

Université de Montréal

**RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE ET HABITUDES DE VIE DES ADULTES ATTEINTS DE
DIABÈTE DE TYPE 1**

Par

Catherine Leroux

Département de nutrition, faculté de médecine

Université de Montréal

Mémoire présenté à

Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal

dans le cadre du programme de maîtrise en nutrition

pour l'obtention du grade de maître es sciences (M.Sc.)

Avril 2015

© Catherine Leroux, 2015

Résumé

Les patients atteints de diabète de type 1 (DbT1) présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires. De plus, sous l'influence sociétale et iatrogénique, leur profil de risque cardiometabolique a défavorablement évolué au cours des dernières décennies. Cette population aurait aussi davantage de barrières à l'adoption d'un mode de vie sain. L'objectif de ce mémoire visait à explorer le mode de vie des adultes DbT1 et sa relation avec les facteurs de risque cardiometabolique. Une étude transversale observationnelle menée auprès de 124 adultes DbT1 a permis d'obtenir une caractérisation de leur profil cardiometabolique et de leurs habitudes de vie. Les résultats démontrent que la majorité des adultes atteints de DbT1 n'adoptent pas les saines habitudes de vie recommandées (bonne qualité alimentaire, pratique régulière d'activité physique, non fumeur) et que ceux-ci présentent un profil cardiometabolique altéré comparativement aux adultes DbT1 qui les adoptent. De plus, il y aurait une relation proportionnelle entre l'adoption d'un plus grand nombre de saines habitudes de vie et l'amélioration du profil cardiometabolique. Des études d'interventions ciblant les patients DbT1 et visant à améliorer ces trois grandes composantes des habitudes de vie sont nécessaires.

Mots-clés : Diabète de type 1, risque cardiometabolique, double diabète, habitudes de vie, qualité alimentaire, activité physique, tabagisme, étude observationnelle.

Abstract

Cardiovascular disease is a major cause of morbidity and mortality in patients with type 1 diabetes (T1D). In addition, over the past decades, there was a major upward shift in the prevalence of cardiometabolic risk factors (central obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia) among this population which could have either an additive or synergistic effect on cardiovascular disease risk. Those patients also have more barriers to the adoption of a healthy lifestyle. The objective of this master thesis was to explore the lifestyle habits of adults with T1D and its relationship with cardiometabolic risk factors. An observational cross-sectional study among 124 adults with T1D has resulted in a characterization of their cardiometabolic profile and their lifestyle habits. The results show that the majority of T1D adults do not adopt the recommended healthy lifestyles habits (good diet quality, regular physical activity, non-smoking status) and present altered cardiometabolic profile compared to those who adopt them. In addition, there would be a proportional relationship between the adoption of a healthier lifestyle and the improvement of the cardiometabolic profile. Prospective studies and clinical trials interventions among patients with T1D are although needed to confirm these findings.

Keywords : Type 1 diabetes, cardiometabolic risk, double diabetes, lifestyle habits, diet quality, physical activity, smoking, observational study.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vii
Liste des abréviations.....	viii
Remerciements	x
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : LE DIABÈTE DE TYPE 1.....	4
1.1 Définition	4
1.2 Complications chroniques et comorbidités	4
1.3 Traitement et prise en charge.....	5
1.3.1 Évolution du traitement	5
1.3.2 Prise en charge	7
1.4 Effet pervers de l’insulinothérapie intensive sur le poids	9
1.4.1 Causes et composition du gain de poids	10
1.4.2 Conséquences d’un gain de poids excessif.....	11
CHAPITRE 2 : LE RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE.....	13
2.1 Généralités et définitions	13
2.2 Risque cardiométabolique des patients atteints de diabète de type 1	16
2.2.1 Surpoids, obésité.....	16
2.2.2 Syndrome métabolique, résistance à l’insuline.....	17
2.2.4 Le concept de Double diabète.....	22
CHAPITRE 3 : HABITUDES DE VIE ET RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE	24
3.1 Prévention; généralités	24
3.2 Habitudes de vie des patients atteints de diabète de type 1.....	25
3.2.1 Alimentation.....	25
3.2.2 Activité physique	27
3.2.3 Tabagisme	27
3.3 Habitudes de vie et profil cardiométabolique des adultes atteints de diabète de type 1 ..	28
3.3.1 Alimentation.....	28
3.3.2 Activité physique	29

3.3.3 Tabagisme	30
CHAPITRE 4 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS	32
4.1 Objectifs	32
4.2 Hypothèses	32
CHAPITRE 5 : MÉTHODOLOGIE.....	34
5.1 Sujets et recrutement	34
5.2 Déroulement de l'étude	34
5.3 Variables et outils de mesures	35
5.3.1 Profil cardiométabolique.....	35
5.3.2 Nombre de saines habitudes de vie	36
5.3.3 Covariables	38
5.4 Analyses statistiques	38
CHAPITRE 6 : RÉSULTATS.....	40
CHAPITRE 7 : DISCUSSION	60
CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE	70
Annexe 1	xi
Annexe 2	xxxiv

Liste des tableaux

Tableau 1. Les avantages et inconvénients du traitement intensif sur le traitement conventionnel - Résultats de l'étude du DCCT-EDIC	6
Tableau 2. Les principales causes connues et potentielles du gain de poids spécifiques aux patients DbT1 depuis l'instauration de l'insulinothérapie intensive.....	10
Tableau 3. Les différentes définitions du syndrome métabolique	14
Tableau 4. Prévalence du syndrome métabolique chez les adultes atteints de diabète de type 1.....	18
Tableau 5. Complications associées à la présence du syndrome métabolique ou de résistance à l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1 – Études transversales	19
Tableau 6. Le concept du « Double diabète ».....	22
Tableau 7. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	34
Tableau 8. Critères pour le calcul du score Canadian Healthy Eating Index	37

Tableaux de l'article (en anglais) - Chapitre 6

Table 1. Patients' characteristics	55
Table 2. Description of lifestyle habits.....	56
Table 3. Cardiometabolic profile of participants according to the number of healthy lifestyle habits adopted	57
Table 4. Adjusted Pearson's correlation coefficients between diet quality score or physical activity level and variables of the cardiometabolic profile	58
Table 1 (supplementary material). Score calculation of the Canadian Healthy Eating Index.....	59

Tableaux de l'article de revue (en anglais) - Annexe 1

Table 1. Diet composition of adults with type 1 diabetes	xxix
Table 2. Intervention studies on the impact of additional physical activity among adults with type 1 diabetes	xxx

Tableaux annexe 2

Tableau 1. Profils métabolique et anthropométrique des patients avec et sans double diabète.... xxxiv

Tableau 2. Association entre la présence du double diabète et les complications micro- et
macrovasculaires..... xxxv

Liste des figures

Figure 1. Évolution du profil des patients atteints de diabète de type 1 vers le double diabète	2
Figure 2. Insulinothérapie intensive, modes d'administration A) Multiples injections; B) Infusion continue via pompe	7
Figure 3. Le risque cardiométabolique	13
Figure 4. Évolution des définitions du syndrome métabolique	15
Figure 5. Présence du syndrome métabolique ou de résistance à l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1; un cercle vicieux néfaste pour la santé cardiovasculaire ..	20
Figure 6. Variables à l'étude.....	39
Figure 7. Nombre de saines habitudes de vie adoptées	60
Figure 8. Prévention du risque cardiométabolique	63

Liste des abréviations

ACD	Association Canadienne du Diabète
AET	Apport énergétique total
APO-B	Apo-lipoprotéine B
CACTI	Étude <i>Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study</i>
CHUM	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
C-HEI	<i>Canadian-Healthy Eating index</i>
DAFNE	Étude <i>Dose Adjustment For Normal Eating</i>
DASH	Dietary Approches to Stop Hypertension
DbT1	Diabète de type 1
DbT2	Diabète de type 2
DCCT	Étude <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DPP	Étude <i>Diabetes Prevention Program</i>
DXA	<i>Dual energy X-ray absorptiometry</i>
EDC	Étude Pittsburgh <i>Epidemiology of Diabetes Complications Study</i>
EDIC	Étude <i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial</i>
eGDR	<i>Estimated glucose disposal rate</i>
FDS	Étude <i>Fremantle Diabetes Study</i>
FID	Fédération Internationale du Diabète
FinnDiane	Étude <i>Finnish Diabetic Nephropathy Study</i>
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL-C	Cholestérol des lipoprotéines de haute densité
HEI	<i>Healthy Eating index</i>
HTA	Hypertension artérielle
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
IRCM	Institut de recherches cliniques de Montréal
LDL-C	Cholestérol des lipoprotéines de faible densité
METs	<i>Metabolic equivalents of task</i>
NAP	Niveau d'activité physique
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

OMS	Organisation mondiale de la santé
RCM	Risque cardiométabolique
SM	Syndrome métabolique
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences software</i>
TG	Triglycérides
TNFα	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes sans qui la réalisation de mon projet de maîtrise n'aurait pu être possible. Tout d'abord un merci profond à mon directeur, Dr Rabasa-Lhoret, de m'avoir donné la possibilité de réaliser ma maîtrise au sein de son équipe. Merci de votre confiance, votre soutien, vos enseignements et encouragements. Merci également pour toutes les opportunités que vous m'avez offertes et qui ont rendu mon expérience autant stimulante. Je remercie aussi Dre Strychar de son aide et sa collaboration au projet et Dre Faraj de m'avoir fait découvrir la recherche en travaillant sur le projet APO-B.

Merci à Anne-Sophie et Katherine D de m'avoir intégré à cette belle équipe et m'avoir donné motivation et inspiration à poursuivre mes études. Votre passion m'a été contagieuse et votre support très précieux! Merci à tous les autres membres de l'équipe « Rab lab », une équipe formidable de qui j'ai toujours ressenti un bel appui! Merci particulier à Véronique de ses nombreux conseils, son optimisme et ses encouragements constants, à Katherine C ma partenaire de rédaction et d'échanges d'idées et à Adèle qui ne s'est jamais tannée de mes nombreuses questions d'anglais ;)

Merci à mes amies, ma famille, à la meilleure équipe de soccer et à ma petite sœur qui m'ont permis de garder un bel équilibre pendant ces deux années. Un dernier merci des plus spécial à mes parents qui m'encouragent depuis le tout début de mes études ainsi qu'à mon amoureux, toujours à l'écoute et positif, pour son support inconditionnel. Merci de tout cœur!

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DbT1) est une maladie auto-immune qui touche plus de 300 000 canadiens (1). Celui-ci représente de 5 à 10% des cas de diabètes. À la différence du diabète de type 2 (DbT2) qui combine une résistance à l'insuline et un défaut de sécrétion de l'insuline s'installant progressivement avec l'âge principalement secondaire à un excès pondéral, le DbT1 survient généralement dans l'enfance (pic d'incidence entre 6-14 ans) et se caractérise par une absence de production d'insuline résultant d'une destruction auto-immune des cellules β du pancréas (2). Le traitement du DbT1 implique l'administration quotidienne d'insuline exogène visant à normaliser les glycémies et ainsi réduire le risque de complications micro- et macro-vasculaires associées à l'hyperglycémie (2). Ce type de traitement demande une grande implication de la part du patient qui doit connaître les facteurs qui influencent la glycémie (activité physique, alimentation, stress, infection, alcool, etc.) afin de juger de ses besoins en insuline et tenter d'imiter une sécrétion physiologique tout en limitant les épisodes d'hypoglycémies. Le traitement combine généralement une insuline basale visant à couvrir les besoins en dehors des repas et une insuline prandiale pour les besoins reliés à l'alimentation. L'ajustement des doses d'insuline prandiale se faisant en fonction de l'apport en glucides des repas, les patients reçoivent un enseignement sur le calcul des glucides de leur diète. Les avancées dans la prise en charge de la maladie ont permis une augmentation impressionnante de l'espérance de vie (3) et une diminution des complications micro- et macro-vasculaires (4, 5). Les maladies cardiovasculaires demeurent toutefois la principale cause de mortalité dans cette population (6, 7). Les patients DbT1 présentent toujours un risque global de 2 à 5 fois plus élevé de maladies cardiovasculaires qu'une personne non diabétique du même âge (8).

Traditionnellement, les patients atteints de DbT1 étaient reconnus pour leur minceur. Cependant, de nos jours, plus de la moitié de ces patients présentent une surcharge pondérale ou une obésité (9). Tout comme la population générale, les personnes atteintes de DbT1 sont touchées par l'épidémie mondiale d'obésité; mais celles-ci seraient aussi peut-être plus susceptibles au gain de poids depuis que le traitement recommandé a évolué de l'insulinothérapie conventionnelle (1 ou 2 injections d'insuline par jour) vers l'insulinothérapie intensive (≥ 3 injections par jour) (9, 10). Depuis les dernières décennies, on observe chez ces patients une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiométabolique (RCM)

tels que l'obésité, la résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie, etc. (11). Il a été rapporté que jusqu'à 45% des patients atteints de DbT1 présentent un syndrome métabolique (SM) (12) dépassant ainsi la prévalence de SM dans la population générale qui est de l'ordre de 20 à 30% (13). Cette large fraction de patients DbT1 présentant dorénavant des caractéristiques habituellement observées chez les patients DbT2 ou à haut risque cardiovasculaire, se retrouve avec un « double diabète » (coexistence de DbT1 et de DbT2) (Figure 1) (11). Démontrant l'importance de ce problème, plusieurs études associent ce profil défavorable à un risque accru de complications micro- et macro-vasculaires ainsi qu'à un risque augmenté de mortalité (12, 14, 15).

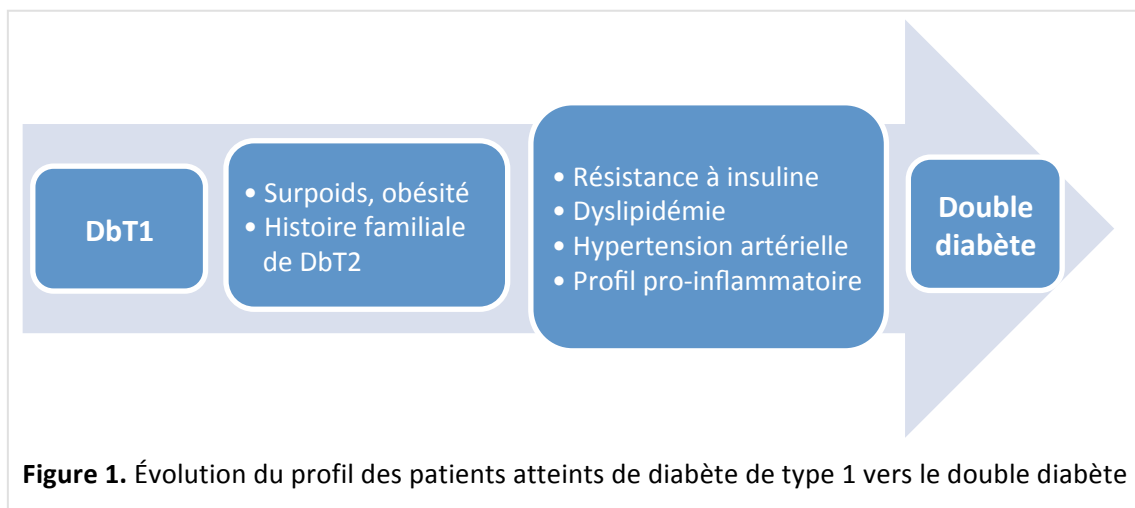


Figure 1. Évolution du profil des patients atteints de diabète de type 1 vers le double diabète

Alors qu'il est bien établi dans la population générale que les saines habitudes de vie jouent un rôle crucial dans la prévention des facteurs de RCM, très peu d'études ont exploré cette relation chez les patients DbT1. Bien que l'adoption de saines habitudes de vie fasse partie intégrante du traitement du diabète (2), le mode de vie des patients DbT1 est loin d'être optimal. On observe même que cette population rencontre davantage de barrières à l'adoption d'un mode de vie sain. Certaines études rapportent un taux de sédentarité supérieur à la population générale (16) due à une barrière additionnelle spécifique à la pratique d'activité physique soit l'hypoglycémie (17). De plus, les patients DbT1 consomment en moyenne une diète athérogénique (faible en glucides et riche en lipides) (18); un reflet probable du désir de diminuer les fluctuations glycémiques post repas ou de contourner la difficulté du calcul des glucides. Ils ont également une susceptibilité à une prise calorique excessive de par la prévention et la correction souvent excessive des hypoglycémies (19). Quelques études descriptives ont fait l'association entre

l'adoption soit d'une diète athérogénique ou d'un mode de vie sédentaire ou d'habitudes de tabagisme et un profil cardiométabolique défavorable, mais aucune étude n'a évalué ces habitudes de façon concomitante (20). De plus, la plupart des études traitant d'alimentation dans cette population rapportent souvent les effets d'un nutriment spécifique plutôt que l'effet de la qualité globale de l'alimentation (21-23).

En somme, avec une fréquence grandissante de patients DbT1 en surpoids ou obèses et présentant un RCM élevé menant à l'augmentation des complications vasculaires, le développement d'interventions efficaces sur le mode de vie prenant en compte les barrières spécifiques que rencontrent cette population est nécessaire. Il existe toutefois peu de connaissances quant au rôle de l'adoption de saines habitudes de vie dans la prévention des facteurs de RCM dans cette population. Ainsi, l'objectif général de ce mémoire est d'explorer le mode de vie des adultes DbT1 et sa relation avec les facteurs de RCM.

Le premier chapitre permet d'introduire le DbT1; de sa définition à la prise en charge, passant par les risques de complications vasculaires et l'effet pervers de l'intensification du traitement sur le poids corporel. Le deuxième chapitre traite de l'évolution défavorable du RCM de la population DbT1 et de ses conséquences. Le troisième chapitre axe ensuite sur les habitudes de vie des patients atteints de DbT1 et son possible rôle dans la prévention des facteurs de RCM dans cette population. Ce chapitre inclut une revue de la littérature publiée dans le *Canadian Journal of Diabetes* sur les connaissances actuelles de l'association entre les habitudes de vie (alimentation, activité physique, tabagisme) et les composantes du profil cardiométabolique dans cette population. Ces trois premiers chapitres de mise en contexte mènent aux hypothèses et objectifs de ce mémoire présentés au chapitre 4. Le chapitre 5 décrit ensuite la méthodologie utilisée pour répondre aux objectifs et le chapitre 6 présente les principaux résultats obtenus sous forme d'un article original accepté pour publication dans la revue *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. Enfin, le chapitre 7 présente une brève discussion avant la conclusion générale de ce mémoire.

