ± 71.1	<b>&lt;0.001</b>
Fiber – g/day		23.0 ± 11.1	22.1 ± 10.2	0.517
<b>Fat intake</b> – % of energy		38.7 ± 9.7	38.6 ± 9.5	0.924
Saturated fat – % of energy		13.4 ± 5.0	12.8 ± 4.6	0.333
Trans fat – % of energy		0.6 ± 0.4	0.5 ± 0.3	0.073
Monounsaturated fat – % of energy		14.3 ± 4.5	14.5 ± 5.0	0.672
Polyunsaturated fat – % of energy		7.8 ± 2.9	8.2 ± 3.5	0.391
<b>Protein intake</b> – % of energy		17.1 ± 4.5	17.3 ± 3.8	0.680

Abbreviations: *CGM*, Continuous Glucose Monitor. *CSQ*, *Carnet Santé Québec*. *HbA1c*, Glycated hemoglobin A<sub>1c</sub>. *HDL*, High-density lipoprotein. *LDL*, Low-density lipoprotein. *SD*, Standard Deviation.

<sup>§§</sup> Alcohol intake over recommended limits: F≥9 drinks/week, M≥15 drinks/week.

<sup>\*\*\*</sup> Defined as physical activity <150 min/week.

<sup>+++</sup> Responses of “Both” or “None (no insulin use)” were coded as missing data

<sup>+++</sup> Responses of “I prefer not to answer” or “I don’t know” were coded as missing data

<sup>§§§</sup> HbA1C based on CSQ reported by participants, if available (n=141), or self-reported (n=135)

<sup>\*\*\*\*</sup> Reported by participants from their CSQ

## CHAPITRE 6 – DISCUSSION

Un bon contrôle glycémique est essentiel afin de diminuer le risque de développer les complications chroniques et la mortalité CV chez les PADT1 (40, 41). Or, malgré les progrès réalisés dans le traitement du DbT1, le pourcentage de personnes qui atteint un contrôle glycémique optimal demeure faible (4), avec une incidence élevée d'hypoglycémies (78) et une augmentation de l'obésité abdominale et de la fréquence des facteurs de risque CV (40, 64). Ainsi, les PADT1 recherchent des méthodes afin d'atteindre cet objectif de contrôle glycémique. Dans ce contexte, les LCD gagnent en popularité. D'autres motivations pour adopter une telle diète sont, entre autres, de faciliter le calcul des CHO aux repas, de réduire les fluctuations glycémiques (12) et réduire le risque de prise de poids (93). Bien que des avantages d'une LCD aient été observés dans la population DbT2 (8), il existe peu de données pour le DbT1 (9). De plus, le manque d'informations sur les problèmes de sécurité tels que le risque d'hypoglycémie et le risque CV chez les PADT1 rebute les professionnels de la santé à les recommander. L'objectif de cette étude était donc d'évaluer le lien entre un faible apport en CHO, le contrôle glycémique, ainsi que les facteurs de risque CV chez des adultes atteints de DbT1 à l'aide d'un registre de DbT1 au Québec. C'est aussi l'occasion de décrire les apports alimentaires et la fréquence de l'adoption d'une LCD dans la population PADT1.

Les résultats de cette étude transversale ont d'abord permis de décrire les apports alimentaires d'une population adulte de PADT1, puis de démontrer l'association entre l'adhésion à une LCD et un meilleur contrôle glycémique, soit une probabilité plus élevée d'atteindre une d'HbA1c  $\leq 7$  %. Malgré une HbA1c plus souvent dans les cibles, les patients ayant un score LCD plus élevé ont aussi rapporté un historique plus faible d'antécédents d'hypoglycémie sévère. Contrairement à notre hypothèse de départ, aucune différence entre les quartiles de score LCD n'a été observée en ce qui concerne le risque d'hypoglycémie modérée, l'IAH ou les facteurs de risque CV signalés ou mesurés. Ces résultats suggèrent que des études additionnelles, incluant des études randomisées contrôlées, sont nécessaires afin d'évaluer si les LCD pourraient être une stratégie alimentaire raisonnable et sécuritaire pour les PADT1.

## 6.1 Apport nutritionnel et diète faible en glucides

L'analyse des R24H de ce registre nous a permis de décrire l'alimentation d'un large groupe d'adultes québécois vivant avec le DbT1 en terme de macronutriments et de groupes alimentaires. Par rapport aux recommandations, l'apport alimentaire moyen des participants se situe près de l'intervalle inférieur des recommandations (45 à 60 % de l'énergie quotidienne) pour les CHO, en dessous des recommandations ( $\geq 20$  g/1000 kcal par jour) pour l'apport en fibres, au-dessus (20-35 % de l'énergie quotidienne) pour les lipides et dans les recommandations (15-20 % de l'énergie quotidienne) pour les protéines (2). L'apport moyen en AGS était supérieur aux recommandations cliniques, qui recommandent moins de 9 % de l'énergie totale quotidienne sous forme d'AGS afin de réduire le risque de MCV (2). Ces données suggèrent que les PAT1D ont un profil alimentaire de faible qualité.

