

Université de Montréal

**Améliorer la santé métabolique et atteindre la rémission du diabète et du prédiabète grâce  
à des changements des habitudes de vie : une approche innovante de la réadaptation  
cardiaque**

*Par*

Dr Josep Iglesias Grau

Faculté de Médecine

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du Grade de Maîtrise (M. Sc.)

en Sciences Biomédicales,

option Sciences Cardiovasculaires

Juin 2023

© Josep Iglesias Grau, 2023



Université de Montréal

Faculté de Médecine

---

*Ce mémoire intitulé*

**Améliorer la santé métabolique et atteindre la rémission du diabète et du prédiabète grâce  
à des changements des habitudes de vie : une approche innovante de la réadaptation  
cardiaque**

*Présenté par*

**Josep Iglesias Grau**

*A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes*

**Dr Marc Prentki**

Président-rapporteur

**Dre Nadia Bouabdallaoui**

Directeur de recherche

**Dr Louis Bherer**

Codirecteur

**Dre Kaberi Dasgupta**

Membre du jury



## Résumé

**Contexte** : Le diabète de type 2 (DT2) et le prédiabète sont considérablement liés au mode de vie, et sont un fardeau considérable pour les patients et les systèmes de santé. Bien que les interventions sur les habitudes de vie soient reconnues comme le traitement initial pour le prédiabète et le DT2, leur mise en œuvre efficace est rarement observée dans les soins cliniques de routine. Le fait d'atteindre une rémission de ces conditions à l'aide de telles interventions est encore plus rare.

**Méthodes** : Nous présentons une analyse rétrospective de données issues d'une clinique d'intervention structurée et multidomaine sur le mode de vie, d'une durée de 12 mois, offerte à des patients atteints de prédiabète et de DT2. L'intervention consistait en des conseils éducatifs et nutritionnels guidés par des experts, combinés à une prescription personnalisée d'exercices physiques, dans le but principal d'améliorer la santé métabolique (perte de poids, diminution de l'hémoglobine glyquée, HbA1c), ainsi que d'atteindre la rémission du diabète, définie comme un retour de l'HbA1c à 6 mois à < 6,5 % (ou < 5,7 % pour le prédiabète) et persistant pendant au moins 3 mois en l'absence d'agents anti-diabétiques oraux.

**Résultats** : À la suite d'une intervention sur les habitudes de vie de 117 participants avec prédiabète ou diabète (âge moyen de  $67,8 \pm 9,5$  ans, 63 % d'hommes, poids initial moyen de  $92,7 \pm 20,2$  kilogrammes, HbA1c initiale moyenne de  $6,9 \% \pm 0,8$ ) une amélioration statistiquement significative de leur profil métabolique a été notée. La perte moyenne de poids à 12 mois était de - 4,9 kilogrammes (95% CI : - 4,0 à - 5,7,  $p < 0,001$ ), et la réduction moyenne de l'HbA1c à 12 mois était de - 0,6 % (95% CI : - 0,4 à - 0,7,  $p < 0,001$ ). Pour les participants atteints de DT2, 50 % d'entre eux ont atteint un taux d'HbA1c < 6,5 % après 6 mois d'intervention. De plus, 20 % des participants atteints de prédiabète et 12 % des participants atteints de DT2 ont atteint les critères de rémission.

**Conclusions** : Cette première expérience de notre institution démontre comment une clinique d'intervention multidomaine sur le mode de vie peut être utile pour améliorer la santé métabolique et normaliser les valeurs glycémiques d'individus avec prédiabète ou DT2, même au

point, pour certains, d'atteindre les critères de rémission. Pour donner suite à ces observations, nous proposons une étude prospective interventionnelle intitulée DIABEPIC1, qui examinera la faisabilité et l'efficacité d'un programme de réadaptation cardiaque amélioré combinant l'entraînement physique avec une intervention de réduction des aliments ultra-transformés, un régime méditerranéen et le jeûne intermittent, afin d'inverser le prédiabète jusqu'à la normalisation de la glycémie. L'impact de cette étude sur la mise en place de programmes de réadaptation cardiaque pour les patients atteints de prédiabète pourrait être important. En effet, si elle s'avère réalisable, elle pourrait améliorer la fonction cardiovasculaire après un événement coronarien aigu, améliorer la santé métabolique et en inverser un facteur de risque important et causal. (Identifiant de l'étude: NCT05459987).

**Mots-clés :** Maladies cardiovasculaires, Prédiabète, Diabète de type 2, Rémission, Habitudes de vie, Réadaptation cardiaque

## Abstract

**Background:** Type 2 diabetes (T2D) and prediabetes are predominantly related to lifestyle, representing a substantial burden to patients and the healthcare system. Effective implementation of lifestyle interventions as a first-line treatment for prediabetes and T2D is rarely seen in routine clinical care. Achieving remission of these conditions with such interventions is even more uncommon.

**Methods:** We present a retrospective analysis of a 12-month single-center structured multidomain lifestyle intervention clinic offered to patients living with prediabetes and T2D. The intervention consisted of expert-guided educational and nutritional counseling combined with personalized physical training aiming at improving metabolic health and reaching remission. Remission of prediabetes and T2D were defined as a return of HbA1c at 6 months to < 6.5% (or < 5.7% for prediabetes) persisting for at least 3 months in the absence of glucose-lowering pharmacotherapy.

**Results:** Following the multidomain expert-guided lifestyle intervention, 117 participants with prediabetes or T2D (mean age of  $67.8 \pm 9.5$  years, 63% male, mean initial weight of  $92.7 \pm 20.2$  Kilograms, mean initial HbA1c of  $6.9\% \pm 0.8$ ), significantly improved their metabolic profiles: mean weight loss at 12 months was  $-4.9$  kilograms (95% CI:  $-4.0$  to  $-5.7$ ,  $p < 0.001$ ), and mean reduction in HbA1c at 12 months was of  $-0.6\%$  (95% CI:  $-0.4$  to  $-0.7$ ,  $p < 0.001$ ). 20% of participants with prediabetes and 12% of participants with type 2 diabetes achieved the remission criteria. In addition, 50% of all participants with T2D achieved HbA1c <6.5% after 6 months of intervention, demonstrating that tailored counseling and regular monitoring can improve the success of lifestyle treatments.

**Conclusions:** After this initial experience from our institution showing how a multidomain lifestyle intervention clinic can be useful to improve metabolic health and normalize glycemic values in patients with prediabetes or T2D, even to the point of reaching criteria of remission, we propose a prospective interventional study entitled DIABEPIC1, which will examine the feasibility and effectiveness of an enhanced cardiac rehabilitation program combining exercise training with an

ultra-processed food reduction intervention, a Mediterranean diet, and time-restricted dietary counseling to reverse prediabetes to normal glucose concentrations. The impact of this study on the delivery of cardiac rehabilitation programs for patients with prediabetes is significant. If proven feasible, it could improve cardiovascular function after an acute coronary event, enhance metabolic health and reverse a key causal cardiovascular risk factor. (Identifier of the study: NCT05459987)

**Keywords:** Cardiovascular Disease, Prediabetes, Type 2 diabetes, Remission, Lifestyles, Cardiac Rehabilitation



## Table des matières

Résumé.....	5
Abstract .....	7
Table des matières .....	9
Liste des figures.....	11
Liste des sigles et abréviations.....	13
Remerciements .....	17
Chapitre 1. [Thématique de thèse, objectifs et importance de l'étude] .....	19
Chapitre 2. [Introduction] .....	23
2.1 La description du problème .....	23
Le diabète de type 2 et le prédiabète .....	23
Dysfonctionnement du tissu adipeux .....	26
Lien avec les maladies cardiovasculaires .....	27
Effet sur la cognition .....	27
2.2 De la résistance à l'insuline à la rémission du DT2 .....	28
La possibilité d'une rémission .....	28
Les déterminants d'une rémission.....	28
L'impact d'une rémission .....	30
Définition de la rémission du DT2: évolution vers un consensus international .....	30
Prédiabète : De la prévention de la progression vers le DT2, à la rémission du prédiabète et les critères adoptés dans notre étude .....	32
2.3 Révision détaillée des stratégies probantes conduisant à la rémission de la résistance à l'insuline .....	35

Interventions chirurgicales pour la rémission du diabète et du prédiabète .....	35
Interventions pharmacologiques pour prévenir ou retarder le diabète .....	35
Interventions sur le mode de vie pour la rémission du diabète et du prédiabète .....	36
Suppression des aliments transformés et ultra-transformés .....	37
Le régime méditerranéen.....	38
Composition en macronutriments .....	38
Jeûne intermittent et alimentation limitée dans le temps .....	39
Entraînement physique et rémission du prédiabète et du diabète.....	39
Soutien personnel, groupes éducatifs et stratégies de motivation personnalisées.....	40
2.4 Les cliniques de réadaptation cardiaque et de rémission du diabète du Centre ÉPIC: des interventions multidisciplinaires sur les habitudes de vie.....	41
Chapitre 3 – [Recension des écrits].....	45
Chapitre 4 – [Article 1] .....	47
Chapitre 5 – [Article 2] .....	63
Chapitre 6 – [Conclusions, Limites et Perspectives] .....	103
Références bibliographiques.....	109
Annexes .....	119

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> – Hyperinsulinémie et dysfonctionnement évolutif des cellules B à travers le spectre de la résistance à l'insuline - prédiabète – diabète de type 2 .....	25
<b>Figure 2.</b> – Trajectoire de la clinique de prévention et traitement du prédiabète et diabète de type 2 du Centre ÉPIC.....	43
<b>Figure 3.</b> – Trajectoire du projet de recherche interventionnel DIABEPIC1 .....	44



## Liste des sigles et abréviations

DT2: Diabète de type 2

MCV: Maladies cardiovasculaires

HbA1c: Hémoglobine glyquée

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ADA: American Diabetes Association

AGJ: Anomalie de la glycémie à jeun

HGPO: Hyperglycémie per os ou intolérance orale au glucose

IMC : Indice de masse corporelle

HDL-C: *High-density lipoprotein cholesterol* (lipoprotéine de cholestérol à haute densité)

LDL-C: *Low-density lipoprotein cholesterol* (lipoprotéine de cholestérol à basse densité)

Apo-B: Apolipoprotéine B-100

Centre ÉPIC : Centre de prévention et de réadaptation cardiovasculaire de l'Institut de cardiologie de Montréal



*À toute l'équipe du Centre Épic :  
votre passion et votre dévouement  
ont été inestimables tout au long de mon parcours.*

*Cooperando nihil impossibile est*





## Remerciements

Il est difficile d'exprimer à quel point ces deux années passées en maîtrise ont été une expérience incroyable pour moi. Il me semble que le temps a filé à toute vitesse, mais lorsque je regarde en arrière, je suis rempli de gratitude envers toutes les personnes qui m'ont accompagné tout au long de ce périple.

Je tiens tout d'abord à remercier mes superviseurs, la Dre. Nadia Bouabdallaoui et le Dr. Louis Bherer, qui ont été des guides formidables et m'ont permis de réaliser mes aspirations. La Dre. Bouabdallaoui m'a non seulement accueilli au tout début de mon arrivée à l'Institut de Cardiologie, mais elle a également cru en moi et en mes capacités dès le départ. Je suis reconnaissant de ses conseils, ses encouragements et sa minutie lors de la correction de mon travail. Le Dr. Bherer m'a accompagné depuis mon arrivée au Centre Épic, et je suis fier de dire que je suis devenu un chercheur plus compétent grâce à sa sagesse et à sa passion pour la recherche. Je vous remercie de m'avoir offert l'opportunité d'apprendre à vos côtés et de m'avoir prodigué tous ces bons conseils, souvent accompagnés de propositions « fortement suggérées ».

Un grand merci aux Drs Martin Juneau et Philippe L'Allier. Sans vous je ne serai pas ici au Centre Épic en train de débiter une carrière professionnelle et de recherche au Québec. Je vous en serai toujours reconnaissant. Votre détermination et dévouement à promouvoir la prévention cardiovasculaire et à la faire reconnaître dans le milieu hospitalier, pour le bien-être des patients et de la population, ne cesse de m'inspirer. Je vous remercie pour votre engagement envers cette cause.

Je tiens à remercier le Dr. Anil Nigam de son suivi et de ses commentaires constructifs en tant que parrain, et je voudrais aussi remercier les membres du jury, les Drs. Marc Prentki et Kaberi Dasgupta, pour leur œil avisé lors de la lecture de ce mémoire.

Finalement, je souhaite également remercier tous les membres de la clinique de prévention et rémission du diabète pour leur soutien inébranlable, leur passion et leur engagement professionnel. Mme Lise Aubut, M. Florent Besnier, Mme Johanne Bertholet, Mme Annie

Berthiaume, M. Marc Bisailon, Mme Amélie Debray, Mme Valérie Dionne, M. Daniel Gagnon, M. Mathieu Gayda, Mme Christine Gagnon, Mme Nacima Hamrioui, Mme Élise Latour, Mme. Marie Hélène Morissette C, Dr. Anil Nigam, Dre. Véronique Pelletier, et Mme. Geneviève Tessier, vous êtes tous des personnes formidables, passionnées et engagées. Je voulais aussi remercier tout le personnel du Centre Épic. Je suis fier d'avoir travaillé avec vous et je vous remercie d'avoir contribué à la réalisation de mon travail de recherche. *Cooperando nihil impossibile est*

Enfin, un immense merci à ma famille pour leur amour, leur soutien et leur encouragement indéfectibles. Sans leur présence et leur soutien, je n'aurais jamais pu arriver là où j'en suis aujourd'hui.

# **Chapitre 1. [Thématique de thèse, objectifs et importance de l'étude]**

On constate que le diabète de type 2 (DT2) et le prédiabète sont considérablement liés au mode de vie moderne. Bien que les interventions sur les habitudes de vie soient reconnues comme le traitement initial pour la prévention de la progression ou pour un bon contrôle du prédiabète et du DT2, leur mise en œuvre efficace est rarement observée dans les soins cliniques de routine, et encore moins pour inverser ces deux conditions. Concrètement, au Canada, il n'y avait pas de rapport scientifique sur une clinique spécifiquement dédiée à la rémission du prédiabète et du diabète avant le début de ce travail en 2019.

Parallèlement, la population atteinte de maladie coronarienne athérosclérotique est particulièrement touchée par des taux disproportionnés de prédiabète et de diabète de type 2. Cette population peut souvent bénéficier d'un programme de réadaptation après un événement aigu. Ce programme s'étend sur trois mois et comprend une intervention synchronisée sur le mode de vie, centrée sur un entraînement physique supervisé deux fois par semaine, associé à une intervention nutritionnelle. Le but de ce programme est la mise en place d'un ensemble coordonné d'activités qui influencent favorablement les causes sous-jacentes des maladies cardiovasculaires pour permettre aux patients d'adopter des comportements de vie sains. En général, un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire est atteint, mais ces programmes ne ciblent actuellement pas la rémission facteurs de risque cardiovasculaires tels que le diabète ou le prédiabète.

En effet, il n'existait pas, jusqu'à très récemment, de définition largement acceptée de la rémission du DT2 ni du prédiabète. En 2021, l'American Diabetes Association, l'Endocrine Society, l'Association européenne pour l'étude du diabète et Diabetes UK ont publié conjointement la première définition officiellement approuvée de la rémission du DT2. Enfin, en novembre 2022, après la création de la clinique au centre ÉPIC et des projets de recherche inclus dans ce mémoire, Diabète Canada a publié de nouvelles lignes directrices canadiennes sur la rémission du DT2. Dans ces lignes directrices, la rémission du DT2 est définie comme l'atteinte des seuils spécifiés d'HbA1c

sans aucun médicament hypoglycémiant pendant au moins 3 mois. La rémission peut concerner une réduction du diabète au prédiabète (HbA1c entre 6,0 % et 6,4 %) ou des concentrations de glucose normales (HbA1c < 6,0 %).

Cela étant établi, la thématique de thèse de ce mémoire porte sur deux volets innovants :

- 1) La mise en place et l'analyse des résultats d'une première clinique d'intervention structurée et multidomaine sur le mode de vie, d'une durée de 12 mois, offerte au Centre de réadaptation cardiaque de l'Institut de Cardiologie de Montréal à des patients atteints de prédiabète et de DT2. Cette clinique a été créée en 2019 et l'objectif concret est d'atteindre la rémission du prédiabète et du diabète, définie comme un retour de l'HbA1c à moins de 6,5 % (ou moins de 5,7 % pour le prédiabète, selon les critères de l'ADA) et persistant pendant au moins 3 mois en l'absence d'agents anti-diabétiques oraux. **La partie innovante de cette première partie est l'étude d'une clinique visant ces objectifs de rémission du prédiabète et du diabète de type 2 au Canada.**
  
- 2) Le deuxième volet porte sur la mise en place d'un projet de recherche prospectif sur la rémission du prédiabète au sein d'un programme de réadaptation cardiaque destiné aux patients souffrant de maladie coronarienne athérosclérotique après un syndrome coronarien aigu. Ce projet vise une intervention multidomaine améliorée et intensive sur une durée de 6 mois, au lieu de 3 mois, en combinant différentes approches qui, prises individuellement, ont prouvé leur efficacité dans le contrôle du prédiabète ou du diabète ou pour prévenir la progression du prédiabète vers le DT2, mais cette fois-ci, pour essayer de renverser ce facteur de risque. Ce projet propose une intervention nutritionnelle intensive (réduction de la consommation d'aliments ultra-transformés, adoption d'un régime méditerranéen et l'introduction du jeûne intermittent), couplée à un programme d'entraînement physique intensif (exercices aérobiques continus et en intervalles, ainsi que des séances de musculation), le tout complété par une composante éducative. **L'originalité de cette deuxième partie du travail réside dans l'exploitation du contexte de la réadaptation cardiaque pour offrir aux patients atteints de maladie coronarienne**

**et de prédiabète la possibilité d'aller au-delà, pas seulement de prévenir la progression vers le DT2 comme d'autres nombreuses études ont démontré, mais pour étudier le potentiel d'inverser l'un des facteurs causaux de l'athérosclérose sous-jacente. De plus, ces interventions sont mises en œuvre progressivement afin d'étudier leur faisabilité et leur durabilité.**

Plus concrètement donc, les objectifs de ce travail sont :

- 1) Analyser rétrospectivement les résultats de la première expérience de la "Clinique de prévention et rémission du diabète" du Centre Épic (**Article 1**).
- 2) Ensuite, sur la base des résultats obtenus, proposer une étude prospective interventionnelle visant à évaluer la faisabilité d'une approche de réadaptation cardiaque améliorée basée sur l'amélioration du mode de vie pour atteindre la rémission du prédiabète chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires. Cette étude comprendra différentes interventions qui ont démontré des résultats positifs de rémission (**Article 2**).

#### Importance de ces études

Les recherches entreprises dans ce domaine revêtent une importance cruciale. En premier lieu, le constat que le DT2 et le prédiabète sont étroitement liés au mode de vie moderne souligne l'urgence de mieux comprendre ces affections et de mettre en place des approches efficaces pour les traiter, et potentiellement les renverser. Malheureusement, la mise en œuvre de ces interventions dans les soins cliniques courants est encore insuffisante, ce qui laisse de nombreux patients non traités. De plus, la population souffrant de maladie coronarienne athérosclérotique est particulièrement touchée par le prédiabète et le DT2, et bien que les programmes de réadaptation cardiaque aient montré leur efficacité dans la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire, ils n'ont pas encore été spécifiquement adaptés pour cibler la rémission de ces affections.

L'importance de ces recherches est également soulignée par le manque de définitions largement acceptées de la rémission du DT2 et du prédiabète jusqu'à très récemment. Les définitions

officielles établies en 2021 et 2022 par des organisations renommées ont permis de clarifier ces concepts et de poser des bases solides pour les travaux futurs.

Enfin, les deux volets de cette étude visent à combler un vide dans les soins de santé au Canada. La première partie examine les résultats d'une clinique novatrice dédiée à la rémission du prédiabète et du DT2, tandis que la seconde propose une approche en intégrant différentes interventions éprouvées pour atteindre la rémission du prédiabète au sein d'un programme de réadaptation cardiaque. Ces deux volets offrent des perspectives inédites pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de ces affections et pourraient potentiellement contribuer à réduire la prévalence du diabète de type 2 et du prédiabète dans la population, tout en réduisant les risques de complications cardiovasculaires. En somme, ces recherches revêtent une grande pertinence tant sur le plan clinique que scientifique, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies de traitement et de prévention dans le domaine de la santé cardiovasculaire et du diabète.

## Chapitre 2. [Introduction]

### 2.1 La description du problème

#### Le diabète de type 2 et le prédiabète

Le nombre de personnes atteintes de diabète de type 2 (DT2) est estimé à 463 millions dans le monde. En outre, 374 millions de personnes présentent une intolérance au glucose qui les prédispose à développer la maladie. [1]. Plus précisément, au Canada, la prévalence du DT2 est estimée à 3,4 millions (9 % de la population) et celle du prédiabète à 5,7 millions (15 % de la population). À mesure que la population croît et vieillit, parallèlement à l'augmentation du fardeau de la surcharge pondérale et de l'obésité, l'incidence du diabète augmente d'environ 3,4% par an et les estimations prévoient que ces chiffres atteindront respectivement 592 millions et 471 millions d'ici 2035, et que le fardeau économique mondial du diabète atteindra 2,2 à 2,5 billions de dollars américains d'ici 2030 [2]. En outre, les complications du diabète incluent des problèmes cardiovasculaires, rénaux, nerveux, oculaires, des infections et des ulcères aux pieds, ainsi que des risques accrus de développer d'autres maladies. Il est donc crucial de diagnostiquer et de traiter le diabète le plus tôt possible pour prévenir ces complications potentiellement graves.

Les causes du DT2 sont multiples. Un environnement obésogène, favorisant la surconsommation [3], la sédentarité et l'inflammation, ainsi que le vieillissement de la population, sont les principaux moteurs de la pandémie actuelle de DT2 [4]. Par ailleurs, des facteurs génétiques influencent l'accumulation de graisse dans la région viscérale, la résistance des cellules  $\beta$  du pancréas à la gluco-lipototoxicité et la survenue du DT2 [5]–[7].