CHAPITRE 1 : LE DIABÈTE DE TYPE 1

1.1 Définition

Le DbT1 est une maladie chronique caractérisée par une destruction auto-immune des cellules β du pancréas qui résulte en une absence de production d'insuline, une hormone anabolisante centrale dans le métabolisme du glucose, des lipides et des protéines. Cette destruction progressive des cellules β survient chez des sujets génétiquement prédisposés et est probablement déclenchée par un ou plusieurs facteurs environnementaux encore peu connus (24). Pour des raisons non totalement élucidées, la prévalence du DbT1 est en augmentation dans divers pays. Au Canada, le taux de DbT1 chez les enfants de 1 à 9 ans est passé de 0,1 % en 1998-1999 à 0,2 % en 2008-2009 menant la prévalence totale au pays à près de 0,3% (1). Ce désordre métabolique se définit par la présence d'hyperglycémie chronique (glycémie jeun $>7\text{mmol/L}$), un état catabolique qui se manifeste traditionnellement par une polyurie, une polydipsie, une grande fatigue, une perte de poids, une glycosurie, une vision floue et ultimement par une acidocétose (complication aiguë de l'hyperglycémie) (25). Ces manifestations mènent généralement au diagnostic qui peut être confirmé par la présence d'anticorps spécifiques (exemples : ICA – anticorps anti-îlots, IAA – auto-anticorps anti-insuline, anti-GAD – glutamate acide décarboxylase).

1.2 Complications chroniques et comorbidités

Les complications à long terme de l'hyperglycémie chronique sont d'ordre micro (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macro-vasculaires (coronaropathie, accident vasculaire cérébral et artériopathie des membres inférieurs) (2). Ces complications sont associées à une hausse de morbidité et mortalité (26). Par exemple, la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez l'adulte (27), la néphropathie diabétique est la première cause de maladie rénale terminale (28) et la neuropathie diabétique est la première cause d'amputation non traumatique des extrémités (29). Le diabète est également associé à un risque de 2 à 4 fois plus élevé de maladies cardiovasculaires (30) et de jusqu'à 3 fois plus élevé de décès d'origine cardiovasculaires (31). Une large étude de cohorte au Royaume-Uni ($n = 7479$ DbT1 et $n = 38116$ sans diabète) a montré un risque relatif de maladies cardiovasculaires (incluant : événements

coronariens aigus, revascularisation coronarienne, accident vasculaire cérébral) de 3,6 chez les hommes atteints de DbT1 comparativement à ceux sans diabète du même âge et de 7,7 chez les femmes (32). Les hommes DbT1 âgés de 45 à 55 ans présentaient un risque relatif de maladies cardiovasculaires semblable à ceux de 10 à 15 ans plus vieux sans diabète (32). Ainsi, la principale cause de mortalité dans la population atteinte de DbT1 est cardiovasculaire (6). Les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie prédispose aux complications vasculaires ne sont pas complètement élucidés, mais l'augmentation du stress oxydant associé à l'hyperglycémie est considérée comme étant un facteur physiopathologique clé (33).

Dans le but de rétablir un équilibre glycémique et d'ainsi prévenir les complications de l'hyperglycémie et améliorer la qualité de vie, le traitement du DbT1 implique entre autre l'administration quotidienne d'insuline exogène (section 1.3). Ce traitement engendre toutefois une nouvelle complication aigue soit l'hypoglycémie (glycémie <4,0 mmol/L) (4). Les modalités du traitement sont décrites à la section suivante.

1.3 Traitement et prise en charge

1.3.1 Évolution du traitement

La découverte de l'insuline dans les années 1920 a transformé le DbT1 d'une condition fatale en une maladie chronique nécessitant une insulinothérapie à vie. Plus d'un demi-siècle plus tard, l'étude d'intervention multicentrique d'envergure *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (n = 1441) paru dans les années 1990 et son extension observationnelle *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial* (EDIC) (n = 1397) ont montré qu'un traitement intensif basé sur l'optimisation du contrôle glycémique, comparativement à un traitement conventionnel basé sur le soulagement des symptômes, permet de réduire significativement l'incidence des complications microvasculaires (4) et aussi à plus long terme, les événements cardiovasculaires majeurs (suivi sur 17 ans) (5) et la mortalité globale (suivi sur 27 ans) (34). Le traitement intensif avait pour objectif l'atteinte d'un contrôle glycémique serré soit un niveau d'hémoglobine glyquée (HbA1c; bio-marqueur glycémique moyen des 3 derniers mois) inférieure à 6,05%, des glycémies préprandiales entre 3,9 et 6,7 mmol/L et postprandiale inférieure à 10,0mmol/L (versus HbA1c <13,11% sans cible glycémique pour le traitement conventionnel) (35). Pour atteindre ces objectifs, le traitement intensif impliquait une

insulinothérapie intensive (≥ 3 injections par jour d'insuline basale et prandiale ou administration continue à débit variable via une pompe), une auto surveillance serrée de la glycémie (≥ 4 mesures par jour), un suivi médical fréquent, un traitement nutritionnel impliquant l'ajustement des doses d'insuline en fonction de l'apport en glucides et une éducation de base sur le diabète et la gestion de la maladie (35). Après un suivi moyen de 6,5 ans, les patients traités intensivement ont présenté une HbA1c significativement inférieure à celle des patients suivant un traitement conventionnel : 7,1% versus 9,1%. La diminution des complications microvasculaires était directement associée à la réduction du niveau d'HbA1c (4). Le traitement intensif a toutefois révélé quelques effets indésirables. Ce mode de traitement est associé à un risque accru d'hypoglycémies, à un gain de poids et à des coûts additionnels néanmoins largement compensés par la baisse des complications (Tableau 1). La problématique du gain de poids sera davantage discutée ultérieurement (Section 1.4).

Tableau 1. Les avantages et inconvénients du traitement intensif sur le traitement conventionnel - Résultats de l'étude du DCCT-EDIC

Avantages	
<ul style="list-style-type: none"> ↓ Risque de complications microvasculaires (4) <ul style="list-style-type: none"> • ↓ 76% survenue rétinopathie, • ↓ 54% progression rétinopathie, • ↓ 34 à 57% néphropathie, • ↓ 60% neuropathie. 	} ↓ > 20% pour 1% HbA1c sur 10 ans
<ul style="list-style-type: none"> ↓ Risque d'événements cardiovasculaires majeurs (5) <ul style="list-style-type: none"> • ↓ 57% infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral et décès d'origine cardiovasculaire. 	
↓ 33% La mortalité (34).	
↓ 57% Dégradation de la fonction résiduelle des cellules β pour les patients nouvellement diagnostiqués (36).	
Inconvénients	
↑ 2 à 6x Risque d'hypoglycémies sévères (37).	
↑ 33% Risque d'embonpoint (4).	
↑ 3x Les coûts (38).	

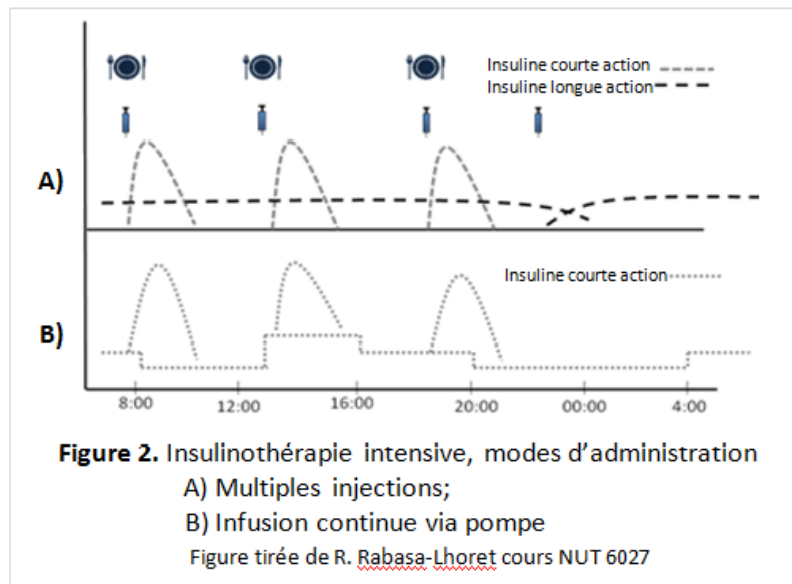
Aujourd'hui, le traitement préconisé du DbT1 est inspiré de ce traitement intensif dans le but de prévenir ou ralentir le développement des complications micro et macrovasculaires. Il est recommandé à la majorité des patients et est instauré le plus tôt possible suivant le diagnostic (36). Chez la plupart des patients, une HbA1c $\leq 7\%$ est l'objectif visé (2). Afin d'atteindre l'HbA1c

cible, les objectifs glycémiques sont la majorité du temps de 4,0 à 7,0 mmol/L en période préprandiale et de 5,0 à 10,0 mmol/L en période postprandiale (ou 5,0 à 8,0 mmol/L si la cible d'HbA1c n'est pas atteinte). Ces objectifs doivent tout de même être individualisés selon l'âge, le risque d'hypoglycémie sévère, etc. (2).

1.3.2 Prise en charge

La prise en charge du DbT1 est multidisciplinaire (médecin, infirmière, nutritionniste, pharmacien, psychologue) et vise une éducation centrée sur le patient afin de favoriser son autonomie dans la gestion de sa maladie. Elle implique principalement l'enseignement d'une **insulinothérapie intensive**, d'une **auto-surveillance serrée de la glycémie**, d'une **thérapie nutritionnelle** et de l'intégration d'un **mode de vie actif et sans fumée**.

L'**insulinothérapie intensive** consiste en l'administration quotidienne d'insuline exogène visant à mimer la sécrétion d'insuline physiologique d'une personne non diabétique. Le mode d'administration peut se faire par de multiples injections (≥ 3 par jour) ou en continu à débit variable par une pompe (Figure 2).



Dans les dernières décennies, de nouvelles insulines ont fait leur arrivée sur le marché permettant l'atteinte d'un profil d'absorption et d'action se rapprochant plus de la physiologie et réduisant le risque d'hypoglycémie. Ainsi, de nos jours, les insulines analogues de courte (Lispro, Aspart, Glulisine) et longue action (Glargine et Detemir) sont les plus couramment

utilisées. Chez le sujet sain, le pancréas sécrète de l'insuline en 2 modes: une sécrétion basale continue et une sécrétion stimulée par des facteurs exogènes (ex : alimentation). L'insulinothérapie intensive sous multiples injections implique donc l'administration d'une insuline à longue action (profil stable jusqu'à 24h pour imiter la sécrétion basale) combinée à des bolus d'insuline à action rapide avant chaque repas (effet dans les 10-15 minutes et sur 3 à 5h pour couvrir la durée de digestion du repas) (Figure 2A). La pompe à insuline imite quant à elle la sécrétion basale via une infusion sous-cutanée en continu d'insuline à action rapide (Figure 2B).

Il est conseillé aux patients DbT1 de **surveiller leur glycémie** au moins trois fois par jour afin d'ajuster leur traitement en conséquence. Des mesures plus fréquentes peuvent être à l'occasion demandées soit avant et deux heures après les repas et de temps en temps la nuit par exemple lors d'évaluation plus précise des besoins en insuline (2).

La **thérapie nutritionnelle** est aussi un élément clé du traitement du DbT1 (2, 39). Elle joue un rôle important dans l'atteinte d'un contrôle glycémique optimal, le maintien du poids et dans la prévention cardiovasculaire. Ainsi, les patients DbT1 devraient consommer une diète équilibrée et variée inspirée du Guide alimentaire canadien pour manger sainement (40). Tout comme la population générale, la distribution en macronutriments recommandée est : 45-60% de l'apport énergétique total (AET) sous forme de glucides, <35% sous forme de lipides et 15-20% sous forme de protéines. Les acides gras saturés devraient être limités à <7% et le sucre à 10% de l'AET. Une plus grande consommation en fibres alimentaires est recommandée, soit de 25 à 50g par jour, pour la prévention cardiovasculaire. De plus, les nouvelles lignes directrices canadiennes soulignent les bénéfices de privilégier les aliments à indice glycémique faible sur la réponse et le contrôle glycémiques (2). En plus de la saine alimentation, un aspect central de la thérapie nutritionnelle du DbT1 est l'enseignement du calcul des glucides. Le bolus pré-prandial d'insuline à action rapide est déterminé en fonction de la glycémie avant le repas, mais aussi principalement selon la quantité de glucides du repas. Cette pratique est basée sur le fait que les glucides du repas sont les principaux déterminants de l'excursion glycémique postprandiale (41). Ainsi, les patients doivent avoir une excellente connaissance du contenu en glucides des aliments afin d'évaluer leur dose d'insuline à injecter. Pour ce faire, tous les patients reçoivent un enseignement plus ou moins détaillé sur le calcul des glucides de leur assiette impliquant la

reconnaissance des aliments glucidiques et des différents types de glucides, la mesure des portions, la lecture des étiquettes de valeur nutritive, etc. Lorsque bien appliquée, cette méthode a été associée à une diminution moyenne de 0,64% d'HbA1c (42), une réduction des hypoglycémies et une amélioration de la qualité de vie (43, 44). Cette pratique offre également une meilleure flexibilité dans l'horaire de repas, le choix et dans la quantité de glucides consommés (45). Les patients DbT1 reçoivent aussi un enseignement sur la prévention et le traitement nutritionnel des épisodes d'hypoglycémies. Le traitement adéquat d'une hypoglycémie consistant en l'ingestion de 15 à 20g de glucides rapides (sucres simples, idéalement glucose) est important pour limiter les fluctuations glycémiques post correction (2).

L'**activité physique** est un élément essentiel du plan de traitement du diabète. Les patients atteints de DbT1 sont encouragés à atteindre au moins 150 minutes d'activité physique aérobique d'intensité modéré à intense par semaine en plus de performer 2 à 3 séances d'exercices en résistance (2). La pratique d'activité physique régulière a de nombreux bénéfices, mais est, entre autre, inversement associée au risque de mortalité cardiovasculaire et au développement de complications microvasculaires (46). Considérant que la pratique d'activité physique induit une variabilité glycémique et augmente le risque d'hypoglycémie, l'Association Canadienne du Diabète (ACD) propose quelques stratégies pour prévenir ces effets pervers. Par exemple, consommer des glucides supplémentaires ou diminuer les bolus d'insuline autour de l'activité physique (2). L'ACD prône également un **environnement sans fumée** pour ces patients en recommandant d'offrir du support pour la prévention du tabagisme et d'encourager la cessation du tabac (2).

Malgré les avancées majeures dans le traitement des patients DbT1, cette population demeure toujours à risque élevé de maladies cardiovasculaires (8). De plus, des défis importants dans la prise en charge quotidienne persistent. Parmi ces défis, on retrouve entre autres une susceptibilité à la prise de poids.

1.4 Effet pervers de l'insulinothérapie intensive sur le poids

Tel qu'observé dans l'étude du DCCT, un des effets indésirables du contrôle glycémique serré fut le gain de poids associé à l'insulinothérapie intensive (10, 47). Dans le groupe intensif du DCCT, l'indice de masse corporelle (IMC) est passé de 23,4 kg/m² à 26,6 kg/m² après un suivi moyen de

6,5 ans (4). Environ 30% des patients de ce groupe ont gagné plus de 5kg/m² d'IMC (10). En terme de comparaison, les patients du groupe intensif ont gagné en moyenne 4,8 kg de plus que ceux du groupe avec traitement conventionnel (10). Le gain de poids engendré fut plus marqué la première année (3,3 kg avec un traitement intensif contre 1,2 kg avec un traitement conventionnel) et graduel les années suivantes (10). Dans le même sens, les facteurs prédicteurs du gain de poids dans l'étude prospective américaine *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study* (EDC) (n = 589) auprès de patients atteints de DbT1 étaient : un niveau d'HbA1c plus élevé à l'inclusion et l'initiation de l'insulinothérapie intensive pendant le suivi (9).

1.4.1 Causes et composition du gain de poids

Dans les premiers mois d'insulinothérapie intensive, la réhydratation, la réduction de la glycosurie (48) et le renversement de métabolisme d'un état catabolique à anabolique (49) seraient les principales explications du gain de poids rapide. Ce serait un retour à l'équilibre. Les causes du gain de poids additionnel qui survient les années suivantes sont toutefois moins claires. Une balance calorique positive favorisée par une augmentation des apports alimentaires secondaire entre autre à la correction des hypoglycémies plus fréquentes et une diminution de la dépense énergétique par crainte d'hypoglycémie induite par l'activité physique serait une explication plausible. Elle est néanmoins difficilement mesurable et demeure à valider (50). Ainsi, la prise de poids pourrait s'expliquer tant par des effets directs qu'indirects (via l'augmentation des hypoglycémies) de l'insulinothérapie intensive (Tableau 2). L'association entre les habitudes de vie et le poids sera davantage discutée ultérieurement (Chapitre 3).

Tableau 2. Les principales causes connues et potentielles du gain de poids spécifiques aux patients DbT1 depuis l'instauration de l'insulinothérapie intensive

Causes connues à court terme <i>- Effet <u>direct</u> de l'insulinothérapie intensive -</i>	Causes potentielles à plus long terme <i>- Effet <u>indirect</u> de l'insulinothérapie intensive -</i>
<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la glycosurie (48). • Renversement du métabolisme, d'un état catabolique à anabolique (49). • Effet anabolique de l'insuline sur la masse grasse et musculaire (51). 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ apports alimentaires secondaire à : <ul style="list-style-type: none"> - Prévention et traitement des hypoglycémies plus fréquentes; - Changement de l'appétit en lien avec l'hypoglycémie. • ↓ dépense énergétique secondaire à : <ul style="list-style-type: none"> - Crainte des hypoglycémies.

La composition de ce gain de poids est quelque peu controversée. Dans l'étude du DCCT, les auteurs mentionnent que le gain de poids était une combinaison de masse grasse et de masse maigre (10). Selon les observations de Rosenfalck et al. auprès de 10 adultes DbT1 nouvellement diagnostiqués, le changement de poids durant la première année d'insulinothérapie semble principalement être une accumulation de tissus adipeux (52). Jacob et al. observant sur 6 mois les causes potentielles du gain de poids survenant avec l'amélioration du contrôle glycémique auprès de 21 adultes DbT1, rapportent aussi essentiellement un gain au niveau du tissu adipeux (51). Ils ajoutent toutefois que la pratique d'activité physique pourrait aider à favoriser un gain de masse maigre plutôt que grasse (51).