L'utilisation du score LCD nous a permis d'étudier l'adoption d'une LCD, tout en tenant compte des apports en lipides et en protéines pour mieux évaluer l'impact de la LCD dans son ensemble. Nous avons comparé le contrôle glycémique, les facteurs de risque CV et la qualité alimentaire entre les quartiles de score LCD. L'adhésion à une LCD (<30 % d'énergie totale sous forme de CHO) était assez élevée, avec 11,5 % (n = 32). Si on y ajoute les PAT1D (8,0 %; n = 23) qui approchent de ce seuil (<35 % d'énergie totale sous forme de CHO), nous avons près de 1 PADT1 sur 5 qui a adopté une LCD.

Les participants avec le score LCD le plus élevé (Q1) consommaient des proportions plus élevées pour tous les types de lipides (AGS, gras trans, acides gras mono-insaturés et acides gras poly-insaturés). Dans la population générale, un profil alimentaire avec des apports riches en AGS et gras trans est associé à un risque CV plus élevé (129). Dans d'autres grandes études de cohorte utilisant des scores LCD, leur groupe LCD avec le score le plus élevé avait un apport plus élevé en CHO (36,8-53,0 % vs 31,2 %) et avait un apport en lipides plus faible (32,0-41,3 % vs 48,7 %) par rapport à notre Q1, avec des apports en protéines similaires (15,5-22,8% vs 19,9%) (117-120).

Par rapport aux portions des groupes alimentaires du GAC, les PAT1D dans le Q1 consomment moins de fruits et de produits céréaliers et plus de lait, de viandes et leurs substituts. Malgré la faible consommation en fruits et en produits céréaliers, l'apport en fibres ne différait

pas significativement entre les quartiles. Ceci peut être dû à la différence non significative de la consommation en produits céréaliers à grains entiers et en légumes. Néanmoins, l'apport en fibres a été considéré comme faible dans tous les quartiles, ce qui peut être un facteur de risque modifiable contre les MCV. Dans une revue systématique examinant les effets de l'apport en fibres chez les adultes atteints de diabète, l'augmentation des apports peut améliorer le contrôle glycémique et les facteurs de risque CV tels que le poids corporel, le chol-tot et le chol-LDL, et peut aider à réduire le risque de mortalité prématurée en 10 % à 48 % (72).

Bref, nos résultats suggèrent que les PADT1 qui suivent une LCD (Q1) afin de faciliter le contrôle de la glycémie et/ou le calcul des CHO ont un profil alimentaire de qualité considérée comme médiocre dans un contexte où il est généralement difficile pour les PADT1 d'adhérer à une diète actuellement considérée comme de bonne qualité.

La contribution relative entre une faible qualité alimentaire, associée dans de multiples groupes de la population à des risques pour la santé (ex. MCV, risque de certains cancers, maladies neurodégénératives), et un meilleur contrôle glycémique moyen des PADT1 devra être établie.

## **6.2 Contrôle glycémique et diète faible en glucides**

Dans cette étude transversale, 36,1% des participants rapportaient des cibles thérapeutiques d'HbA1c  $\leq 7,0$  %. Plus de la moitié des participants au Q1 (53,4 %) ont rapporté avoir atteint cet objectif d'HbA1c  $\leq 7,0$  %, contre 29,4 % des participants au Q4. Ces résultats sont cohérents avec d'autres études observationnelles qui ont démontré un contrôle glycémique dans les cibles chez les PADT1 qui adoptent une LCD (87-89). Toutefois, contrairement à ce qui a été rapporté dans la littérature (9, 91) et à ce que nous anticipions, les doses d'insuline n'étaient pas significativement inférieures dans le Q1 comparativement aux autres quartiles, et il n'y avait pas de différence entre les quartiles. Cette observation est surprenante puisque les apports en CHO aux repas sont responsables d'une partie significative (environ 40%) des doses d'insuline quotidienne. Cela suggère que les patients doivent tenir compte des apports en lipides et protéines des repas qui, lorsqu'ils sont importants, peuvent nécessiter de les intégrer au calcul des doses d'insuline prandiales (5). Il est aussi possible que les apports élevés en lipides occasionnent

une résistance à l'action de l'insuline (65). Pour la pratique, il est important de garder en tête que l'adoption d'une LCD ne se traduit pas toujours par une baisse de doses d'insuline qui, selon notre expérience, est une attente importante de nombreux patients.

Le risque d'un contrôle glycémique optimal est d'observer une augmentation des hypoglycémies (24). Or, malgré une plus grande proportion de patients qui atteignait les cibles dans le groupe avec le score LCD plus élevé, aucune différence significative du risque d'hypoglycémie n'a été observée (l'hypoglycémie <3 mmol/L, l'hypoglycémie nocturne symptomatique et le score IAH de Clarke). Nous avons également fait une sous-analyse de l'IAH évaluée à l'aide du questionnaire de Gold (102) qui s'agit d'un questionnaire plus simple que Clarke et, comme pour le score Clarke, aucune différence significative entre les quartiles n'a été observée. Chez les individus qui adhèrent à une LCD (Q1), l'IAH peut être la conséquence d'une exposition accrue de cétones circulantes au cerveau (130). En effet, une étude récente a suggéré qu'il y a une augmentation des épisodes d'hypoglycémie non perçus chez les patients adoptant une diète VLCHF (89). Cependant, le pourcentage élevé (75 %) de patients utilisant un CGM dans notre étude réduit le risque de biais. Tout de même, le risque potentiel d'IAH avec une adhésion à long terme à une LCD mérite une attention particulière. De plus, il y avait un pourcentage significativement plus élevé de participants au Q1 qui n'avaient jamais eu d'épisode d'hypoglycémie sévère. En raison du risque théorique accru d'hypoglycémie sévère avec une LCD, il est possible que les patients ayant vécu auparavant un épisode d'hypoglycémie sévère soient moins susceptibles d'envisager une LCD.