Les manifestations métaboliques du DT2 se développent lentement [8] (**Figure 1**). Bien que l'adiposité viscérale [9], la dyslipidémie [10], et l'intolérance au glucose soient présentes dans un état prédiabétique, la maladie est rarement diagnostiquée à ce stade précoce [11], bien qu'elle soit déjà associée à une athérosclérose subclinique plus importante [12], à des maladies cardiovasculaires (MCV) établies, à l'insuffisance rénale chronique et à l'insuffisance cardiaque [13]. Le diagnostic de diabète est généralement posé lorsque les cellules  $\beta$  du pancréas ne sont

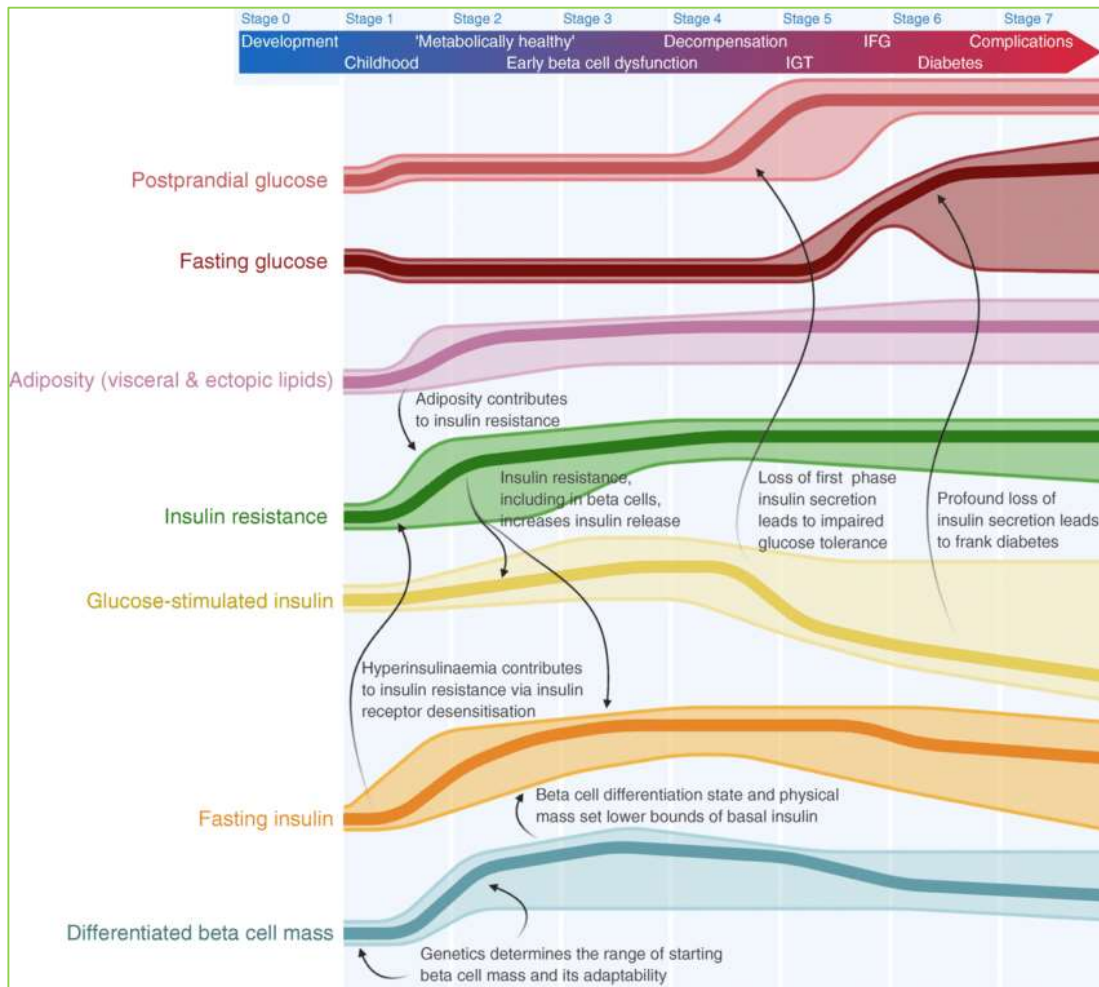
plus capables de sécréter suffisamment d'insuline pour maintenir l'homéostasie glycémique [14], [15]; le plus souvent avec un seuil d'hémoglobine glyquée (HbA1c)  $\geq 6,5$  % selon les critères de diagnostic proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [16], l'American Diabetes Association (ADA) [17], et Diabète Canada [18].

Un diagnostic précoce et des interventions axées sur des changements de mode de vie sont encouragés pour réduire l'incidence du DT2 et de ses complications notamment chez les personnes présentant une intolérance au glucose, également appelée prédiabète. Le prédiabète est diagnostiqué sur la base d'une anomalie de la glycémie à jeûne (AGJ), d'une intolérance orale au glucose ou hyperglycémie per os (HGPO) après 2 heures d'un test de surcharge ou d'un taux d'HbA1c dans la fourchette "à risque", bien que les seuils diagnostiques puissent varier. [19]. La concordance entre un diagnostic de prédiabète établi par l'AGJ, l'HGPO ou l'HbA1c est rare, reflétant probablement différents aspects du métabolisme du glucose et des causes de la maladie différentes. Bien que les données soient contradictoires, l'HbA1c semble mieux identifier les patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires primaires [20].

Ainsi, pour la présente étude, nous utiliserons les critères de l'ADA pour le prédiabète, à savoir une Hb1Ac comprise entre 5,7 % et 6,4 %, et une Hb1Ac  $\geq 6,5$  % pour le DT2, ce qui présente plusieurs avantages pratiques pour le dépistage du diabète et du prédiabète, en particulier dans le cadre hospitalier d'un syndrome coronarien aigu ou dans une clinique ambulatoire :

- 1) Elle reflète la glycémie moyenne au cours des huit à douze semaines précédentes et n'est pas affectée par l'apparition soudaine d'une maladie [21]
- 2) Elle ne nécessite pas de préparation particulière telle que le jeûne.
- 3) Elle peut être réalisée à tout moment de la journée, y compris lors de la première analyse sanguine d'un patient admis dans une unité de soins coronariens après un syndrome coronarien aigu, ou au début d'une intervention préventive, comme avant le début du programme de réadaptation cardiaque, ce qui en fait un outil utile à des fins de dépistage.





**Figure 1.** – Hyperinsulinémie et dysfonctionnement évolutif des cellules B à travers le spectre de la résistance à l'insuline - prédiabète – DT2. Extraite de l'article de J.D. Johnson, « On the casual relationships between hyperinsulinaemia, insulin resistance, obesity and dysglycaemia in type 2 diabetes » [77]. Mention d'autorisation de reproduire la figure avec numéro de licence 5519381044497, datée du Mars 31, 2023. Springer Nature and Copyright Clearance Center.

## Dysfonctionnement du tissu adipeux

L'obésité et le DT2 suivent des courbes parallèles dans le monde [22]. L'évaluation clinique de l'obésité comprend l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille, la masse grasse, les antécédents de causes sous-jacentes, l'examen physique et les tests de laboratoire pertinents. La physiopathologie de l'obésité et du diabète est principalement attribuée à deux facteurs : la résistance à l'insuline et la carence en insuline, et son apparition est influencée par des facteurs génétiques, métaboliques, comportementaux et socio-économiques. [23].

L'obésité est aujourd'hui reconnue comme une maladie chronique complexe, attribuable à une accumulation d'adiposité préjudiciable à la santé. Le tissu adipeux, autrefois considéré principalement comme une simple réserve d'énergie, est un organe endocrinien essentiel à la bonne régulation du métabolisme. Dans l'obésité, le tissu adipeux subit des altérations importantes. Avec l'accumulation progressive d'énergie, il devient hyperactif dans la production de certaines cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF-alpha et l'IL-6, ainsi que dans la libération d'acides gras libres. Ces changements provoquent une inflammation chronique de bas grade, contribuant ainsi à la résistance à l'insuline, et son hypertrophie excessive prédispose au développement du DT2 [24], ainsi qu'à la stéatose hépatique non alcoolique [25]. En outre, l'obésité favorise l'accumulation de graisse dans des endroits inappropriés, tels que le foie et les muscles, ce qui aggrave la résistance à l'insuline. Le tissu adipeux devient également moins efficace dans le stockage des lipides, ce qui entraîne une libération excessive d'acides gras dans la circulation sanguine. Ces acides gras libres perturbent la fonction des cellules bêta du pancréas, qui sont responsables de la production d'insuline. Cette perturbation contribue à une diminution de la production d'insuline et à une augmentation de la glycémie, des caractéristiques clés du DT2.

En fait, l'obésité est étroitement liée au diabète et à la résistance à l'insuline et serait responsable de 80 à 85 % du risque de développer un DT2 [26], tandis qu'un IMC plus faible est systématiquement associé à une réduction du risque de diabète, quels que soient les antécédents

familiaux et les catégories de risque génétique, ce qui laisse penser que tous les individus peuvent réduire considérablement leur risque de diabète en perdant du poids [27].

### **Lien avec les maladies cardiovasculaires**

Malgré les thérapies actuelles, les différents stades du spectre de la résistance à l'insuline, hyperinsulinisme, prédiabète et du DT2 sont associés à un risque accru de complications cardiovasculaires, microvasculaires et autres [28]. Un gradient important de risque cardiovasculaire est observé en fonction des niveaux d'HbA1c, à partir d'une HbA1c  $\geq 5,4$  %, bien en deçà des seuils établis pour le diagnostic de diabète [29]. Les MCV sont la principale cause de morbidité et de mortalité [30] dans la population diabétique, les symptômes cliniques apparaissant jusqu'à 15 ans plus tôt que dans la population générale [31]. La présentation initiale est plus souvent une maladie vasculaire périphérique et une insuffisance cardiaque, tandis que la maladie coronarienne et les accidents vasculaires-cérébraux sont les principales causes de décès [32].

### **Effet sur la cognition**

Le DT2 augmente le risque de maladies cérébro-vasculaires, mais aussi de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer [33]. Le DT2 et la maladie d'Alzheimer sont associés à une résistance cérébrale à l'insuline, cette dernière étant liée à des dysfonctionnements cognitifs et de l'humeur [34]. En effet, il est possible que la résistance cérébrale à l'insuline altère le métabolisme énergétique, mais aussi des fonctions synaptiques et immunitaires essentielles. Le DT2 est associé à une altération des fonctions cognitives, plus précisément à une diminution de la mémoire verbale et de la fluidité verbale, ce qui influence grandement la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients. Il a été démontré que les programmes de réadaptation cardiaque qui comprennent des conseils nutritionnels et de l'exercice physique améliorent les déficiences cognitives [35].

## **2.2 De la résistance à l'insuline à la rémission du DT2**

### **La possibilité d'une rémission**

Bien que la rémission du DT2 ait été décrite, elle a été relativement peu étudiée jusqu'à récemment [36], et pendant des décennies le DT2 a été considéré comme une maladie progressive et irréversible nécessitant un nombre croissant d'hypoglycémifiants oraux et finalement de l'insuline [37]. Dans les premiers stades du prédiabète, les cliniciens ont souvent éprouvé des difficultés à mettre en œuvre des outils autres que les conseils généraux donnés aux patients et l'observation de l'évolution irrémédiable de la maladie.

Néanmoins, la rémission a récemment été identifiée comme une priorité absolue par les personnes atteintes de DT2 [38] et ce n'est qu'au cours de la dernière décennie qu'au moins 178 études portant sur plus de 100 participants chacune (11 essais contrôlés randomisés) ont été publiées sur la faisabilité de la rémission du DT2 et du prédiabète [39] la plupart d'entre elles partageant une stratégie et pensée communes : pour inverser la résistance à l'insuline et ainsi améliorer la sensibilité à l'insuline, nous devons devenir des « brûleurs de graisse » et nous pouvons le faire soit en réduisant l'insuline à jeûne (jeûne, régimes restrictifs, chirurgie métabolique) soit en augmentant la dépense énergétique (entraînement d'endurance et de résistance) [40].

### **Les déterminants d'une rémission**

Le domaine de recherche de la rémission du diabète a connu une augmentation significative dans les années 1990, avec la chirurgie bariatrique émergeant comme la première procédure à démontrer le potentiel de rémission du DT). De manière surprenante, d'importantes améliorations dans la régulation de la glycémie ont été observées quelques jours seulement après la chirurgie, avant même une perte de poids substantielle. L'une des principaux mécanismes crédités pour cela était la restriction calorique radicale pendant la période opératoire.

En effet, lorsque l'on compare la restriction calorique à la chirurgie bariatrique, les deux approches ont entraîné des améliorations comparables de la sensibilité à l'insuline et de la

fonction des cellules bêta pancréatiques. Dans l'essai COUNTERPOINT, par exemple, 11 personnes atteintes de DT2 ont suivi 8 semaines de restriction calorique à 600 kcal/jour. Après seulement 7 jours, la graisse intra-hépatique avait diminué de 30 %, ce qui s'est traduit par une amélioration de la sensibilité à l'insuline hépatique, une réduction de la production de glucose par le foie et une normalisation de la glycémie à jeun.

À plus grande échelle, l'étude DIRECT et l'essai clinique Diabetes Intervention Accentuating Diet and Enhancing Metabolism-I (DIADEM-I), menés en soins primaires et en milieu communautaire et représentant les preuves les plus solides à ce jour en faveur de la rémission, ont montré que la rémission du DT2 était réalisable chez 46 % des participants (Hb1Ac < 6,5 % à 12 mois sans agents hypoglycémisants) dans le groupe d'intervention de l'étude DIRECT et dans DIADEM-I, ce pourcentage atteignait 61 %. L'intervention consistait en un régime hypocalorique de 800 kcal/jour pendant 3 à 5 mois, suivi d'un programme structuré de maintien du poids à long terme. Ces études, parmi d'autres, ont démontré la possibilité de renverser le DT2 grâce à une réduction de l'adiposité viscérale et ont fondamentalement modifié la donne en révélant qu'une perte de poids importante (>10-15%) induite par le régime pouvait conduire à la rémission du DT2. Malgré ces résultats prometteurs, les perspectives à long terme sont moins enthousiasmantes. Par exemple, des données non publiées indiquent que seulement près d'un quart (23 %) des participants qui avaient atteint la rémission du DT2 à deux ans dans l'étude DIRECT d'origine sont restés en rémission à cinq ans. Néanmoins, ces études et d'autres ont enseigné plusieurs leçons cruciales, notamment une probabilité plus élevée de rémission chez les individus atteints de DT2 à un stade précoce (par exemple, les études utilisant l'approche du régime hypocalorique ont inclus des individus atteints de DT2 depuis moins de 3 ou 6 ans), chez ceux en surpoids ou obèses, chez ceux ayant la volonté et les circonstances favorables pour perdre du poids, et chez ceux qui ne dépendent pas d'une thérapie à base d'insuline.

De plus, de nouvelles classes de médicaments utilisées pour le contrôle du DT2 peuvent favoriser la restriction calorique et la perte de poids, inversant partiellement la maladie. Cependant, pour l'instant, la plupart des lignes directrices de pratique clinique ne mettent pas l'accent sur la rémission. Elles recommandent la pharmacothérapie en association avec des modifications du mode de vie comme traitement de première intention pour les patients nouvellement

diagnostiqués avec le DT2, puis proposent ultérieurement des algorithmes progressifs basés sur le contrôle glycémique progressif, les facteurs de base et les objectifs cardiovasculaires.

**Une révision plus approfondie des déterminants de rémission choisis pour les interventions spécifiques étudiées à la clinique du Centre Épic et dans l'étude DIABEPIC, se trouvent à la section 2.3 de ce Mémoire.**

### **L'impact d'une rémission**

Le retour à la normoglycémie présente des avantages significatifs pour la santé : une diminution absolue de 1 % de l'HbA1c a été associée à une diminution de 14 à 27 % des événements cardiovasculaires majeurs et à une réduction de 37 % des complications microvasculaires dans une cohorte du Royaume-Uni [41]. Le risque de maladie cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues a également été réduit dans une cohorte chinoise de patients atteints de prédiabète qui sont revenus à la normoglycémie dans les deux ans, par rapport à ceux qui ont évolué vers un DT2 sur une période de suivi de près de neuf ans. La probabilité de développer une maladie microvasculaire globale (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) a également été réduite. [42].

### **Définition de la rémission du DT2: évolution vers un consensus international**

Bien que le terme de rémission soit couramment utilisé comme résultat dans les études, il n'existait pas, jusqu'à très récemment, de définition largement acceptée de la rémission du DT2. En 2009, un rapport sur la définition de la rémission a été publié (sans être formellement approuvé) dans *Diabetes Care*, un journal de l' American Diabetes Association (ADA) [43]. Ce rapport a été le premier à suggérer trois éléments nécessaires pour définir la présence d'une rémission : (1) absence de traitement hypoglycémiant ; (2) normoglycémie ; et (3) durée de la rémission  $\geq 1$  an. Plus récemment, les auteurs d'une revue systématique utilisant le terme de rémission du DT2, publiée en 2020, ont trouvé 266 définitions différentes, dont 96 étaient uniques [39]. Les auteurs ont conclu que toute nouvelle définition consensuelle de la rémission

du DT2 et du prédiabète devrait inclure des seuils glycémiques et mettre l'accent sur la durée, et ils ont ajouté que jusqu'à ce qu'un consensus international soit atteint, les études décrivant la rémission devraient définir clairement les 3 composantes de la rémission notées ci-dessus.

En 2021, l'American Diabetes Association, l'Endocrine Society, l'Association européenne pour l'étude du diabète et Diabetes UK ont publié conjointement la première définition officiellement approuvée de la rémission du DT2. Les auteurs ont élaboré les critères suivants pour aider les cliniciens et les chercheurs à évaluer et à étudier la rémission du diabète en utilisant une terminologie et des méthodes plus cohérentes :

1. La rémission doit être définie comme un retour de l'HbA1c à moins de 6,5 % qui se produit spontanément ou à la suite d'une intervention et qui persiste pendant au moins trois mois en l'absence d'une pharmacothérapie hypoglycémiante habituelle.
2. Lorsqu'il est établi que l'HbA1c n'est pas un marqueur fiable de l'équilibre glycémique à long terme, une glycémie à jeun inférieure à 126 mg/dL (<7.0 mmol/L) ou une HbA1c estimée inférieure à 6,5 % calculée à partir des valeurs de la surveillance continue du glucose peuvent être utilisées comme critères alternatifs.
3. Le contrôle de l'HbA1c pour documenter une rémission doit être effectué juste avant une intervention et au plus tôt trois mois après le début de l'intervention ou l'arrêt de toute pharmacothérapie hypoglycémiante.
4. Les tests ultérieurs visant à déterminer le maintien à long terme d'une rémission doivent être effectués au moins une fois par an, en même temps que les tests systématiquement recommandés pour les complications potentielles du diabète.

Enfin, en novembre 2022, Diabète Canada a publié de nouvelles lignes directrices sur la rémission du DT2. Dans ces lignes directrices, la rémission du DT2 est définie comme l'atteinte des seuils spécifiés d'HbA1c sans aucun médicament hypoglycémiant pendant au moins 3 mois. La rémission peut concerner une rémission au prédiabète (HbA1c entre 6,0 % et 6,4 %) ou à des concentrations de glucose normales (HbA1c < 6,0 %). La rémission peut être considérée comme une option pour les personnes atteintes d'un DT2 précoce avec surpoids ou obésité, sans troubles

alimentaires importants, sans maladie cardiovasculaire, sans insuffisance cardiaque et/ou sans insuffisance rénale chronique, qui ont la volonté pour s'engager dans une perte de poids avec l'objectif de désescalade et/ou d'élimination des agents hypoglycémifiants. Les nouvelles lignes directrices de la rémission du diabète suggèrent également qu'une perte de poids soutenue d'au moins 15 % par rapport au poids initial est associée à la plus grande probabilité de rémission du DT2, et soulignent qu'une variété d'interventions, y compris la chirurgie bariatrique et les plans de repas hypocaloriques sous la supervision d'un diététicien formé ou d'un autre professionnel de la santé, peuvent aider à atteindre la rémission.

### **Prédiabète : De la prévention de la progression vers le DT2, à la rémission du prédiabète et les critères adoptés dans notre étude**

Bien que la rémission du DT2 soit un sujet qui pourrait présenter des avantages en santé, sociaux et économiques, les efforts visant à prévenir ou à retarder l'apparition du DT2 ont constitué également une priorité en matière de santé publique lors des derniers 20 ans. À cet égard, plusieurs grands essais contrôlés randomisés, menés entre 2001 et 2010 dans des pays du monde entier (États-Unis, Finlande, Chine, Japon et Inde), ont démontré que les interventions sur le mode de vie peuvent permettre de réduire l'incidence du DT2 de 29 à 58 % dans les populations à haut risque – prédiabète -, avec un maintien généralement satisfaisant sur une période pouvant aller jusqu'à 20 ans.

Une revue systématique Cochrane de 8 essais étudiant l'effet de l'exercice physique ou de l'exercice et du régime alimentaire pour la prévention du DT2 (2241 participants) et d'un bras de recommandation standard (2509 participants) a révélé que, dans l'ensemble, les interventions associant exercice physique et régime alimentaire réduisaient le risque de diabète par rapport aux recommandations standard d'un 37% (RR 0,63, IC 95 % 0,49 à 0,79). Ces interventions ont également eu des effets favorables sur la réduction du poids et de l'indice de masse corporelle, sur le rapport taille-hanche et sur le tour de taille. Des effets favorables ont également été rapportés dans la majorité de ces essais pour la glycémie à jeun et la glycémie à 2 heures.



Les interventions varient d'une étude à l'autre, mais consistent principalement en une restriction calorique en cas de surpoids, une faible teneur en graisses (en particulier en graisses saturées), une teneur élevée en glucides et une augmentation de l'apport en fibres. L'activité physique varie, mais en moyenne, au moins 150 minutes par semaine de marche rapide ou d'autres activités telles que le vélo ou le jogging sont recommandées, **sans des études proposant des entraînements personnalisés et surveillés de haute intensité. Aucune étude n'a inclus le jeûne intermittent** en tant que stratégie alimentaire combinée à d'autres interventions sur le mode de vie. Les autres composantes de l'intervention, telles que les conseils individuels et de groupe, le sevrage tabagique et la définition d'objectifs individuels, étaient diverses. Les interventions ont principalement consisté en des conseils individuels fréquents prodigués par un physiothérapeute, un physiologiste de l'exercice et un diététicien. Les interventions étaient principalement axées sur les populations en prévention primaire. Deux études ont fait état d'événements cardiovasculaires. Dix ans après l'intervention, l'étude finlandaise sur la prévention du diabète n'a trouvé aucune différence entre les groupes (RR, 1,02 [IC à 95 %, 0,73 à 1,42]). L'étude Da Qing Diabetes Prevention Trial a fait état des premiers événements cardiovasculaires après 6 ans et 20 ans de suivi et n'a constaté aucune différence entre les groupes à ces deux moments (rapport de risque [RR], 0,96 [IC, 0,76 à 1,44] et 0,98 [IC, 0,71 à 1,37], respectivement). L'essai Da Qing Diabetes Prevention Trial a fait état de résultats favorables en ce qui concerne la réduction de l'impact microvasculaire en cas de rétinopathie sévère.