1.4.2 Conséquences d'un gain de poids excessif

À partir des données du DCCT/EDIC, Purnell et al. ont étudié les conséquences d'un gain de poids excessif dans le groupe intensif sur le bilan lipidique, la pression artérielle et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (53, 54). Ils ont qualifié de gain de poids excessif, les patients qui présentaient un gain de poids dans le quartile supérieur. En 6,5 ans de suivi, ces patients ont vu leur IMC passer de 24 à 31 kg/m². Un gain de poids excessif a été associé à une augmentation du ratio tour de taille/tour de hanche, une dégradation du profil lipidique (augmentation des niveaux de triglycérides (TG), de cholestérol total, de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL-C) et d'apo-lipoprotéine B (APO-B; marqueur du risque cardiovasculaire) et diminution du niveau de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C)) et à une augmentation de la tension artérielle et des doses d'insuline (suggérant un niveau de résistance à l'insuline plus élevé) (53). De plus, ce gain de poids s'est maintenu pendant le suivi EDIC et est resté associé à l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline, à l'augmentation de la pression et des lipides sanguins (54). Après environ 13 ans de suivi (6,5 ans DCCT + 6 ans EDIC), ce groupe présentait une plus grande épaisseur de l'intima-média et un plus grand score de calcification des coronaires, deux marqueurs importants d'athérosclérose (54). Les données de l'EDC vont sensiblement dans le même sens (55). Cependant Williams et al. séparent le groupe ayant gagné plus de poids (ici $\geq 4,8$ kg) selon l'amélioration de leur contrôle glycémique. Ils notent ainsi que le groupe ayant gagné plus de 4,8kg, mais ayant aussi amélioré considérablement leur HbA1c, ne voyait pas leur profil lipidique s'altérer (55). À l'opposé, une amélioration de l'HbA1c avec le traitement intensif sans prise de poids significative était associée à une amélioration du profil

lipidique (55). Ainsi, malgré le fait que l'insulinothérapie intensive favorise un gain de poids, la réduction de l'HbA1c demeure la priorité.

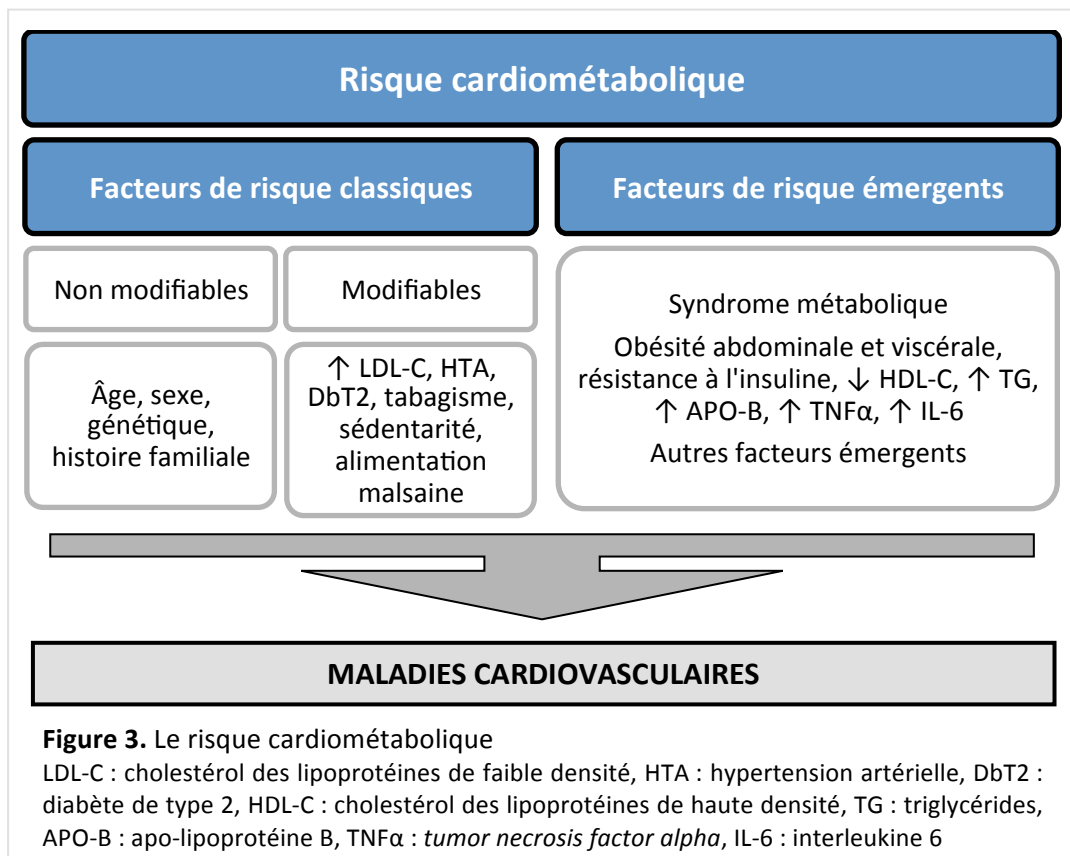
Enfin, une attention particulière à la susceptibilité au gain de poids devrait être accordée lors de la prise en charge du DbT1 en raison des effets délétères possibles d'une prise de poids importante sur la santé métabolique (11). Une prise de poids avec l'insulinothérapie intensive peut en plus avoir des répercussions négatives sur la compliance au traitement. Certaines personnes omettent volontairement et de façon régulière de s'injecter de l'insuline dans l'optique de perdre du poids ou par crainte d'en gagner ce qui serait associé à un moins bon contrôle glycémique (56, 57). Une meilleure connaissance des facteurs de risque associés et le développement de stratégies pour contrer ce gain de poids est donc important.

En somme, les avancées dans le traitement et la prise en charge du DbT1 ont permis l'atteinte d'un meilleur contrôle glycémique et une diminution importante à long terme du risque de complications micro- et macro-vasculaires tout en offrant une meilleure flexibilité au patient dans son quotidien. Néanmoins, l'insulinothérapie intensive a engendré de nouveaux défis quotidiens pour les patients auxquels ils doivent s'adapter afin de tirer profit au maximum des bénéfices de l'intensification du traitement. Ces patients ont entre autres un risque augmenté d'hypoglycémie et une plus grande susceptibilité à une prise de poids et, par conséquent, au développement de facteurs de risque que l'on dit « cardiométaboliques ».

CHAPITRE 2 : LE RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE

2.1 Généralités et définitions

Le **RCM** représente l'ensemble de tous les facteurs de risque pouvant conduire, à plus ou moins long terme, à un DbT2 et/ou à des maladies cardiovasculaires. Cet ensemble regroupe les facteurs de risque traditionnels (âge, sexe, tabagisme, sédentarité, alimentation, pression artérielle, LDL-C, diabète, susceptibilité génétique et histoire familiale) et les facteurs de risque émergents (obésité abdominale, résistance à l'insuline, dyslipidémie athérogénique incluant les triglycérides (TG) et le HDL-C, statut pro-inflammatoire et pro-thrombotique) (58) (Figure 3). L'objectif de ce concept est de regrouper sous une même appellation tous les facteurs cliniques connus affectant les maladies cardiovasculaires incluant l'émergence du DbT2. Le terme « risque cardiométabolique » fut d'abord employé par l'American Diabetes Association en 2006 (59) et ensuite par Després et Lemieux (60) pour son application en pratique clinique.



La physiopathologie du RCM est complexe. Malgré que plusieurs mécanismes aient été proposés, l'accumulation de gras abdominal (particulièrement de graisse viscérale et ectopique) et la résistance à l'insuline semblent les facteurs centraux qui contribuent au RCM élevé (58). Le rôle causal de l'adiposité viscérale et de l'insulino-résistance dans la survenue des facteurs de RCM n'est cependant pas établi.

Le **SM** représente quant à lui un sous-ensemble spécifique du RCM (58). Il englobe un ensemble plus limité d'anomalies métaboliques facilement identifiables en pratique clinique et liées à la résistance à l'insuline qui prédisposent aussi aux maladies cardiovasculaires (\uparrow de 2x le risque relatif) et au DbT2 (\uparrow de 5x le risque relatif) (61). Ce concept fut d'abord décrit au début des années 1920 par Kylin comme étant une condition associant l'hyperglycémie, l'HTA et l'hyperuricémie (62). Ce n'est qu'ensuite, en 1988, que Reaven nomme « syndrome X » l'entité regroupant les anomalies métaboliques associées à la résistance à l'insuline (63). Depuis, plusieurs définitions basées sur des consensus ont été proposées. Les quatre définitions les plus utilisées s'entendent sur les composantes fondamentales suivantes: obésité abdominale, dysfonction du métabolisme du glucose, dyslipidémie et HTA (61, 64-66) (Tableau 3).

Tableau 3. Les différentes définitions du syndrome métabolique

<p>Organisation mondiale de la santé (OMS) (64) - 1998 -</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de diabète ou hyperinsulinémie (correspondant au quartile supérieur de l'insulinorésistance mesurée parmi la population non diabétique) ou glycémie à jeun $>6,1$mmol/L. • Plus minimum deux des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Obésité : IMC >30 kg/m² ou ratio taille/hanche $>0,9$ (homme) et $>0,85$ (femme) - Dyslipidémie : TG $\geq 1,7$ mmol/L ou HDL-C $<0,9$ mmol/L (homme) ou $<1,0$ mmol/L (femme) - HTA : tension artérielle $\geq 140/90$ mmHg - Microalbuminurie : excrétion de l'albumine ≥ 20 ug/min
<p>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (65) - 2001 -</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Trois ou plus des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Obésité abdominale : tour de taille >102 cm (homme) ou >88 cm (femme) - Hypertriglycémie : TG $\geq 1,7$ mmol/L - Concentration de HDL-C faible : $<1,0$ mmol/L (homme) ou $<1,3$ mmol/L (femme) - HTA : tension artérielle $\geq 130/85$ mm Hg ou médication - Glycémie à jeun $\geq 6,1$ mmol/L

Tableau 3 (suite). Les différentes définitions du syndrome métabolique

Fédération Internationale du Diabète (FID) (66)
- 2005 -

- Obésité abdominale : tour de taille >94cm (homme) ou >80cm (femme) - fonction de l'appartenance ethnique
- Plus minimum deux des caractéristiques suivantes :
 - Hypertriglycéridémie : TG \geq 1,7 mmol/L ou traitement de cette dyslipidémie
 - Concentration de HDL-C faible : <1,0 mmol/L (homme) ou <1,3 mmol/L (femme) ou traitement de cette dyslipidémie
 - HTA : tension artérielle \geq 130/85 mm Hg ou médication
 - Glycémie à jeun >5,6mmol/L ou diagnostic de diabète

Regroupement Fédération Internationale du Diabète, American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute... (61)
- 2009 -

- Trois ou plus des caractéristiques suivantes :
 - Obésité abdominale : tour de taille \geq 102cm (homme) ou \geq 88cm (femme) - fonction de l'appartenance ethnique
 - Hypertriglycéridémie : TG \geq 1,7 mmol/L ou traitement de cette dyslipidémie
 - Concentration de HDL-C faible : <1,0 mmol/L (homme) ou <1,3 mmol/L (femme) ou traitement de cette dyslipidémie
 - HTA : tension artérielle \geq 130/85 mm Hg ou médication
 - Glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L ou diagnostic de diabète

IMC : indice de masse corporelle, TG : triglycérides, HDL-C : cholestérol des lipoprotéines de haute densité

La figure 4 montrant l'évolution du concept de SM soulève les principales différences entre ces quatre définitions.

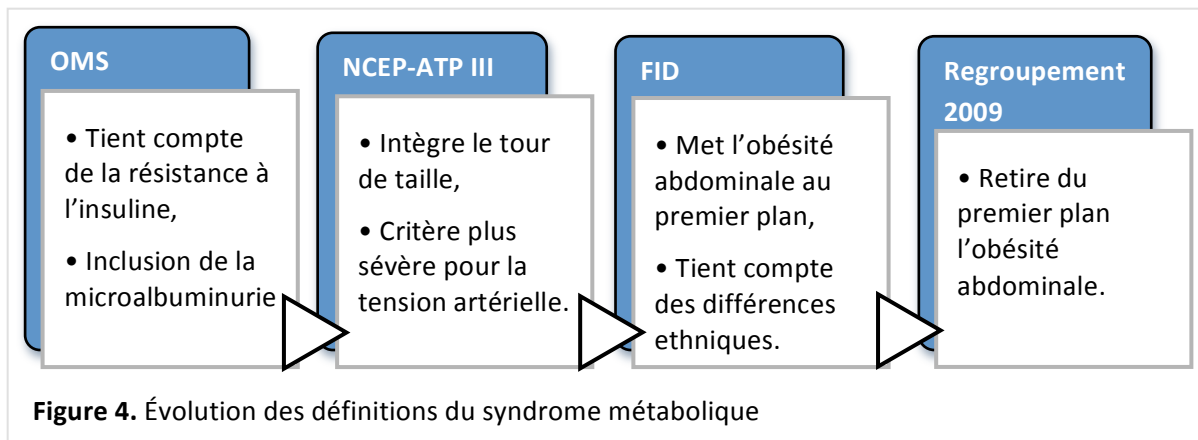


Figure 4. Évolution des définitions du syndrome métabolique

Un sondage de Statistique Canada mené entre 2007 et 2009 auprès de 1800 canadiens de 18 à 79 ans, le *Canadian Health Measures Survey*, a révélé une prévalence globale de SM au Canada de 19% en utilisant la définition du NCEP-ATP III (13). La prévalence était légèrement plus grande chez les femmes et s'accroissait avec l'âge tandis qu'un plus haut niveau d'éducation

ainsi qu'un plus grand revenu étaient associés à une moins grande prévalence de SM (13). La prévalence du SM varie aussi grandement en fonction de l'appartenance ethnique (jusqu'à 41% chez les Autochtones comparativement à 11% chez les Canadiens d'origine Chinoise) (67). Avec l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité au Canada (68) et au niveau mondial (69), la prévalence du SM et le RCM global de la population augmente. Comme nous le verrons dans la section qui suit, ce changement démographique affecte aussi les patients atteints de DbT1, ce qui pourrait avoir des répercussions négatives sur leur risque cardiovasculaire.

2.2 Risque cardiométabolique des patients atteints de diabète de type 1

Quelques études ont relevé le fait que, comparativement à la population non diabétique, les jeunes atteints de DbT1 sont plus susceptibles de présenter certains facteurs de RCM et souvent à un âge plus précoce (70). Par exemple, la prévalence d'HTA chez les patients atteints de DbT1 serait de 3 à 4 fois plus élevée que dans la population générale (71). Aussi, il a été observé qu'indépendamment du contrôle glycémique, les patients DbT1 présentent de plus hauts niveaux circulants de LDL-C petits et denses, des particules connues comme étant les plus athérogéniques (72). Une étude épidémiologique a également démontré que plusieurs jeunes DbT1 ont déjà des niveaux de lipides anormaux et d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (73). D'ailleurs, de nos jours, une large fraction des patients DbT1 présentent des caractéristiques habituellement observées chez les patients DbT2 ou à haut risque cardiovasculaire : surpoids, obésité, résistance à l'insuline et SM.

2.2.1 Surpoids, obésité

Alors que les patients DbT1 étaient historiquement reconnus pour leur minceur, aujourd'hui, plus de la moitié présentent une surcharge pondérale ou une obésité. Dans l'étude prospective américaine EDC (n = 589), en 18 ans de suivi (de 1986-1988 à 2004-2007), la prévalence de surpoids a presque doublé (29% à 42%), et celle de l'obésité septuplé (3% à 23%) (9). Un gain de poids significatif fut également observé dans l'étude observationnelle européenne *EURODIAB Prospective Complications Study* (n de la partie prospective = 1800) (74). En 7,3 ans de suivi (de 1989-1991 à 1997-1998) cette cohorte de patients atteints de DbT1 a vu son poids moyen augmenté de 2,75kg (74). Une grande prévalence de surpoids est aussi observée dans la population pédiatrique DbT1. L'étude multicentrique américaine *SEARCH for Diabetes in Youth*

study (n = 3953 avec diabète et n = 7666 sans diabète) rapporte une prévalence de 22,1% de surpoids et de 12,6% d'obésité (IMC $\geq 85^{\text{e}}$ percentile); des chiffres significativement supérieurs à ceux observés dans la population non diabétique (données du *National Health and Nutrition Examination Survey*) (75). Similairement, une étude de cohorte des Pays-Bas auprès de jeunes DbT1 (n = 283) rapporte une prévalence totale de surpoids et d'obésité de 38,5% (76).

2.2.1.1 Complications associées à la présence de surpoids ou d'obésité chez les patients atteints de diabète de type 1

Cette tendance à la hausse de la prévalence de surpoids et d'obésité est aussi observée dans la population générale. Toutefois, tel que soulevé à la section 1.4, elle peut être amplifiée chez les patients atteints de DbT1 par l'insulinothérapie intensive. Une trop grande adiposité a été associée à davantage de risque de complications vasculaires. Une étude transversale Australienne récente auprès de 501 adultes atteints de DbT1 montre qu'à contrôle glycémique égal, l'obésité semble le facteur de risque prédominant de rétinopathie et de maladies cardiovasculaires (77). Dans le même sens, dans l'étude prospective *Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study* (CACTI study; n = 621), les patients avec surplus de poids ou obésité à l'inclusion présentaient davantage de calcification des artères coronariennes, un facteur de risque important de maladie cardiovasculaire, que les patients avec IMC inférieur à 25. L'obésité était de plus associée à une plus grande progression de la calcification après un suivi moyen de 6 ans (78). Enfin, dans un sous groupe de l'étude prospective EURODIAB (n = 764), le ratio tour de taille/tour de hanche ressortait comme un facteur de risque indépendant de l'incidence de rétinopathie (79) et de maladies coronariennes (80) après un suivi de 7 ans.

Bien que ce ne soit pas tous les patients présentant un surpoids qui développent des complications cardio-métaboliques associées (81), tel que présenté dans la section 1.4.2, un gain de poids excessif menant à l'obésité est aussi associé à un risque accru pour plusieurs comorbidités métaboliques telles que la résistance à l'insuline, les dyslipidémies et l'HTA, toutes des composantes du SM (53).

2.2.2 Syndrome métabolique, résistance à l'insuline

La **prévalence du SM** a été mesurée rétrospectivement dans plusieurs grandes cohortes d'adultes DbT1 (DCCT, EDC, *Fremantle Diabetes Study* (FDS), *Finnish Diabetic Nephropathy Study*

(FinnDiane)). Tel que présenté dans le tableau 4, celle-ci varie entre 8 et 45% selon la population, l'âge de la cohorte et la définition utilisée. On peut également observer dans ce tableau que, tout comme le poids, la prévalence du SM semble en augmentation chez les patients atteints de DbT1. Par exemple, dans l'étude du DCCT, en 9 ans de suivi (de 1983 à 1992), la prévalence du SM, définie selon l'FID, a presque doublé dans le groupe avec traitement conventionnel (16% à 27%) et triplé dans le groupe avec traitement intensif (14% à 45%) (15).