### **6.3 Facteurs de risques cardiovasculaires et diète faible en glucides**

Compte tenu du risque de MCV élevé chez les PADT1 (38), nous avons étudié les facteurs de risque CV pouvant être associés à une LCD. En effet, de par la nature des LCD et des diètes VLCHF, les apports riches en lipides pourraient affecter négativement le profil lipidique. Ainsi, le risque CV à long terme reste une préoccupation potentielle d'une LCD. D'après nos résultats obtenus sur le sous-groupe des patients pour lesquels nous avons accès à un profil lipidique récent, le chol-LDL (n= 89) et le chol-non-HDL (n= 85) n'étaient pas significativement différents d'un quartile à l'autre. Pour la majorité des PADT1, les cibles thérapeutiques sont pour le chol-

LDL <2,00 mmol/L et pour le chol-non-HDL <2,60 mmol/L avec une large indication pour les médicaments hypolipémiants (statine), y compris en prévention primaire (131). Seul le Q4 a atteint les objectifs thérapeutiques. En fait, cette différence peut être atténuée par l'utilisation de statine chez la moitié des participants de l'étude. Avec les données biochimiques disponibles, une sous-analyse d'un petit groupe de participants suggère que le chol-LDL et le chol-non-HDL sont plus élevés chez ceux qui n'utilisent pas de statine (**Tableau 7**). Également, il y avait significativement plus de participants dans le groupe traité avec une statine qui atteignaient les cibles thérapeutiques. Le traitement par statine pourrait ainsi atténuer certains effets indésirables attendus avec l'adoption d'une LCD sur le profil lipidique.

Tableau 7. – Effet de l'utilisation de statine sur le profil lipidique

Profil lipidique	Cibles	Utilisateurs de statine		p
		Oui	Non	
<b>Cholestérol LDL</b>	<b>&lt;2,00 mmol/L</b>	<b>n = 51</b>	<b>n = 38</b>	
moyenne ± écart-type		1,96 ± 0,80 mmol/L	2,37 ± 0,79 mmol/L	0,020
n (%) dans la cible		36 (70,6)	14 (36,8)	0,002
<b>Cholestérol non-HDL</b>	<b>&lt;2,60 mmol/L</b>	<b>n = 50</b>	<b>n = 35</b>	
moyenne ± écart-type		2,41 ± 0,91 mmol/L	2,85 ± 0,8 mmol/L	0,031
n (%) dans la cible		37 (74,0)	16 (45,7)	0,008

Malgré que traditionnellement les PADT1 étaient reconnus pour une minceur associée à la nature de la maladie (60), l'intensification du traitement, entre autres, a mené à une augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité dans la population du DbT1 (61). Une proportion très importante des participants dans l'étude présente un poids corporel élevé avec une répartition de type androïde, confirmant ce qui a été démontré dans la littérature (61). En fait, environ 55% des participants ont été classés en surpoids ou obèse, et 44% avaient une obésité abdominale. Cependant, même s'il n'y avait pas de différence entre les quartiles, il y avait une tendance à la baisse non significative chez les patients adhérant aux LCD (Q1) pour l'IMC et l'obésité abdominale. Une perte de poids associée à la LCD a été observée dans le DbT2 (85, 86), mais le profil anthropométrique des PADT1 qui adoptent une LCD a été peu étudié. La perte de poids potentielle pourrait être bénéfique chez les PADT1 étant donné l'augmentation de la

prévalence en surpoids et en obésité (64) et le risque accru de MCV dans cette population. À ce jour, il est donc important d'expliquer aux patients que l'adoption d'une LCD ne se traduit pas obligatoirement par une perte de poids. Des analyses sur le sous-groupe de patients avec un IMC en surpoids ou obèse seront nécessaires afin d'évaluer le possible bénéfice sur le poids de façon plus nette. Il sera aussi important, dans le cadre d'un suivi prospectif observationnel, d'évaluer si l'adhésion à une LCD limite la prise de poids progressive généralement observée.

Une très petite fraction des patients (26,8 %) respectait les recommandations en matière d'activité physique de >150 min par semaine. Ces résultats sont cohérents avec d'autres études qui rapportent que la majorité des PADT1 sont peu actifs (132, 133). Le faible niveau d'activité physique était similaire entre les quartiles, avec aucune différence significative au niveau du temps d'exercice hebdomadaire et de la proportion de participants sous les recommandations d'activité physique. Sachant que les LCD sont associés à un plus haut risque d'hypoglycémie (88, 89) et que l'activité physique est une grande cause d'hypoglycémie, il est étonnant d'observer qu'il ne s'agit pas d'une barrière pour le Q1.