En général on pourrait dire, les interventions sur le mode de vie qui comprennent de l'exercice, des changements alimentaires et souvent un autre élément sont efficaces pour réduire l'incidence du DT2 chez les patients atteints d'un prédiabète, et le bénéfice se prolonge au-delà de la phase d'intervention active.

Une revue systématique plus récente évaluant des programmes combinés de promotion de l'alimentation et de l'activité physique d'une durée de 3 mois à 6 ans a conclu que **les programmes plus intensifs entraînaient une perte de poids plus importante et réduisaient davantage le risque de DT2 que les programmes moins intensifs**, et que ces programmes étaient également coût-efficaces. Les résultats ont montré que l'intensité du programme joue un rôle majeur dans

les résultats de la perte de poids et ce point a influencé grandement les deux projets inclus dans ce mémoire.

**Aucun de ces essais n'a évalué spécifiquement le résultat du renversement du prédiabète**, très probablement parce que ce résultat était moins ciblé à l'époque, bien que d'autres facteurs tels que des définitions différentes de l'intolérance au glucose, de l'intolérance à la glycémie à jeun ou une utilisation moins systématique de l'HbA1c aient pu l'influencer. L'absence de ce point d'aboutissement et le potentiel d'étudier les moyens de renverser le prédiabète, au-delà de simplement prévenir sa progression vers le DT2, ont grandement influencé la création de la clinique au Centre ÉPIC, ainsi que du projet DIABEPIC dont nous parlerons ultérieurement.

En effet, il convient de noter qu'au moment de la création de la clinique du Centre ÉPIC en 2019 ou du projet DIABEPIC1 en 2021, la définition de rémission du DT2 de l'ADA ne fournissait une définition claire ou une base factuelle de la rémission du prédiabète, et les nouvelles lignes directrices sur la rémission du DT2 de Diabète Canada n'étaient pas publiées. Par conséquent, dans notre étude, nous avons adopté les critères proposés par Captieux et al. pour définir la rémission du prédiabète [39]. Plus précisément, nous définirons la rémission du prédiabète comme l'obtention de concentrations normales de glucose (HbA1c <5,7 %) pendant au moins trois mois sans utilisation de médicaments hypoglycémiant. Cette approche fournit une définition claire et cohérente de la rémission du prédiabète et s'aligne sur l'objectif d'atteindre des niveaux de glucose normaux.

À l'avenir, d'autres définitions pourraient émerger. Par exemple, en prenant le seuil diagnostique du prédiabète selon les lignes directrices canadiennes, avec un taux d'HbA1c de 6,0 %, une définition cohérente de la rémission du prédiabète pourrait être l'obtention de concentrations normales de glucose (HbA1c <6,0 %) pendant au moins trois mois sans utilisation de médicaments hypoglycémiant. De plus, nous pourrions également inclure la glycémie à jeun, en considérant l'obtention de concentrations normales de glucose (HbA1c <6,0 % & glycémie à jeun <6,1 mmol/L) pendant au moins trois mois sans médicaments hypoglycémiant.

**Cette étude s'inscrit parmi les premières tentatives d'établir une base factuelle en vue d'une future définition de la rémission du prédiabète.**

## **2.3 Révision détaillée des stratégies probantes conduisant à la rémission de la résistance à l'insuline**

Trois interventions principales ont été étudiées et se sont révélées capables de prévenir la progression de la résistance à l'insuline ou d'y remédier et ceci dans l'ordre de leur efficacité : la chirurgie bariatrique, suivie d'interventions pharmacologiques et enfin d'interventions visant à modifier le mode de vie.

### **Interventions chirurgicales pour la rémission du diabète et du prédiabète**

Il y a environ 30 ans, Pories et al. ont démontré pour la première fois que la glycémie, l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline se normalisaient chez les personnes obèses atteintes de DT2 qui subissaient une chirurgie bariatrique et que, 10 ans plus tard [44], près de 90 % d'entre elles ne souffraient plus de diabète [45]. Il y a environ 30 ans, Pories et al. ont démontré pour la première fois que la glycémie, l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline se normalisaient chez les personnes obèses atteintes de DT2 qui subissaient une chirurgie bariatrique et que, 10 ans plus tard, près de 90 % d'entre elles ne souffraient plus de diabète. Néanmoins, seule une petite partie d'entre eux subissent des traitements chirurgicaux en raison du coût financier élevé et du risque de problèmes à long terme et de carences en micronutriments qui limitent leur acceptabilité [46].

### **Interventions pharmacologiques pour prévenir ou retarder le diabète**

Parallèlement aux études sur la chirurgie métabolique, des dizaines d'agents pharmacologiques se sont révélés au cours des dernières décennies capables d'améliorer le contrôle de la glycémie, de ralentir la progression des complications microvasculaires et macrovasculaires et, plus récemment, d'améliorer le pronostic de survie chez les patients atteints de DT2 [47], mais aucun d'entre eux n'a fait l'objet de recommandations dans les lignes directrices et n'est généralement pas appliqué dans la pratique clinique dans le but d'obtenir une rémission du diabète.

En ce qui concerne la prévention du diabète ou le retardement de son apparition, le “Diabetes Prevention Program, DPP” [48] est un essai randomisé dans lequel des participants à haut risque de DT2 ont réduit leur risque de développer la maladie de 31 % en prenant de la metformine, par rapport aux participants qui ont pris un placebo. L'ajout d'une modification intensive du mode de vie (régime alimentaire et activité physique) a permis de réduire les risques de développer le DT2 de 58 %, et les deux stratégies ont permis de réduire de manière significative l'incidence du diabète après un suivi de 15 ans [49]. Dans une analyse post hoc de cette population de l'étude DPP initialement sans DT2, la perte de masse corporelle était le principal facteur prédictif de la réduction de l'incidence du diabète. Pour chaque kilogramme de perte de poids, on observe une réduction de 16 % du risque, après ajustement pour tenir compte des changements dans l'alimentation et l'activité physique [50].

À la lumière de ces résultats, l'utilisation de la metformine en conjonction avec des changements de mode de vie est fréquemment considérée en pratique clinique comme le traitement de choix pour les patients diagnostiqués avec un prédiabète et cherchant à prévenir la progression vers le diabète.

### **Interventions sur le mode de vie pour la rémission du diabète et du prédiabète**

Plusieurs modifications intensives du mode de vie se sont avérées utiles pour limiter la progression de ces affections ou y remédier, notamment les régimes évitant les produits et réduisant le poids, l'alimentation limitée dans le temps et le jeûne intermittent, l'exercice physique d'intensité modérée, l'entraînement par intervalles de haute intensité, la musculation, ainsi que l'autogestion et le soutien éducatif. Bien qu'ils soient fréquemment mentionnés dans les lignes directrices fondées sur des données probantes dans le cadre des efforts visant à contrôler les niveaux de glycémie et à prévenir la progression, ils sont à peine abordés en tant que moyen d'aborder la rémission. De plus, des données probantes soutenant que ces interventions aboutissent à une rémission durable du DT2 manquent [51]. Cette lacune dans les

connaissances offre une opportunité unique de revoir notre approche de la gestion de cette maladie et d'explorer de nouvelles avenues de recherche pour trouver des solutions durables

Les sections suivantes résument d'une part la littérature scientifique actuelle pour atteindre l'objectif de la rémission du diabète avec les changements des habitudes de vie et expliquent d'autre part la logique de l'étude d'intervention qui sera présentée ultérieurement, appelée DIABEPIC-1.

### **Suppression des aliments transformés et ultra-transformés**

Les aliments ultra-transformés sont des produits alimentaires fabriqués à partir d'ingrédients industriels transformés de manière intensive pour créer des aliments prêts à consommer, souvent très palatables, et qui ont tendance à être riches en calories, en gras, en sucre et en sel, tout en étant pauvres en nutriments essentiels. La consommation d'aliments ultra-transformés est associée à un apport calorique excessif et à une prise de poids [3], au syndrome métabolique [52], aux maladies cardiovasculaires [53], et au cancer [54]. Il a également été démontré que ces aliments provoquent une réponse glycémique élevée, perturbent les signaux de satiété, favorisent l'inflammation et l'apparition du diabète [55]. En fait, les aliments transformés et ultra-transformés sont probablement l'un des principaux moteurs des habitudes alimentaires *ad libitum* et de l'épidémie mondiale actuelle.

Dans ce contexte, il est essentiel de mettre en place un programme de changement des habitudes de vie avec une éducation nutritionnelle permettant d'identifier et réduire la consommation d'aliments ultra-transformés. Cette stratégie est une conséquence de la plupart des régimes amaigrissants qui excluent intrinsèquement ces types de produits, mais elle est à peine étudiée en tant que stratégie d'éducation spécifique à la racine du problème. **Nous verrons plus loin que dans l'étude DIABEPIC1, notre intervention commencera par une stratégie d'éducation de 2 semaines sur l'identification et la réduction des aliments transformés et ultra-transformés**, car nous pensons qu'elle peut conduire à une perte de poids et à une diminution des pics glycémiques, mais qu'elle peut aussi être une étape importante dans le rééquilibrage des signaux de satiété et dans la promotion de l'adhésion aux recommandations nutritionnelles ultérieures.

## **Le régime méditerranéen**

Le régime méditerranéen est bien connu pour ses divers avantages pour la santé, non seulement chez les individus sains, mais aussi pour les maladies cardiovasculaires et le cancer [56]. Il a été prouvé qu'il réduisait l'incidence du DT2 chez les non-diabétiques présentant un risque cardiovasculaire élevé [57] et, chez les personnes résistantes à l'insuline, qu'il améliorait le contrôle glycémique, la tension artérielle systolique, le cholestérol total, les lipoprotéines de cholestérol à haute densité (HDL-C), le rapport cholestérol total:HDL-C et les triglycérides. Outre sa haute qualité nutritionnelle, le régime méditerranéen améliore les niveaux d'Apo-B plasmatique et favorise la perte de poids en raison de sa faible densité énergétique et de son effet satiétogène élevé [58]. Il est également relativement facile à suivre à long terme [59], ce qui n'est pas le cas de la plupart des autres interventions diététiques. **Pour ces raisons, la clinique de prévention et de rémission du DT2 ainsi que l'intervention nutritionnelle de l'étude DIABEPIC1 sont axées sur un régime méditerranéen.**

## **Composition en macronutriments**

Certains essais contrôlés randomisés montrent que les régimes pauvres en glucides sont tout aussi efficaces pour contrôler le poids corporel que les régimes pauvres en graisses [60], [61]. Par exemple, la glycémie, l'HbA1c et le contrôle de la glycémie sont réduits par un régime pauvre en glucides par rapport à un régime pauvre en graisses [62], [63], et l'Apolipoprotéine B-100 (Apo-B) est améliorée dans un régime modéré en glucides (26-45% de glucides) par rapport à un régime riche en glucides (49-65% de glucides) [64]. **Ainsi, le programme nutritionnel de l'étude DIABEPIC1 comprendra des instructions visant à réduire la consommation de glucides à une moyenne de 40 % des calories consommées.**

## **Jeûne intermittent et alimentation limitée dans le temps**

Non seulement ce que nous mangeons, mais aussi le moment où nous mangeons peuvent avoir un impact sur la santé. À cet égard, le jeûne intermittent se définit par des périodes répétées de jeûne, généralement entre 14 et 24 heures, alternant avec des périodes d'alimentation, et peut prendre plusieurs formes [65].

Tout d'abord, l'approche consistant à limiter l'amplitude alimentaire quotidienne est connue sous le nom de "time-restricted-eating" ou alimentation restreinte dans le temps. Une plage alimentaire réduite à 10 heures/jour (14 heures de jeûne) favorise la perte de poids dans le syndrome métabolique et entraîne une diminution du tour de taille, de la graisse viscérale, de la pression artérielle, des lipoprotéines athérogènes et de l'HbA1c [66]. Une plage alimentaire quotidienne réduite à 4h ou 6h/jour (20h ou 18h de jeûne) a entraîné une perte de 3,2% du poids corporel, tout en améliorant les niveaux d'insuline à jeun, la résistance à l'insuline et le stress oxydatif [67]. Il existe également l'approche du jeûne de 24 heures, dont les plus étudiées sont le jeûne d'un jour sur deux et le jeûne de deux jours non consécutifs par semaine (5:2). Ces deux options se sont révélées efficaces pour améliorer les paramètres métaboliques tels que le poids, le tour de taille et la pression artérielle, ainsi que la sensibilité à l'insuline [68]. **Dans l'étude DIABEPIC1, un régime méditerranéen modéré en glucides sera proposé avec l'ajout d'un mode d'alimentation restreinte dans le temps pour améliorer les résultats de la perte de poids, de la restriction calorique et de la re-sensibilité à l'insuline.**

## **Entraînement physique et rémission du prédiabète et du diabète**

L'importance d'un mode de vie actif dans la prévention du DT2 est reconnue depuis longtemps [69]–[71]. Chez les patients atteints de DT2, l'entraînement physique est inclus dans la plupart des essais d'interventions sur le mode de vie et dans toutes les lignes directrices pour la prévention cardiovasculaire. Son efficacité dans le processus de rémission, en tant qu'outil complémentaire des interventions nutritionnelles, a été étudiée plus récemment [72]–[74]. La

plupart des programmes et recommandations actuels incluent l'utilisation d'un programme d'entraînement physique multimodal, impliquant l'utilisation de différents modes ou types d'exercices physiques, tels que l'aérobic, la musculation, l'étirement et la flexibilité, dans le but de fournir un entraînement complet pour améliorer la santé et la condition physique globale. En effet, la combinaison d'un entraînement aérobique et d'un entraînement à la résistance musculaire s'est avérée supérieure en termes d'amélioration de la régulation de la glycémie [75]. **Pour l'étude DIABEPIC, une intervention d'entraînement physique supervisée basée sur une combinaison d'entraînement d'endurance aérobique alternant à la fois des séances d'entraînement d'haute intensité par intervalles d'intensité modérée, ainsi qu'un entraînement de résistance musculaire, au moins 3 fois par semaine pendant 1 heure, sera proposée.** Les 3 premiers mois seront supervisés et guidés dans un cadre clinique et le suivi sera basé sur un entraînement personnalisé basé sur les mêmes règles qui sera effectué à la maison.

### **Soutien personnel, groupes éducatifs et stratégies de motivation personnalisées.**

Les dernières directives canadiennes de gestion de l'obésité et les programmes de prévention du diabète précédemment validés soulignent l'importance des interventions psychologiques pour soutenir l'efficacité des changements de mode de vie [46]. Nous avons donc choisi une approche basée sur l'évaluation du stade de changement développée par Prochaska et les cibles d'intervention développées par Miller et Rollnick [76] **destinées à construire et renforcer une motivation intrinsèque pour changer le mode de vie et aider à identifier les raisons et objectifs personnels à réaliser pour la perte de poids et ainsi la diminution de l'hypeinsulinémie et de la résistance à l'insuline et, ce faisant, générer un plan et des objectifs personnalisés.**



## **2.4 Les cliniques de réadaptation cardiaque et de rémission du diabète du Centre ÉPIC: des interventions multidisciplinaires sur les habitudes de vie**

Un programme efficace de prévention des maladies cardiovasculaires et de réadaptation peut être défini comme suit : « La mise en place d'un ensemble coordonné d'activités qui influencent favorablement la ou les causes sous-jacentes des maladies cardiovasculaires, ainsi que la mise en place de conditions physiques, mentales et sociales optimales pour permettre aux patients eux-même de prendre en charge le contrôle de leur état, de restaurer leurs fonctions métaboliques et d'adopter des comportements de vie sains ».

Le premier programme canadien de réadaptation cardiaque a été introduit en 1968 par le Dr Terence Kavanagh à l'Institut de réadaptation de Toronto. Auparavant, on ne savait pas si l'exercice aérobique après un infarctus du myocarde était sans danger, et encore moins s'il était bénéfique. Les efforts pionniers du Dr Kavanagh ont non seulement établi l'innocuité de la thérapie par l'exercice, mais ont également démontré que l'exercice aérobique après un accident coronarien aigu permettait d'obtenir de meilleurs résultats pour les patients. Cette découverte a conduit à un vaste mouvement de prévention secondaire des maladies cardiovasculaires au Canada.

Actuellement, le Centre de prévention et de réadaptation cardiovasculaire de l'Institut de cardiologie de Montréal (Centre ÉPIC) est reconnu comme l'un des plus grands centres de prévention des maladies cardiovasculaires au Canada. Il compte plus de 3 000 membres inscrits et accueille plus de 1 000 nouveaux patients distincts chaque année. Le centre offre de nombreux programmes de prévention multidomains. L'un de ses programmes le plus important est le **celui de la réadaptation cardiaque** conçu pour les patients atteints de maladies cardiovasculaires. Ce programme s'étend sur trois mois et comprend une intervention synchronisée sur le mode de vie, centrée sur un entraînement physique supervisé deux fois par semaine, associé à une

intervention nutritionnelle. Cette dernière comprend généralement une consultation individuelle avec un diététicien agréé afin d'élaborer un plan nutritionnel sur mesure.

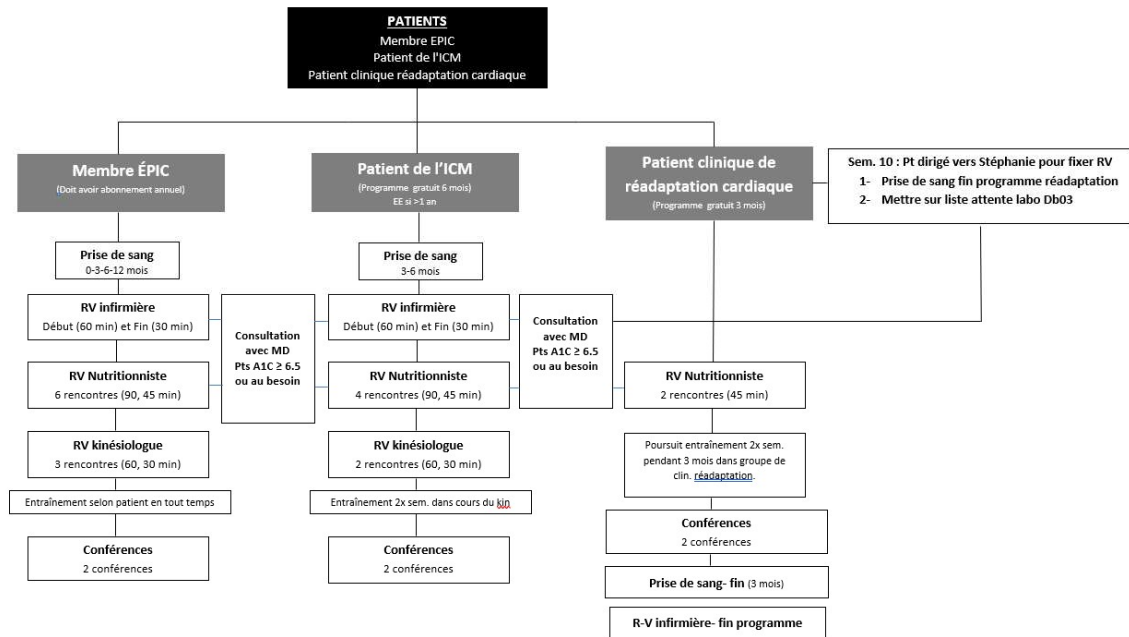
En 2019, le Centre EPIC a créé un programme de modification des habitudes vie pour limiter la progression du continuum de la résistance à l'insuline (prédiabète → T2D) en se basant sur différents changements de mode de vie. Cette clinique s'appelait initialement : « **Clinique de prévention et du traitement du diabète** » et actuellement renommée « **Clinique de prévention et rémission du diabète** ». La description complète de l'intervention sera détaillée dans ce mémoire, en annexe du premier article scientifique publié. En bref, un régime alimentaire méditerranéen a été initialement prescrit en conjonction avec un plan d'exercice physique personnalisé ( $\geq 30$  minutes d'entraînement aérobique modéré cinq fois par semaine à 60-70% de la puissance aérobique maximale, et un entraînement de force  $\geq$  au moins deux fois par semaine). Les participants ont été suivis par une équipe de soins du diabète composée de diététiciens, de kinésologues, d'infirmières et de médecins, dont un endocrinologue.

La clinique fournit aux patients un programme de suivi complet sur 12 mois afin d'atteindre les objectifs suivants :

- 1) Améliorer la santé métabolique globale.
- 2) Arrêter la progression du prédiabète vers le DT2.
- 3) Obtenir la rémission du prédiabète et du DT2, dans la mesure du possible.

Une figure décrivant les différentes interventions sur 12 mois se trouve dans la **Figure 2** et les résultats de cette première expérience sont montrés dans la partie principale de ce mémoire de maîtrise (**Chapitre 4 : Article 1**).

Après avoir analysé les principaux résultats de cette première intervention clinique, deux projets de recherche prospective ont été créés pour étudier la faisabilité d'un programme amélioré avec des interventions intensifiées sur le mode de vie pour atteindre la rémission du prédiabète et du DT2. Dans ce mémoire de maîtrise, nous présenterons le programme de réadaptation cardiaque amélioré pour la rémission du prédiabète, appelé **DIABEPIC1**, avec sa trajectoire résumée dans la **Figure 3** et le protocole soumis et adjoint dans le **Chapitre 5 : Article 2**.