Tableau 4. Prévalence du syndrome métabolique chez les adultes atteints de diabète de type 1

Études (Pays)	Année	N	Âge moyen (ans)	Définition	Prévalence
DCCT (15) (États-Unis)	1983 (inclusion)	1427	27	FID	15%
	1992 (année 9)	244	36	FID	36%
EDC (14) (États-Unis)	1986 à 1988 (inclusion)	514	29	OMS	21%
				NCEP-ATP III	12%
				FID	8%
FDS (82) (Australie)	1996 (inclusion)	127	42	OMS	45%
				NCEP-ATP III	42%
				FID	39%
FinnDiane (12) (Finlande)	1997 (inclusion)	3783	37	OMS	44%
				NCEP-ATP III	35%
				FID	36%
Sondage Metascreen (83) (Italie)	2002	638	48	FID	41%

La **résistance à l'insuline**, une composante centrale du SM, a également été mesurée chez les patients DbT1. On peut l'estimer en clinique de façon simplifiée grâce à la dose d'insuline quotidienne (nombre d'unités par kg de poids) ou à l'aide du score « *estimated glucose disposal rate* » ($eGDR = 24,31 - 12,22(\text{ratio tour de taille/tour de hanche}) - 3,39(\text{HTA}) - 0,57(\text{HbA1c})$) où « eGDR » est exprimé en mg/kg·min et le statut d'HTA équivaut à une pression >140/90 mmHg ou la prise d'anti-hypertenseur) (84). Cette formule, basée sur des facteurs de risque clinique, a été développée et validée par William et al. en 2000 en comparaison à la méthode de référence, le clamp euglycémique hyperinsulinémique (85). Un eGDR bas propose une plus grande résistance à l'insuline. Il n'existe toutefois aucun seuil défini à partir duquel il est possible d'affirmer qu'un patient présente une résistance à l'insuline. Il est bien connu depuis plusieurs années que les patients atteints de DbT1 ont une plus grande résistance à

l'insuline que les non diabétiques de même âge, poids et sexe (86, 87). Toutefois, certains DbT1 développent au fil des années une plus grande résistance que d'autres.

2.2.2.1 Complications associées à la présence du syndrome métabolique ou de résistance à l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1

La résistance à l'insuline est reconnue pour être fortement associée et probablement contribuer à l'étiologie des maladies cardiovasculaires chez les gens en santé et chez les gens atteints de DbT2 (88, 89). Au cours des dernières années, cette évidence s'est étendue chez les patients atteints de DbT1. Plusieurs études transversales et prospectives associent la présence du SM ou d'un eGDR bas à un moins bon contrôle glycémique, à un risque accru de complications micro- et macro-vasculaires ainsi qu'à un risque augmenté de mortalité. Le tableau 5 présente les résultats de quelques-unes des études transversales.

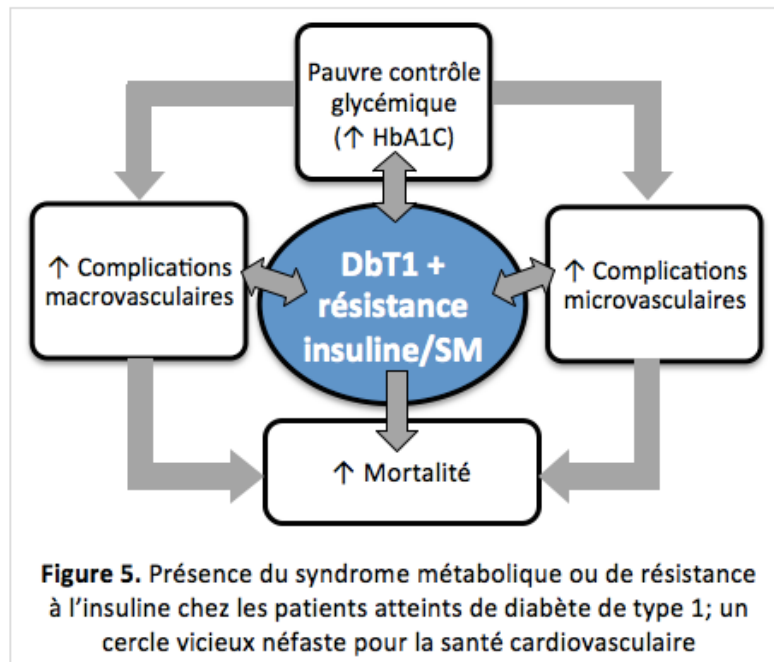
Tableau 5. Complications associées à la présence du syndrome métabolique ou de résistance à l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1 – Études transversales

Auteurs (Pays)	N	Définition	Complications associées
Bonadonna et al. 2006 (83) (Italie)	638	FID	Neuropathie, néphropathie et maladies cardiovasculaires
Chillaron et al. 2009 (90) (Espagne)	91	eGDR	Neuropathie, rétinopathie, néphropathie
Chillaron et al. 2010 (91) (Espagne)	165	NCEP-ATP III	Rétinopathie, néphropathie, neuropathie
Ghosh et al. 2010 (92) (Écosse)	365	OMS	Neuropathie, antécédent de maladie cardiaque athérosclérotique ou d'infarctus du myocarde
Girgis et al. 2012 (93) (Australie)	61	eGDR	Neuropathie, rétinopathie
McGill et al. 2008 (94) (Australie)	427	OMS	Accident vasculaire cérébral, maladies vasculaires périphériques, rétinopathie sévère
Momesso et al. 2011 (95) (Brésil)	45 femmes	OMS	Gras épicaudique

Prospectivement, dans l'étude du DCCT, la présence de SM à l'inclusion définie par l'FID ne fut pas associée au développement de complications micro et macro-vasculaires après 9 ans, tandis qu'un eGDR bas à l'inclusion était significativement associé au développement de la rétinopathie, à la progression de la néphropathie et à la présence de maladies cardiovasculaires

(15). Dans l'étude prospective observationnelle FDS, la présence du SM à l'inclusion définie selon les 3 définitions (OMS, NCEP-ATP III, FID) ne fut pas indépendamment associée aux décès d'origine cardiovasculaire après un suivi moyen de 11 ans (82). Toutefois, dans l'étude prospective multicentrique finlandaise FinnDiane, la présence du SM à l'inclusion définie selon les 3 définitions (OMS, NCEP-ATP III, FID) était un facteur de risque indépendant des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès) survenus dans les 5 ans de suivi (12). Parmi les 3 définitions, c'est celle de l'OMS qui fut la plus fortement associée. De plus, dans cette même étude, le SM défini selon NCEP-ATP III était davantage présent chez les patients ayant un pauvre contrôle glycémique et une néphropathie avancée (96). Les auteurs ajoutent cependant que les composantes individuelles du SM étaient aussi de bons prédicteurs, à l'exception de l'obésité (12). Enfin, Pambianco et al. comparent, avec les données prospectives de l'étude EDC, la spécificité des trois définitions du SM (OMS, NCEP-ATP III, FID) et d'un eGDR bas à prédire le risque de maladies coronariennes, d'insuffisance rénale et de décès d'origine cardiovasculaire après 12 ans de suivi (14). Les 4 définitions avaient une spécificité raisonnable ($\geq 83\%$), mais la définition de l'OMS était plus spécifique pour la prédiction de maladies coronariennes et de décès d'origine cardiovasculaire tandis qu'un eGDR bas l'était davantage pour l'insuffisance rénale.

En somme, les études tant transversales que prospectives démontrent bien l'importance du SM et de ses composantes chez les patients DbT1 ainsi que le rôle particulièrement important de la résistance à l'insuline. Il est possible que les patients qui développent un SM ou une résistance à l'insuline entrent dans un cercle vicieux néfaste pour la santé cardiovasculaire (Figure 5).



2.2.2.2 Limites d'application du syndrome métabolique chez les patients atteints de diabète de type 1

Ces études précédentes montrent également que, chez les patients diabétiques de type 1, il est possible que la définition du SM proposée par l'OMS qui inclut la microalbuminurie, soit plus adéquate pour identifier les personnes à risque. Il importe aussi de dire que la définition actuelle du SM présente plusieurs limites d'application chez les patients DbT1. Dans un premier temps, tous les patients rencontrent, par le fait même d'être diabétiques, le critère d'hyperglycémie. Ces patients atteignent ainsi plus rapidement 3 critères sur 5, mais surtout, on perd le critère central relatif à la résistance à l'insuline. Il faut également penser que, dans une optique de prévention cardiovasculaire, les patients DbT1 sont souvent précocement traités avec des agents antihypertenseurs et hypolipémiants. Les cibles de traitement sont également plus sévères (pression <130/80 mmHg et LDL-C \leq 2.0 mmol/L) dans cette population et il existe de larges indications de traitement pour des objectifs de prévention. Selon les nouvelles lignes directrices sur la protection vasculaire de l'ACD, une statine est indiquée pour tous les patients diabétiques âgés de plus de 40 ans ou pour ceux âgés de plus de 30 ans avec une durée de diabète de 15 ans et plus ainsi que pour tous ceux qui présentent une complication micro ou macrovasculaire. Un agent antihypertenseur est aussi indiqué pour tous les patients âgés de plus de 55 ans et pour tous ceux qui présentent une complication micro ou macrovasculaire (97). Étant donné que le traitement de l'hypertension ou de dyslipidémie constituent des critères du SM, la plupart sinon tous les patients DbT1 âgé de plus de 40 ans rempliraient les 3 critères requis (diabète, hypertension, dyslipidémie). Chez ces patients (40 ans et plus), l'application du concept de SM ne nous permettrait donc pas d'identifier les plus à risque puisque le respect des recommandations ferait en sorte que tous les patients répondent à la définition. Pour ceux-ci, des facteurs de risque classiques tel que l'âge et la durée du diabète seraient possiblement de meilleurs prédicteurs d'événements coronariens et de décès d'origine cardiovasculaire (98). De plus, les patients atteints de DbT1 sont généralement caractérisés par de plus hauts niveaux de HDL-C, en grande partie due à la faible concentration d'insuline portale (99). Ainsi, la valeur seuil du critère "HDL-C bas" dans la définition du SM pourrait être plus élevé que dans la population générale. Enfin, bien que plusieurs auteurs l'aient utilisée, la définition du SM n'est pas parfaite pour évaluer correctement le RCM des DbT1. Il existe un besoin d'une définition particulière pour la population DbT1, qui exclut les critères d'hyperglycémie et de

traitement anti-hypertenseur et hypolipémiant et qui inclurait un critère de résistance à l'insuline.

2.2.4 Le concept de Double diabète

Le terme « Double diabète » a été utilisé par plusieurs auteurs pour illustrer le concept de résistance à l'insuline, caractéristique principale du DbT2, chez un patient atteint de DbT1 (Tableau 6).

Tableau 6. Le concept du « Double diabète »

Auteurs	Double Diabète
Teupe et al. 1991 (100)	“The combination of absolute insulin deficiency (T1D) and forms of inherited insulin resistance (T2D)”
Libman et Becker 2003 (101)	“The coexistence of T1 and T2D”
Pozzilli et al. 2007 (102)	“A mixture of two types of diabetes”
Cleland 2012 (11)	“A combination of T1D with characteristics associated with T2D, including central adiposity and exacerbation of insulin resistance”

Teupe et al. ont été les premiers à utiliser ce terme en 1991 suite à l'observation que les patients DbT1 ayant une histoire familiale de DbT2 avaient de plus grand besoins en insuline (≈ double dose) que leurs comparses sans histoire familiale de DbT2 pour atteindre les mêmes cibles glycémiques, ce qui suggère un niveau de résistance à l'insuline plus grand chez les patients ayant une histoire familiale de DbT2 (100). Par la suite, des études plus récentes ont élargi le concept en identifiant certaines caractéristiques associées au double diabète (11, 103):

- Caractéristiques de départ :
 - Grand besoin en insuline pour atteindre les cibles glycémiques,
 - Histoire familiale de DbT2.
- Concept élargi :
 - Surpoids, obésité ou gain de poids rapide avec répartition androïde de la masse grasse,
 - Résistance à l'insuline,
 - Niveau abaissé de HDL-C,
 - HTA ou stéatose hépatique,
 - Niveau élevé de LDL-C.

Alors que le concept est bien décrit, il n'existe aucun consensus quant à sa définition clinique. L'identification clinique de patients atteints de double diabète demeure difficile. De par sa description, le double diabète peu s'apparenter à la présence de SM ou d'une plus grande résistance à l'insuline chez un patient DbT1.

En résumé, les patients DbT1 sont particulièrement exposés à plusieurs facteurs de RCM. En plus du mauvais contrôle glycémique, des facteurs de risque émergents tel que l'obésité, la résistance à l'insuline et le SM peuvent aussi contribuer au risque cardiovasculaire élevé de cette population. Un des défis cliniques majeur est toutefois l'absence de consensus clair pour établir un diagnostic clinique permettant l'identification des patients les plus à risque. Néanmoins, le développement de stratégies efficaces de prévention des facteurs de RCM notamment par l'adoption de saines habitudes de vie demeure essentiel.

CHAPITRE 3 : HABITUDES DE VIE ET RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE

3.1 Prévention; généralités

Un objectif important en regard de santé publique est de réduire le RCM. La prévention primaire visant à diminuer l'apparition des facteurs de RCM est donc très importante. Tel qu'illustré dans la Figure 3, une alimentation malsaine, une pratique limitée d'activité physique et le tabagisme constituent trois facteurs de risque modifiables du RCM. Ils contribuent tous les trois au RCM global (104) et sont en plus indépendamment associés à plusieurs autres facteurs de risques tels que l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline, le DbT2, des dyslipidémies et l'HTA (105).

Dans la population générale, le rôle des saines habitudes de vie dans la prévention des facteurs de RCM est bien connu. Les résultats de l'étude *Diabetes Prevention Program* (DPP) (n = 3234) ont démontré l'efficacité d'une intervention sur le mode de vie pour prévenir l'incidence du DbT2 et des composantes du SM chez des adultes à haut risque de DbT2 (IMC supérieur à 24kg/m² et intolérance au glucose) (106, 107). Après un suivi moyen de 2,8 ans, le groupe intervention sur le mode de vie qui consistait en 16 séances d'enseignement sur la nutrition et l'activité physique visant à encourager une perte de poids ≥7% et la pratique de 150 minutes d'activité physique par semaine, a entraîné une perte de poids moyenne d'environ 5% par rapport au poids initial, a réduit l'incidence de DbT2 de 58% et celle du SM de 41% comparativement au groupe placebo (106, 107). L'intervention sur le mode de vie s'est même avérée plus efficace que le traitement sous metformin (106, 107). En raison de ces résultats positifs, il était offert aux participants de prolonger l'intervention sur le mode de vie s'ils le désiraient. Ainsi, il a été possible de voir que les bienfaits furent maintenus pendant une période allant jusqu'à 10 ans (108). La *Finnish Diabetes Prevention Study* (n = 522) aussi menée auprès d'adultes intolérants au glucose, montre également une diminution de 58% d'incidence du DbT2 après 4 ans d'intervention sur le mode de vie (109). Dans cette étude, la réduction d'incidence du DbT2 était directement associée aux changements dans le mode de vie avec une relation proportionnelle entre le nombre de critères améliorés et la réduction du risque de développer le DbT2 (109).

Ainsi, la modification des habitudes de vie constitue la stratégie primaire de gestion du RCM (110-112). Les recommandations incluent :

- L'adoption d'une alimentation de qualité inspirée du Guide alimentaire canadien pour manger sainement.
- La pratique régulière d'activité physique, soit 30 minutes par jour et 150 minutes par semaine.
- L'arrêt du tabagisme.
- Le maintien d'un équilibre énergétique pour une bonne gestion du poids ou une restriction calorique si une perte de poids est nécessaire.

Les interventions visant à modifier les habitudes de vie devraient inclure des conseils à la fois sur l'activité physique, l'apport calorique, la qualité alimentaire et l'arrêt du tabac (58, 113). La plupart des études portant sur l'efficacité de ces stratégies sont chez la population générale, mais peu se sont penchées sur la clientèle DbT1 qui présente un RCM différent. Afin de bâtir des programmes d'interventions efficaces et spécifiques à leurs besoins, il est d'abord important de bien connaître le mode de vie actuel de ces patients.

3.2 Habitudes de vie des patients atteints de diabète de type 1

3.2.1 Alimentation

Des données transversales sur la consommation alimentaire des patients de l'étude *EURODIAB Complication Study* (n = 2868), *FinnDiane* (n = 817) et *CACTI* (n = 571) ont toutes montré une tendance vers une consommation élevée en lipides (consommation moyenne entre 34 et 39% de l'AET) et faible en glucides (consommation moyenne entre 42 et 46% de l'AET) chez la population adulte DbT1 (18, 114, 115). Ces données ont été collectées soit à l'aide de journal alimentaire de trois jours (114, 115) ou de questionnaire de fréquence alimentaire (18). Dans l'étude *FinnDiane*, près d'un patient sur deux ne consommait pas suffisamment de glucides et, par conséquent, dépassait la recommandation quant à l'apport en lipides (115). Seulement 28% limitaient leur apport en gras saturé à moins de 10% de leur AET et seulement 4% rencontraient les recommandations quant à l'apport en fibres alimentaires. Snell Bergeon et al. (*CACTI study*), avec l'ajout d'un groupe contrôle non diabétique à leur étude, montrent que ces proportions de non-adhésion aux recommandations nutritionnelles sont plus grandes chez les DbT1 que dans la

population non diabétique (18). Un rapport récent de Soedamah-Muthu et al. sur les données prospectives sur 7 ans de EURODIAB study (n suivi = 1102) a de plus montré une stabilité de ces habitudes de diète athérogénique dans le temps (116). Ces observations sont aussi similaires dans le suivi prospectif 5 ans du DCCT (117). La tendance vers la diète athérogénique s'observe aussi chez les enfants. Un rapport récent de *SEARCH for Diabetes in Youth Study*, a démontré une faible compliance aux recommandations nutritionnelles chez les enfants et adolescents DbT1 (118). Ces jeunes patients adopteraient aussi plus fréquemment une diète riche en gras saturés et faible en fibres alimentaires, fruits et légumes (119).

Ces habitudes sont-elles le reflet d'un désir de diminuer les fluctuations glycémiques secondaires à la consommation de glucides? Possiblement, mais aucune étude n'a investigué cette question. Cependant, quelques petites études ont tenté d'étudier l'impact du calcul des glucides (traitement intensif avec ajustement de la dose d'insuline prandiale aux glucides contenus dans chaque repas) sur les choix alimentaires. Une étude réalisée auprès de jeunes DbT1 et leurs parents a montré que l'emphase mise sur le calcul des glucides peut avoir un effet de confusion de définition de la saine alimentation (120). Autant les jeunes que leurs parents perçoivent comme aliments sains ceux qui n'ont que peu d'effet sur la glycémie. Ainsi les aliments gras sont souvent privilégiés. De plus, ils avouent préférer choisir de consommer des aliments préemballés avec le tableau de valeur nutritive disponible pour faciliter le calcul des glucides. Dans le même optique, certains patients tendent aussi vers une alimentation plus répétitive et peu variée (121). La plus grande flexibilité et la libéralisation de la diète offertes par le calcul des glucides avancé pourrait aussi avoir pour effet pervers d'augmenter l'apport calorique quotidien (45). Selon d'autres auteurs, cette méthode ne semble heureusement toutefois pas avoir de répercussion négative sur le poids ou les besoins en insuline (122). Autre problématique particulière aux personnes atteintes de DbT1 est la surcorrection des hypoglycémies. Il a été observé dans l'étude du DCCT, que la surcorrection des hypoglycémies est fréquente et est associée à une plus haute HbA1c (123). Ce moment est perçu par certains comme l'occasion de s'adonner à des aliments qui sont autrement à limiter (124). Cet apport calorique additionnel pourrait possiblement favoriser une balance énergétique positive.