Ainsi, dans l'ensemble, les PAT1D sont exposés à un risque CV élevé sans preuve d'un effet positif ou négatif significatif de l'adhésion à la LCD sur les facteurs de risque CV signalés ou mesurés.

## **6.4 Forces et limites de l'étude**

L'interprétation des résultats de cette étude doit tenir compte de certaines limites. En raison de la nature transversale de l'étude, les associations causales ne peuvent être déterminées. Puisque le registre BETTER a une composante de suivi prospectif observationnel, à l'avenir, des données réduisant cette limitation devraient être disponibles.

Le registre BETTER est un registre accessible en ligne, donc plusieurs données sont auto-rapportées plutôt que mesurées. En contrepartie, des efforts pour standardiser la prise de mesure ont été faits pour tenter de minimiser le risque d'erreur (ex. instructions transmises pour la prise du TT). De plus, nous venons de démontrer que l'HbA1c rapportée par les PADT1 est cohérente

avec celle mesurée, ce qui supporte l'utilisation de données auto-rapportées et facilite en réduisant les coûts des études sur de grands groupes de patients (134).

L'utilisation de méthodes validées telles que le R24H et le questionnaire de Clarke ajoute de la rigueur à nos résultats. La méthode de collecte des données alimentaires par R24H permet aux participants de trouver facilement les aliments et leurs portions de façon adéquate (116). Il présente toutefois certaines limites : un seul R24H a été collecté à un point donné dans le temps. De ce fait, il n'est pas possible de savoir depuis quand les habitudes alimentaires ont été adoptées, ce qui peut avoir un impact majeur sur les résultats. Il serait important d'améliorer le reflet réel des habitudes alimentaires en effectuant plus d'un R24H pour tenir compte de la variabilité quotidienne des apports. Le R24H demeure un outil de recherche utile pour une étude avec de gros échantillons, c'est-à-dire pour la faisabilité, les coûts et les ressources, telle que pour un registre provincial comme le registre BETTER. De plus, l'évaluation de l'apport en macronutriments en pourcentage d'énergie totale au lieu de l'apport absolu (g par jour) réduit le risque de biais lié à la sous-estimation des portions alimentaires.

Les données biochimiques n'étaient disponibles que sur un petit échantillon de participants afin d'évaluer le profil lipidique. Un profil lipidique défavorable (dyslipidémie), par exemple chol-LDL élevé, est un facteur de risque CV bien établi. Des études plus importantes avec des mesures objectives de l'athérosclérose et du risque CV sont nécessaires pour mieux évaluer l'impact négatif potentiel de la LCD sur le risque CV.

Notre étude est la première à utiliser le score LCD pour évaluer l'impact global des LCD chez les PAT1D. Elle permet également de caractériser les habitudes alimentaires des PADT1 dans un contexte où la littérature actuelle est limitée. De plus, la grande taille de l'échantillon fournit la puissance statistique nécessaire pour détecter des différences significatives. Toutefois, l'adhésion à long terme aux LCD et la meilleure façon de l'évaluer restent à établir. Compte tenu l'intérêt croissant des LCD pour la gestion du diabète, nos résultats donnent un aperçu de l'adhésion et de l'impact possible d'une LCD.

## CHAPITRE 7 – IMPLICATIONS CLINIQUES

Pour les PADT1, un contrôle glycémique optimal est essentiel afin de diminuer les complications associées à la maladie. Toutefois, l'atteinte de cet objectif reste problématique, et les professionnels de la santé œuvrant dans le milieu du DbT1 doivent tenir compte des défis quotidiens de leurs patients. La complexité du calcul des CHO, l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité et les risques CV élevés amènent les PADT1 à chercher des stratégies pour contrer ces difficultés. D'un point de vue clinique, ce mémoire fournit aux professionnels de la santé des données sur l'adoption des LCD par les PADT1, incluant les possibles bienfaits sur le contrôle glycémique et sur la pauvre qualité alimentaire globale dans cette population. Le soutien des professionnels de la santé pour les patients est essentiel afin d'assurer leur sécurité lors de l'adoption de nouvelles diètes. Des suivis réguliers avec une équipe multidisciplinaire incluant un diététiste permettraient de faire des interventions nutritionnelles individualisées avec des conseils adaptés selon les préférences alimentaires des patients. L'établissement d'un lien de confiance avec le patient tout en assurant le maintien de la motivation est essentiel, sans quoi les patients pourraient omettre de mentionner l'adoption de telles diètes lors des visites médicales, ce qui peut entraîner des problèmes de sécurité supplémentaires.