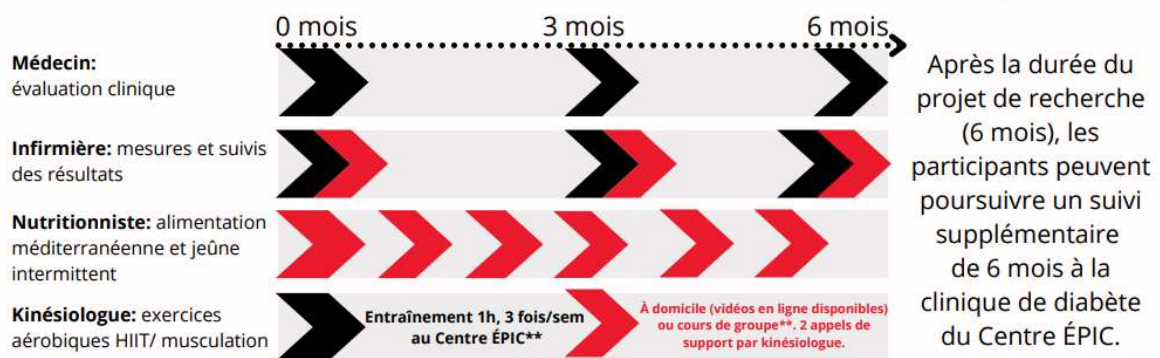
**Figure 2.** – Trajectoire de la clinique de prévention et traitement du prédiabète et diabète de type 2 du Centre ÉPIC. RV : Rendez-vous, min : minutes, ICM : Institut de Cardiologie de Montréal, MD : Médecin, A1c : Hémoglobine glyquée,

## DIABÉPIC 1 : FAISABILITÉ ET IMPACT D'UNE INTERVENTION INTENSIVE MULTIDISCIPLINAIRE SUR LA RÉMISSION DU PRÉDIABÈTE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MCAS

### Critères inclusion :

40 ans et plus, MCAS connue, Hb1Ac 5,7 à 6,4%

Contactez-nous questions/intérêt  
via boîte vocale: 514-374-1480 #4340  
via courriel: josep.iglesies-grau.med@msss.gouv.qc.ca



**Des collectes de données seront effectuées au Centre ÉPIC à 0-3-6 mois:** signes vitaux, poids, tour de taille, composition corporelle (par bioimpédance) et prise de sang, épreuve d'effort, questionnaires et évaluation neurocognitive. Une évaluation vasculaire sera effectuée de façon optionnelle.

**Un journal alimentaire de 3 jours (via une application sur téléphone intelligent) sera réalisé 3 fois à domicile par chaque participant, soit à 0-3-6 mois.**



**En noir:** visite en présence au Centre ÉPIC  
**En rouge:** visite pouvant se faire en présence ou en virtuel

**\*\*L'entraînement au centre de recherche d'ÉPIC sous supervision d'un kinésologue est à favoriser, mais un entraînement à domicile peut être considéré si la condition de santé le permet.**



**CENTRE ÉPIC**  
INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE MONTRÉAL

**Figure 3.** – Trajectoire du projet de recherche interventionnel DIABEPIC1 qui examinera la faisabilité et l'efficacité d'un programme de réadaptation cardiaque amélioré combinant l'entraînement physique intensive avec une intervention de réduction des aliments ultra-transformés, un régime méditerranéen réduite en glucides et des conseils d'alimentation limitée dans le temps pour renverser le prédiabète à des concentrations de glucose normales.

## Chapitre 3 – [Recension des écrits]

Le **premier article** a été **publié** dans le Canadian Journal of Diabetes en ligne en novembre 2022 et sous presse en mars 2023.

**Titre:** **Metabolic improvements and remission of prediabetes and type 2 diabetes: results from a multidomain lifestyle intervention clinic.**

**Auteurs:** Josep Iglesias-Grau, Valérie Dionne, Louis Bherer, Nadia Bouabdallaoui, Lise Aubut, Florent Besnier, Johanne Bertholet, Annie Berthiaume, Marc Bisailon, Mathieu Gayda, Christine Gagnon, Nacima Hamrioui, Élise Latour, Philippe L. L'Allier, Marie Hélène Morissette C, Anil Nigam, Véronique Pelletier, Geneviève Tessier, Martin Juneau

**Revue:** Canadian Journal of Diabetes

**DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.icid.2022.10.010>

Le **deuxième article** a été **soumis** au British Medical Journal Open en avril 2023, et **accepté** en septembre 2023.

**Titre:** **Mediterranean Diet and Time-Restricted Eating as a Cardiac Rehabilitation Approach for Patients with Coronary Heart Disease and Prediabetes: The DIABEPIC-1 Protocole of a Feasibility Trial**

**Auteurs:** Josep Iglesias-Grau, MD; Valérie Dionne, NP; Élise Latour, RD; Mathieu Gayda, BS, PhD; Florent Besnier BS, PhD; Daniel Gagnon, PhD; Amélie Debray, PhD; Christine Gagnon, PhD; Véronique Pelletier, MD; Anil Nigam, MD; Philippe L. L'Allier, MD; Martin Juneau, MD; Nadia Bouabdallaoui, MD, PhD; Louis Bherer, PhD.

**Revue:** British Medical Journal Open

L'accord de tous les co-auteurs pour les deux articles est joint aux **Annexes 1 et 2**.



## Chapitre 4 – [Article 1]

**Metabolic improvements and remission of prediabetes and type 2 diabetes: results from a multidomain lifestyle intervention clinic.**

Josep Iglesias-Grau<sup>1</sup>, Valérie Dionne<sup>1</sup>, Lise Aubut<sup>1</sup>, Louis Bherer<sup>1,2,3</sup>, Florent Besnier<sup>1</sup>, Johanne Bertholet<sup>1</sup>, Annie Berthiaume<sup>1</sup>, Marc Bisailon<sup>1</sup>, Nadia Bouabdallaoui<sup>1,2</sup>, Mathieu Gayda<sup>1</sup>, Christine Gagnon<sup>1</sup>, Nacima Hamrioui<sup>1</sup>, Élise Latour<sup>1</sup>, Philippe L. L'Allier<sup>1,2</sup>, Marie-Hélène Morissette C.<sup>1</sup>, Anil Nigam<sup>1,2</sup>, Véronique Pelletier<sup>1</sup>, Genevieve Tessier<sup>1</sup>, Martin Juneau<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Centre ÉPIC and Research Center, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Department of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup>Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

\* **Correspondence:** Dr. Martin Juneau

Centre ÉPIC of the Montreal Heart Institute, Montreal, Canada.

5055 rue St Zotique Est, Montréal, Qc, H1T 1N6, Canada.

Email: martin.juneau@icm-mhi.org

### Key messages

- Weight loss has been shown to improve glycemic control and to enhance the rates of type 2 diabetes remission.
- Lifestyle interventions are first-line treatment for individuals living with prediabetes and type 2 diabetes, but they are rarely implemented effectively in routine clinical care.
- We report the results of a 12-month multidomain lifestyle intervention clinic with favorable results in metabolic health parameters and remission of prediabetes and type 2 diabetes.

### Key words

- lifestyles, intervention, metabolism, remission, diabetes

**Number of words** 2157(excluding references).

**Number of figures and tables:** 2

**Authors Disclosures and acknowledgments:**

The Mirella and Lino Saputo Research Chair in Cardiovascular Health and the Prevention of Cognitive Decline from Université de Montréal at the Montreal Heart Institute Fondation supported this research.

**Abbreviations:** Type 2 diabetes (T2D), Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR).



## Summary

Although lifestyle interventions are first-line treatment for individuals living with prediabetes and type 2 diabetes (T2D), they are rarely implemented effectively in routine clinical care. Furthermore, weight loss has been shown to improve glycemic control and to enhance the rates of type 2 diabetes remission. We present the results of a 12-month single-center structured multidomain lifestyle intervention clinic offered to patients living with prediabetes and type 2 diabetes. The intervention consisted of expert-guided educational and nutritional counselling in combination with personalized physical exercise prescription with the main goal of improving metabolic health and with the ultimate goal of reaching remission. Following a multidomain expert-guided lifestyle intervention, 117 individuals living with prediabetes and T2D significantly improved their metabolic profiles and a substantial proportion reached criteria for remission. The results of this study suggest that prioritizing lifestyle changes in this population improves anthropometric and insulin resistance measures even to the point of normalizing metabolic values and reaching criteria of remission.

## Research Brief

### **Introduction**

Type 2 diabetes (T2D) and prediabetes, along with several other chronic diseases, are predominantly related to lifestyle, representing a substantial burden to patients and healthcare systems. It is estimated that at least 45% of American adults and approximately 31% of Canadians are living with these conditions (1,2). A great number are unaware of it and even more individuals live with early insulin resistance, a stage characterized by detection of hyperinsulinemia without dysglycemia and a risk factor not only relevant to developing future prediabetes and T2D but also to a constellation of metabolic abnormalities and cardiometabolic diseases (3).

Despite current therapies and optimal medical treatment, cardiovascular events remain high in subjects with prediabetes and diabetes (4,5) and estimations predict that the number of people with these conditions will continue to increase (6). First-line recommendations emphasize the importance of lifestyles interventions, which are at the root of this epidemic. In fact, distinct intensive lifestyle interventions leading to adequate weight loss have been proven to prevent, improve and even lead to the reversal of these conditions (7,8). Nevertheless, these interventions are rarely implemented effectively in clinical practice, most probably due to a combination of obstacles including healthcare resources, infrastructure and personal-related barriers (9).

In this context, continued medical research is required for the purposes of improving the practical implementation of healthy lifestyle recommendations and to better understand which non-pharmacological interventions, alone or combined, work best among subjects with varying metabolic profiles and pharmacotherapy. This brief research report describes the impact of a single-center 12-month multidomain lifestyle intervention consisting of expert-guided educational and nutritional counselling in combination with personalized physical exercise prescription to improve metabolic health in people living with prediabetes and T2D with the ultimate goal of reaching remission.

## Methods

Between January 2019 and December 2020, 117 persons with prediabetes or T2D, accepted to take part in a 12-month multidomain lifestyle intervention clinic at the ÉPIC Center. The ÉPIC center is the largest center for cardiovascular disease prevention in Canada with more than 5000 members managing both primary and secondary prevention patients, among which approximately 10-15% have T2D. The staff includes physicians, cardiologists, endocrinologists, nurses, nutritionists and kinesiologists.

Prediabetes was defined as a glycated hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) of 5.7 - 6.4% without glucose-lowering agents and without history of T2D. T2D was defined as an HbA<sub>1c</sub>  $\geq$ 6.5% or having previous history of T2D and being under glucose-lowering agents.

All participants received constant expert-guided educational and nutritional counselling consisting of a moderately-reduced carbohydrate Mediterranean diet (< 40% of total calories coming from glucides) in combination with personalized physical exercise prescription ( $\geq$ 30 minutes of moderate aerobic training at 60-70% of maximal aerobic power, 5 times a week, and strength training, at least 2 times a week). A maximal effort test was performed at the beginning of the program to assess maximal aerobic capacity and prescribe personalized exercise training. Nurses, nutritionists and kinesiologists contacted the participants in a structured manner throughout the intervention. Physicians saw the participants in the beginning and at the end of the program and reviewed the results of the blood analysis during the program. Glucose-lowering therapies were not modified, unless necessary. As it was a first clinical experience we decided to exclude uncontrolled patients with T2D (HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  9.5%) and subjects taking insulin. Anthropometric measures and fasting blood analysis were repeatedly measured at 0, 3, 6 and 12 months. The intervention was performed mostly during the COVID-19 pandemic in a hybrid fashion, favouring in-person appointments and sessions whenever possible and offering tele-health consultations and sessions when required.

Improvement of metabolic health was assessed by the change during the program of both anthropometric measures (waist circumference, weight and body-mass index) and metabolic

fasting blood measures that included glucose, insulin, HbA<sub>1c</sub>, the Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) and the lipid profile.

Remission of prediabetes was defined as a return of HbA<sub>1c</sub> to <5.7% at 6 months following the lifestyle intervention initiation and persisting for at least 3 months in the absence of glucose-lowering pharmacotherapy. Importantly, there is currently no official consensus for the definition of prediabetes remission and both the recommendations of Riddle et al. (10) as well as the proposal by Captieux et al. were considered (11).

Remission of T2D was defined according to the new criteria proposed by the group of Riddle et al. as a return of HbA<sub>1c</sub> to < 6.5% at 6 months following the lifestyle intervention initiation and persisting for at least 3 months in the absence of glucose-lowering pharmacotherapy.

For T2D subjects on glucose-lowering agents at baseline for whom the treatment was not modified and thus could not be considered for the complete definition of type 2 diabetes remission, we assessed the proportion that attained normoglycemic HbA<sub>1c</sub> values of < 6.5% at 6 and 12 months following the start of the program.

### **Statistical Analysis**

Clinical, anthropometric and laboratory data were collected retrospectively and are presented as means and standard derivation. Changes in anthropometric and fasting blood analysis parameters measured at baseline, 3 months, 6 months and 12 months are presented as means with 95% confidence intervals. Differences in means across variables with repeated observations were assessed with ANOVA.

Exploratory factors associated with obtaining prediabetes, type 2 diabetes remission or normoglycemia at 6 months and that persisted for at least 3 months were analyzed using a multivariate logistic model that included age, sex, presence of glucose-lowering agents (categorical: yes/no), baseline HbA<sub>1c</sub>, baseline waist circumference and weight loss after 6 months (categorical: over or under the median of weight loss at 6 months) as covariates. Statistical significance was defined as a p-value <0.05. Statistical analyses were performed

using STATA (StataCorp. 2017. *Stata Statistical Software: Release 15*. College Station, TX: StataCorp LLC). The practical and clinical interpretation are presented with measures of association (odds ratio, OR) and estimated mean differences, with 95% confidence intervals.

## Results

25 drug-naïve individuals with prediabetes and 92 with T2D, 14 of which were drug-naïve accepted to take part in the clinic. All patients completed the intervention. Mean age was 67.8 years (9.5), 63% were male and 37% had a diagnosis of coronary disease.

Mean initial HbA<sub>1c</sub> for the individuals with prediabetes was 6.0% (0.2), 6.8% (0.3) for drug-naïve individuals with T2D and 7.1% (0.7) for pharmacologically treated individuals with T2D.

At the program end, all anthropometric and insulin resistance measures were significantly improved (**Table 1**): mean reduction in waist circumference was -5.9 centimetres (95CI: -5.0 to -6.8,  $p < 0.001$ ), mean weight loss -4.9 kilograms (95CI: -4.0 to -5.7,  $p < 0.001$ ) and mean reduction in HbA<sub>1c</sub> -0.6% (95CI: -0.4 to -0.7,  $p < 0.001$ ). Gains were mostly achieved after 3 months and were maintained during the program without further significant change.

Prediabetes remission criteria was assessed for the 25 participants living with prediabetes and achieved in 20.0% (95CI: 8.2 to 41.2%) of individuals. T2D remission criteria in drug-naïve participants was assessed for the 14 drug-naïve T2D participants and attained in 71.4% (95CI: 41.1 to 90.0%). Among participants with T2D and active glucose-lowering pharmacotherapy ( $n=78$ ), thus not eligible for the consideration of the complete definition of remission, 58.4% (95CI: 47.0 to 69.0%) attained criteria of normoglycemia at 6 months and 56.4% (95CI: 45.1 to 67.1%) at 12 months. **Table 2** summarizes the evolution of participants during the program according to their change in HbA<sub>1c</sub>.

Adjusted by age, sex, presence of treatment, baseline HbA<sub>1c</sub>, baseline waist circumference, and weight loss at 6 months; individuals who achieved a weight loss of over 4.5 kilograms at 6 months were significantly more likely (OR 3.3, 95CI: 1.4 to 7.9,  $p=0.006$ ) to attain sustained remission or sustained normoglycemia.

## Discussion

Following a multidomain expert-guided lifestyle intervention for 12 months, individuals living with prediabetes and T2D significantly improved their metabolic profiles and a substantial proportion reached criteria for remission, particularly among participants with prediabetes and drug-naïve T2D. Moreover, individuals losing over 4.5 kilograms at 6 months were three times more likely to attain sustained remission or sustain normoglycemia.

Several lifestyle changes have been shown to improve metabolic parameters and potentially normalize insulin resistance (12,13). In general, these changes take time and gains are lost if interventions are not sustained. For these reasons, the definition of remission requires improved glycemia for at least 6 months with lifestyle interventions and gains must persist for a minimum additional 3 months. Interestingly, in our cohort, most metabolic gains were already seen at 3 months, including the change in absolute HbA<sub>1c</sub> values and the proportion of normoglycemic values of HbA<sub>1c</sub>, particularly among T2D subjects. This could be due to the implementation of multiple and concomitant interventions targeting parallelly several domains (educational, nutritional, and physical exercise) at program entry that could potentially have had a synergic effect. Among T2D subjects, metabolic gains achieved at 3 months remained relatively stable through the 6- and 12-month time points. However, among pre-diabetics, metabolic improvements continued from 6 to 12 months, normoglycemia being present in 25.0% at 6 months (95CI: 11.1 to 46.9%) and 44.0% at 12 months (95CI: 25.5 to 64.3%).

One of the characteristics of this study is that we analysed separately the T2D participants that were drug-naive from those already on glucose-lowering pharmacotherapy as the definition of remission requires absence of treatment and the purpose of the clinic for this first experience was not to deprescribe but to assess the impact of a lifestyle intervention in both groups of T2D patients. Despite its limitations, this approach yielded interesting results as a higher proportion of normoglycemic HbA<sub>1c</sub> values were seen at the end of the program among drug-naive T2D patients (78.6%) compared to those under treatment (56.4%). Although information about the precise duration of diabetes was not available for all participants, mean HbA<sub>1c</sub> was lower in drug-naive patients. Presumably, a shorter span of disease could have influenced the results in a positive way. This is important as these factors have been described as predictors of diabetes remission (14,15), particularly in the early stages of disease, and they reinforce the role that an early intensive lifestyle intervention could play if offered as the first-line modality. Such a strategy should focus on attaining adequate weight loss for its therapeutic effects on metabolic health. Moderate 5 to 10% weight loss has been described to improve most risk factors from glycemic control, plasma lipids and blood pressure. Greater weight loss has been demonstrated to lead to diabetes remission (16). In our study, median weight loss at 6 months was of 4.5 kilograms and those

patients that lost 4.5 kilograms or more were approximately 3 times more likely to attain sustained remission or sustained normoglycemia compared to those that lost less than 4.5 kilograms.

Furthermore, it is worth noting that a substantial proportion of individuals with T2D and pharmacotherapy attained criteria of normoglycemia despite no significant change in their pharmacotherapy. These results highlight the benefit of lifestyles interventions no matter how advanced the disease might be. It should also be noted that some of those individuals could be considered for deprescription and thereon, be assessed for diabetes remission.

### **Limitations and conclusion**

This is a retrospective analysis from a first routine clinical practice experience. Unfortunately, no objective data on adherence to nutritional counselling or exercise prescription was collected. The program was offered systematically to all members of the EPIC Center that fulfill the criteria but only those willing to participate, took part in. For this reason, a biased component of motivated participants could have influenced the results. Furthermore, a substantial proportion of participants followed the program during the firsts' waves of COVID-19 pandemic, which prompted a rapid change to teleconsultations and in the way, healthcare was provided.

Finally, no consensus exists on the definition of prediabetes, and the definition of T2D remission is a very recent one which implies absence of glucose-lowering pharmacotherapy. In our study only 14 (15.2%) of T2D patients were drug-naive and thus, just a small proportion of patients could be assessed for this endpoint. Nevertheless, the intervention performed allowed us to study the global impact of a multidomain lifestyle intervention on metabolic health for these populations, including those with prescribed glucose-lowering agents, yielding interesting results.

In conclusion, this study suggests that prioritizing lifestyle changes improves anthropometric and insulin resistance measures even to the point of normalizing metabolic values and reaching criteria of remission in drug-naive participants living with prediabetes and T2D. This



is important as it reinforces the impact that an early intensive lifestyle intervention could play if offered and implemented as the first-line modality, particularly in early stages of the disease.

Adding lifestyle intervention also contributed to improving glycemic control in pharmacologically treated patients. These gains were significantly more likely when adequate weight loss was obtained, most of the changes were seen after 3 months and prolonging the program up to 12 months contributed to maintaining the gains.

Lifestyle interventions remain a cornerstone for treatment of prediabetes and T2D but innovative ways of how to effectively implement them in clinical practice are still needed, particularly given the projected worldwide increase in the prevalence of obesity and related cardiometabolic conditions and complications.

## Bibliography

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020 [Internet]. National Diabetes Statistics Report. 2020 [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
2. Houlden RL. Introduction. *Can J diabetes* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Mar 14];42 Suppl 1:S1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650079/>
3. James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021 2211 [Internet]. 2021 Jul 20 [cited 2022 Jan 7];22(11):751–71. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41580-021-00390-6>
4. Association. AD. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jan 7];43(Suppl 1):S111–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862753/>
5. O’Connell JM, Manson SM. Understanding the Economic Costs of Diabetes and Prediabetes and What We May Learn About Reducing the Health and Economic Burden of These Conditions. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Jan 7];42(9):1609. Available from: </pmc/articles/PMC6702611/>
6. Lin J, Thompson TJ, Cheng YJ, Zhuo X, Zhang P, Gregg E, et al. Projection of the future diabetes burden in the United States through 2060. *Popul Health Metr* [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2022 Jan 7];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903012/>
7. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab* [Internet]. 2022 Jan [cited 2022 Jan 7];34(1):11–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986330/>
8. Taylor R, Ramachandran A, Yancy WS, Forouhi NG. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ* [Internet]. 2021 Jul 7 [cited 2022 Jan 7];374(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233884/>

9. Halley MC, Petersen J, Nasrallah C, Szwerinski N, Romanelli R, Azar KMJ. Barriers and Facilitators to Real-world Implementation of the Diabetes Prevention Program in Large Healthcare Systems: Lifestyle Coach Perspectives. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Mar 14];35(6):1684–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291720/>
10. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jan 7];64(11):2359–66. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-021-05542-z>
11. Captieux M, Prigge R, Wild S, Guthrie B. Defining remission of type 2 diabetes in research studies: A systematic scoping review. *PLOS Med* [Internet]. 2020 Oct 28 [cited 2021 Jul 29];17(10):e1003396. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003396>
12. Brown A, McArdle P, Taplin J, Unwin D, Unwin J, Deakin T, et al. Dietary strategies for remission of type 2 diabetes: A narrative review. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 7]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34323335/>
13. Kelly J, Karlsen M, Steinke G. Type 2 Diabetes Remission and Lifestyle Medicine: A Position Statement From the American College of Lifestyle Medicine. *Am J Lifestyle Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jan 7];14(4):406–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33281521/>
14. Thom G, Messow CM, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, McCombie L, et al. Predictors of type 2 diabetes remission in the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabet Med* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Jan 7];38(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32870520/>
15. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, Peltonen M, Rice T, Sjöström L, et al. Determinants of Diabetes Remission and Glycemic Control After Bariatric Surgery. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jan 7];39(1):166–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26628418/>
16. Lingvay I, Sumithran P, Cohen R V, Roux CW le. Obesity management as a primary

treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. Lancet [Internet].  
2021 Sep [cited 2022 Jan 7];0(0). Available from:  
<http://www.thelancet.com/article/S014067362101919X/fulltext>

**TABLE 1. Summary statistics describing baseline anthropometric and metabolic fasting blood characteristics for all subjects.** Changes at 3, 6 and 12 months are presented as means with 95% confidence intervals. Differences in means across variables with repeated observations were assessed with ANOVA.