Enfin, une autre problématique fréquente chez cette population, est la présence de troubles du comportement alimentaire tels que l'anorexie nerveuse, la boulimie et l'hyperphagie. En effet,

les patients atteints de DbT1 seraient plus susceptibles que la population générale au développement de troubles alimentaires possiblement étant donné le focus, depuis leur petite enfance, donné sur leur diète et au contenu en glucides de leur assiette (125). Verrotti et al. décrit bien le cycle des troubles du comportement alimentaire chez les jeunes filles DbT1 : rester volontairement en hyperglycémie → sauter des repas étant en hyperglycémie → baisse de la glycémie jusqu'à l'hypoglycémie dû au repas sauté → faim excessive → surcorrection de l'hypoglycémie (orgie alimentaire) → retour en hyperglycémie, etc. (126). De plus, tel que mentionné précédemment, certains patients omettent ou réduisent volontairement leurs doses d'insuline dans le but de perdre du poids (127).

3.2.2 Activité physique

Une étude longitudinale canadienne (n = 697) montre un taux de sédentarité (pratique de moins de 150 minutes d'activité physique modérée par semaine) de plus de 60% chez les patients DbT1 (16). L'adhérence aux recommandations serait encore plus faible chez les femmes et diminue avec l'âge (16). Une étude longitudinale du Royaume-Uni montre des chiffres similaires (128). Ainsi, cette prévalence surpasse les chiffres de la population générale qui est d'ordre de 48% (129). Chez les patients DbT1, la crainte des hypoglycémies constitue une grande barrière additionnelle pour la pratique d'activité physique (17). Plus cette crainte est grande, plus la pratique d'activité physique diminue (130). Ainsi les patients DbT1 rencontrent des barrières additionnelles et spécifiques pour la pratique de l'activité physique.

3.2.3 Tabagisme

En ce qui a trait à la prévalence de tabagisme, celle-ci semble très variable selon les études. Dans l'étude FinnDiane (n = 817), la prévalence était de 15% chez les hommes et 13% chez les femmes (115), tandis que dans la cohorte EURODIAB (n = 2868), 38% des hommes et 29% des femmes étaient considérés comme fumeurs (131). Dans une population diabétique canadienne, en 2001 la prévalence était quant à elle de 7,9% (132). Une diminution considérable du tabagisme a été observée dans les dernières années, mais celui-ci demeure tout de même une problématique importante surtout chez les patients DbT1 considérant leur profil de risque particulier.

En somme, malgré que l'adoption de saines habitudes de vie fait partie intégrante du traitement du DbT1, le mode de vie des patients DbT1 est loin d'être optimal. Il est même probable que les contraintes associées au traitement expliquent une partie de ces habitudes défavorables et que cette population aurait par conséquent davantage de barrières à l'adoption de saines habitudes de vie. Ceci pourrait possiblement contribuer à l'évolution défavorable du RCM dans cette population et au développement de facteurs de RCM.

3.3 Habitudes de vie et profil cardiométabolique des adultes atteints de diabète de type 1

Bien que peu nombreuses, quelques études descriptives ont fait l'association entre l'adoption soit d'une diète athérogénique ou d'un mode de vie sédentaire ou d'habitudes de tabagisme et un profil cardiométabolique défavorable. Les études d'interventions sur ce sujet dans la population DbT1 sont encore plus rares. Au cours de ma maîtrise, j'ai publié dans la revue *Canadian Journal of Diabetes* une recension des écrits : « *Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes, a review* » qui avait pour objectif d'explorer les connaissances actuelles sur l'association entre les habitudes de vie et les facteurs de RCM chez les adultes DbT1 (Annexe 1). Voici les principaux résultats mis à jour de cette revue.

3.3.1 Alimentation

Dans une population d'adultes atteints de DbT1, Snell Bergeon et al. (CACTI study) ont montré une association entre une diète riche en lipides et l'augmentation de caractéristiques du risque cardiovasculaire (augmentation du cholestérol total, du LDL-C, de l'Apo-B, de l'IMC, du tour de taille, de la présence d'hypertension et estimation de la résistance à l'insuline) (18). Dans le même sens, Toller et al. (*EURODIAB Complication Study*) ont observé qu'une plus grande consommation des calories sous forme de glucides était prédictif d'IMC et de tour de taille plus bas autant chez les hommes que chez les femmes (131). Dans cette même cohorte, au bout de 7 ans, la consommation de gras saturé n'était cependant pas associée aux événements cardiovasculaires; au contraire, une plus grande consommation de fibres alimentaires était quant à elle protectrice (133). De plus, Van Bussel et al., avec un sous-groupe des patients de l'*EURODIAB Complication Study* (n = 491), ont observé qu'une moins grande consommation de

fibres alimentaires, de gras polyinsaturé et de protéines d'origine végétale était associée à plus de dysfonction endothéliale et d'inflammation sub-clinique (134). Enfin, les données prospectives du groupe intensif du DCCT (n = 531) ont permis de montrer que l'adoption d'une diète faible en glucides et riche en lipides totaux et saturés était associée à une augmentation de l'HbA1c à 5 ans (117). Chez les jeunes DbT1 de l'étude *SEARCH for Diabetes in Youth Study*, une plus grande adhérence à la diète Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH; diète riche en fruits et légumes, en fibres alimentaires et faible en gras saturé), était associée avec un meilleur bilan lipidique (135). Aussi, l'adoption d'un profil alimentaire regroupant les éléments suivants : apports élevés en boissons sucrées, boissons gazeuses diètes, œufs, pomme de terre et viande et faibles apports en produits laitiers était associée à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires (136).

À ma connaissance, seulement 3 études d'intervention avaient pour objectif de mesurer l'effet de différents types de diète sur les certains facteurs de RCM dans cette population. Une étude d'intervention de 6 mois de Strychar et al. conduite auprès de 30 adultes DbT1 avec IMC <30kg/m² a montré qu'une diète faible en glucides (43 à 46% de l'AET) et riche en acides gras mono-insaturés avait des bénéfices sur les niveaux de TG et le gain de poids (137). À l'inverse, Rosenfalck et al. (n = 10 sujets atteints de DbT1 + n=10 sujets contrôles sans diabète) ont observé une amélioration de la résistance à l'insuline suivant un 3 mois de diète faible en lipides (25% de l'AET) chez 13 adultes DbT1 (138). Enfin, une étude récente auprès de jeunes DbT1 (n = 96) a permis d'observer une amélioration du profil lipidique sur 6 mois suite à l'enseignement des principes de la diète Méditerranéenne (139).

3.3.2 Activité physique

Quelques études observationnelles ont montré une association positive entre un mode de vie actif et un meilleur profil cardiométabolique chez les adultes atteints de DbT1. À partir des données de la cohorte *FinnDiane study* (n = 1303), Waden et al. ont recueilli à l'aide d'un questionnaire auto-administré le temps consacré aux activités de loisir actif et ont observé que les patients actifs (21% de la cohorte) présentaient une meilleure sensibilité à l'insuline (eGDR) que les patients sédentaires (140). Toujours dans la même cohorte, une sous-analyse auprès de 1028 participants a montré une plus grande prévalence de SM défini selon NCEP-ATP III dans le groupe sédentaire (141). Dans le groupe d'hommes de la cohorte EURODIAB (n = 1629), le

niveau d'activité (aussi évalué à l'aide d'un questionnaire) était positivement corrélé avec le HDL-C et négativement avec le cholestérol total et les TG (142). Aussi, une étude récente de notre groupe réalisée auprès d'adultes atteints de DbT1 montre que l'adoption d'un mode de vie actif mesuré à l'aide d'un moniteur d'activité physique est associé à une meilleure composition corporelle (143).

Suivre un programme d'activité physique a aussi un impact positif sur les facteurs de RCM. Sur les 9 études d'interventions trouvées, toutes rapportent l'amélioration d'au moins un facteur de RCM. En somme, un programme supervisé de 3 à 4 séances d'environ une heure par semaine d'exercice aérobique peut améliorer la sensibilité à l'insuline (144, 145) et les niveaux de HDL-C (144-147) ainsi que diminuer les besoins en insuline (148, 149), le poids (144, 148) et le ratio tour de taille/tour de hanche (144). Lehmann et al. ajoutent que plus la pratique d'activité physique augmente, plus les bénéfices sur la sensibilité à l'insuline, la pression artérielle, la composition corporelle et le bilan lipidique augmentent (144). Un exercice en intervalles apporterait aussi des bénéfices sur la sensibilité à l'insuline et les niveaux de total et HDL-C (150). Seulement 2 études ont exploré l'impact d'un entraînement en résistance. Alors que ce type d'exercice est associé à un meilleur contrôle glycémique, ses bénéfices sur les facteurs de RCM sont encore incertains (148, 151). Enfin, une étude récente de notre équipe a testé l'efficacité d'un programme de promotion de l'activité physique plutôt qu'un entraînement proprement dit à amener les participants à adopter un mode de vie actif (152). Ce programme sur 3 mois n'a malheureusement pas permis d'augmenter la dépense énergétique totale des participants sur une semaine. Il a toutefois amené une augmentation de la condition cardio-respiratoire, un maintien du niveau d'activité physique (NAP), une réduction de la pression artérielle et une amélioration des connaissances quant au contrôle glycémique à l'activité physique.

3.3.3 Tabagisme

Dans la population générale, le tabagisme est un facteur de risque bien connu du SM et serait associé à la résistance à l'insuline, à l'accumulation de tissu adipeux viscéral et à la dyslipidémie (153). Les effets du tabac en lien avec le RCM ont été moins étudiés chez les patients atteints de DbT1, mais il est connu qu'en plus de nuire au contrôle glycémique, le tabac pourrait aggraver le développement de complications micro- et macro-vasculaires (2). Certaines études ont

démontré que la proportion de fumeurs DbT1, comparativement aux non-fumeurs, avaient un profil lipidique défavorable (TG, cholestérol total et LDL-C élevés et HDL-C bas) ainsi qu'une tension artérielle plus élevée (142, 154). De plus, dans l'étude FinnDiane (n = 3783), la proportion de fumeur était plus grande chez les sujets présentant un SM (96). Il est possible que ces associations s'expliquent par le fait que les fumeurs sont parfois moins actifs et adoptent une diète plus monotone. Il a effectivement été observé que les fumeurs DbT1 sont moins susceptibles d'adhérer aux recommandations pour la gestion du diabète et auraient un mode de vie défavorable (155).

En somme, cette revue de la littérature a permis de mettre en lumière, tant par des études d'observation que d'intervention, l'association entre les habitudes de vie et les facteurs de RCM chez les adultes DbT1. Elle a aussi permis de constater qu'aucune étude n'évalue l'effet des trois habitudes de vie de façon concomitante. De plus, toutes les études portant sur l'alimentation des adultes DbT1 rapportent la composition de leur diète en terme de macro- et micronutriments, mais aucune (sauf 3 études récentes chez l'enfant (135, 136, 139)) ne parle de qualité globale de la diète évaluée à l'aide d'un score alimentaire. Il est pourtant bel et bien démontré aujourd'hui que c'est le contexte d'alimentation globale, plus qu'un nutriment spécifique, qu'il est important de promouvoir (156). Enfin, cette revue a fait réaliser que la pratique d'activité physique est souvent rapportée par la complétion d'un questionnaire auto administré et est rarement mesurée de façon objective.

CHAPITRE 4 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS

La prévention du RCM chez les adultes DbT1, une population à risque de maladies cardiovasculaires de par l'hyperglycémie chronique et aussi de gain de poids avec l'insulinothérapie intensive, constitue un important enjeu de santé publique. Le développement d'interventions efficaces sur le mode de vie prenant en compte les barrières spécifiques que rencontre cette population est nécessaire. Cependant, il existe peu de connaissances quant au rôle de l'adoption de saines habitudes de vie dans la prévention des facteurs de RCM dans cette population. De plus, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué conjointement l'adoption d'un mode de vie sain (qualité alimentaire, NAP et statut de tabagisme) et sa relation avec le profil de RCM.

4.1 Objectifs

Ainsi, dans le cadre d'une étude observationnelle transversale auprès de 125 adultes atteints de DbT1 traités avec des analogues de l'insuline, nos objectifs étaient de :

- 1) Décrire, à partir de mesures objectives, leurs habitudes de vie :
 - Qualité alimentaire,
 - NAP,
 - Statut de tabagisme.
- 2) Mesurer la proportion d'adultes atteints de DbT1 qui adopte de saines habitudes de vie.
- 3) Étudier la relation entre l'adoption de saines habitudes de vie et leur profil cardiométabolique.

4.2 Hypothèses

À la lumière de la mise en contexte :

- 1) La majorité des adultes atteints de DbT1 n'adopte pas les saines habitudes de vie recommandées.
- 2) L'adoption d'un plus grand nombre de saines habitudes de vie est associée à un profil cardiométabolique favorable.

Les résultats présentés dans ce mémoire sont le fruit d'une analyse secondaire de données collectées dans le cadre du projet de maîtrise de Katherine Desjardins « *Facteurs de risque d'hypoglycémie nocturne chez les adultes diabétiques de type 1 (CHANT-1)* » financé par Diabète Québec et approuvé par les comités d'éthique de la recherche de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) et du centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM). Ce projet ayant pour objectif principal d'identifier les facteurs associés à la survenue d'hypoglycémies nocturnes a permis une caractérisation des profils cardiométabolique et d'habitudes de vie de la population adulte atteinte de DbT1. Cette étude était sous la supervision de Dr Rémi Rabasa-Lhoret (investigateur principal) et de Dre Irene Strychar (co-investigatrice).

Ma contribution : J'ai eu la chance de me joindre à l'équipe en début de projet. J'ai donc participé significativement au recrutement, à la collecte de données, à l'analyse des journaux alimentaire et à la saisie de données. À la fin de la maîtrise de Katherine, j'ai pu prendre la relève de la coordination du projet pour accroître l'échantillon. J'ai aussi collaboré à l'écriture d'une demande de fonds pour assurer le financement de l'extension du projet et des objectifs secondaires qui ont surgi en cours de route. Épaulée par Véronique Gingras (étudiante au doctorat), j'ai assuré le calcul des scores de qualité alimentaire et l'analyse des données. J'ai enfin rédigé un article original (section résultats) accepté pour publication dans le journal *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*.

CHAPITRE 5 : MÉTHODOLOGIE

5.1 Sujets et recrutement

Un total de 125 participants de la région de Montréal fut recruté et testé à l'IRCM entre septembre 2011 et septembre 2013. Plusieurs stratégies de recrutement furent utilisées :

- Une lettre d'invitation à participer à ce projet de recherche a été envoyée à plus de 100 patients DbT1 ayant participé à des projets antérieurs à l'IRCM et ayant manifesté l'intérêt d'être recontacté pour des études futures.
- Une affiche d'invitation à participer à ce projet a été posée sur la page web de Diabète Québec ainsi que sur leur page facebook.
- Une invitation à collaborer avec plusieurs nutritionnistes et endocrinologues de la clinique externe de l'IRCM et des centres de jour du diabète du CHUM qui ont référé des participants potentiels.

Tableau 7. Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">• Homme et femme de ≥ 18 ans• Diagnostic de DbT1 depuis ≥ 6 mois• Insulinothérapie intensive avec de multiples injections d'insuline ou une pompe à insuline avec des analogues de l'insuline• Être apte à donner un consentement éclairé	<ul style="list-style-type: none">• Antécédents d'hypoglycémies sévères dans les 3 derniers mois• ≥ 3 hypoglycémies sévères dans les 12 derniers mois• Grossesse• Incapacité mentale, refus ou barrières linguistiques pouvant affecter la participation à l'étude

5.2 Déroulement de l'étude

- **Visite 1 :**
 - Consentement écrit
 - Visite médicale
 - Mesure du profil cardiométabolique (détail section 5.3.1)
 - Questionnaires socio-démographique et sur les habitudes de tabagisme
 - Explication et installation d'un accéléromètre
 - Explication et remise de journaux alimentaires, d'insuline et de glycémies

- **Vie courante (3 jours représentatifs) :**
 - Port de l'accéléromètre
 - Remplir les journaux

- **Visite 2 (4 à 10 jours post visite 1) :**
 - Retour de l'accéléromètre
 - Retour et révision des journaux complétés

5.3 Variables et outils de mesures

5.3.1 Profil cardiométabolique

Étant donné les nombreuses limites d'application du SM chez les patients atteints de DbT1 telles que mentionnées à la section 2.2.2.2, nous avons plutôt opté de décrire leurs facteurs de RCM ce que nous appelons « profil cardiométabolique ».

Anthropométrie

Le poids a été mesuré sur une balance électronique au 0,1 kg près et la taille par un stadiomètre mural au 0,1 cm près. Ces mesures ont été prises sans chaussure. Les tours de taille (sommet de la crête iliaque, sur abdomen nu) et de hanche (partie la plus proéminente des fesses, sur sous-vêtements) furent mesurés en position debout avec un ruban non extensible au 0,1 cm près (157). La moyenne de 3 mesures fut utilisée. L'IMC fut calculé (kg/m^2).

Composition corporelle

Les pourcentages de masse grasse totale et au niveau du tronc ont été déterminés par absorptiométrie biphotonique (dual energy X-ray absorptiometry (DXA)) utilisant le LUNAR Prodigy system version 6.10.019 (General Electric Lunar Corporation, Madison, WI, USA).

Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline fut estimée à l'aide de la formule validée $e\text{GDR} = 24,31 - 12,22(\text{ratio tour de taille}/\text{tour de hanche}) - 3,39(\text{hypertension}) - 0,57(\text{HbA1c})$, où « eGDR » est exprimé en $\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{min}$ et le statut d'hypertension équivaut à une pression $>140/90$ mmHg ou la prise d'anti-hypertenseur (85). Plus le eGDR est petit, plus la résistance à l'insuline est grande. Cette formule a été validée en comparaison à la méthode de référence : le clamp euglycémique hyperinsulinémique.

Profil lipidique et contrôle glycémique

Une prise de sang à jeun était effectuée pour mesurer l'HbA1c, le cholestérol total, le HDL-C et les TG. Le LDL-C fut calculé à l'aide de la formule de Friedwald (158) et le non-HDL-C comme la différence entre le cholestérol total et le HDL-C.

Pression artérielle

La moyenne de 3 mesures de pression artérielle prises en position assise après 5 minutes de repos avec un sphygmomanomètre automatique fut utilisée.