Les résultats de cette étude transversale donnent de bonnes pistes pour la pratique clinique en DbT1. Les résultats démontrent la faible qualité alimentaire des adultes atteints de DbT1 au Québec avec une bonne proportion d'entre eux qui adoptent une alimentation comprenant de faibles apports en CHO. L'enseignement de meilleurs choix alimentaires (ex. riche en fibres, faible en AGS) permettrait de prévenir des complications reliées à la maladie. De plus, la prévalence de surpoids et de l'obésité dans la population reste haute, donc des conseils sur la gestion du poids et un suivi régulier sont nécessaires afin de diminuer les facteurs de risque CV. De plus, nos résultats suggèrent que l'adoption d'un LCD ne se traduit pas en moyenne par un poids ou un TT plus faible. Il sera donc important de souligner que les bénéfices généralement observés dans les études de DbT2 ne s'appliquent pas forcément aux PADT1. Il est probable qu'une LCD puisse améliorer le contrôle glycémique. Toutefois, malgré le fait que nous n'avons pas trouvé d'association entre les LCD et le risque d'hypoglycémies et CV, l'impact négatif

potentiel de la LCD doit être pris en considération sachant que ce groupe de patients présente un risque CV élevé et que l'IAH et les hypoglycémies sévères peuvent conduire au coma et même au décès du patient. Un autre élément important pour la pratique est que l'adhésion à une LCD n'était pas associée à des doses d'insuline quotidiennes plus faibles. Ce point est souvent plus important pour les PADT1 que pour les équipes de soins. Cela suggère que les patients ont soit besoin de tenir compte des lipides et des protéines pour leurs doses prandiales (ce qui pourrait nécessiter une éducation spécifique), soit besoin de majorer la dose d'insuline basale (ex. en raison de la résistance à l'insuline associée à des apports lipidiques élevés). Il faut donc éviter les attentes irréalistes dans ce domaine, et cela renforce le besoin d'études d'intervention afin de guider les PADT1 qui adoptent une LCD pour les doses d'insuline.

Ce mémoire met en évidence les facteurs à considérer si le patient désire adhérer à une LCD. Les professionnels de la santé doivent prendre en compte : i) le degré d'éducation du patient vis-à-vis son traitement, ii) les connaissances du patient sur les bénéfices et les risques des LCD, iii) les motivations à l'adoption d'une LCD, iv) les antécédents d'épisodes d'hypoglycémies, v) l'IAH et vi) les facteurs de risque CV du patient. Tout de même, les PADT1 et les professionnels de la santé doivent être conscients des lacunes des recommandations actuelles relatives à la prise en charge des PADT1 adhérents à une LCD. Le peu d'études sur les LCD rend difficile de statuer les recommandations et limite l'enseignement que peut offrir les professionnels de la santé à leurs patients. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact des LCD sur le contrôle de la glycémie à long terme et le risque CV.

## CHAPITRE 8 – PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Nous observons en clinique et dans les résultats de cette étude transversale l'intérêt croissant d'adopter une LCD. Nos résultats soulignent la nécessité d'études d'envergure évaluant les avantages et les risques de l'adoption des LCD chez les PADT1 à plus long terme.

La prochaine étape serait d'examiner les habitudes alimentaires à l'aide de plusieurs journaux alimentaires ou R24H afin de mieux décrire l'apport alimentaire à long terme de cette population. Il serait aussi intéressant de recueillir la proportion de PADT1 suivant des diètes spécifiques (ex. LCD, diète VLCHF, diète sans gluten, diète végétarienne) et de recueillir la durée de l'adoption de celles-ci. Sachant que presque le quart des participants de l'étude avaient de faibles apports en CHO, il serait intéressant de vérifier si ces patients adoptent volontairement ou non une telle diète, et les motivations qui les poussent à faire leurs choix alimentaires.

De plus, des études d'interventions devraient être menées afin de tester ces diètes dans un environnement plus sécurisé. Par exemple, la continuation du projet pilote CUT-1 serait une perspective de recherche intéressante. L'évaluation de deux différents niveaux de LCD (<10 % de et <30 % de l'apport énergétique totale sous forme de CHO) permettrait d'examiner leurs effets à court terme. En fait, il serait pertinent d'évaluer si les bénéfices potentiels sur le contrôle glycémique peuvent être observés autant dans une LCD et qu'une diète VLCHF, sans avoir à diminuer aussi drastiquement les apports en CHO qui pourraient amener à des effets défavorables (risques d'hypoglycémies et CV). Une étude randomisée contrôlée permettrait aussi de déterminer le niveau de suivi requis pour entreprendre des diètes LCD de façon sécuritaire et fournirait plus d'informations sur les risques potentiels sur la santé CV à court terme des PADT1.

Bien que les résultats démontrent que les LCD ne sont pas associées à des facteurs de risque CV ou à une fréquence plus élevée d'hypoglycémies <3 mmol/L, les LCD méritent d'être investiguées de façon plus exhaustive afin d'offrir une meilleure compréhension des bénéfices et risques chez une population de DbT1. Il serait intéressant d'effectuer des sous-analyses additionnelles visant des groupes de patients qui pourraient avoir des bénéfices plus marqués : patients en surpoids ou obèses avec un effet sur le poids et/ou les facteurs de risque CV, ou

encore patients ayant de hautes doses d'insuline qui recherchent souvent une réduction des doses totales quotidiennes. De plus, il serait important de mener des tests dans des conditions de vie réelles qui permettraient ainsi de transposer les recommandations à la pratique clinique. Bref, beaucoup d'études restent à faire afin d'investiguer l'impact des LCD dans la population du DbT1 pour émettre des recommandations plus appropriées au contexte d'adoption d'une LCD pour les PADT1.