	<b>BASELINE</b>	<b>CHANGE AT 3 MONTHS</b>	<b>P value</b>	<b>CHANGE AT 6 MONTHS</b>	<b>P value</b>	<b>CHANGE AT 12 MONTHS</b>	<b>P value</b>
Waist (centimeters)	111.4 (14.8)	- 5.5 (95CI: -4.6 to -6.4)	p<0.001	- 6.7 (95CI: -5.8 to -7.6)	p<0.001	- 5.9 (95CI: -5.0 to -6.8)	p<0.001
Weight (Kilograms)	92.7 (20.2)	- 4.3 (95CI: -3.5 to -5.2)	p<0.001	-5.3 (95CI: -4.5 to -6.2)	p<0.001	- 4.9 (95CI: -4.0 to -5.7)	p<0.001
BMI (Kilograms/m2)	32.6 (6.0)	- 1.5 (95CI: -1.2 to -1.8)	p<0.001	- 1.9 (95CI: -1.6 to 2.3)	p<0.001	- 1.7 (95CI: -1.4to 2.0)	p<0.001
Glucose (mmol/L)	7.5 (1.9)	- 1.0 (95CI: -0.7 to -1.3)	p<0.001	- 0.9 (95CI: -0.6 to -1.2)	p<0.001	- 0.8 (95CI: -0.5 to -1.1)	p<0.001
Insulin (pmol/L)	136.0 (97.0)	- 27.5 (95CI: -16.8 to -38.2)	p<0.001	- 32.5 (95CI: -22.0 to -42.9)	p<0.001	- 31.3 (95CI: -20.8 to -41.8)	p<0.001
HbA1c (%)	6.9 (0.8)	- 0.6 (95CI: -0.4 to -0.7)	p<0.001	- 0.6 (95CI: -0.5 to - 0.7)	p<0.001	- 0.6 (95CI: -0.4 to - 0.7)	p<0.001
HOMA - IR	7.8 (7.2)	- 2.5 (95CI: -1.7 to -3.4)	p<0.001	- 2.6 (95CI: -1.8 to - 3.4)	p<0.001	- 2.4 (95CI: -1.6 to - 3.3)	p<0.001
Ch Total (mmol/L)	4.0 (1.0)	- 0.2 (95CI: -0.1 to -0.3)	p=0.005	- 0.2 (95CI: -0.04 to -0.3)	p=0.010	- 0.1 (95CI: -0.02 to -0.2)	p=0.086
LDL (mmol/L)	1.9 (0.9)	- 0.1 (95CI: -0.02 to -0.3)	p=0.017	- 0.1 (95CI: -0.01 to -0.2)	p=0.027	- 0.1 (95CI: -0.2 to -0.02)	p=0.097
HDL (mmol/L)	1.3 (0.4)	+ 0.07 (95CI: 0.03 to 0.1)	p<0.001	+ 0.09 (95CI: 0.06 to 0.1)	p<0.001	+ 0.08 (95CI: 0.05 to 0.1)	p<0.001
TGS (mmol/L)	1.8 (1.0)	- 0.3 (95CI: -0.2 to -0.4)	p<0.001	- 0.3 (95CI: -0.2 to -0.5)	p<0.001	- 0.3 (95CI: -0.2 to -0.4)	p<0.001

BMI stands for Body mass index. HOMA-IR stands for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance and was calculated using the formula (insulin in pmol/L) \* (glucose in mmol/L)/135.

**TABLE 2. Evolution of participants along the program according to their change in HbA<sub>1c</sub>.** Patients were categorized according to their status at baseline between prediabetes (n = 25), T2D without glucose-lowering treatment (n = 14), and T2D with treatment (n = 78) and then classified according to their glycemic control (HbA<sub>1c</sub> <5.7%, HbA<sub>1c</sub> between 5.7 and <6.5% and HbA<sub>1c</sub> ≥6.5%). Changes at 3, 6 and 12 months are presented in proportions with 95% confidence intervals. Normoglycemic values of HbA<sub>1c</sub> (<5.7% for prediabetes and <6.5% for type 2 diabetes) at the end of the program are shown in bold.

<b>Prediabetic individuals (n = 25)</b>		<b>HbA<sub>1c</sub></b>	<b>BASELINE</b>	<b>AT 3 MONTHS</b>	<b>AT 6 MONTHS</b>	<b>AT 12 MONTHS</b>
Without Treatment (n = 25) [HbA <sub>1c</sub> 6.0% (0.2)]	< 5.7%	0%	21.1% (95CI: 7.5 - 46.5%)	25.0% (95CI: 11.1 - 46.9%)	<b>44.0% (95CI: 25.5 - 64.3%)</b>	
	≥5.7% et <6.5%	100%	78.9% (95CI: 53.5 - 92.4%)	75.0% (95CI: 53.1 - 88.8%)	48.0% (95CI: 28.8 - 67.8%)	
	> 6.5%	0%	0%	0%	8.0% (95CI: 1.8 - 28.5%)	
<b>T2D individuals (n = 92)</b>		<b>HbA<sub>1c</sub></b>	<b>BASELINE</b>	<b>AT 3 MONTHS</b>	<b>AT 6 MONTHS</b>	<b>AT 12 MONTHS</b>
Without Treatment (n = 14) [HbA <sub>1c</sub> 6.8% (0.3)]	< 5.7%	0%	7.1% (95CI: 0.8 - 42.0%)	0%	0%	
	≥5.7% et <6.5%	0%	78.6% (95CI: 47.3 - 93.7%)	85.7% (95CI: 53.5 - 96.9%)	<b>78.6% (95CI: 47.3 - 93.7%)</b>	
	> 6.5%	100%	14.3% (95CI: 3.1 - 46.5%)	14.3% (95CI: 3.1 - 46.5%)	21.4% (95CI: 6.2 - 52.7%)	
With Treatment (n = 78) [HbA <sub>1c</sub> 7.1% (0.7)]	< 5.7%	0%	2.7% (95CI: 0.1 - 10.5%)	9.1% (95CI: 4.3 - 18.0%)	<b>11.5% (95CI: 6.1 - 20.9%)</b>	
	≥5.7% et <6.5%	18.0%	48.0% (95CI: 36.6 - 59.5%)	49.3% (95CI: 38.2 - 60.5%)	<b>44.9% (95CI: 34.1 - 56.2%)</b>	
	> 6.5%	82.0%	49.3% (95CI: 37.9 - 60.8%)	41.6% (95CI: 31.0 - 53.0%)	43.6% (95CI: 32.9 - 54.9%)	

## Chapitre 5 – [Article 2]

### **Mediterranean Diet and Time-Restricted Eating as a Cardiac Rehabilitation Approach for Patients with Coronary Heart Disease and Prediabetes: The DIABEPIC-1 Protocole of a Feasibility Trial**

Josep Iglesias-Grau, MD<sup>a,b\*</sup>; Valérie Dionne, NP<sup>a\*</sup>; Élise Latour, RD<sup>a</sup>; Mathieu Gayda, BS, PhD<sup>a,b</sup>; Florent Besnier, PhD<sup>a</sup>; Daniel Gagnon, PhD<sup>a</sup>; Amélie Debray, PhD<sup>a</sup>; Christine Gagnon, PhD<sup>a</sup>; Véronique Pelletier, MD<sup>a</sup>; Anil Nigam, MD<sup>a,b</sup>; Philippe L. L’Allier, MD<sup>a,b</sup>; Martin Juneau, MD<sup>a,b</sup>; Nadia Bouabdallaoui, MD, PhD<sup>a,b</sup>; Louis Bherer, PhD<sup>a,b,c</sup>.

\*First and second authors have contributed equally to developing this study protocol.

**Running title:** Feasibility and impact of an intensive team-based intervention on prediabetes remission in patients with coronary heart disease

**Authors’ Affiliations:** <sup>a</sup>Research Center and Centre ÉPIC, Montreal Heart Institute, Montréal, QC H1T 1N6, Canada. <sup>b</sup>Department of Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC H3C 3J7, Canada. <sup>c</sup>Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, QC H3W 1W5, Canada

**Funding:** The Mirella and Lino Saputo Research Chair in Cardiovascular Health and the Prevention of Cognitive Decline from Université de Montréal at the Montreal Heart Institute.

**Disclosures:** Authors declare no relationship with industry or other relevant entities that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article.

**\*Address for co-correspondence:** Josep Iglesias-Grau, MD, Centre EPIC of the Montréal Heart Institute, 5055 rue St Zotique Est, Montréal, Québec H1T 1N6, Canada. E-mail address: josep.iglesias-grau.med@msss.gouv.qc.ca

**Text word count:** 5870 words (text from the introduction through the conclusion)

## ABSTRACT

**Introduction:** Despite proven programs, implementing lifestyle interventions for prediabetes and type 2 diabetes is challenging. Cardiac rehabilitation, provide a valuable opportunity to promote the adoption of healthy lifestyle behaviors for patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). However, only a limited number of studies have explored the potential for reversing the underlying causes of ASCVD in this setting.

**Objectives:** The DIABEPIC1 study is an ongoing single-arm lifestyle clinical trial to assess the feasibility of an upgraded 6-month intensive cardiac rehabilitation program combining an innovative diet assignment with exercise training to reverse newly onset prediabetes (HbA1c 5.7% to 6.4%) to normal glucose concentrations in patients with coronary heart disease.

**Methods and analysis:** 36 patients referred from the Montreal Heart Institute for cardiac rehabilitation, aged  $\geq 40$  years with a recent diagnosis of prediabetes in the last six months, will be offered to participate in the upgraded program. Interventions will include four sessions of nutritional counseling on ultra-processed foods intake reduction and a moderate-carbohydrate ( $< 40\%$ ) *ad libitum* Mediterranean diet coupled with 36 1-hour sessions of supervised exercise training (continuous and interval aerobic training, and resistance training) and educational intervention. Phase 2 will continue the same interventions adding 8:16 hour time-restricting eating (TRE) at least five days per week. During this second phase, exercise training will be performed with autonomy. **The primary objectives** will be to evaluate the recruitment rate, the completion rates at 3 and 6 months, and the compliance of participants. **The secondary objectives** will be to assess the proportion of prediabetic participants in remission of prediabetes at the program's end and to characterize the factors associated with remission.



**Ethics and dissemination:** The DIABEPIC1 feasibility study is approved by the Research Ethics Board of the Montreal Heart Institute (Project Number ICM 2022-3005). Written informed consent will be obtained from each participant prior to inclusion. Results will be available through research articles and conferences.

**Conclusions:** The DIABEPIC1 trial will examine the feasibility and effectiveness of an enhanced cardiac rehabilitation program combining exercise training with an ultra-processed food reduction intervention, a Mediterranean Diet, and TRE counseling to remit prediabetes to normal glucose concentrations.

**Trial registration number:** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05459987

## **Strengths and limitations of this feasibility study**

### Strengths:

- Addresses the issue of effective implementation of lifestyle interventions as a first-line treatment for prediabetes, which is rarely seen in routine clinical care.
- Offers a unique opportunity to influence the underlying causes of cardiovascular disease and adopt healthy lifestyle behaviors through an upgraded 6-month intensive cardiac rehabilitation program.
- Combines multiple proven interventions, including nutritional counseling, exercise training, and time-restricted eating, to achieve remission of prediabetes and improve metabolic health.

### Limitations:

- The study population is relatively small (36 participants), and it is limited to patients with coronary heart disease referred for cardiac rehabilitation, which may not be representative of the general population with prediabetes.
- The study duration is limited to six months, which may not be sufficient to observe sustained changes in lifestyle behaviors and metabolic health.

### **Abbreviations' list by order of appearance**

T2D = Type 2 diabetes mellitus

ASCVD = Atherosclerotic cardiovascular disease

TRE = Time-restricted eating

Centre ÉPIC = Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Center of the Montreal Heart  
Institute

HbA1c = Glycated hemoglobin

FMD = Flow-mediated dilatation

ACSM = American College of Sports Medicine

RPE = Rate of perceived exertion

HIIT = High-Intensity Interval Training

MICT = Moderate Intensity Continuous Training program

1-RM = one-repetition maximum

## **INTRODUCTION**

Prediabetes and Type 2 diabetes (T2D) are major risk factors for cardiovascular disease (ASCVD) and a significant burden for patients and healthcare systems. In Canada, the estimated prevalence of T2D is 3.4 million (9% of the population), and 5.7 million (15% of the population) are living with prediabetes, most of them unaware of their condition (1). Despite current optimal treatments, cardiovascular events remain high in individuals with prediabetes and T2D, and it is predicted that the number of people living with these conditions will continue to increase (2).

Early diagnosis and intensive interventions, such as adequate weight loss through physical exercise, distinct dietary interventions, and intermittent fasting modalities like time-restricted eating (TRE), have been shown to prevent, improve, and even reverse these conditions (3). Unfortunately, these lifestyle interventions are only sometimes effectively implemented in routine clinical practice, likely due to obstacles such as healthcare resources, infrastructure, and personal barriers. Therefore, innovative ways to effectively implement and maintain lifestyle changes are needed. One potential solution is to use a cardiac rehabilitation program after an acute cardiovascular event as an opportunity to influence the underlying causes of cardiovascular disease and adopt healthy lifestyle behaviors.

The DIABEPIC1 study is a single-arm lifestyle clinical trial that will assess the feasibility of an intensive lifestyle program to reverse newly onset prediabetes (HbA1c 5.7% to 6.4%) to normal glucose concentrations in patients with a recent acute cardiovascular event that would otherwise start a standard cardiac rehabilitation program of 12 weeks. The patients will be offered an upgraded 6-month intensive team-based multidisciplinary stepwise program combining diet assignment (ultra-processed foods reduction, Mediterranean Diet and TRE) with exercise training

(continuous/interval aerobic training and resistance training) and educational intervention to remit prediabetes.

The study's primary aim is to assess the feasibility of the enhanced program to devise and iteratively improve participant recruitment and adherence strategies for a possible future randomized controlled trial. The study also aims at studying the factors associated with metabolic improvements and prediabetes remission to contribute to a clear rationale for seeking this endpoint. Finally, the study also intends to better understand the distinct lifestyle interventions' benefits by characterizing baseline and intervention-related changes in anthropometric measures, blood analysis, a 3-day nutritional diary registered by the *Keenoa* artificial intelligence *App*, vascular function measured by flow-mediated dilatation and central arterial stiffness, and cognitive performance evaluated by a short neuropsychological battery targeting executive functions, processing speed, and episodic memory.

The DIABEPIC1 trial will examine the feasibility and effectiveness of an enhanced cardiac rehabilitation program combining exercise training with a Mediterranean Diet and TRE counseling to remit prediabetes to normal glucose concentrations. The potential impact of the results of this intervention on the delivery of cardiac rehabilitation programs for patients with prediabetes is significant. If proven feasible, it could improve cardiovascular function after an acute coronary event, reverse a causal risk factor, and enhance metabolic health.

## **METHODS**

### Study design overview and setting

The feasibility study will take place at the Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Centre of the Montreal Heart Institute (Centre ÉPIC). The study duration will be 24 weeks (6 months) with two distinct 3-month interventions: Phase 1 (Intensive Cardiac Rehabilitation Program) will consist of a synchronous intensive nutritional intervention (4 sessions of counseling on ultra-processed foods intake reduction and moderate-carbohydrate (< 40% of total energy intake) *ad libitum* Mediterranean diet) coupled with 36 1-hour sessions of supervised exercise training (continuous and interval aerobic training, and resistance training) and educational intervention. Phase 2 (Autonomy period) will continue the same interventions adding 8:16 hour time-restricting eating (TRE) at least five days per week. Exercise training will continue in autonomy.

Nurses will deliver the educational intervention throughout the project in individualized 1-hour meetings at 0, 3, and 6 months. Topics addressed will be as follows: the concepts of insulin resistance, prediabetes, and T2D; the main reasons behind the development of the disease; and the scientifically proven ways to reverse these conditions. Sessions will be tailored to the specific needs of the patients and will involve motivational interviewing to build intrinsic motivation for lifestyle modifications.

Anthropometric measures, blood analysis, a 3-day nutritional diary registered by the *Keenoa* artificial intelligence *App*, and cognitive performance evaluated by a short neuropsychological battery will be performed at baseline, after three months of the intensive intervention, and at three months. Vascular function measurements by flow-mediated dilatation and central arterial

stiffness will be optional, and measures will take place at baseline and six months. A visual illustration of the DIABEPIC1 interventional study is depicted in **Figure 1**.

### Ethics and Dissemination

The study protocol has been approved by the Research Ethics Board of the Montreal Heart Institute (Project Number ICM 2022-3005). It is reported per the Standard Protocol Items-Recommendations for Interventional Trials guidelines (SPIRIT). The study has also been registered on Clinicaltrials.gov (Identifier: NCT05459987). The study complies with International Conference on Harmonization for Good Clinical Practice (ICH-GCP) guidelines and all regulatory requirements. Written informed consent will be obtained from each participant prior to inclusion.

Hard copy files will be stored in a locked filing cabinet at the clinic site at Centre ÉPIC. After the study, all hard copy files containing the participant data will be anonymized and stored in a password-protected secured storage system accessed by approved personnel only.

The DIABEPIC1 results will be communicated through an internal committee's thorough review and editing process to ensure the scientific accuracy and authorship of the publication and abstracts. No interim analysis is planned. The authorship of the publication and ancillary studies will be determined per the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors. The results will also be shared with participants, staff of the Centre ÉPIC, and the broader medical community through research articles and conferences. Additionally, the complete and anonymous dataset will be made available for sharing by the principal investigator upon request no later than three years after the end of the study.

Patient and public involvement: No patient involved

### Participant selection

Participants will be recruited among those referred for a cardiac rehabilitation program from the Montreal Heart Institute because of stable angina, after an acute coronary heart event (with or without ST-segment elevation), after coronary revascularization (primary or elective), or after bypass surgery. Starting recruiting date will be in March 2022. Potentially eligible patients recently diagnosed with prediabetes (< 6 months) based on the American Diabetes Association cut-off criteria of glycated hemoglobin (Hb1Ac) between 5.7% to 6.4% (4) will be identified by the researchers before their first scheduled cardiac rehabilitation medical visit based on the results of their routine blood analysis typically performed one week in advance that includes: complete blood count, kidney function, a lipid profile, fasting glycemia, insulin, and HbA1c. They will be contacted and explained the possibility of participating in the study. They will be comprehensively informed and provided with an informed consent form if interested. Following this first call, the participant will have their first medical appointment, including a maximal exercise test to screen for potential contraindications and securely follow prescribed exercise training. This visit will also serve as the enrollment visit, where the participant will have another opportunity to discuss the project, clarify any doubts, and, if wished, be enrolled. Participants who refuse to participate in the present study will continue as scheduled and participate in the standard 3-month cardiac rehabilitation program. Participants will be eligible to participate if all inclusion criteria are met, and none of the exclusion criteria are met. All study procedures, including the signature of informed consent, will be conducted at the Centre ÉPIC, providing all required settings, including material, trained nurses, registered dietitians and kinesiologists in



clinical research, trained research assistants, and administrative assistant. Detailed inclusion and exclusion criteria are shown in **Table 1**.

### Study outcomes

**Primary objective:** To assess the feasibility of an intensive, multidisciplinary cardiac rehabilitation program based on lifestyle changes in coronary heart disease patients recently diagnosed with prediabetes that are referred to the Centre ÉPIC. Currently, the Centre ÉPIC receives up to 550 new coronary heart disease patients annually (approximately 50 per month) to participate in its cardiac rehabilitation program. Of these patients, between 20-30% are diagnosed with T2D, and around 15-20% fulfill the criteria for prediabetes (HbA1c 5.7% to 6.4%). Based on these numbers, four parameters are considered to assess the feasibility of our study:

1) Total Recruitment: Number of participants screened compared to final enrollments. Hypothesis: At least 50% of patients living with prediabetes and referred to the Centre ÉPIC for the cardiac rehabilitation program will find the study interesting and accept participation.

2) Recruitment rate: Number of participants that can be recruited monthly. Hypothesis: At least two participants can be enrolled weekly, eight per month.

3) Completion rate at 3 and 6 months: Number of participants that complete the intervention at three and six months compared to the enrolled participants. Hypothesis: At least 70% of the participants will finish the 3-month and 6-month programs (i.e., dropout rate  $\leq 30\%$ ).

4) Compliance: Total number of appointments attended (nutritional, exercise training, and educational interventions) compared to the maximum possible. Hypothesis: Participants will attend at least 80% of all proposed sessions.

To summarize, the full-scale study will be feasible if we can recruit at least eight participants per month on average, if the completion rate is at least 70% at six months, and if compliance with all protocol interventions is at least 80%. From here, all other collected data during the study will serve only for an exploratory purpose (see below secondary and tertiary endpoints).

**Secondary objectives** include assessing the proportion of participants with prediabetes at the start of the program (HbA1c 5.7% to 6.4%) in complete remission of prediabetes, defined by the following three criteria: A HbA1c <5.7% at three months of intervention (metabolic criteria), which is maintained at six months (duration criteria), without the use of glucose-lowering agents (pharmacological measures). Partial remission of prediabetes will be defined if the metabolic criteria (HbA1c <5.7%) is reached at six months, the end of the study's second phase. This will allow researchers to examine how long it takes some participants to remission of prediabetes and the effect of the TRE intervention on metabolic changes. Hypothesis: At least 50% of participants will fulfill one of the remission criteria definitions at the end of the follow-up.

**Tertiary objectives** will characterize baseline and intervention-related changes in distinct anthropometric, physical, blood analysis, cognitive, vascular function, and questionnaire measures detailed in **Table 2**. Incidence of cardiovascular events will also be recorded and reported as a five-point composite of major adverse cardiovascular events (MACE) including cardiovascular death, myocardial infarction, unstable angina, ischemic stroke, and hospitalization for heart failure.

#### Detailed study interventions and timelines

A complete illustration of the study enrolment and evaluation assessments can be found in Supplementary **Table1**.

**Pre-intervention evaluation** (over one week): Upon signing the informed consent form, participants will have several pre-intervention assessments, including baseline missing blood analysis parameters and total anthropometric measurements by bioimpedance (mBCA 515, SECA). A visit with the nurse in which the patient will be involved in a motivational interviewing to assess personal objectives. In this visit, participants will also be offered expert educational and nutritional information about the concepts of insulin resistance, prediabetes, and T2D, the main reasons behind the development of the disease, and the scientifically proven ways to reverse these conditions. The patient will also be informed on how to use the *Keenoa* application to collect a 3-day nutritional diary. The 3-month scheduled intervention program will be reviewed with the participant to clarify any remaining questions.