5.3.2 Nombre de saines habitudes de vie

Trois habitudes de vie furent mesurées : la qualité alimentaire, le NAP et le statut de tabagisme

Apports alimentaires et calcul du score

Les apports alimentaires ont été mesurés à l'aide d'un journal alimentaire de 3 jours. Lors de la première visite, une nutritionniste enseignait au participant les directives à suivre pour remplir adéquatement et de manière détaillée ce journal. Il était alors demandé au patient de ne pas modifier ses habitudes alimentaires pour qu'elles restent représentatives de son alimentation habituelle. Lors de la deuxième visite, une révision du journal avec le patient était assurée par la nutritionniste. Les journaux furent ensuite analysés à l'aide du logiciel *Food Processor SQL* (ESHA Research, Salem Oregon, version 10.8) utilisant la version 2007 du Fichier canadien sur les éléments nutritifs. Lorsqu'un aliment n'était pas disponible dans la base de données, l'étiquette de valeur nutritive du produit était ajoutée à la base. L'entrée de tous les journaux alimentaires dans le logiciel a été réalisée par une nutritionniste et révisée par une seconde nutritionniste. L'apport moyen en calories, en macronutriments, en fibres, en cholestérol et en sodium des trois jours fut calculé. À partir de ces données, le score de qualité alimentaire *Canadian-Healthy Eating index* (C-HEI) fut calculé. Ce dernier est une adaptation canadienne du score *Healthy Eating index* (HEI) américain élaboré en 1995 par Kennedy et al. dans le but de mesurer le niveau d'adhésion des américains aux recommandations alimentaires gouvernementales (Food guide Pyramid) (159). Depuis, ce score fut largement utilisé et mis à jour au fil des années. Une faible adhésion à ce score fut entre autres associée à un plus haut taux de mortalité (160). Récemment, ce score fut adapté et validé pour la population canadienne par Shatenstein et al. (161). Il s'agit d'un score sur 100 basé sur 9 composantes: 4 composantes évaluent le respect

des portions des 4 groupes du Guide alimentaire canadien pour manger sainement version 2007 (40) (légumes et fruits, produits céréaliers, lait et substituts, viande et substituts), 4 autres composantes notent la consommation de lipides totaux, de gras saturés, de cholestérol et de sodium et une dernière composante évalue la variété alimentaire (Tableau 8). Un score supérieur à 80 représente une bonne qualité alimentaire tandis qu'un score inférieur à 51 représente une alimentation de faible qualité (161).

Tableau 8. Critères pour le calcul du score C-HEI

Composantes	Score	Critères pour un score maximum				Critères pour un score minimum
		Femmes 19-50 ans	Femmes > 50 ans	Hommes 19-50 ans	Hommes > 50 ans	
Légumes et fruits, portions/j	0 - 20	6,5	6	8	7	0
Produits céréaliers, portions/j	0 - 10	7,5	7	9	7	0
Lait et substituts, portions/j	0 - 10	2	3	2	2	0
Viandes et substituts, portions/j	0 - 10	2	2	3	3	0
Lipides totaux, % de l'AET	0 - 10		<30			≥45
Gras saturés, % de l'AET	0 - 10		<10			≥15
Cholesterol, mg	0 - 10		≤300			≥450
Sodium, mg	0 - 10		≤2300			≥4800
Variété alimentaire portions de chaque groupe	0 - 10		≥1			<1

Grosseur des portions basée sur le Guide alimentaire canadien 2007.

Niveau d'activité physique

Le NAP fut mesuré objectivement à l'aide d'un moniteur d'activité physique (*accéléromètre SenseWear Armband®*) porté 3 jours par les participants. Ce moniteur fait partie des outils les mieux validés pour estimer la dépense énergétique (162). La lecture des données du moniteur se faisait à l'aide logiciel *Innerview Research* version 6.1 développé par la compagnie (*HealthWear Bodymedia®*). L'analyse fournissait l'estimation de la dépense énergétique totale, active et de repos (mesurée en metabolic equivalents of task (METs)), du NAP et du nombre de pas. Le

NAP était calculé en divisant la dépense énergétique totale par la dépense énergétique de repos (163). Un NAP ≥ 1.7 correspond à la recommandation définissant un mode de vie actif (164).

Statut de tabagisme

Le statut de tabagisme était évalué à l'aide d'un questionnaire maison administré lors de la première visite. Les patients étaient classés selon la présence d'un tabagisme actif ou non.

Classification des participants

Dans le but d'observer les bénéfices de l'adoption d'un mode de vie sain, les participants étaient classés de 0 à 3 selon le nombre de saines habitudes de vie qu'ils adoptaient parmi les suivantes :

- Bonne qualité alimentaire = score C-HEI >80
- Mode de vie actif = NAP $\geq 1,7$
- Non fumeur actuel et sans antécédent de tabagisme

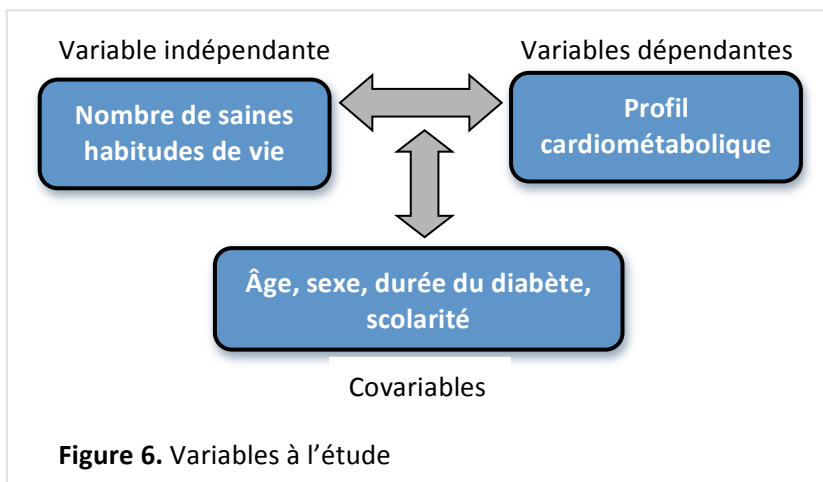
5.3.3 Covariables

Tous les participants rencontraient un endocrinologue pour documenter l'histoire médicale, le traitement et les complications du DbT1 et recueillir la liste de médication. Un questionnaire socio-démographique était administré. Il était aussi demandé aux sujets de remplir, conjointement avec le journal alimentaire, un journal d'insuline détaillant tous leurs bolus pendant les 3 jours. À partir de ce journal, la dose totale moyenne d'insuline quotidienne fut calculée.

5.4 Analyses statistiques

Les données descriptives sont présentées en moyennes \pm écarts types pour les variables continues et en pourcentage pour les variables catégorielles. Les habitudes de vie des hommes et des femmes ont été comparées à l'aide de test de T de Student pour les variables continues et à l'aide du test de X^2 pour les variables catégorielles. La moyenne \pm l'écart type de chaque composante du profil cardiométabolique divisée selon le nombre de saines habitudes de vie adoptées a été calculée. Des tests de contraste ont été exécutés pour détecter la présence de tendance linéaire dans les modèles multivariés (p tendance). Des régressions linéaires

multiples ont permis d'estimer le changement dans les variables du profil cardiometabolique pour chaque augmentation d'une bonne habitude de vie. Tous les modèles ont été ajustés pour les covariables suivantes : sexe, âge (ans), durée du diabète (ans) et niveau d'éducation (secondaire, cégep, université). La distribution des résidus fut évaluée pour s'assurer de leur normalité. Les corrélations de Pearson ajustées furent calculées entre les habitudes de vie prises individuellement (score de qualité alimentaire et NAP) et les variables du profil cardiometabolique. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS, version 20). Le niveau de signification fut fixé à p-value <0,05.



CHAPITRE 6 : RÉSULTATS

IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES HEALTHY LIFESTYLE ASSOCIATES WITH A BETTER CARDIOMETABOLIC PROFILE.

Article accepté pour publication dans la revue *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*.

Version finale soumise en janvier 2015.

Sera publié dans le journal de mai 2015 : *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 May; 25 (5):444-51.

Une partie de ces résultats a été présentée par affiche aux congrès de l'ACD en octobre 2013 et 2014, de Diabète Québec en novembre 2013, de la Société québécoise de lipidologie, nutrition et métabolisme en février 2014 et oralement lors de la journée MONET-SOMET en février 2014.

Title: In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile.

Authors: Leroux Catherine^{a,b}, Gingras Véronique^{a,b}, Desjardins Katherine^{a,b}, Brazeau Anne-Sophie^a, Ott-Braschi Sylvie^{a,d}, Strychar Irene^{a,b,c} and Rabasa-Lhoret Rémi^{a-d}

^a Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

^b Department of nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

^c Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, Quebec, Canada

^d Division of Endocrinology, Department of Medicine of the Université de Montréal Hospital Center (CHUM), Montreal, Quebec, Canada

Short running title: Lifestyle and cardiometabolic risk in type 1 diabetes

Abstract word count: 259

Word count: 2905

Tables: 4

Figure: 0

Supplemental material: 1

Corresponding author

Rémi Rabasa-Lhoret, MD., Ph.D.

Author Disclosures

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

ABSTRACT

Background/aims: Little is known about lifestyle habits of adults with type 1 diabetes (T1D) and their association with cardiometabolic risk (CMR) factors. The aims of the present study were to determine the prevalence of adults with T1D who adopted a healthy lifestyle and to explore the association between a healthy lifestyle and the cardiometabolic profile.

Methods: This is a cross-sectional analysis of 115 adults with T1D. Participants wore a motion sensor and completed a 3-day food record. The following CMR factors were assessed: body mass index, waist circumference, body composition (iDXA), glycated haemoglobin, lipids and blood pressure. Insulin resistance was estimated (estimated glucose disposal rate). Participants were classified according to the number of healthy lifestyle habits adopted (ranging from 0 to 3): regular physical activity (physical activity level ≥ 1.7), good diet quality (Canadian Healthy Eating Index score >80) and none-smoking status.

Results: The proportions of participants who adopted 3, 2, 1 or 0 healthy lifestyle habits were 11%, 30%, 37%, and 23%, respectively. As the number of healthy lifestyle habits adopted increased, participants had significantly lower body mass index, waist circumference, body fat, total cholesterol, non-HDL-C, triglycerides and systolic blood pressure ($p < 0.05$). In addition, a trend for lower estimated insulin resistance was observed ($p = 0.06$). For each increase of one healthy lifestyle habit, body mass index decreased by 1.9 kg/m^2 , waist circumference by 4.0cm for men and 4.8cm for women and trunk fat by 3.6% for men and 4.1% for women.

Conclusions: These results suggest the importance of a healthy lifestyle among adults with T1D in order to control CMR factors.

Keywords: Type 1 diabetes; healthy lifestyle; nutrition; physical activity; smoking; cardiometabolic profile.

RÉSUMÉ

Mise en contexte/objectifs: Peu est connu sur les habitudes de vie des adultes atteints de diabète de type 1 (T1D) et son association avec les facteurs de risque cardiométabolique (RCM). Les objectifs de cette étude étaient de mesurer la prévalence d'adultes atteints de DbT1 qui adoptent de saines habitudes de vie et d'explorer la relation entre l'adoption de saines habitudes de vie et les facteurs de RCM.

Méthodes: Cette étude transversale observationnelle inclut 115 adultes atteints de DbT1. Les participants ont porté un moniteur d'activité physique et ont complété un journal alimentaire sur 3 jours. Les facteurs de RCM suivants ont été mesurés: indice de masse corporelle, tour de taille, composition corporelle (iDXA), hémoglobine glyquée, profil lipidique et pression artérielle. La résistance à l'insuline fut estimée à l'aide de la formule « estimated glucose disposal rate ». Les participants étaient classés de 0 à 3, selon le nombre de saines habitudes de vie qu'ils adoptaient parmi les suivantes : mode de vie actif (niveau d'activité physique $\geq 1,7$), bonne qualité alimentaire (score du Canadian Healthy Eating Index >80), statut non fumeur.

Résultats: Les proportions de participants qui adoptent 3, 2, 1 ou 0 saines habitudes de vie étaient respectivement : 11%, 30%, 37% et 23%. Une relation linéaire était observée entre le nombre de saines habitudes de vie adoptées et l'indice de masse corporelle, le tour de taille, le pourcentage de masse grasse totale et au niveau du tronc, le cholestérol total, le non-HDL cholestérol, les triglycérides et la pression artérielle systolique ($p < 0,05$). Pour chaque augmentation d'une saine habitude de vie, l'indice de masse corporelle diminuait de $1,9 \text{ kg/m}^2$, le tour de taille de 4,0cm chez les hommes et 4,8cm chez les femmes et le pourcentage de gras abdominal de 3,6% chez les hommes et 4,1% chez les femmes.

Conclusions: Ces résultats suggèrent l'importance d'un mode de vie sain global chez les adultes atteints de DbT1 dans la gestion des facteurs de RCM.

Mots-clés: Diabète de type 1; mode de vie sain; nutrition; activité physique; tabagisme; risque cardiométabolique.

INTRODUCTION

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic disease associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) (1). Despite major improvements in diabetes management such as the use of intensive insulin therapy aiming for long-term/sustained good glucose control, CVD remains the leading cause of morbidity and mortality among this population (2). In addition, recent cohort studies have shown an increasing prevalence of excess weight gain, obesity and other cardiometabolic risk (CMR) factors such as dyslipidemia, hypertension and insulin resistance among patients with T1D (3, 4). During the 18-year follow-up of T1D patients in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study cohort, the prevalence of overweight patients almost doubled and the obesity rate increased by 7-fold (3). Other studies have shown a prevalence of up to 45% of the metabolic syndrome among this population increasing the risk of both micro- and macrovascular complications as well as mortality (5, 6). Reducing the prevalence of CMR factors is thus of major importance for this high risk population to prevent CVD.

Among the general population, the promotion of a healthy lifestyle including a balanced diet, regular physical activity, smoking cessation and weight management is essential to prevent or improve CMR profile (7). Among T1D patients, numerous studies have focussed on lifestyle approaches aiming to improve glycemic control, but only a few studies have explored the association between lifestyle habits and CMR factors (8). It has been reported that the adoption of an atherogenic diet (9, 10), a sedentary lifestyle (11) or active smoking (12, 13) are associated with worse CMR profiles in T1D patients. However, to the best of our knowledge, there have been no reports assessing the prevalence of T1D patients who adopt an overall healthy lifestyle including regular physical activity, a good diet quality and none-smoking habits, and the relationship with the CMR profile. Therefore, the aims of the present study were to determine the prevalence of adults with T1D who adopted a healthy lifestyle and to explore the association between a healthy lifestyle and their cardiometabolic profile.

METHODS

Study design and subjects

This cross-sectional observational study included 124 participants recruited between September 2011 and August 2013 at the Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) and at the Montreal University Hospital Centre (CHUM). Inclusion criteria included: age ≥ 18 years, T1D duration ≥ 6 months, treatment with continuous subcutaneous insulin infusion with rapid insulin analog (aspart, lispro or glulisine) or a multiple daily injections regimen with rapid and basal (glargine or detemir) insulin analogs. Pregnant women were excluded as well as patients who reported severe hypoglycemia (requiring assistance) during the previous 3 months or ≥ 3 episodes in the previous year. Ethical approval was obtained from the CHUM and the IRCM ethic review boards and all participants gave written consent to participate. Recruitment strategies included; information on Quebec Diabetes Association's Webpage, random invitation through routine appointments with nurses or physicians and invitation letters to participate which were sent to >100 participants of previous studies conducted in our institution.

Data collection

Participants were tested at the IRCM during two visits approximately one week apart. At visit 1, body weight and height were measured barefoot and in light clothing. Body mass index (BMI) was calculated (kg/m^2). Waist and hip circumference were measured (mean of 3 measures) in a standing position to the nearest 0.1 cm using a non-stretchable tape over the unclothed abdomen at the top of the iliac crest and over the underwear at the largest circumference around buttocks, respectively (14). After a 5-minute rest period in the sitting position, resting blood pressure and heart rate were measured three times using an automatic sphygmomanometer and the mean values were calculated. A fasting blood sample was drawn to measure glycated haemoglobin (A1c) and lipids (total-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides). Finally, a portable motion sensor (SenseWear Armband™; HealthWear Bodymedia, Pittsburgh, PA, USA) was placed to measure physical activity. During the 72 hours after the clinic visit, patients were asked to wear the device and complete a detailed food record and an insulin dosage logbook while maintaining their daily routine.

At the second visit, they brought back the device to be downloaded and a registered dietitian reviewed the food record with the participant. Fat mass percentage was measured by dual energy X-ray absorptiometry (iDXA) using a LUNAR Prodigy system version 6.10.019 (General Electric Lunar Corporation, Madison, WI, USA). Patients completed a self-administered questionnaire to obtain data on smoking habits (allowing categorization of the participants as current, former or never-smokers), insulin treatment, ethnicity, marital status, education level and household income. An endocrinologist recorded the medical history and medication list either at visit 1 or visit 2, depending on his availability.

LDL-cholesterol levels were calculated according to the Friedwald formula (15) and non-HDL-cholesterol levels from the difference between serum total cholesterol and HDL-cholesterol. Insulin resistance was estimated using the validated formula of “estimated glucose disposal rate” ($eGDR = 24.31 - 12.22 * (\text{Waist-to-hip ratio}) - 3.39 * (\text{Hypertension}) - 0.57 * (\text{A1c})$) where hypertension status being a blood pressure >140/90 mmHg or use of anti-hypertensive medications (16). Lower eGDR values correlate with greater degrees of insulin resistance. Mean daily insulin dose was calculated from the 3-day insulin dosage log book.

Classification of a healthy lifestyle habits

The SenseWear Armband data were analysed using the Innerview Research Software version 6.1 (Health-Wear Bodymedia). This provided an estimation of resting, total and physical activity energy expenditure (measured in metabolic equivalents of task (METs)) and of the physical activity level (PAL). The PAL is calculated by dividing total energy expenditure by the estimated resting energy expenditure (17). A PAL ≥ 1.7 corresponds to the recommended threshold defining an active lifestyle (18).

Food records were analyzed by a registered dietitian using the Food Processor SQL (ESHA Research, Salem Oregon, version 10.8) with the 2007 Canadian Nutrient File database. If necessary, food label information was added to the database. A second dietitian verified all the food record entry. Mean intake of the 3 days was calculated for each subject for energy, macronutrients, fibers, cholesterol and sodium intake. Diet quality was assessed using the Canadian-Healthy Eating index (C-HEI), a diet quality score previously adapted for the Canadian population by Shatenstein et al. (19). The C-HEI has a maximum score of 100 based on the

assessment of 9 components: 4 food groups of the 2007 Canada's Food Guide for Healthy Eating servings (vegetables and fruits, grain products, milk and alternatives, meat and alternatives), total fat, saturated fat, cholesterol and sodium intake and variety of food consumed (supplementary material). A score over 80 represents a "good" diet quality; a score between 51 and 80 categorizes the diet quality as "needs improvement", while a score lower than 51 represents a "poor" diet quality (19).