## CHAPITRE 9 – CONCLUSION

En conclusion, ce mémoire présente une description détaillée des caractéristiques et du profil alimentaire des PADT1 au Québec. Nos résultats suggèrent que l'adhésion à une LCD est associée à une probabilité plus élevée d'atteindre les objectifs d'HbA1c recommandés sans observer d'impacts négatifs sur le risque d'hypoglycémie. Cet impact favorable sur le contrôle glycémique justifie un besoin accru pour que les équipes de soins puissent accompagner les PADT1 qui adoptent une LCD. Nous n'avons observé aucun impact négatif sur les facteurs de risque CV mesurés ou signalés. Néanmoins, ce groupe de patients présente un risque CV élevé, donc plus d'études sont nécessaires afin d'émettre des recommandations plus appropriées au contexte d'adoption d'une LCD pour les PADT1.

## Références bibliographiques

1. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):481-97.
2. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S64-S79.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-53.
4. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA, et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med.* 2015;32(8):1036-50.
5. Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):245-56.
6. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care.* 1999;22(5):667-73.
7. Landgraf R. The relationship of postprandial glucose to HbA1c. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20 Suppl 2:S9-s12.
8. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition.* 2015;31(1):1-13.
9. Krebs JD, Parry Strong A, Cresswell P, Reynolds AN, Hanna A, Haeusler S. A randomised trial of the feasibility of a low carbohydrate diet vs standard carbohydrate counting in adults with type 1 diabetes taking body weight into account. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(1):78-84.
10. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. More sugar? No, thank you! The elusive nature of low carbohydrate diets. *Endocrine.* 2018;61(3):383-7.
11. Seckold R, Fisher E, de Bock M, King BR, Smart CE. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: a review of clinical outcomes. *Diabet Med.* 2019;36(3):326-34.
12. Wong K, Raffray M, Roy-Fleming A, Blunden S, Brazeau AS. The ketogenic diet seen as a normal way of eating by adults with type 1 and type 2 diabetes: a qualitative study. *Canadian Journal of Diabetes.* 2020.
13. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect.* 2020;10(2):98-115.
14. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(6):1553-78.
15. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S8-11.

16. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1986;314(21):1360-8.
17. Acharjee S, Ghosh B, Al-Dhubiab BE, Nair AB. Understanding type 1 diabetes: etiology and models. *Can J Diabetes.* 2013;37(4):269-76.
18. Liese AD, D'Agostino RB, Jr., Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2006;118(4):1510-8.
19. Vandewalle CL, Coeckelberghs MI, De Leeuw IH, Du Caju MV, Schuit FC, Pipeleers DG, et al. Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under age 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 1997;20(10):1556-61.
20. Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(2):247-55.
21. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Zhou Z. Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(1):e3205.
22. Jun HS, Khil LY, Yoon JW. Role of glutamic acid decarboxylase in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59(11):1892-901.
23. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S104-S8.
24. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.* 2008;57(12):3169-76.
25. Lu CL, Shen HN, Hu SC, Wang JD, Li CY. A Population-Based Study of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Association With Prior History of Hypoglycemia Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1571-8.
26. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(4):795-800.
27. Savard V, Gingras V, Leroux C, Bertrand A, Desjardins K, Mircescu H, et al. Treatment of Hypoglycemia in Adult Patients with Type 1 Diabetes: An Observational Study. *Can J Diabetes.* 2016;40(4):318-23.
28. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007;50(6):1140-7.
29. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care.* 1997;20(1):22-5.
30. McNeilly AD, McCrimmon RJ. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia.* 2018;61(4):743-50.
31. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25(4):501-4.
32. Jefferies CA, Nakhla M, Derraik JG, Gunn AJ, Daneman D, Cutfield WS. Preventing Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(4):857-71.
33. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism.* 2016;65(4):507-21.
34. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S109-S14.

35. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S99-s102.
36. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S94-8.
37. American Diabetes A. Preventive Foot Care in People With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):s78-s9.
38. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, Sr., et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *Jama*. 2004;292(20):2495-9.
39. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-5.
40. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
41. Group DCaCTDEoDIaCESR. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686-93.
42. McGibbon A, Richardson C, Hernandez C, Dornan J. Pharmacotherapy in type 1 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S56-60.
43. Diabetes Canada. Appendix 6 - Types of Insulin. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42:S314.
44. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1795-805.
45. Russell SJ. Progress of artificial pancreas devices towards clinical use: the first outpatient studies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(2):106-11.
46. Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):94-5.
47. Leelarathna L, Choudhary P, Wilmut EG, Lumb A, Street T, Kar P, et al. Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021? *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):655-60.
48. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS, Ross S. Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S42-S6.
49. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Berard LD, Siemens R, Woo V. Monitoring Glycemic Control. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S47-S53.
50. Malekiani CL, Ganesan A, Decker CF. Effect of hemoglobinopathies on hemoglobin A1c measurements. *Am J Med*. 2008;121(6):e5.
51. Committee C. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2399-400.
52. Fabris C, Heinemann L, Beck R, Cobelli C, Kovatchev B. Estimation of Hemoglobin A1c from Continuous Glucose Monitoring Data in Individuals with Type 1 Diabetes: Is Time In Range All We Need? *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(7):501-8.
53. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.

54. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc.* 1998;98(8):897-905.
55. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):133-40.
56. Gingras V, Bonato L, Messier V, Roy-Fleming A, Smaoui MR, Ladouceur M, et al. Impact of macronutrient content of meals on postprandial glucose control in the context of closed-loop insulin delivery: A randomized cross-over study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2695-9.
57. Smart CE, King BR, McElduff P, Collins CE. In children using intensive insulin therapy, a 20-g variation in carbohydrate amount significantly impacts on postprandial glycaemia. *Diabet Med.* 2012;29(7):e21-4.
58. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoe JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99(1):19-23.
59. Anthimopoulos M, Dehais J, Shevchik S, Ransford BH, Duke D, Diem P, et al. Computer vision-based carbohydrate estimation for type 1 patients with diabetes using smartphones. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(3):507-15.
60. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2010;27(4):398-404.
61. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care.* 1988;11(7):567-73.
62. Leroux C, Gingras V, Desjardins K, Brazeau AS, Ott-Braschi S, Strychar I, et al. In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(5):444-51.
63. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev.* 2018;39(5):629-63.
64. Leroux C, Brazeau AS, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: a review. *Can J Diabetes.* 2014;38(1):62-9.
65. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab.* 2017;43(3):217-22.
66. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(10):1659-79.
67. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3821-42.
68. Food and Nutrition Board IoMotNA. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. 2005 [Available from: [https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic\\_uploads//energy\\_full\\_report.pdf](https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads//energy_full_report.pdf)].
69. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(3):362-6.

70. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2261-7.
71. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(1):1-10.
72. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med*. 2020;17(3):e1003053.
73. American Diabetes A. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
74. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(5):541-7.
75. Association AD. 5. Lifestyle Management: <em>Standards of Medical Care in Diabetes—2019</em>. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S46-S60.
76. Diabetes Canada Position Statement on Low-Carbohydrate Diets for Adults With Diabetes: A Rapid Review. *Can J Diabetes*. 2020;44(4):295-9.
77. Diabetes UK. Position statement: Low-carb diets for people with diabetes. 2017.
78. Ratzki-Leewing A, Harris SB, Mequanint S, Reichert SM, Belle Brown J, Black JE, et al. Real-world crude incidence of hypoglycemia in adults with diabetes: Results of the InHypo-DM Study, Canada. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2018;6(1):e000503.
79. Fortin A, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Desjardins K, Brazeau AS, Ladouceur M, et al. Practices, perceptions and expectations for carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes - Results from an online survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:214-21.
80. Oh R, Gilani B, Uppaluri KR. Low Carbohydrate Diet. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

81. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:9.
82. Gibson AA, Seimon RV, Lee CM, Ayre J, Franklin J, Markovic TP, et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(1):64-76.
83. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92.
84. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(2):158-67.
85. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:m4743.
86. McArdle PD, Greenfield SM, Rilstone SK, Narendran P, Haque MS, Gill PS. Carbohydrate restriction for glycaemic control in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2019;36(3):335-48.

87. Nielsen JV, Gando C, Joensson E, Paulsson C. Low carbohydrate diet in type 1 diabetes, long-term improvement and adherence: A clinical audit. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):23.
88. Lennerz BS, Barton A, Bernstein RK, Dikeman RD, Diulus C, Hallberg S, et al. Management of Type 1 Diabetes With a Very Low-Carbohydrate Diet. *Pediatrics*. 2018;141(6).
89. Leow ZZ, Guelfi KJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA. The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia. *Diabet Med*. 2018.
90. Brazeau AS, Nakhla M, Wright M, Henderson M, Panagiotopoulos C, Pacaud D, et al. Stigma and Its Association With Glycemic Control and Hypoglycemia in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res*. 2018;20(4):e151.
91. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):403-11.
92. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-54.
93. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS, Jr., Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*. 2012;13(11):1048-66.
94. Rawshani A, Rawshani A, Gudbjornsdottir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(3):300-1.
95. Tagougui S, Taleb N, Molvau J, Nguyen É, Raffray M, Rabasa-Lhoret R. Artificial Pancreas Systems and Physical Activity in Patients with Type 1 Diabetes: Challenges, Adopted Approaches, and Future Perspectives. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(6):1077-90.
96. Heyman E, Daussin F, Wieczorek V, Caiazzo R, Matran R, Berthon P, et al. Muscle Oxygen Supply and Use in Type 1 Diabetes, From Ambient Air to the Mitochondrial Respiratory Chain: Is There a Limiting Step? *Diabetes Care*. 2020;43(1):209-18.
97. Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, Greear ML, Singh H, Shepard JA, et al. Psychometric properties of the hypoglycemia fear survey-ii for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):801-6.
98. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Edelman SV. Investigating Hypoglycemic Confidence in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(2):131-6.
99. Fisher L, Polonsky WH, Hessler DM, Masharani U, Blumer I, Peters AL, et al. Understanding the sources of diabetes distress in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(4):572-7.
100. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-22.
101. Government of Canada. Canadian Community Health Survey 2021 [Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-nutrition-surveillance/health-nutrition-surveys/canadian-community-health-survey-cchs.html>].
102. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703.