Cognitive Function Assessment. A short cognitive assessment will be performed by a neuropsychologist or by trained research assistants. The tests will target general cognitive functioning, executive functions, processing speed, and episodic memory: Montreal Cognitive Assessment (MoCA; general cognitive functioning), Rey Auditory Verbal Learning Test (episodic memory), Coding (WAIS-IV) (processing speed), Stroop (D-KEFS) (executive functions), Trail Making Test (executive functions), Verbal fluency (D-KEFS) (executive functions). Neuropsychological testing will be conducted in person or by videoconference; the aforementioned tests are adequate for remote administration (5). Moreover, all tests have been validated for an adult population.

Vascular Function Assessment. Flow-mediated dilatation (FMD) change to measure endothelial function and carotid-femoral pulse wave velocity to measure central arterial stiffness will be optional. For FMD measurement, brachial artery blood velocity and diameter will be measured with a high-resolution ultrasound device (uSmart3300, Terason) and a linear bar probe (5-12 MHz) before and after 5 minutes of forearm ischemia. A cuff downstream of the ultrasound probe will be inflated to a pressure of 250 mmHg to induce ischemia. After the cuff is released, the brachial artery blood velocity and diameter increase will be measured continuously for 3 minutes. An analysis program (FMD studio, Quipu srl) will independently determine peak diameter and shear rate. FMD will be quantified as the change in diameter from rest to peak, corrected by the shear stimulus and the baseline diameter. This measurement will be performed per current guidelines (6). Central arterial stiffness will be measured via carotid-femoral pulse wave velocity. The pulse wave will be recorded continuously over the carotid and femoral arteries by a non-invasive surface tonometer (Millar Inc). The pressure waveforms will be recorded for a minimum of 10 consecutive cardiac cycles. Distance traveled by the pulse wave will be measured, in triplicate, as the direct distance between the two measurement sites with a correction factor of 0.8, as per current guidelines (7).

### **Phase 1 (3 months): Intensive Cardiac Rehabilitation Program**

Nutritional Intervention: Once a 3-day food diary is collected, registered dieticians will perform four personalized 1-hour visits stepwise throughout the first three months. *Step 1:* During the first visit, participants will be informed about how to read nutritional information of food products, how to identify processed and ultra-processed foods following the NOVA classification (8), and will be advised to reduce Group 2 and 3 products and avoid Group 4 products. *Step 2:*

After this first visit, patients will have two personalized nutritional visits in which a Mediterranean Diet moderate in carbohydrates (<40%) will be explained and proposed to them. The Mediterranean Diet Pyramid will guide participants in adapting to the new pattern. As part of the diet, participants will be advised to consume a diet predominately plant-based made up of vegetables, legumes, fruits, whole grains, nuts, and seeds. Fish will be the primary source of protein, and olive oil will be the primary source of fat in the recommendations. There will not be specific calorie reduction targets. During these visits, efforts will be made to progressively adjust and improve, resolve doubts, and teach cooking techniques if necessary. *Step 3:* During the last two weeks of Phase 1, the participant will have one last visit to be informed about the concepts of intermittent fasting and time-restricted eating to be prepared for Phase 2 and informed to introduce an 8:16 hour TRE at least for five days a week, starting the second phase.

Exercise Training Intervention: The exercise training intervention for Phase 1 will consist of 1-hour / three sessions per week of in-patient supervised endurance and strength training for twelve weeks (a total of 36 sessions). One session per week will be allowed at home if the participant wishes to accommodate preferences and prepare participants for Phase 2 (training in autonomy). In-person sessions will be encouraged and supervised by a certified kinesiologist at the Centre ÉPIC, who will also organize the exercise-training sessions designed to be performed at home. The aerobic and resistance training prescriptions will be programmed according to the recent American College of Sports Medicine (ACSM) Guidelines for Exercise Training and Prescription, Eleventh Edition, 2021 (9). The rate of perceived exertion (RPE) during the exercise sessions will be assessed on the BORG scale from 6-20.

Furthermore, participants will be encouraged to engage in their activities at home, like walking or cycling, following the 2020 WHO recommendations of at least 150 to 300 minutes of moderate-intensity aerobic exercise per week (10). All the characteristics of the activities will be recorded (type of activity, intensity, heart rate, duration) with the Polar Beat application and the heart rate sensor Polar H10.

The first two weeks will progressively introduce participants to all the exercise techniques, get familiar with all materials, and assess different muscular-group strengths. During these first two weeks, continuous moderate exercise sessions and high-intensity interval training will be proposed to facilitate acquaintance with all participants. The endurance exercise program will be performed on a bicycle ergometer, treadmill, or elliptical. The intensity will start at 50% of maximal aerobic power or 11-12 of the Borg RPE during the first week and gradually increase to 60-70%. If needed, the intensity of the training will be adjusted according to the heart rate reserve of each patient.

After these first two introductory weeks, alternating high-intensity interval training (HIIT) and moderate-intensity continuous training (MICT) sessions will be proposed in a 2:1 fashion; 2 HIIT sessions and 1 MICT session per week. The endurance sessions will include 5 to 10 minutes of warm-up and 5 minutes of cool-down. In the case of MICT sessions, the intensity will be between 60-70% of maximal aerobic power at a RPE, starting at 12 and progressively increasing to 14. During the HIIT, exercises (2 to 3 blocks of 10 minutes) will be composed of 1 to 3 minutes intervals at 80-100% of the maximal aerobic power interspersed with an active recovery of the same duration. The RPE for the HIIT sessions will start at 15 and gradually increase to 17 through the exercise training program (11).

All training sessions will include 20 to 30 minutes of strength training that will take place using machines, free weights, or elastic bands depending on the program phase. Strength training will be programmed according to the recent ACSM guidelines with a gradual progression of higher intensities and/or numbers of sets/repetitions. Intensities will be prescribed at a RPE from 12 to 15, which corresponds to 40 to 70% of the one-repetition maximum (1-RM), with 6 exercises involving major muscle groups. The number of sets will be from 1 to 3, and the number of repetitions will be from 6 to 15. The gradual assumption of autonomy towards Phase 2 will be encouraged throughout this first phase of cardiac rehabilitation as, at the end of the three months, all participants should be able to follow personalized endurance and strength autonomous training.

**Mid-intervention evaluation:** At the end of the 3-month program, participants will be offered to repeat a maximal effort test on a treadmill, a medical visit and examination, complete blood analysis, and anthropomorphic assessment. Participants will also be asked to redo all questionnaires, a 3-day food diary with the application *Keenoa* and the cognitive tests.

**Phase 2 (3 months): Time-restricted eating and exercise training in autonomy.**

Nutritional Intervention: After the mid-term assessments, participants will be asked to maintain all healthy lifestyle changes introduced during the first three months and to start an 8:16 hour TRE pattern at least five days a week, meaning an 8-hour window in which the participant will be allowed to eat and 16-hour window in which the participant will be asked to restrict from ingestion. General advice will be given to practice TRE successfully, such as to plan meals, eat consistently, gradually adjust the eating window, choose nutrient-dense foods, stay hydrated,

and avoid snacking outside the designated eating window. This period will include two additional nutritional consultations to resolve doubts.

Exercise Intervention: During the study's second phase and following the 2020 WHO guidelines of physical activity, all patients will be given personalized aerobic and strength exercise training to be performed without supervision at a gym or at home. Only remote follow-ups will be offered to resolve doubts and adjust if needed.

**Post-intervention evaluation** (over one week): At the end of the program, participants will have a last medical visit that will include a maximal effort test on a treadmill, a medical visit and examination, complete blood analysis, and an anthropomorphic assessment. Participants will also be asked to redo all questionnaires and cognitive tests and collect a 3-day food diary with the application *Keenoa*. Vascular function measures will again be optional for patients who have consented and attended their first appointment. The last 6-month evaluation for the latest participant enrolled is scheduled for May 2023. Following that, we will proceed with a 12-month follow-up to assess the long-term sustainability of remission and the metabolic progression of all participants. This follow-up is planned to finish in December 2023.

#### Statistical considerations

**Sample Size calculation**: Primary outcome measures for this study are feasibility criteria to inform any future randomized controlled trial powered to detect an intervention effect. Therefore, a sample size for this study was calculated to allow the estimation of a completion and compliance rate with reasonable precision. Assuming that the completion rate will be around 70%, a sample size of 25 would allow estimating this rate with an accuracy of  $\pm 18.0\%$  using a



two-sided 95% confidence interval. For a compliance rate of around 80%, a sample size of 30 participants would assure a precision of  $\pm 15.7\%$  for estimating this rate. Assuming a 30% loss rate to follow-up, approximately 36 patients will be recruited.

**Statistical analysis** will be mainly descriptive with, when appropriate, the presentation of 95% confidence intervals. They will be computed for baseline characteristics and follow-up assessments at three and six months. They will be presented as mean and standard deviation for continuous variables and frequencies and percentages for categorical variables.

The number of participants that can be recruited monthly and the number of participants screened will be summarized. The total recruitment and monthly rates will be presented with a 95% confidence interval. The number of participants that complete the intervention at three months, the number of participants that attend their 6-month follow-up appointment, and the total number of appointments attended (nutritional intervention (up to 6), exercise training intervention (up to 36) and educational intervention (up to 3) will be summarized. Completion/retention rate at 3 and 6 months and compliance rate will be presented with a 95% confidence interval.

For illustrative purposes (because this pilot study is not powered to detect statistically significant findings), all analyses of this pilot study, including both secondary and tertiary endpoints, will be the assessments that could be considered as efficacy parameters in the large, full-scale study. For the analysis of change in continuous secondary and tertiary endpoints, i.e., anthropometric measures, exercise-derived measurements, blood analysis measures, and scores from questionnaires, a one-way repeated-measures ANOVA model will be used to compare

differences between intervention (pre, per, post) periods, with mean differences and 95% confidence intervals and with effect sizes (Cohen's d) when appropriate. The assumptions underlying the planned models will be checked, and if they are not tenable, data transformation or non-parametric analyses may be used if necessary.

The adjusted impact of the different factors associated with remission of prediabetes (e.g., mass loss, fat mass loss, visceral fat loss) will be evaluated. For this analysis, univariable and multivariable logistic regression models will be created for the categorical outcome of remission of prediabetes: yes/no, accordingly to the definition previously mentioned. Covariates will be selected a priori based on their described association with remission (clinical plausibility) or as a potential confounding effect according to the rules proposed by Kleinbaum and colleagues using the user-written Stata command "confound" (ref). The practical and clinical interpretation will be presented with measures of association (odds ratio, OR). Statistical significance will be defined as a p-value < 0.05. Statistical analyses will be performed using STATA (StataCorp. 2017. *Stata Statistical Software: Release 15*. College Station, TX: StataCorp LLC).

## **DISCUSSION**

The DIABEPIC 1 study aims to investigate the feasibility and effectiveness of an upgraded, intensive multi-disciplinary program for cardiac rehabilitation in reversing prediabetes in patients with coronary heart disease. The program, which will last six months, will include a combination of dietary intervention, exercise training, and education. The rationale behind this project is to address the growing issue of prediabetes as the unaddressed underlying cause of cardiovascular disease (12) and propose an enhanced cardiac rehabilitation program following an acute cardiovascular event to promote healthy lifestyle behaviors and reverse this condition to normal glucose concentrations.

### Why is it important?

A substantial gradient of cardiovascular risk is observed across HbA1c levels from as low as HbA1c  $\geq 5.4\%$ , way below the threshold for diabetes (13). It is often reported that approximately 1 in 3 Americans have prediabetes and that 90% are not aware of their condition. Furthermore, about 25% of individuals with prediabetes will develop T2D within 3 to 5 years, and as many as 70% will develop the disease during their lifetime (14). Despite the high prevalence of prediabetes and the existence of proven effective programs, there are currently limited options available in current clinical practice, especially in Canada, to halt or reverse this condition. Additionally, despite its relationship with an increased risk of ASCVD, there is not yet an entirely clear rationale for seeking the endpoint of prediabetes remission. The results of the DIABEPIC1 study can eventually contribute to provide valuable evidence toward clarifying this goal.

### What is known?

Although remission of prediabetes and T2D in the community have been described, they have been historically understudied (15). For decades, T2D has been regarded as a progressive and irreversible condition requiring increasing numbers of oral glucose-lowering agents and insulin. Nevertheless, remission has been recently identified as a top priority by people with prediabetes and T2D (16), and only in the past decade, at least 178 studies with over 100 participants (11 of which were randomized controlled trials) have been published focusing on the possibility of reversing T2D and prediabetes (17). Among them, surgical interventions were the focus of 164 (93%) studies compared to 8 (4%) pharmacological and 5 (2%) lifestyle interventions. In 2021, the ADA/EASD/IDF consensus statement on the definition of T2D remission was published, providing important guidance in this area. Additionally, more recently, the Diabetes Canada Remission of T2D Guidelines and User's Guide have also been published, further contributing to the understanding and management of T2D remission (18,19).

Reversion to normoglycemia is associated with positive health benefits beyond T2D prevention or delay. A 1% absolute decrease in HbA1c was associated with a 14-27% decrease in major CV events and a 37% reduction in microvascular complications in a cohort from the United Kingdom (20). The risk of cardiovascular disease and all-cause mortality was also reduced in a Chinese cohort of patients with prediabetes who reverted to normoglycemia within two years compared to those who progressed to T2D over nearly nine years of follow-up. The odds of developing microvascular disease (retinopathy, nephropathy, and neuropathy) were also reduced (21). Most of these studies have a common strategy: to improve insulin sensitivity and reverse insulin resistance, individuals need to shift to burning fat as their primary energy source to reduce fat mass. This can be achieved by lowering insulin levels (fasting, restrictive diets, reducing

consumption of ultra-processed foods, metabolic surgery, or oral drugs) or increasing energy expenditure through endurance and resistance training. However, it is important to note that the combination of both strategies - lowering insulin levels and increasing energy expenditure - can have a synergistic effect, leading to greater improvements in insulin sensitivity and reductions in fat mass. A comprehensive narrative review of the evidence can be found elsewhere (22).

#### What is new in this interventional study?

**An intensive synchronous intervention in the setting of cardiac rehabilitation.** A Mediterranean diet, TRE, educational interventions, and regular exercise training have provided positive health benefits for improving metabolic parameters in healthy individuals and/or patients with prediabetes and T2D . However, there is limited evidence on the effect of multiple synchronous lifestyle interventions in patients with prediabetes combining these approaches in a synchronous stepwise intervention to attain remission, particularly in cardiac rehabilitation. The enhanced insulin resistance reversal program aims to improve patients' glucose regulation and overall cardiovascular health by targeting various risk factors associated with prediabetes and cardiovascular disease. The proposed program seeks to address this gap by providing a comprehensive and intensive approach to cardiac rehabilitation that includes not only traditional exercise training but also education on the concepts of insulin resistance, prediabetes, and T2D, the main reasons behind the development of the disease, and the scientifically proven ways to reverse these conditions as well as an innovative dietary intervention including ultra-processed food reduction, a moderate-carbohydrate ad libitum Mediterranean Diet and the inclusion of TRE.

**A reduction of ultra-processed foods as the starting point.** The consumption of ultra-processed foods is associated with excess calorie intake and weight gain (23), metabolic syndrome (24), coronary heart disease, cerebrovascular disease (25), and cancer (26). These foods have also been shown to cause an elevated glycemic response, disrupt satiety signals, promote inflammation, and the occurrence of diabetes (27). Processed and ultra-processed foods are probably one of the main drivers of ad libitum dietary habits and today's global epidemic. In this context, the DIABEPIC1 study will start the nutritional intervention by teaching how to identify these foods and an intervention to reduce ultra-processed foods consumption. This strategy is a consequence of most weight-reducing diets that intrinsically exclude these types of products but is barely studied as a specific starting-point education strategy at the roots of the problem, which can lead to weight loss and a decrease in glycemic spikes. Still, it can also be important in rebalancing satiety signals and promoting adherence to subsequent nutritional recommendations.

**A Mediterranean diet with moderate carbohydrate consumption as a diet assignment.** The Mediterranean diet is well known for its various health benefits in healthy individuals, cardiovascular diseases, and cancer (28). It reduces the incidence of T2D among non-diabetics with high cardiovascular risk (29). In insulin-resistant individuals, it improves glycemic control, systolic blood pressure, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides. In addition to its high nutritional quality, it also carries relatively easy long-term compliance (30), data lacking for most all other dietary interventions. For these reasons, the proposed interventions will be focused on a Mediterranean diet pattern.

Some randomized controlled trials show that low-carbohydrate diets prevent body weight more effectively than low-fat diets (31,32). For instance, blood glucose, HbA1c, and glycemic control are improved by low-carbohydrate in comparison with low-fat diets (33,34), and ApoB is improved in a moderate-carbohydrate diet (26-45% carbohydrate) compared to a high-carbohydrate diet (49-65% carbohydrate) (35). Thus, our nutritional program includes instructions to reduce carbohydrate consumption to an average of 40% of calories consumed.

**Time-restricted eating in a cardiac rehabilitation setting as a new approach.** Not only what we eat but also when we eat could affect health. A reduced food consumption window of 10 hours/day (14 hours of fasting) promotes weight loss in patients with metabolic syndrome, prediabetes, and T2D. It decreases waist circumference, visceral fat, blood pressure, atherogenic lipoproteins, and glycated hemoglobin (36). A daily food consumption window reduced to 4h or 6h/day (20h or 18h of fasting) resulted in a 3.2% loss of body weight while improving fasting insulin levels, insulin resistance, and oxidative stress (37). Nonetheless, there is little evidence of the added effects of TRE in patients with prediabetes or T2D. It has not been evaluated in the context of a Mediterranean Diet intervention, particularly in the cardiac rehabilitation setting. The DIABEPIC1 trial will propose and study a Mediterranean diet assigning moderate carbohydrate consumption with the addition of a TRE 16:8 pattern during the study's second phase. This will allow assessing the impact of adding this nutritional intervention separately from the effects of the first three months of synchronous dietary and exercise training intervention.

**The use of the *Keenoa* Application to assess participants' food intake and personalized approach to lifestyle intervention.** The DIABEPIC1 study will use data collected from the novel Canadian diet application *Keenoa*<sup>™</sup> at 0, 3, and 6 months. The validity and usability of this

smartphone image-based dietary assessment app compared to 1-day and 3-day food diaries have been previously assessed (38,39). Its use offers several potential advantages: real-time data collection, which reduces the delay between intervention delivery and data collection; convenience as participants can access the application from their mobile devices; a more collaborative and personalized approach to lifestyle intervention between participants and healthcare providers, and improved data quality helping reduce errors and biases associated with manual data collection and increases the accuracy of data collection. The feasibility of its use and adherence will be reported.

**Multicomponent anthropometric measurements by bioelectrical impedance as an innovation.**

Visceral adipose tissue and visceral fat mass loss are critical players in the pathogenesis of insulin resistance. The likelihood of prediabetes and T2D remission increases when substantial weight loss is achieved (40). Despite the nature of lifestyle or pharmacological interventions, most studies utilize total weight loss as a marker or endpoint, thus neglecting the impact of individual body components. Therefore, to gain a better understanding of the factors leading to remission, there is a need to improve data on the specific impact of different body components.

One of the particularities of this study will be the systematic use of the SECA-mBCA 515 balance to measure different components of body composition by bioelectrical impedance analysis, which will allow observing the absolute and proportional change in body mass, fat mass, visceral fat, lean body mass, and skeletal muscle that participants will present through the different phases of the intervention. These will also allow exploratory assessment of the adjusted impact of the other factors associated with remission of prediabetes.



**Vascular function to assess changes in endothelial function and central arterial stiffness and their relationship with remission.** Vascular dysfunction plays a significant role in the development and progression of diabetes-related micro- and macrovascular complications. Lifestyle modification can improve vascular function. However, most studies performed to date have been within the context of mitigating changes in vascular function that occur with aging. Similar evidence is lacking for interventions combining multiple lifestyle modifications, in patients with coronary heart disease and prediabetes. The DIABEPIC1 trial will offer participants the possibility of measuring both flow-mediated dilatation and central arterial stiffness at baseline and at the end of the intervention. The results will determine if an intensive lifestyle intervention combining exercise training and TRE improves endothelial vascular function in adults with prediabetes. Furthermore, this study will also allow us to investigate the relationship between achieving prediabetes remission and changes in vascular function.

**Exploring the relationship between prediabetes remission and cognitive performance.** The presence of prediabetes and T2D increases the risk of cerebrovascular diseases, cognitive deficits, and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's (41). T2D and Alzheimer's disease are associated with cerebral insulin resistance, linked to cognitive and mood dysfunction (42). Indeed, cerebral insulin resistance alters energy metabolism and essential synaptic and immune functions. T2D is associated with impaired cognitive function, specifically decreased verbal memory and verbal fluency, and can impact functional capacity and patients' quality of life. Cardiac Rehabilitation programs that include nutritional counseling and physical exercise have improved cognition (43). Still, the association between reaching the remission criteria and changes in cognitive function has not been documented.

## **Strengths and Limitations**

This feasibility study, exhibits several strengths and limitations. Strengths include its focus on the implementation of lifestyle interventions as a first-line treatment for prediabetes, which is often overlooked in routine clinical care. It offers a unique opportunity to influence the underlying causes of cardiovascular disease through an upgraded 6-month intensive cardiac rehabilitation program. Additionally, the study combines multiple proven interventions, including nutritional counseling, exercise training, and time-restricted eating, to achieve prediabetes remission and improve metabolic health. However, the study's limitations include a relatively small sample size of 36 participants, which may not be representative of the general population with prediabetes. The study's six-month duration might not be sufficient to observe sustained changes in lifestyle behaviors and metabolic health. Acknowledging these strengths and limitations is important for a comprehensive evaluation of the study's potential impact and to guide future research improvements.

## **Conclusions**

Healthy lifestyles are the cornerstone of CV prevention and can reverse the physiopathology of underlying causes of cardiovascular disease. In this regard, the cardiac rehabilitation setting offers a unique opportunity to study the effectiveness of implementing intensive lifestyles to attain remission. The DIABEPIC1 feasibility trial will address this gap by providing a comprehensive and intensive approach that includes not only traditional exercise training but also specific education and innovative dietary intervention in real-world settings and provide evidence for reversing prediabetes in patients with coronary heart disease. Ultimately, the findings from this study could significantly impact the management and prevention of

prediabetes and cardiovascular disease, offering a new and improved approach to enhance patient outcomes.

**Funding:** The Mirella and Lino Saputo Research Chair in Cardiovascular Health and the Prevention of Cognitive Decline from Université de Montréal at the Montreal Heart Institute.

**Competing Interest:** Authors declare no relationship with industry or other relevant entities that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article.