Participants were classified according to the number of healthy lifestyle habits adopted, ranging between 0 and 3. A healthy lifestyle habit was adopted when the respective recommended criteria was met: regular physical activity (PAL ≥ 1.7), good diet quality (C-HEI score over 80) and never-smoking status.

Statistical analyses

Descriptive data are presented as mean values \pm standard deviation (SD) for continuous variables and as percentage for categorical variables. Lifestyle habits were compared between men and women using Student t-tests for continuous variables and by Chi-square for categorical variables. Mean values \pm SD of each cardiometabolic characteristic of participants divided according to the number of healthy lifestyle habits adopted were computed. Contrast tests were conducted to detect the presence of a linear trend in multivariate models (p trend). Multiple linear regression models were used to estimate changes in outcomes for each increase of one healthy lifestyle habit. Models were adjusted for the following covariables: sex, age (years), diabetes duration (years) and education level (high school, college, university). Adjusted Pearson's correlation coefficients between individual lifestyle habits (diet quality score and PAL) and variables of the cardiometabolic profile were also computed. All statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS, version 20). The level of significance was set at a p-value < 0.05 .

RESULTS

A total of 124 adults with T1D (49% men; 51% women; 94% Caucasian) were included in the study. Nine participants had incomplete data for one or more key variable. Missing data included: technical issues with the motion sensor (n=2), insufficient data for the motion sensor

(worn <85% of the 3 days) (n=3) or incomplete food record (n=6). Patients' characteristics are presented in Table 1. Mean A1c was $8.0\pm 1.1\%$ and mean total daily insulin dose was 0.67 ± 0.26 units/kg. Thirty percent of participants presented non-severe retinopathy, 13% presented stage III nephropathy (eGFR between 40 and 60 ml/min), 28% had non-severe neuropathy and 4% had diagnosed macrovascular complications.

Men and women had similar lifestyle habits except for a larger consumption of calories, sodium, grain products, milk and alternative products and red meat from men compared to women. As compared to current recommendations, studied patients consumed, in average, less carbohydrate ($42.4\pm 7.3\%$ instead of 45-60%) and fibers ($22.4\pm 7.8\text{g}$ instead of >25g) and more saturated fat ($11.2\pm 3.0\%$ instead of <7%) and sodium ($2945\pm 189\text{mg}$ instead of <2 300mg). The average consumption of Canadian Food Guide servings are presented in Table 2. The mean C-HEI score for the whole cohort was 78.0 ± 10.6 with 49% of the participants having a diet quality classified as "good". Approximately one third of participants met the active lifestyle criteria. Never-smokers represented 54% of the cohort. Overall, 11% of the participants adopted all three healthy lifestyle habits whereas 23%, 37% and 30% of the participants, respectively adopted 0, 1, or 2 healthy lifestyle habits.

As the number of healthy lifestyle habits adopted increased, participants had lower BMI, waist circumference, body fat percentage (total and trunk), total cholesterol, non-HDL-cholesterol, triglycerides and systolic blood pressure (p trend <0.05) (Table 3). For each increase of one healthy lifestyle habit, we observed a decrease in BMI of 1.9 kg/m^2 , in total-cholesterol of 0.2 mmol/L , in non-HDL-cholesterol of 0.2 mmol/L , in triglycerides of 0.1 mmol/L and in systolic blood pressure of 3.3 mmHg . For men and women, waist circumference decreased respectively by 4.0cm and 4.8cm , total body fat by 2.7% and 3.1% and trunk fat by 3.6% and 4.1% for each increase of one healthy habits. The linear trend between the number of healthy lifestyle habits adopted and total cholesterol, triglycerides and systolic blood pressure were attenuated after further adjustment for BMI ($p>0.05$). No significant trend was found for eGDR, A1c, HDL and LDL-cholesterol or for diastolic blood pressure. However, a clinically interesting trend towards higher eGDR (lower insulin resistance) as well as lower A1c in the group who adopted all healthy lifestyle habits, compared to those who adopted ≤ 2 , was observed (9.4 ± 2.0 vs $7.5\pm 2.5\text{ mg/kg*min}$; $p=0.01$ and $7.6\pm 1.4\%$ vs $8.0\pm 1.1\%$; $p=0.06$).

As shown in Table 4, the C-HEI score and the PAL were strongly and negatively correlated with BMI, waist circumference, body fat percentage (total and trunk) and non-HDL-cholesterol ($p < 0.05$). The C-HEI score was also positively correlated with eGDR and negatively with A1c, systolic and diastolic blood pressure while the PAL was also positively correlated with eGDR and negatively with triglycerides, systolic and diastolic blood pressure; but those correlations were attenuated after further adjustment for BMI ($p > 0.05$).

DISCUSSION

The present study demonstrates that only 11% of the participants adopted altogether an active lifestyle, a good diet quality and a never-smoking status. Whereas 49% of the participants had a diet quality classified as “good”, 69% did not reach the recommendation for physical activity and nearly half of participants were current or former smokers. For both men and women with T1D, a better adherence to lifestyle recommendations was negatively associated with BMI, all adiposity markers (waist circumference, total and trunk body fat percentage), total cholesterol, non-HDL-cholesterol, triglycerides and systolic blood pressure. These results support a potential beneficial role of the adoption of a global healthy lifestyle on CMR profile of adults with T1D.

Our findings on lifestyle habits of adults with T1D are consistent with previous studies. Although nutrition therapy is a key component of diabetes treatment, it has been reported in previous large T1D cohort studies that patients consume higher fat and saturated fat than recommended whereas carbohydrate and fiber intakes are lower than recommended (9, 20). Our study confirms these results and adds information on overall diet quality which has never been reported among patients with T1D. The mean C-HEI score of our cohort (78.0 ± 10.6) was similar to the mean score of adult Montreal-area residents (73.0 ± 11.0) (19) and of non-diabetic overweight or obese postmenopausal women from Montreal as well (83.2 ± 9.2) (21). As for physical activity, 30% of the participants were physically active, which confirms two longitudinal studies of adults with T1D which reported through self-reported questionnaire, a high prevalence ($\geq 60\%$) of inactivity among this population (22, 23) as compared to 48% in the general Canadian population (24). Finally, we showed a prevalence of 15% of current smokers as compared to a prevalence ranging from 8 to 28% among T1D populations (13, 20, 25) and to 20% in the general Canadian population (26).

Few studies have investigated the distinct effect of diet or physical activity on the cardiometabolic profile in adults with T1D. Snell-Bergeon et al. found a significant positive association between a high dietary saturated fat intakes and an atherogenic lipid profile, increased body mass index, total cholesterol, blood pressure and estimated insulin resistance (9). Previous research from our group suggested that having an active lifestyle (PAL ≥ 1.7) is associated with a healthier weight and body composition (11) and Waden et al. showed an association between low leisure-time physical activity and higher CMR (27). Similarly, our results suggest that both a better diet quality and a greater PAL were individually correlated with better body composition, estimated insulin sensitivity, non-HDL-cholesterol and blood pressure (Table 4). Moreover, this study's unique design allowed observing the advantage of the adoption of an increased number of healthy lifestyle habits. All adiposity markers (BMI, waist circumference, total and trunk body fat) showed an impressive decreasing linear trend as the number of healthy lifestyle habits adopted increased **even** after adjustment for covariables such as sex, age, diabetes duration and education level (Table 3). Furthermore, despite high medication rates (lipid-lowering and/or anti-hypertensive drugs) and relatively well-controlled lipid profile and blood pressure, we observed linear trends between the numbers of healthy lifestyle habits adopted and total cholesterol, non- HDL-cholesterol, triglycerides and systolic blood pressure (Table 3). The linear trend with non-HDL-cholesterol, an important predictor of CVD (28), was independent of BMI but other associations were no longer significant after additional adjustment for BMI. This result could be expected knowing the important role of adiposity, mainly abdominal, in the development of insulin resistance, dyslipidemia and hypertension (29). As obesity becomes more prevalent for patients with T1D, attempts to prevent weight gain and reduce excessive weight primarily with lifestyle but possibly also with pharmacologic interventions (e.g. GLP-1 analogs) or bariatric surgery might become part of the management plan.

Achieving optimal adherence to lifestyle recommendations in T1D is challenging. With the use of intensive insulin therapy which increases the risk of hypoglycemia and requires carbohydrate counting, patients with T1D appear to have additional barriers to the adoption of healthy lifestyle habits. Most patients using intensive insulin therapy are educated to adjust their insulin doses to the carbohydrate content of their meals which improves glucose control and decreases glucose fluctuation when well implemented (30). This glucocentric approach may however lead

to misperception concerning the definition of a healthful food (31). Moreover, the fear of hypoglycemia and glucose fluctuation are the main barriers for the practice of physical activities (32). Thus, promotion of healthy lifestyle in patients with T1D will require specific and intensive programs addressing their specific barriers. Early introduction along with regular recall and support of healthy lifestyle messages and objectives could contribute to increase achievement of these goals and thus contribute to primary prevention of some diabetic complications.

The main strength of our study is the concomitant objective assessment of physical activity and dietary composition along with an accurate measurement of a large number of CMR factors. This study was also the first to assess diet quality by a validated diet quality score among this population. Repeated lifestyle measurements would strengthen our findings by limiting the possibility that patients may have exercised more or eaten better during data collection. The smoking habits questionnaire also had limitations which lead us to define “never-smokers” as a healthy habit criterion. In future studies a more detailed characterization of smoking habits considering factors such as duration of tobacco habits or the time since cessation could provide additional information allowing the determination of a better cut-off. The lack of assessment of quality of life is also a limitation. Moreover, we cannot definitively rule out a selection bias and due to our relatively homogenous sample of adults Caucasian patients, the generalization of the results is limited (e.g. pediatric patients, lower socioeconomic status, other ethnicity or with significant complications). Our sample size also limited our ability to investigate each lifestyle habit separately. Finally, the major limitation of this study remains its cross-sectional design which does not allow identifying causal relationships.

In conclusion, the inverse association between the number of healthy lifestyle habits, adiposity markers and CMR factors in T1D suggests the importance of a healthy lifestyle in these patients, in order to control the body weight and CMR factors predictive for CVD. Prospective studies and clinical trials interventions are also needed to confirm these findings. In addition, the promotion of a healthy diet, physical activity and prevention of tobacco into routine clinical practice must take into account the specific barriers and needs of T1D patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

These analyses come from a cohort study supported by a grant from Diabète Québec to IS and RRL as well as the JA de Sève chair awarded to RRL. RRL and VG are recipients of scholarships from the Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQ-S), and CL from Université de Montréal and Diabète Québec.

The authors gratefully acknowledge the endocrinologists from the CHUM endocrine division, specifically Dr Hortensia Mircescu for her participation to medical assessment of participants and Dr Hugues Beauregard for his help with the recruitment. We also thank Dr Bryna Shatenstein from Université de Montréal for her helpful advice on the C-HEI, Anne-Sophie Julien, biostatistician from Université de Montréal and Maryse Lefebvre, registered dietitian, for her grateful contribution to the analyses of the food records. We finally thank all the participants.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

CL, RRL and VG designed the study, CL and KD collected data and contributed to the analyses and revision of the food records, CL and VG calculated the C-HEI score, CL performed the statistical analyses and interpreted the data; CL wrote the 1st version of the manuscript. All authors contributed to the discussion, reviewed the manuscript and approved the final version of the manuscript.

REFERENCES

1. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1544-50.
2. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003 Jun;46(6):760-5.
3. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010 Apr;27(4):398-404.
4. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1

diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation*. 2013 Jan 15;127(2):180-7.

5. Thorn LM, Forsblom C, Waden J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):950-2.
6. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1248-54.
7. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Giugliano D. Lifestyle approach for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2008 Dec;10(6):523-8.
8. Leroux C, Brazeau AS, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and Cardiometabolic Risk in Adults with Type 1 Diabetes: A Review. *Can J Diabetes*. 2014 Feb;38(1):62-9.
9. Snell-Bergeon JK, Chartier-Logan C, Maahs DM, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, et al. Adults with type 1 diabetes eat a high-fat atherogenic diet that is associated with coronary artery calcium. *Diabetologia*. 2009 May;52(5):801-9.
10. van Bussel BC, Soedamah-Muthu SS, Henry RM, Schalkwijk CG, Ferreira I, Chaturvedi N, et al. Unhealthy dietary patterns associated with inflammation and endothelial dysfunction in type 1 diabetes: the EURODIAB study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Aug;23(8):758-64.
11. Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Physical activity level and body composition among adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012 Nov;29(11):e402-8.
12. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2001 Oct;18(10):786-96.
13. Gerber PA, Locher R, Schmid B, Spinaz GA, Lehmann R. Smoking is associated with impaired long-term glucose metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Feb;23(2):102-8.
14. Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr*. 2001 May;131(5):1589S-95S.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
16. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000 Apr;49(4):626-32.
17. American College of Sports Medicine, ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 8th edition. 2009: Lippincott Williams & Wilkins. 380 pages.

18. FAO /WHO/ UNU. Expert Consultation, Human Energy Requirements. Rome: Food and Agricultural Organization of the United Nations / World Health Organization / University World Health Organization, 2001.
19. Shatenstein B, Nadon S, Godin C, Ferland G. Diet quality of Montreal-area adults needs improvement: estimates from a self-administered food frequency questionnaire furnishing a dietary indicator score. *J Am Diet Assoc.* 2005 Aug;105(8):1251-60.
20. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Fuller JH, Toeller M. Do European people with type 1 diabetes consume a high atherogenic diet? 7-year follow-up of the EURODIAB Prospective Complications Study. *Eur J Nutr.* 2013 Oct;52(7):1701-10.
21. Lavoie ME, Faraj M, Strychar I, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, et al. Synergistic associations of physical activity and diet quality on cardiometabolic risk factors in overweight and obese postmenopausal women. *Br J Nutr.* 2012 May 9:1-10.
22. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, Courneya KS, Sigal RJ, Birkett N, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2006 Aug;38(8):1526-34.
23. Thomas N, Alder E, Leese GP. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J.* 2004 May;80(943):287-91.
24. Gilmour H. Physically active Canadians. *Health Rep.* 2007 Aug;18(3):45-65.
25. Plotnikoff RC, Lippke S, Prodaniuk T, Wild TC, Barrett JE. Demographic, health, and behavioral factors associated with smoking in adults with type 1 or type 2 diabetes. *Am J Health Behav.* 2007 Jan-Feb;31(1):13-23.
26. Statistique Canada, Canadian Community Health Survey 2011, [Online: <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/100615/dq100615b-eng.htm>] (Site internet consulté en juin 2014).
27. Waden J, Thorn LM, Forsblom C, Lakka T, Saraheimo M, Rosengard-Barlund M, et al. Leisure-time physical activity is associated with the metabolic syndrome in type 1 diabetes: effect of the PPARgamma Pro12Ala polymorphism: the FinnDiane Study. *Diabetes Care.* 2007 Jun;30(6):1618-20.
28. Rana JS, Boekholdt SM, Kastelein JJ, Shah PK. The role of non-HDL cholesterol in risk stratification for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Apr;14(2):130-4.
29. Bays HE. "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med.* 2009 Jan;122(1 Suppl):S26-37.
30. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc.* 1998 Aug;98(8):897-905.
31. Mehta SN, Haynie DL, Higgins LA, Bucey NN, Rovner AJ, Volkening LK, et al. Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Dec;32(12):2174-6.
32. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Nov;31(11):2108-9.

Table 1. Patients' characteristics

N=124	
Sex,	
Men	61 (49)
Women	63 (51)
Age, years	44.0 ± 12.5
Diabetes duration, years	23.1 ± 12.8
Age of T1D onset, year	20.9 ± 12.9
Daily insulin dose, units/kg	0.67 ± 0.26
Insulin treatment,	
Multiple daily injections	83 (67)
Insulin pump	41 (33)
Use of lipid-lowering medications	57 (46)
Use of anti-hypertensive medications	38 (31)
Ethnic group,	
Caucasian	117 (94)
Other	7 (6)
Marital status,	
Single	42 (34)
Domestic partnership	82 (66)
Education level,	
High school	32 (26)
College	27 (22)
University graduate	65 (52)
Household income,	
< 20000 Canadian \$	10 (8)
20000-50000 Canadian \$	28 (23)
>50000 Canadian \$	86 (69)

Data are presented as mean ± SD or as n (% of subjects).

Table 2. Description of lifestyle habits

	All N=124 ²	Men N=61	Women N=63	P value ³	Recommendations ⁴
Dietary variables					
Energy, kcal/day	2 172 ± 535	2 463 ± 474	1899 ± 438	<0.001	-
Protein, % of TEI	17.4 ± 3.9	16.9 ± 2.7	17.5 ± 4.8		15-20
Carbohydrate, % of TEI	42.4 ± 7.3	42.2 ± 6.8	42.5 ± 7.8		45-60
Total fat, % of TEI	35.0 ± 7.0	35.2 ± 7.3	34.8 ± 6.7		<35
Saturated fat, % of TEI	11.2 ± 3.0	11.6 ± 3.0	10.8 ± 3.0		<7
Fibers, g/day	22.4 ± 7.8	22.9 ± 8.3	21.8 ± 7.3		>25
Cholesterol, mg/day	262 ± 117	296 ± 118	231 ± 108	0.002	≤300
Sodium, mg/day	2 945 ± 1 189	3 401 ± 1 171	2 519 ± 1 046	<0.001	<2300
Vegetables and fruits, serving/day ¹	7.0 ± 3.2	6.7 ± 3.2	7.2 ± 3.3		7-8M, 6-6.5W
Vegetables	3.5 ± 2.0	3.4 ± 1.8	3.7 ± 2.2		"Vegetables and fruit more often than juice"
Fruits	1.8 ± 1.5	1.6 ± 1.5	2.0 ± 1.5		
Fruit juice	1.2 ± 1.3	1.4 ± 1.4	1.1 ± 1.2		
Grain products, servings/day ¹	5.0 ± 2.2	5.9 ± 2.4	4.2 ± 1.7	<0.001	7-9M, 7-7.5W
Whole grain products	1.6 ± 1.6	1.6 ± 1.8	1.5 ± 1.4		"At least half of whole grain products"
Milk and alternatives, servings/day ¹	1.8 ± 1.0	2.0 ± 1.1	1.6 ± 0.9	0.03	2M, 2-3W
Meat and alternatives, servings/day ¹	3.2 ± 1.2	3.5 ± 1.1	2.8 ± 1.1	0.002	3M, 2W
Red meat, processed meats	1.2 ± 0.9	1.5 ± 0.9	1.0 ± 0.8	0.002	"Meat alternatives often and fish twice a week"
Fish	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.7		
Nuts, beans, tofu	0.7 ± 0.7	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.7		
Total C-HEI score	78.0 ± 10.6	77.2 ± 10.6	78.7 ± 10.6		
Good score (> 80), %	49	44	54		>80
Need improvement (51-80), %	51	56	46		
Poor score (<51), %	0	0	0		
Physical activity variables					
Physical activity EE, kcal/day	593 ± 406	713 ± 456	485 ± 317	0.002	-
Physical activity level	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.3		
Active lifestyle (≥ 1,7), %	31	31	32		≥1.7
Sedentary lifestyle (< 1,7), %	69	70	68		
Tobacco smoking					
Current smokers, %	15	16	13		Never
Former smokers, %	31	36	25		
Never-smokers, %	54	46	60		

TEI, Total Energy intake; EE, Energy expenditure

M, men; W, women

Data are presented as mean ± SD or as % of subjects.