103. Singh H, Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Ford D, Vajda KA, Hawley J, et al. Assessing hyperglycemia avoidance in people with Type 1 diabetes. *Diabetes Management*. 2014;4(3):263-71.
104. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-13.
105. Browne JL, Ventura AD, Mosely K, Speight J. Measuring Type 1 diabetes stigma: development and validation of the Type 1 Diabetes Stigma Assessment Scale (DSAS-1). *Diabet Med*. 2017;34(12):1773-82.
106. Sherbourne CD, Stewart AL. The MOS social support survey. *Soc Sci Med*. 1991;32(6):705-14.
107. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
108. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Dube MC, Weisnagel SJ, Lavoie C, et al. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: predictive validity and reliability. *Diabetes Metab*. 2012;38(2):164-70.
109. Brassard D, Laramée C, Corneau L, Begin C, Belanger M, Bouchard L, et al. Poor Adherence to Dietary Guidelines Among French-Speaking Adults in the Province of Quebec, Canada: The PREDISE Study. *Can J Cardiol*. 2018;34(12):1665-73.
110. Smith SFC, Short MA, Senechal M, Bouchard DR. Validation of Practical Tools to Identify Walking Cadence to Reach Moderate Intensity. *Int J Exerc Sci*. 2019;12(4):1244-53.
111. National Cancer Institute. Reviewing & Cleaning ASA24® Data. 2020.
112. Jacques S, Lemieux S, Lamarche B, Laramée C, Corneau L, Lapointe A, et al. Development of a Web-Based 24-h Dietary Recall for a French-Canadian Population. *Nutrients*. 2016;8(11).
113. Lafrenière J, Couillard C, Lamarche B, Laramée C, Vohl MC, Lemieux S. Associations between self-reported vegetable and fruit intake assessed with a new web-based 24-h dietary recall and serum carotenoids in free-living adults: a relative validation study. *J Nutr Sci*. 2019;8:e26.
114. Lafrenière J, Laramée C, Robitaille J, Lamarche B, Lemieux S. Relative validity of a web-based, self-administered, 24-h dietary recall to evaluate adherence to Canadian dietary guidelines. *Nutrition*. 2019;57:252-6.
115. Lafrenière J, Laramée C, Robitaille J, Lamarche B, Lemieux S. Assessing the relative validity of a new, web-based, self-administered 24 h dietary recall in a French-Canadian population. *Public Health Nutr*. 2018;21(15):2744-52.
116. Lafrenière J, Lamarche B, Laramée C, Robitaille J, Lemieux S. Validation of a newly automated web-based 24-hour dietary recall using fully controlled feeding studies. *BMC Nutr*. 2017;3:34.
117. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1991-2002.
118. Jafari-Maram S, Daneshzad E, Brett NR, Bellissimo N, Azadbakht L. Association of low-carbohydrate diet score with overweight, obesity and cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study in Iranian women. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2019;11(3):216-23.

119. Gao JW, Hao QY, Zhang HF, Li XZ, Yuan ZM, Guo Y, et al. Low-Carbohydrate Diet Score and Coronary Artery Calcium Progression: Results From the CARDIA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):491-500.
120. Bao W, Li S, Chavarro JE, Tobias DK, Zhu Y, Hu FB, et al. Low Carbohydrate-Diet Scores and Long-term Risk of Type 2 Diabetes Among Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2016;39(1):43-9.
121. Geddes J, Wright RJ, Zammit NN, Deary IJ, Frier BM. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1868-70.
122. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2065-79.
123. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014;37(7):2034-54.
124. Éduc'alcool. Éduc'alcool releases new scientific publication on alcohol and diabetes 2021 [Available from: <https://www.educalcool.qc.ca/en/what-we-have-to-say/press-releases/educalcool-releases-new-scientific-publication-on-alcohol-and-diabetes/>].
125. Dyrstad SM, Edvardsen E, Hansen BH, Anderssen SA. Waist circumference thresholds and cardiorespiratory fitness. *J Sport Health Sci.* 2019;8(1):17-22.
126. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nature reviews Endocrinology.* 2014;10(12):711-22.
127. Diabetes Canada. Position Statement on Low Carbohydrate Diets for Adults with Diabetes: A Rapid Review. *Canadian Journal of Diabetes.* 2020.
128. Clarke W, Cox D, Gonder-Frederick L, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced Awareness of Hypoglycemia in Adults With IDDM: A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes care.* 1995;18:517-22.
129. Mensink RP, Organization WH. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. 2016.
130. Amiel SA, Archibald HR, Chusney G, Williams AJ, Gale EA. Ketone infusion lowers hormonal responses to hypoglycaemia: evidence for acute cerebral utilization of a non-glucose fuel. *Clin Sci (Lond).* 1991;81(2):189-94.
131. Mancini GBJ, Hegele RA, Leiter LA. Dyslipidemia. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S178-s85.
132. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1536-43.
133. MacMillan F, Kirk A, Mutrie N, Matthews L, Robertson K, Saunders DH. A systematic review of physical activity and sedentary behavior intervention studies in youth with type 1 diabetes: study characteristics, intervention design, and efficacy. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(3):175-89.
134. Wu Z, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Nguyen K, Parent V, Shohoudi A, et al. Self-Reported Hemoglobin A1C Highly Agrees with Laboratory-Measured Hemoglobin A1C Among Adults Living with Type 1 Diabetes: a BETTER Registry Study. In press *Diabetes & Metabolism.* 2021.