**Authors' contributions:** All authors have participated in the conceptualization of the study and design. **J.I.G.** wrote the first version of the manuscript. V.D. contributed equally to the development of this study. V.D, E.L., M.G., F.B., D.G., A.D., C.G., A.N., P.L., and M.J. **revised** and contributed to the writing of the first version. N.B., L.B. supervised the conceptualization of the study and design and revised the final version of the manuscript.

## **TABLES**

**Table 1. Detailed inclusion and exclusion criteria of DIABEPIC1 Trial.**

Inclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"><li>- Coronary heart disease patients referred from the Montreal Heart Institute.</li><li>- Aged <math>\geq 40</math> years.</li><li>- Recently diagnosed prediabetes (HbA1c 5.7% to 6.4%) in the last six months.</li><li>- Referred to Centre ÉPIC for stable angina, acute coronary syndrome (with or without ST elevation), after coronary revascularization (primary or elective), or bypass surgery.</li><li>- Able to perform a maximal exercise test and exercise training program by current cardiovascular rehabilitation recommendations.</li><li>- Able to use a smartphone application or to complete an adherence/compliance diary.</li><li>- Able to read, understand and sign the information and consent form.</li></ul>
Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"><li>- Absolute and relative contraindications to exercise testing and/or exercise training.</li><li>- Patients with previously known type 2 diabetes (HbA1c <math>\geq 6.5\%</math>) or patients with an HbA1c value of 5.7% to 6.4% but with the help of oral hypoglycemic agents.</li><li>- Taking psychotropic medications that may induce mass gain (tricyclic antidepressants, mirtazapine, paroxetine, lithium, valproate, clozapine, olanzapine) or other medications known to promote mass gain (cortisone).</li><li>- Taking recently introduced weight-loss medications (ex: semaglutide).</li><li>- Unintentional mass loss of more than 10 kg in the past year.</li><li>- Pregnant or nursing women.</li></ul>

**Table 2. Detailed baseline and intervention-related changes will be measured at 0, 3, and 6 months of the study.**

Anthropometric measures assessed non-invasively by the SECA-mBCA 515
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Total body mass (kg) and body mass index (kg/m<sup>2</sup>).</li> <li>- Waist circumference (cm).</li> <li>- Fat mass (kg), lean mass (kg), skeletal muscle mass (kg), the proportion of total body mass, and indexes (kg/m<sup>2</sup>).</li> <li>- Visceral fat (L)</li> <li>- Change in different anthropometric measures after interventions such as proportion of visceral fat mass and skeletal muscle mass change.</li> <li>- Energy expenditure at rest (kcal/day).</li> <li>- Proportion of patients with &gt;5% of body mass loss and &gt;10% of body mass loss.</li> </ul>
Physical measures measured on the day of the maximum effort test
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Systolic and diastolic blood pressure at rest and maximal effort (mmHg),</li> <li>- Resting heart rate, maximal heart rate, heart rate reserve, and heart rate recovery at 1 minute.</li> <li>- VO<sub>2</sub> peak (ml/kg/min) and METs estimated by the FRIEND Formula (42).</li> <li>- Upper and lower-body 1-RM strength test on leg press and horizontal row.</li> </ul>
Blood analysis measures
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fasting glucose and fasting insulin.</li> <li>- Lipid profile including total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides, and Apo-B.</li> <li>- Inflammation parameters including hs-CRP, fibrinogen, ferritin, albumin, and uric acid.</li> <li>- Hepatic liver enzymes: AST/ALT to calculate non-alcoholic fatty liver disease scores, % of liver fat and % of non-alcohol fatty liver disease.</li> <li>- Cardiac damage enzymes including troponins (cardiac injury) and pro-BNP (cardiac strain).</li> </ul>
Cognitive scores

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Montreal Cognitive Assessment (MoCA) total score, Rey Auditory Verbal Learning Test, Coding (WAIS-IV), Stroop (D-KEFS), Trail Making Test, Verbal fluency (D-KEFS).</li> </ul>
Vascular function measures
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Change in brachial artery flow-mediated dilatation</li> <li>- Central arterial stiffness</li> </ul>
Questionnaires measures
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nutritional Scores: Adherence to a Mediterranean Diet score (PREDIMED Test). The Food Craving Questionnaire Trait reduced (FCQ-T-r) measures food craving. Food matrix, total calories, the proportion of macronutrients, and hours spent eating and fasting collected by a 3-day journal with the application <i>Keenoa</i>.</li> <li>- Physical Activity Scores: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) score.</li> <li>- Psycho-emotional status: Depression, Anxiety, and Stress Scale (EDAS21)</li> </ul>

**Table 2** summarizes the distinct anthropometric, physical, blood analysis, cognitive performance, peripheral vascular function, and questionnaire measures that will be studied at baseline and repeated at 3 and 6 months of the study. Kg: kilogram, kg/m<sup>2</sup>: kilogram per square meter, cm: centimeter, L: liter, mmHg: millimeters of mercury, METs: *metabolic* equivalents, VO<sub>2</sub>: maximal *oxygen uptake*, 1-RM: one-rep max, LDL-C: *low-density lipoprotein* cholesterol, HDL-C: *high-density lipoprotein* cholesterol, Apo-B: *apolipoprotein B*, hs-CRP: *high-sensitivity C-reactive protein*, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine transaminase, pro-BNP: pro-BNP: B-type natriuretic peptide.

**Table 3. DIABEPIC1 schedule of enrolment and assessments.**

	Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Center of the Montreal Heart Institute (Centre ÉPIC)									
	Pre-intervention Evaluations (T0)				Mid-intervention evaluations (T3)			Post-intervention evaluations (T6)		
		Visit 1	Visit 2	Visit 3 (optional)	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 1	Visit 2	Visit 3
Duration (6 months)	90 min	120 min	60 min	90 min	60 min	120 min	60 min	60 min	120 min	60 / 150 min
Procedures										
Explanation of the project	X									
Consent to participate	X									
Medical visit	X				X			X		
Maximum effort test	X				X			X		
Blood test		X				X			X	
Body composition		X				X			X	
Food Diary (appl. <i>Keenoa</i> )			X				X			X
Cognitive tests		X				X			X	
Educational intervention			X				X			X
Questionnaires	X				X			X		
Vascular measurements (optional)				X						X

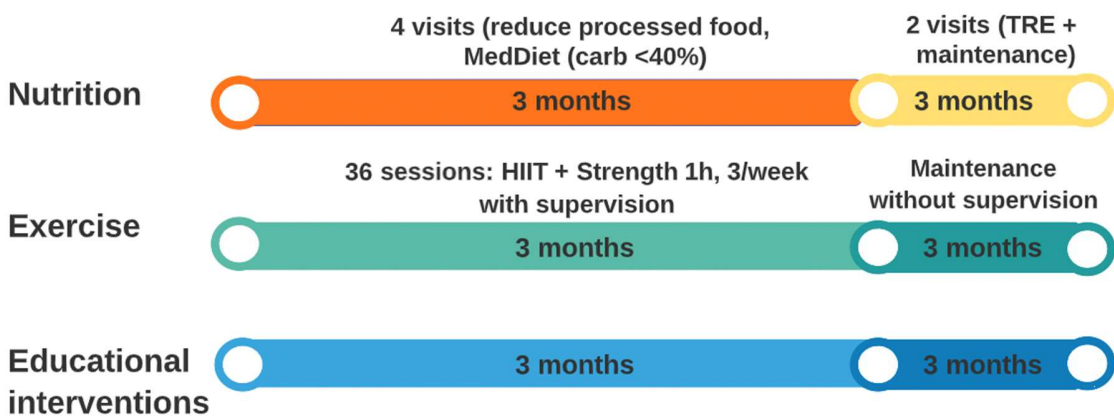




## FIGURES

**Figure 1. Central illustration summarizing the study synchronous interventions.** After inclusion and baseline assessment, coronary heart patients with recently diagnosed prediabetes status defined by an HbA1c  $\geq 5.7\%$  to  $6.4\%$  will follow a 3-arm synchronous nutritional, exercise training, and education intervention. They will then be reassessed after three months of the intervention and again three months after the autonomy and time-restricted eating period. HbA1c: glycated hemoglobin, MedDiet: Mediterranean Diet, TRE: Time-restricted feeding, HIIT: High-intensity interval training.

### Coronary Heart Patients $\geq 40$ years old (HbA1c $\geq 5.7\%$ to $6.4\%$ )



## REFERENCES

1. P S, I P, P S, B M, S K, N U, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Jul 28];157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518657/>
2. C B, V S, E H, J M G, R A, T B, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018 May;41(5):963–70.
3. MacKay D, Chan C, Dasgupta K, Dominy C, Gagner M, Jin S, et al. Remission of Type 2 Diabetes: Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group: *Can J Diabetes* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 22];46(8):753-761.e8. Available from: <http://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499267122004038/fulltext>
4. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Feb 22];45(Supplement\_1):S17–38. Available from: [https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement\\_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes)
5. Gagnon C, Olmand M, Dupuy EG, Besnier F, Vincent T, Grégoire CA, et al. Videoconference version of the Montreal Cognitive Assessment: normative data for Quebec-French people aged 50 years and older. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Jul;34(7):1627–33.
6. DHJ T, RM B, ACCM van M, SM H, F F, A G, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019 Aug 7;40(30):2534–47.
7. RRT, IB W, ELS, AP A, JA C, JR C, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015 Sep 14;66(3):698–722.
8. The NOVA Food Classification System.

9. ACSMs Guidelines for Exercise Testing and Prescription [Internet]. [cited 2021 Jul 29]. Available from: <https://www.acsm.org/read-research/books/acsm-guidelines-for-exercise-testing-and-prescription>
10. Physical activity [Internet]. [cited 2021 Jul 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
11. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Mar 8];54(2):353–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35029593/>
12. Mutie PM, Pomares-Millan H, Atabaki-Pasdar N, Jordan N, Adams R, Daly NL, et al. An investigation of causal relationships between prediabetes and vascular complications. *Nature Communications* 2020 11:1 [Internet]. 2020 Sep 14 [cited 2023 Feb 22];11(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-18386-9>
13. Honigberg MC, Zekavat SM, Pirruccello JP, Natarajan P, Vaduganathan M. Cardiovascular and Kidney Outcomes across the Glycemic Spectrum: Insights from the UK Biobank. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug;
14. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2019 5:1 [Internet]. 2019 May 9 [cited 2023 Feb 22];5(1):1–5. Available from: <https://clindiabetesendo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40842-019-0080-0>
15. Karter AJ, Nundy S, Parker MM, Moffet HH, Huang ES. Incidence of Remission in Adults With Type 2 Diabetes: The Diabetes & Aging Study. *Diabetes Care*. 2014 Dec 1;37(12):3188.
16. S F, P R, K C, A D, E R, A F. Top ten research priorities for type 2 diabetes: results from the Diabetes UK-James Lind Alliance Priority Setting Partnership. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Dec 1;5(12):935–6.
17. Captieux M, Prigge R, Wild S, Guthrie B. Defining remission of type 2 diabetes in research studies: A systematic scoping review. *PLoS Med*. 2020 Oct 28;17(10):e1003396.

18. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405–12.
19. Liu X, Wu S, Song Q, Wang X. Reversion From Pre–Diabetes Mellitus to Normoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in a Chinese Population: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3):1–9.
20. Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ. Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Nutrients*. 2019 Apr 1;11(4):1–16.
21. KD H, A A, R B, H C, T C, KY C, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab*. 2019 Jul 2;30(1):67-77.e3.
22. Sandoval-Insausti H, Jiménez-Onsurbe M, Donat-Vargas C, Rey-García J, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, et al. Ultra-Processed Food Consumption Is Associated with Abdominal Obesity: A Prospective Cohort Study in Older Adults. *Nutrients* 2020, Vol 12, Page 2368. 2020 Aug 7;12(8):2368.
23. Montero-Salazar H, Donat-Vargas C, Moreno-Franco B, Sandoval-Insausti H, Civeira F, Laclaustra M, et al. High consumption of ultra-processed food may double the risk of subclinical coronary atherosclerosis: the Aragon Workers’ Health Study (AWHS). *BMC Medicine* 2020 18:1. 2020 Aug 13;18(1):1–11.
24. T F, B S, L S, E KG, B A, C M, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. 2018;360.
25. RJ de S, A M, A M, AI C, V H, T K, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015 Aug 12;351.
26. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. <https://doi.org/101056/NEJMoa1800389>. 2018 Jun 13;378(25):e34.

27. J SS, M B, N B, MÁ MG, N IJ, J B, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14–9.
28. Estruch R, Sacanella E, Ros E. Should we all go pesco-vegetarian? *Eur Heart J*. 2021 Mar 21;42(12):1144–6.
29. CD G, JF T, LC DG, ME H, J R, JPA I, et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Feb 20;319(7):667–79.
30. H S, M R. Low Carbohydrate and Low-Fat Diets: What We Don't Know and Why we Should Know It. *Nutrients*. 2019 Nov 1;11(11).
31. S BA, I HB, D S, I S. Dietary strategies for patients with type 2 diabetes in the era of multi-approaches; review and results from the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Dec;86 Suppl 1(SUPLL.1).
32. M H, C R, U K, A W, J B. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev*. 2009 Jan;10(1):36–50.
33. V L, A S, M F. Nutritional management of hyperapoB. *Nutr Res Rev*. 2016 Dec 1;29(2):202–33.
34. MJ W, ENC M, A Z, H L, S F, A S, et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2020 Jan 7;31(1):92-104.e5.
35. S C, K G, F K, M E, E W, V P, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab*. 2020 Sep 1;32(3):366-378.e3.
36. Ji Y, Plourde H, Bouzo V, Kilgour RD, Cohen TR. Validity and Usability of a Smartphone Image-Based Dietary Assessment App Compared to 3-Day Food Diaries in Assessing Dietary Intake

- Among Canadian Adults: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Feb 22];8(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902389/>
37. Moyen A, Rappaport AI, Fleurent-Grégoire C, Tessier AJ, Brazeau AS, Chevalier S. Relative Validation of an Artificial Intelligence–Enhanced, Image-Assisted Mobile App for Dietary Assessment in Adults: Randomized Crossover Study. *J Med Internet Res* 2022;24(11):e40449 <https://www.jmir.org/2022/11/e40449> [Internet]. 2022 Nov 21 [cited 2023 Mar 8];24(11):e40449. Available from: <https://www.jmir.org/2022/11/e40449>
  38. Taylor R. Type 2 diabetes and remission: practical management guided by pathophysiology. *J Intern Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Feb 22];289(6):754–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289165/>
  39. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology* 2018 14:3. 2018 Jan 29;14(3):168–81.
  40. LD B, DJ C, S M, D B, GS W, S C. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol*. 2011 Jan;68(1):51–7.
  41. N D, M J, BA M. Effects of cardiac rehabilitation on cognitive impairments in patients with cardiovascular diseases: a systematic review. *Int J Neurosci*. 2020;
  42. P K, LA K, R A, J Z, J M. New Generalized Equation for Predicting Maximal Oxygen Uptake (from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database). *Am J Cardiol*. 2017 Aug 15;120(4):688–92.

## Chapitre 6 – [Conclusions, Limites et Perspectives]

### Conclusions

Le DT2 est une maladie en constante augmentation à travers le monde, présentant des chiffres préoccupants en ce qui concerne sa prévalence. Le prédiabète prédispose les individus au DT2, et ces deux affections sont susceptibles de connaître une croissance exponentielle au cours des prochaines années. Les complications graves associées au prédiabète et au DT2, telles que les problèmes cardiovasculaires et microvasculaires, soulignent l'importance cruciale d'un dépistage précoce et d'une intervention efficace.

Au cours des dernières décennies, la science a considérablement progressé dans la prévention de la transition du prédiabète au DT2, en mettant notamment l'accent sur l'exercice et l'alimentation, ainsi que sur la gestion efficace du DT2 grâce à des changements de mode de vie et à diverses thérapies pharmacologiques et chirurgicales. Néanmoins, la rémission du DT2 n'est devenue une priorité de recherche que récemment, notamment en raison d'études démontrant que la réduction de l'adiposité viscérale et une perte de poids significative peuvent inverser la maladie.

Actuellement, des directives internationales très récentes ont établi une définition de la rémission du DT2 et du prédiabète, ce qui stimule la recherche dans ce domaine. Cependant, il est essentiel de mener davantage d'études pour mieux comprendre l'ensemble des possibilités visant à inverser cette prévalence qui augmente de manière exponentielle. Ces études devraient se concentrer sur le moment optimal d'intervention, les différentes méthodes envisageables, leur faisabilité et leur durabilité.

Dans ce contexte, le premier article publié dans le *Canadian Journal of Diabetes* décrit les effets bénéfiques d'une intervention clinique multidisciplinaire sur le mode de vie (conseils éducatifs, nutritionnels ainsi que d'une prescription d'exercices personnalisé) chez 117 patients atteints de prédiabète et de DT2. La combinaison de ces services sur une période de 12 mois a eu au moins trois effets :

1) Elle a amélioré de manière significative les profils métaboliques des participants : le changement de poids moyen à 12 mois était de -4,9 kg (intervalle de confiance à 95%, -4,0 à -5,7 ;  $p < 0,001$ ), et le changement moyen de l'HbA1c à 12 mois était de -0,6% (IC à 95%, -0,4 à -0,7 ;  $p < 0,001$ ).

2) Elle a conduit à une rémission chez 12 % des participants atteints de DT2 et 20 % des participants atteints de prédiabète. En outre, 50 % de tous les participants atteints de DT2 ont atteint un taux d'HbA1c  $< 6,5$  % après 6 mois d'intervention, ce qui démontre que des conseils adaptés et une surveillance régulière peuvent améliorer le succès des traitements axés sur le mode de vie.

3) Pour cette première expérience au Centre ÉPIC, les gains observés étaient plus probables lorsqu'une perte de poids suffisante était atteinte ; la plupart des changements ont été observés après 3 mois, et la prolongation du programme jusqu'à 12 mois a contribué au maintien des gains.

Ce premier travail décrit dans cette thèse a rencontré des difficultés, et a des **limites**. D'abord, il s'agit d'une analyse rétrospective. Aucune donnée objective sur l'adhésion aux conseils nutritionnels ou aux prescriptions d'exercice n'a été collectée. Le programme a été proposé systématiquement à tous les membres du Centre EPIC remplissant les critères, mais seuls ceux qui étaient disposés à participer y ont pris part. Pour cette raison, un biais de sélection, tel que seuls les participants motivés ont été pris en compte, pourrait avoir influencé les résultats. Enfin, il n'existe pas de consensus sur la définition du prédiabète; de même, la définition de la rémission du DT2 est très récente et implique l'absence de pharmacothérapie hypoglycémiante. Dans notre étude, seuls 14 (15,2 %) des patients atteints de DT2 étaient naïfs des médicaments et donc, seule une petite proportion de patients pouvait être évaluée pour ce critère d'évaluation. Néanmoins, l'intervention réalisée nous a permis d'étudier l'impact global d'une intervention multidisciplinaire sur la santé métabolique de ces populations, y compris celles qui ont reçu des agents hypoglycémiants prescrits, avec des résultats positifs. Et pour ce que nous avons pu constater, cette publication représente le premier partage scientifique au Canada d'une clinique qui, dans la pratique, propose cet objectif de rémission du DT2 et du prédiabète et a obtenu des résultats modestes, mais encourageants.



À la suite de ce travail qui a démontré l'efficacité d'une intervention multidomaine sur le mode de vie pour améliorer le profil métabolique des patients atteints de DT2 ou de prédiabète, nous préconisons une étude interventionnelle dénommée DIABEPIC1. Cette motivation tient compte de la littérature existante et découle de l'observation que les résultats de la première expérience au Centre ÉPIC ont été plutôt modestes, et que certaines des propositions et avantages escomptés que nous mettons actuellement en avant en clinique sont soit peu étudiés chez la population atteinte de maladie coronarienne comme l'alimentation restreinte dans le temps, soit des nouveautés, comme la proposition d'éducation sur la réduction des produits ultra-transformés. De plus, nous bénéficions d'un contexte exceptionnel avec un programme de réadaptation cardiaque réunissant des intervenants de multiples disciplines, offrant ainsi le potentiel d'intervenir et d'atteindre de nouveaux objectifs dans le cadre de la réadaptation cardiaque, notamment la rémission du prédiabète et du DT2.

À cet égard, cette étude dont nous présentons le protocole, aura pour dessein d'évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un programme de réadaptation cardiaque amélioré, fusionnant diverses interventions éprouvées, dans l'optique de ne pas seulement prévenir la progression du prédiabète vers le DT2, mais d'atteindre une rémission du prédiabète.

Le projet DIABEPIC1 introduit plusieurs interventions innovantes dans le contexte de la réadaptation cardiaque :

1) Intervention synchronisée sur le mode de vie: Cette étude combine diverses interventions, dont un régime méditerranéen, le jeûne intermittent, des séances éducatives et un entraînement physique régulier. Alors que chacune de ces approches a démontré des avantages individuels pour les paramètres métaboliques dans différentes populations, l'innovation réside ici dans leur application synchronisée et progressive pour atteindre la rémission du prédiabète, et dans une durée de 6 mois, au lieu de 3 mois.

2) Réduction des aliments ultra-transformés: L'étude commence par aborder à l'une des causes profondes des problèmes métaboliques: les aliments ultra-transformés présents dans notre environnement et qui représentent jusqu'à 50% de calories dans certains des pays. Ces aliments sont associés à de nombreux problèmes de santé, notamment la prise de poids, le syndrome

métabolique et le DT2. Apprendre aux participants à identifier et à réduire leur consommation de ces aliments est un point de départ unique, visant à rééquilibrer les signaux de satiété et à renforcer l'adhésion aux recommandations alimentaires ultérieures. Nous pensons que commencer par cette intervention aidera à introduire progressivement les autres interventions nutritionnelles plus facilement.

3) Régime méditerranéen avec une consommation modérée de glucides: L'étude se concentre sur un régime méditerranéen, connu pour ses nombreux avantages pour la santé, notamment l'amélioration du contrôle glycémique et de la santé cardiovasculaire. De plus, elle intègre une consommation modérée de glucides, soit environ 40 % des calories quotidiennes, car des preuves émergentes suggèrent que cette approche pourrait avoir des avantages spécifiques pour la régulation de la glycémie.

4) Jeûne intermittent/Alimentation restreinte dans le temps: Introduire l'alimentation restreinte dans le temps dans le cadre de la réadaptation cardiaque est novateur. L'alimentation restreinte dans le temps consiste à réduire la fenêtre d'alimentation quotidienne, et il a démontré des effets positifs sur la perte de poids, le contrôle glycémique et la santé cardiovasculaire chez les personnes ayant des problèmes métaboliques. Cependant, son utilisation combinée avec un régime méditerranéen dans un contexte de réadaptation cardiaque est unique et inexplorée.

5) Application Keenoa pour l'évaluation personnalisée de l'alimentation: L'étude propose l'utilisation de l'application Keenoa™ pour une évaluation diététique en temps réel, offrant plusieurs avantages tels que la collecte de données en temps réel, la commodité pour les participants et l'amélioration de la qualité des données. Cette approche personnalisée favorise la collaboration entre les participants et les prestataires de soins de santé, et nous croyons qu'elle pourra avoir un impact sur les retours que les participants recevront lors du projet, ainsi que sur une collecte de données très approfondie qui portera sur les changements dans la composition des macronutriments, les micronutriments, la consommation d'alcool et la consommation de produits ultra-transformés. Cela, en combinaison avec des questionnaires sur l'adhérence à l'alimentation méditerranéenne, offrira une vue globale des changements apportés par les participants et de leur impact sur plusieurs points d'aboutissement de l'étude.

6) Mesures anthropométriques multicomposantes: L'étude va au-delà de la perte de poids totale et examine les changements dans la composition corporelle avec la balance SÉCA, notamment la masse grasse, la graisse viscérale, la masse maigre et les muscles squelettiques. Cette évaluation complète aide à comprendre l'impact des différentes composantes corporelles sur la rémission du prédiabète.

7) Évaluation de la fonction vasculaire: L'étude évalue les changements dans la fonction endothéliale et la rigidité artérielle centrale, qui sont cruciaux pour les complications vasculaires liées au DT2. Évaluer ces facteurs dans le contexte d'une intervention sur le mode de vie multifacette est relativement inexploité, en particulier chez les patients atteints de maladie coronarienne et de prédiabète.

8) Exploration de la performance cognitive: L'étude examine la relation entre la rémission du prédiabète et la fonction cognitive. Le prédiabète et le DT2 sont associés à des déficits cognitifs et à des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Cependant, l'impact de l'atteinte des critères de rémission sur la fonction cognitive n'a pas été bien documenté.

Dans l'ensemble, l'étude DIABEPIC1 intègre ces composantes innovantes pour aborder de manière globale la rémission du prédiabète dans le cadre de la réadaptation cardiaque, offrant une approche holistique pour améliorer la santé métabolique et les résultats cardiovasculaires.

### **Perspectives**

En poursuivant ces objectifs, ce mémoire vise à apporter une contribution significative au domaine des sciences biomédicales en mettant en évidence les avantages potentiels d'une approche multidisciplinaire en matière de gestion, de prévention et de rémission des facteurs de risque cardiovasculaire. Cette avenue de recherche est à la fois prometteuse et pertinente, offrant un potentiel considérable pour l'amélioration de la santé métabolique et la réduction des risques de maladies cardiovasculaires.

L'avenir s'annonce prometteur non seulement grâce aux changements de mode de vie, mais aussi grâce à l'évolution des traitements médicaux, tels que les agonistes du récepteur GLP-1, qui montrent déjà des résultats prometteurs dans le traitement du DT2, et la perte de poids. Ces

médicaments pourraient jouer un rôle crucial dans la promotion de la rémission du DT2 et du prédiabète s'ils sont utilisés à cette fin. Leur capacité à améliorer la sensibilité à l'insuline et à favoriser la perte de poids en fait des candidats intéressants pour des études futures visant à atteindre la rémission.

L'avenir pourrait également reposer sur la judicieuse utilisation de ces médicaments par les cliniciens et les patients, tout en restant conscients de l'environnement qui nous entoure. Il est essentiel de prendre en compte l'importance de s'attaquer aux racines du problème actuel d'augmentation de l'obésité, de la résistance à l'insuline, du DT2, ainsi que de ses conséquences, tant chez les adultes et les personnes âgées que, surtout, chez les plus jeunes.

De plus, la rémission des facteurs de risque cardiovasculaires dans le contexte de la réadaptation cardiaque est un domaine relativement peu exploré. Il offre un potentiel important pour améliorer la santé des patients tout en tenant compte de leur autonomie. L'intégration de ces nouvelles approches dans les programmes de réadaptation cardiaque pourrait non seulement bénéficier à la santé métabolique des patients, mais aussi améliorer leur qualité de vie globale.

En fin de compte, les résultats de l'étude DIABEPIC1 pourraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de traitement et de prévention, en mettant en évidence l'efficacité des interventions multidisciplinaires pour la rémission du prédiabète. Ces découvertes pourraient avoir un impact significatif sur la prise en charge clinique des patients, en offrant des solutions holistiques pour la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire et des maladies cardiovasculaires. Cela répondrait également à la demande des patients qui souhaitent non seulement arrêter la progression des facteurs causaux de la maladie cardiovasculaire, mais plutôt les inverser. De plus, elles pourraient influencer les politiques de santé publique en mettant en évidence l'importance de la prévention par le biais de modifications du mode de vie ainsi que la combinaison judicieuse des médicaments dont nous disposons actuellement. Dans l'ensemble, ce champ de recherche ouvre la porte à des avancées médicales prometteuses et à des améliorations substantielles de la santé individuelle et collective. En espérant donc, humblement et avec un profond respect, contribuer à cette avancée.

## Références bibliographiques

- [1] P. Saeedi *et al.*, “Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 157, Nov. 2019, doi: 10.1016/J.DIABRES.2019.107843.
- [2] C. Boomer *et al.*, “Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 5, pp. 963–970, May 2018, doi: 10.2337/DC17-1962.
- [3] K.D Hall *et al.*, “Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake,” *Cell Metab.*, vol. 30, no. 1, pp. 67-77.e3, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.CMET.2019.05.008.
- [4] E. Dal Canto *et al.*, “Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications,” *Eur. J. Prev. Cardiol.*, vol. 26, no. 2\_suppl, pp. 25–32, Dec. 2019, doi: 10.1177/2047487319878371.
- [5] L.A Lotta *et al.*, “Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance,” *Nat. Genet.*, vol. 49, no. 1, pp. 17–26, Jan. 2017, doi: 10.1038/NG.3714.
- [6] R. Taylor *et al.*, “Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold,” *Clin. Sci. (Lond)*, vol. 128, no. 7, pp. 405–410, 2015, doi: 10.1042/CS20140553.
- [7] M. Lytrivi *et al.*, “Recent Insights Into Mechanisms of  $\beta$ -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes,” *J. Mol. Biol.*, vol. 432, no. 5, pp. 1514–1534, Mar. 2020, doi: 10.1016/J.JMB.2019.09.016.
- [8] M.P Czech, “Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes,” *Nat. Med.*, vol. 23, no. 7, pp. 804–814, Jul. 2017, doi: 10.1038/NM.4350.
- [9] I.J. Neeland *et al.*, “Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement,” *lancet. Diabetes Endocrinol.*, vol. 7, no. 9, pp. 715–725, Sep. 2019,

doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.

- [10] A.C. Carpentier, “100 th anniversary of the discovery of insulin perspective: insulin and adipose tissue fatty acid metabolism,” *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 320, no. 4, pp. E653–E670, Apr. 2021, doi: 10.1152/AJPENDO.00620.2020.
- [11] R. Wagner *et al.*, “Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes,” *Nat. Med.* 2021 271, vol. 27, no. 1, pp. 49–57, Jan. 2021, doi: 10.1038/s41591-020-1116-9.
- [12] R.D. Santos *et al.*, “Glycated Hemoglobin to Detect Subclinical Atherosclerosis in People Without Diabetes,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 77, no. 22, pp. 2792–2795, Jun. 2021, doi: 10.1016/J.JACC.2021.04.018.
- [13] A. Michel *et al.*, “Prevention and Health Promotion PREDIABETES ASSOCIATED WITH AN INCREASE IN MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS,” 2021, doi: 10.1016/S0735-1097.
- [14] C. Nolan *et al.*, “Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift,” *Diabetes Vasc. Dis. Res.*, vol. 16, no. 2, pp. 118–127, Mar. 2019, doi: 10.1177/1479164119827611.
- [15] C. Chunguang *et al.*, “Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis,” *Mol. Metab.*, vol. 6, no. 9, pp. 943–957, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.MOLMET.2017.06.019.
- [16] J. J. van Netten *et al.*, “IWGDF Definitions and criteria for diabetic foot disease,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2019, no. 1, pp. 1–15, 2019.
- [17] A. D. Association, “2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019,” *Diabetes Care*, vol. 42, no. Supplement 1, pp. S13–S28, Jan. 2019, doi: 10.2337/DC19-S002.
- [18] Z. Punthakee, R. Goldenberg, et P. Katz, “2018 Clinical Practice Guidelines Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome Diabetes

- Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee,” 2018, doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003.
- [19] A. Di Pino, F. Urbano, S. Piro, F. Purrello, et A. M. Rabuazzo, “Update on prediabetes: Focus on diagnostic criteria and cardiovascular risk,” *World J. Diabetes*, vol. 7, no. 18, p. 423, 2016, doi: 10.4239/WJD.V7.I18.423.
- [20] B. Schöttker *et al.*, “HbA1c levels in non-diabetic older adults – No J-shaped associations with primary cardiovascular events, cardiovascular and all-cause mortality after adjustment for confounders in a meta-analysis of individual participant data from six cohort studies,” *BMC Med.*, vol. 14, no. 1, Feb. 2016, doi: 10.1186/S12916-016-0570-1.
- [21] D.M Nathan *et al.*, “Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time,” *Diabetologia*, vol. 50, no. 11, pp. 2239–2244, Nov. 2007, doi: 10.1007/S00125-007-0803-0.
- [22] Y. Zheng *et al.*, “Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 14, no. 2, pp. 88–98, 2018, doi: 10.1038/NRENDO.2017.151.
- [23] J.I. Mechanick *et al.*, “Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement,” *Endocr. Pract.*, vol. 23, no. 3, pp. 372–378, Mar. 2017, doi: 10.4158/EP161688.PS.
- [24] A. Abdullah *et al.*, “The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 89, no. 3, pp. 309–319, Sep. 2010, doi: 10.1016/J.DIABRES.2010.04.012.
- [25] M. Longo *et al.*, “Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 9, May 2019, doi: 10.3390/IJMS20092358.
- [26] P. Hossain, B. Kavar, et M. El Nahas, “Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge,” <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp068177>, vol. 356, no. 3, pp. 213–

215, Oct. 2009, doi: 10.1056/NEJMP068177.

- [27] M. Wainberg *et al.*, “Homogeneity in the association of body mass index with type 2 diabetes across the UK Biobank: A Mendelian randomization study,” *PLOS Med.*, vol. 16, no. 12, p. e1002982, 2019, doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1002982.
- [28] A. K. Wright *et al.*, “Risk Factor Control and Cardiovascular Event Risk in People With Type 2 Diabetes in Primary and Secondary Prevention Settings,” *Circulation*, vol. 142, no. 20, pp. 1925–1936, Nov. 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046783.
- [29] M. C. Honigberg, S. M. Zekavat, J. P. Pirruccello, P. Natarajan, and M. Vaduganathan, “Cardiovascular and Kidney Outcomes across the Glycemic Spectrum: Insights from the UK Biobank,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.JACC.2021.05.004.
- [30] CC.L. Wang *et al.*, “Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations,” *Circulation*, vol. 133, no. 24, pp. 2459–2502, Jun. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194.
- [31] G.L Booth *et al.*, “Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study,” *Lancet (London, England)*, vol. 368, no. 9529, pp. 29–36, Jul. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)68967-8.
- [32] T.R. Einarson *et al.*, “Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 17, no. 1, Jun. 2018, doi: 10.1186/S12933-018-0728-6.
- [33] S. E. Arnold *et al.*, “Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums,” *Nat. Rev. Neurol.* 2018 143, vol. 14, no. 3, pp. 168–181, Jan. 2018, doi: 10.1038/nrneurol.2017.185.
- [34] L.D Baker *et al.*, “Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes,” *Arch. Neurol.*, vol. 68, no. 1, pp. 51–57, Jan. 2011, doi:



10.1001/ARCHNEUROL.2010.225.

- [35] N. Dabbaghipour *et al.*, “Effects of cardiac rehabilitation on cognitive impairments in patients with cardiovascular diseases: a systematic review,” *Int. J. Neurosci.*, 2020, doi: 10.1080/00207454.2020.1773823.
- [36] A. J. Karter, S. Nundy, M. M. Parker, H. H. Moffet, and E. S. Huang, “Incidence of Remission in Adults With Type 2 Diabetes: The Diabetes & Aging Study,” *Diabetes Care*, vol. 37, no. 12, p. 3188, Dec. 2014, doi: 10.2337/DC14-0874.
- [37] P. Home *et al.*, “Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges?,” *Diabetes Care*, vol. 37, no. 6, pp. 1499–1508, 2014, doi: 10.2337/DC13-2743.
- [38] S. Finer *et al.*, “Top ten research priorities for type 2 diabetes: results from the Diabetes UK-James Lind Alliance Priority Setting Partnership,” *Lancet. Diabetes Endocrinol.*, vol. 5, no. 12, pp. 935–936, Dec. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30324-8.
- [39] M. Captieux, R. Prigge, S. Wild, and B. Guthrie, “Defining remission of type 2 diabetes in research studies: A systematic scoping review,” *PLOS Med.*, vol. 17, no. 10, p. e1003396, Oct. 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1003396.
- [40] S. J. Hallberg, V. M. Gershuni, T. L. Hazbun, and S. J. Athinarayanan, “Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence,” *Nutrients*, vol. 11, no. 4, pp. 1–16, Apr. 2019, doi: 10.3390/NU11040766.
- [41] I. M. Stratton *et al.*, “Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study,” *BMJ*, vol. 321, no. 7258, pp. 405–412, Aug. 2000, doi: 10.1136/BMJ.321.7258.405.
- [42] X. Liu, S. Wu, Q. Song, et X. Wang, “Reversion From Pre-Diabetes Mellitus to Normoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in a Chinese Population: A Prospective Cohort Study,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 10, no. 3, pp. 1–9, Feb. 2021, doi: 10.1161/JAHA.120.019045.
- [43] J.B. Buse *et al.*, “How do we define cure of diabetes?,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 11, pp.

2133–2135, Nov. 2009, doi: 10.2337/DC09-9036.

- [44] P. WJ *et al.*, “Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 55, no. 2 Suppl, 1992, doi: 10.1093/AJCN/55.2.582S.
- [45] A. D. Association, “8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020,” *Diabetes Care*, vol. 43, no. Supplement 1, pp. S89–S97, Jan. 2020, doi: 10.2337/DC20-S008.
- [46] S. Wharton *et al.*, “Obesity in adults: a clinical practice guideline,” *CMAJ*, vol. 192, no. 31, pp. E875–E891, Aug. 2020, doi: 10.1503/CMAJ.191707.
- [47] C. K. Kramer, B. Zinman, and R. Retnakaran, “Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 1, no. 1, pp. 28–34, Sep. 2013, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70006-8.
- [48] D. P. P. R. Group, “Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin,” <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>, vol. 346, no. 6, pp. 393–403, Oct. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa012512.
- [49] D. P. P. R. Group, “Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study,” *lancet. Diabetes Endocrinol.*, vol. 3, no. 11, pp. 866–875, Nov. 2015, doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
- [50] R. F. Hamman *et al.*, “Effect of Weight Loss With Lifestyle Intervention on Risk of Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 9, p. 2102, 2006, doi: 10.2337/DC06-0560.
- [51] F. Cosentino *et al.*, “2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD,” *Eur. Heart J.*, vol. 41, no. 2, pp. 255–323, Jan. 2020, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ486.
- [52] H. Sandoval-Insausti *et al.*, “Ultra-Processed Food Consumption Is Associated with Abdominal Obesity: A Prospective Cohort Study in Older Adults,” *Nutr. 2020, Vol. 12, Page 2368*, vol. 12, no. 8, p. 2368, Aug. 2020, doi: 10.3390/NU12082368.

- [53] H. Montero-Salazar *et al.*, “High consumption of ultra-processed food may double the risk of subclinical coronary atherosclerosis: the Aragon Workers’ Health Study (AWHS),” *BMC Med.* 2020 181, vol. 18, no. 1, pp. 1–11, Aug. 2020, doi: 10.1186/S12916-020-01678-8.
- [54] T. Fiolet *et al.*, “Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort,” *BMJ*, vol. 360, 2018, doi: 10.1136/BMJ.K322.
- [55] R.J. de Souza *et al.*, “Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies,” *BMJ*, vol. 351, Aug. 2015, doi: 10.1136/BMJ.H3978.
- [56] R. Estruch *et al.*, “Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts,” <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>, vol. 378, no. 25, p. e34, Jun. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
- [57] J. Salas-Salvado *et al.*, “Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 1, pp. 14–19, 2011, doi: 10.2337/DC10-1288.
- [58] R. Sola *et al.*, “Effect of a traditional Mediterranean diet on apolipoproteins B, A-I, and their ratio: a randomized, controlled trial,” *Atherosclerosis*, vol. 218, no. 1, pp. 174–180, Sep. 2011, doi: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2011.04.026.
- [59] R. Estruch, E. Sacanella, and E. Ros, “Should we all go pescovegetarian?,” *Eur. Heart J.*, vol. 42, no. 12, pp. 1144–1146, Mar. 2021, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA1088.
- [60] C.D. Gardner *et al.*, “Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 319, no. 7, pp. 667–679, Feb. 2018, doi: 10.1001/JAMA.2018.0245.
- [61] H. Seid *et al.*, “Low Carbohydrate and Low-Fat Diets: What We Don’t Know and Why we Should Know It,” *Nutrients*, vol. 11, no. 11, Nov. 2019, doi: 10.3390/NU11112749.

- [62] S. Ben-Avraham *et al.*, “Dietary strategies for patients with type 2 diabetes in the era of multi-approaches; review and results from the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT),” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 86 Suppl 1, no. SUPPL.1, Dec. 2009, doi: 10.1016/S0168-8227(09)70008-7.
- [63] M. Hession *et al.*, “Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities,” *Obes. Rev.*, vol. 10, no. 1, pp. 36–50, Jan. 2009, doi: 10.1111/J.1467-789X.2008.00518.X.
- [64] V. Lamantia *et al.*, “Nutritional management of hyperapoB,” *Nutr. Res. Rev.*, vol. 29, no. 2, pp. 202–233, Dec. 2016, doi: 10.1017/S0954422416000147.
- [65] R. De Cabo et M. P. Mattson, “Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 26. Massachusetts Medical Society, pp. 2541–2551, 26-Dec-2019, doi: 10.1056/NEJMr1905136.
- [66] M.J. Wilkinson *et al.*, “Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome,” *Cell Metab.*, vol. 31, no. 1, pp. 92-104.e5, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.CMET.2019.11.004.
- [67] S. Cienfuegos *et al.*, “Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity,” *Cell Metab.*, vol. 32, no. 3, pp. 366-378.e3, Sep. 2020, doi: 10.1016/J.CMET.2020.06.018.
- [68] E.F. Sutton *et al.*, “Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes,” *Cell Metab.*, vol. 27, no. 6, pp. 1212-1221.e3, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.CMET.2018.04.010.
- [69] I. Lemieux, “Reversing Type 2 Diabetes: The Time for Lifestyle Medicine Has Come!,” *Nutrients*, vol. 12, no. 7, pp. 1–4, Jul. 2020, doi: 10.3390/NU12071974.
- [70] P. Laurie J. Goodyear et M. Barbara B. Kahn, “Exercise, Glucose Transport, and Insulin Sensitivity,” <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.235>, vol. 49, pp. 235–261, Nov. 2003, doi: 10.1146/ANNUREV.MED.49.1.235.

- [71] K. S. Pälve *et al.*, “Cardiorespiratory Fitness and Risk of Fatty Liver: The Young Finns Study,” *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 49, no. 9, pp. 1834–1841, Sep. 2017, doi: 10.1249/MSS.0000000000001288.
- [72] C. A. Slentz *et al.*, “Effects of Exercise Training Intensity on Pancreatic  $\beta$ -Cell Function,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 10, pp. 1807–1811, Oct. 2009, doi: 10.2337/DC09-0032.
- [73] P.A Ades *et al.*, “Remission of recently diagnosed type 2 diabetes mellitus with weight loss and exercise,” *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.*, vol. 35, no. 3, pp. 193–197, Dec. 2015, doi: 10.1097/HCR.0000000000000106.
- [74] H. Kemps *et al.*, “Exercise training for patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: What to pursue and how to do it. A Position Paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC),” *Eur. J. Prev. Cardiol.*, vol. 26, no. 7, pp. 709–727, May 2019, doi: 10.1177/2047487318820420.
- [75] R. J. Sigal *et al.*, “Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: A randomized trial,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 147, no. 6, pp. 357–369, Sep. 2007, doi: 10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00005.
- [76] M. Vallis *et al.*, “Stages of change for healthy eating in diabetes: relation to demographic, eating-related, health care utilization, and psychosocial factors,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 5, pp. 1468–1474, May 2003, doi: 10.2337/DIACARE.26.5.1468.
- [77] Johnson JD. On the causal relationships between hyperinsulinaemia, insulin resistance, obesity and dysglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2021 Oct;64(10):2138-2146. doi: 10.1007/s00125-021-05505-4.



## **Annexes**

**Annexe 1** : Mention d'autorisation de reproduire la figure 1 du Mémoire avec numéro de licence 5519381044497, datée du Mars 31, 2023. Springer Nature and Copyright Clearance Center.

**Annexe 2** : Mention d'autorisation du *Canadian Journal of Diabetes* pour l'Article 1 du Mémoire

**SPRINGER NATURE LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS**

Mar 31, 2023

---

This Agreement between Mr. Josep Iglesias Grau ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5519381044497
License date	Mar 31, 2023
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Diabetologia
Licensed Content Title	On the causal relationships between hyperinsulinaemia, insulin resistance, obesity and dysglycaemia in type 2 diabetes
Licensed Content Author	James D. Johnson
Licensed Content Date	Jul 22, 2021
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1





- Home
- Help
- Live Chat
- Sign In
- Create Account



**Metabolic Improvements and Remission of Prediabetes and Type 2 Diabetes: Results From a Multidomain Lifestyle Intervention Clinic**

**Author:**  
Josep Iglesias-Grau, Valérie Dionne, Louis Bherer, Nadia Bouabdallaoui, Lise Aubut, Florent Besnier, Johanne Bertholet, Annie Berthiaume, Marc Bisillon, Mathieu Gayda, Christine Gagnon, Nadima Hamrioui, Èlise Latour, Philippe L. L'Allier et al.

**Publication:** Canadian Journal of Diabetes

**Publisher:** Elsevier

**Date:** March 2023

© 2022 Canadian Diabetes Association.

**Journal Author Rights**

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Authorrights>

BACK
CLOSE WINDOW