¹ Servings sizes are based on the 2007 Canada's Food Guide for Healthy Eating.² Dietary variables are available for n=118 participants and physical activity variables for n=119 participants.³ P value: Student's t-test or Chi-squared test, as appropriate.⁴ Recommendations from the Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines (protein, carbohydrate, total fat, saturated fat, fibers, smoking), the 2012 Canadian Cardiovascular Society Guidelines (cholesterol), Health Canada (sodium) and the 2007 Canada's Food Guide for Healthy Eating (vegetables and fruits, grain products, milk and alternatives, meat and alternatives).

Table 3. Cardiometabolic profile of participants according to the number of healthy lifestyle habits adopted

Men/Women	Overall N=115 ¹ 57/58	Number of healthy lifestyle habits adopted				P trend ²	β [95%CI] ³
		0, n=26 12/14	1, n=42 27/15	2, n=34 14/20	3, n=13 4/9		
Body mass index, kg/m ²	26.1 ± 4.5	28.3 ± 4.9	26.9 ± 4.1	24.8 ± 3.9	22.5 ± 2.6	<0.001	-1.85[-2.74;-0.97]
Waist circumference, cm							
Men	93.1 ± 10.1	98.5 ± 10.4	93.2 ± 10.0	91.3 ± 9.2	83.2 ± 5.6	0.02	-3.95[-7.22;-0.69]
Women	85.9 ± 13.6	90.3 ± 13.5	92.2 ± 14.3	82.0 ± 13.0	77.3 ± 4.6	0.02	-4.76[-8.39;-1.13]
Total body fat, %							
Men	25.1 ± 5.9	27.7 ± 6.0	25.7 ± 5.9	24.0 ± 5.1	17.7 ± 2.4	0.003	-2.70[-4.64;-0.75]
Women	34.0 ± 7.8	37.7 ± 8.5	36.0 ± 8.4	32.9 ± 5.9	27.2 ± 4.4	0.004	-3.12[-5.25;-1.02]
Trunk fat, %							
Men	28.0 ± 8.2	31.2 ± 8.4	29.2 ± 8.1	26.0 ± 6.5	17.3 ± 5.5	0.004	-3.59[-6.28;-0.90]
Women	32.5 ± 11.1	36.9 ± 11.9	35.3 ± 10.9	31.4 ± 10.2	23.1 ± 6.2	0.007	-4.13[-7.14;-1.12]
eGDR, mg/kg·min	7.7 ± 2.5	7.3 ± 2.5	7.1 ± 2.3	8.2 ± 2.5	9.4 ± 2.0	0.06	0.44[-0.02;0.89]
A1c, %	8.0 ± 1.1	8.2 ± 1.1	8.0 ± 1.0	8.0 ± 1.2	7.6 ± 1.4	0.1	-0.17[-0.42;0.07]
Total cholesterol, mmol/L	4.3 ± 0.9	4.5 ± 1.1	4.3 ± 0.9	4.2 ± 0.8	4.2 ± 0.8	0.05	-0.19[-0.37;-0.01]
HDL-Cholesterol, mmol/L	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.5	1.7 ± 0.6	0.9	-0.01[-0.11;0.09]
LDL-Cholesterol, mmol/L	2.2 ± 0.7	2.1 ± 0.9	2.4 ± 0.7	2.3 ± 0.6	2.2 ± 0.7	0.3	-0.07[-0.23;0.09]
Non-HDL-Cholesterol, mmol/L	2.7 ± 0.8	2.8 ± 1.0	2.8 ± 0.8	2.6 ± 0.5	2.3 ± 0.6	0.005	-0.24[-0.40;-0.07]
Triglycerides, mmol/L	1.0 ± 0.5	1.2 ± 0.6	0.8 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.6	0.01	-0.13[-0.22;-0.04]
Use of lipid-lowering medications, n (%)	53 (46)	12 (46)	26 (62)	14 (41)	1 (8)	-	-
Blood pressure, mmHg							
Systolic	114.5 ± 12.8	119.9 ± 12.4	115.7 ± 13.8	111.1 ± 10.4	109.0 ± 12.4	0.03	-3.25[-5.77;-0.74]
Diastolic	70.3 ± 8.2	72.5 ± 6.2	71.2 ± 10.3	68.2 ± 6.7	68.4 ± 7.5	0.1	-1.75[-3.41;-0.78]
Use anti-hypertensive medications, n (%)	37 (32)	10 (38)	17 (37)	8 (24)	2 (15)	-	-

eGDR, estimated glucose disposal rate

Data are presented as mean ± SD or as n (% of subjects).

¹Data are missing for Body fat and lipid profile are available for n=110 participants.

²P-value for linear trend across number of healthy lifestyle habits adopted using contrast test adjusted for age, sex, diabetes duration and education level.

³Regression coefficient (β) provides by multiple linear regression models adjusted for age, sex, diabetes duration and education level: change for each increase of one healthy lifestyle habits.

Table 4. Adjusted Pearson’s correlation coefficients between diet quality score or physical activity level and variables of the cardiometabolic profile

	C-HEI score R	PAL R
Body mass index	-0.384***	-0.591***
Waist circumference	-0.349***	-0.579***
Total body fat mass	-0.420***	-0.633***
Trunk fat mass	-0.418***	-0.593***
eGDR	0.219*	0.245**
A1c	-0.192*	-0.143
Total cholesterol	-0.192	-0.074
HDL-Cholesterol	0,008	0.079
LDL-Cholesterol	-0.121	-0.117
Non-HDL-Cholesterol	-0.240**	-0.253**
Triglycerides	-0.168	0.362***
Blood pressure		
Systolic	-0.238*	-0.398***
Diastolic	-0.284**	-0.339***

eGDR, estimated glucose disposal rate

* <0.05 ** ≤0.01 *** ≤0.001

All correlations were adjusted for age, sex, diabetes duration and education level. R values for the diet quality score were additionally adjusted for energy intake.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table 1. Score calculation of the Canadian Healthy Eating Index

Components ¹	Score range ²	Criteria for maximum score, by sex and age				Criteria for minimum score
		Women 19-50 y	Women > 50 y	Men 19-50 y	Men > 50 y	
Vegetables and fruits, servings/day	0 - 20	6,5	6	8	7	0
Grain products, servings/day	0 - 10	7,5	7	9	7	0
Milk and alternatives, servings/day	0 - 10	2	3	2	2	0
Meat and alternatives, servings/day	0 - 10	2	2	3	3	0
Total fat, % of TEI	0 - 10	< 30				≥ 45
Saturated fat, % of TEI	0 - 10	< 10				≥ 15
Cholesterol, mg	0 - 10	≤ 300				≥ 450
Sodium, mg	0 - 10	≤ 2 300				≥ 4 800
Dietary variety	0 - 10	≥ 1 serving from each food groups of the Canada's Food Guide for Healthy Eating			< 1 serving from each food groups of the Canada's Food Guide for Healthy Eating	

TEI, Total Energy intake

* Adapted from Shatenstein et al.

¹ The first four components are based on the 2007 Canada's Food Guide for Healthy Eating servings; evaluation considers daily intakes.

² Proportional scores are computed for intakes situated between the maximum and minimum criteria.

CHAPITRE 7 : DISCUSSION

Les patients atteints de DbT1 constituent une population à risque élevé de maladies cardiovasculaires. Ces patients sont aussi, par des facteurs reliés à la gestion du diabète et à son traitement, possiblement plus exposés au développement de facteurs de RCM. Leur profil cardiométabolique a défavorablement évolué depuis les dernières années avec une nette augmentation de la prévalence d'obésité, de résistance à l'insuline et de SM. Ceux présentant ces facteurs de risque ont de plus un risque accru de complications micro et macro-vasculaires et même de mortalité. Alors que le rôle positif d'un mode de vie sain sur le RCM est bien établi dans la population générale, très peu d'études ont étudié ces facteurs de façon concomitante chez les patients atteints de DbT1. Ainsi, nos travaux avaient pour objectifs de caractériser, chez une population d'adultes atteints de DbT1, un ensemble de trois habitudes de vie et d'étudier la relation entre l'adoption de ces saines habitudes de vie et leur profil cardiométabolique. Nos travaux ont permis de confirmer les hypothèses que la majorité des adultes atteints de DbT1 n'adoptent pas les saines habitudes de vie recommandées et qu'il existe une relation proportionnelle entre l'adoption d'un plus grand nombre de saines habitudes de vie et l'amélioration du profil cardiométabolique.

Description des habitudes de vie; adoption d'un mode de vie sain

Des études antérieures montrent que le mode de vie des adultes atteints de DbT1 est loin d'être optimal, voire même que ces patients rencontrent des barrières additionnelles à l'adoption d'un mode de vie sain. Nos résultats ont également démontré qu'une proportion importante d'adultes DbT1 n'adhère pas aux recommandations. Au total, 49% de nos participants adoptaient une bonne qualité alimentaire, 31% avaient un mode de vie actif et 54% étaient exempt d'habitudes de tabagisme. En somme, seulement 11% de notre population adoptait à la fois une alimentation de qualité, un mode de vie actif et sans fumée (Figure 7). Ces résultats supportent donc la nécessité de développer de nouvelles stratégies de promotion de saines habitudes de vie pour les patients atteints de DbT1.

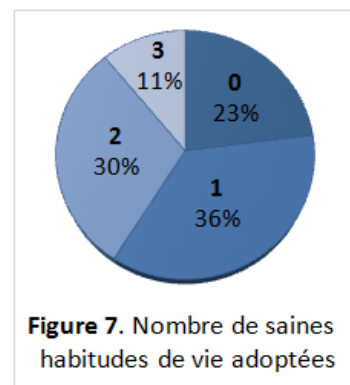


Figure 7. Nombre de saines habitudes de vie adoptées

Nous avons relevé que ces patients consomment en moyenne une diète athérogénique caractérisée par des apports plus faibles en glucides et en fibres alimentaires que recommandés par l'ACD (respectivement 42% de l'AET vs >45% et 22g/jour vs <25g/jour) au profit d'une plus grande consommation de lipides et de gras saturés (respectivement 35% de l'AET vs <35% et 11% de l'AET vs <7%). Ces résultats vont dans le même sens que les observations antérieures des études *EURODIAB Complication*, *FinnDiane* et *CACTI* (18, 114, 115).

En plus de rapporter l'adoption d'une répartition en macronutriments non optimale, notre étude ajoute une évaluation de la qualité globale de la diète de par le calcul du score de qualité alimentaire C-HEI, une variable qui n'avait jamais été mesurée dans la population DbT1. Le score C-HEI moyen de notre cohorte ($78,0 \pm 10,6$) était similaire au score moyen des adultes de la région de Montréal ($73,0 \pm 11,0$) (161) et à celui d'une population de femmes post-ménopausées en surpoids ou obésité non diabétique ($83,2 \pm 9,2$) (165). On aurait pu s'attendre à un score plus élevé chez les adultes atteints de DbT1 étant donné que c'est une population qui reçoit davantage d'éducation quant à la nutrition que la population générale. Toutefois, tel que rapporté précédemment (section 3.2.1), l'emphase mise sur le calcul des glucides chez ces patients peut avoir un effet pervers de confusion de définition de la saine alimentation. Les composantes du calcul de ce score ont permis de mettre en lumière qu'uniquement 11% de nos participants consomment le minimum de portions quotidiennes de produits céréaliers recommandées par le guide alimentaire canadien. Ces pourcentages sont similaires à ceux observés dans la population pédiatrique atteinte de DbT1 (3,8 à 8% des enfants dépendamment de l'âge) (118) mais nettement inférieurs à ceux de la population générale canadienne (79% chez les hommes et 47% chez les femmes) (166). Ceci témoigne d'une crainte possible chez les patients DbT1 de consommer des produits céréaliers en raison des fluctuations glycémiques qu'ils peuvent engendrer si la dose d'insuline n'est pas bien ajustée. Nous devons ainsi davantage renforcer notre message sur les bénéfices des grains entiers et des fibres alimentaires sur le bon contrôle de la glycémie (167). Pour ce qui est du groupe des légumes et fruits, nos participants avaient une consommation moyenne de 7 portions par jour comparativement à 5 portions dans la population générale canadienne (166). Il est à noter que dans le calcul du score C-HEI, la consommation de 125ml de jus de fruits correspond à une portion du groupe légumes et fruits. Ceci constitue une limite d'utilisation de ce score chez la population DbT1 qui consomme régulièrement du jus de fruits pour la correction de leurs

épisodes d'hypoglycémie. Dans notre cohorte, la consommation de jus de fruits représentait 17% de l'apport total en légumes et fruits. Ainsi, il est possible qu'en ne tenant pas compte du traitement des hypoglycémies le profil alimentaire de cette population apparaisse moins favorable.

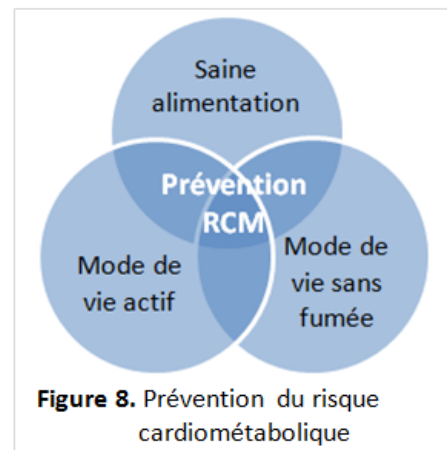
En ce qui a trait à l'activité physique, environ 30% de notre population était considérée comme physiquement active ce qui est similaire à ce qui a été rapporté antérieurement à partir de questionnaires auto-administrés. Dans ces études, une prévalence supérieure à 60% d'inactivité (<150 minutes d'activité physique modérée par semaine) était rapportée dans la population DbT1 comparativement à 48% dans la population générale (16, 128, 129). La crainte des hypoglycémies induites par l'exercice étant la principale barrière à la pratique d'activité physique chez les patients atteints de DbT1 (17) expliquerait probablement cette plus grande prévalence de sédentarité chez ces patients comparativement à la population générale. Nous devrions ainsi davantage parler en consultation des stratégies pour prévenir ces effets pervers (ex : consommer des glucides supplémentaires ou diminuer les doses d'insuline autour de l'activité physique). Les barrières pour atteindre ce but sont probablement sous-estimées car une étude récente de notre groupe a montré qu'une promotion active pour intégrer l'activité physique dans le quotidien était insuffisante pour permettre aux patients atteints de DbT1 de majorer leur NAP (152).

Enfin, malgré le risque cardiovasculaire élevé des patients atteints de DbT1 et l'impact négatif du tabac sur les complications associées au diabète, la prévalence de tabagisme est encore importante dans cette population. Nous avons mesuré une prévalence de 15% de fumeurs actifs et 31% d'anciens fumeurs. Cette prévalence de fumeurs actifs est comparable à une prévalence qui varie de 8 à 38% dans la population DbT1 (115, 131, 132) et qui est de 20% dans la population générale canadienne (168) selon le dernier sondage *Canadian Community Health Survey* de 2011. Certaines données suggèrent que les professionnels de la santé n'insistent pas assez sur le besoin de cesser la consommation tabagique lors des rendez-vous (169). Toutefois, à la lumière de ces résultats, la prévention du tabagisme et les conseils répétés pour la cessation demeurent essentiels.

Relation entre l'adoption de saines habitudes de vie et le profil cardiométabolique

Bien que chacune des saines habitudes de vie (qualité alimentaire, activité physique et tabagisme) ait individuellement été associée à plusieurs facteurs de RCM chez les patients DbT1, aucune étude n'avait évalué la relation entre l'adoption de ces habitudes combinées et le profil de RCM. Nos résultats démontrent une relation proportionnelle entre l'adoption d'un plus grand nombre de saines habitudes de vie et l'amélioration du profil cardiométabolique. En effet, nous observons une relation linéaire entre le nombre de saines habitudes de vie adoptées et l'IMC, le tour de taille, le pourcentage de masse grasse totale et au niveau du tronc, le cholestérol total, le non-HDL-C, les TG et la pression artérielle systolique indépendamment de l'âge, du sexe, de la durée du diabète et du niveau de scolarité. Il est intéressant de souligner que ces associations sont observées alors que notre population reçoit, dans une large proportion (environ 50%), des traitements hypolipidémiants et/ou antihypertenseurs. Ceci suggère que le mode de vie peut être associé à un meilleur RCM même dans un contexte de pharmacothérapie.

Cette étude montre bien l'importance d'adopter globalement de saines habitudes de vie pour en tirer un maximum de profit pour la santé cardiométabolique. Bien qu'aucune relation de cause à effet ne puisse être établie avec ce devis transversal, la figure 8 pourrait imaginer cet avantage grandissant dans la prévention du RCM d'adopter un plus grand nombre de saines habitudes de vie. La méthode d'analyse utilisée dans cette étude ne nous permet cependant



pas de conclure sur l'effet synergique des habitudes entre elles. Il est fort possible que ces avantages grandissants soient en partie explicables par l'interaction des habitudes entre elles. Ces interactions pourraient aussi influencer les facteurs de RCM. Le petit échantillon de notre étude ne nous a malheureusement pas permis de réaliser des sous-analyses dans le groupe de patients adoptant 2 saines habitudes de vie pour déterminer laquelle des combinaisons d'habitudes de vie aurait le plus de bénéfices sur le profil de RCM. Néanmoins, puisque les recommandations actuelles comprennent l'adoption globale des trois saines habitudes de vie, nous ne voulions pas souligner qu'une seule de ces habitudes ou qu'une combinaison spécifique d'habitude de vie serait plus bénéfique qu'une autre. Notre message se veut plutôt de mettre l'accent sur

l'avantage grandissant de l'adoption d'un plus grand nombre de saines habitudes de vie sur le RCM.

Nos analyses suggèrent également un rôle intermédiaire du poids corporel dans cette relation linéaire entre le nombre de saines habitudes de vie adoptées et les variables du profil cardiométabolique. En effet, les associations ne demeuraient pas significatives suite à l'ajustement des analyses pour l'IMC. Ceci démontre bien la forte relation connue entre l'IMC et les variables de résistance à l'insuline, de profil lipidique et de pression artérielle.

Le problème de définition

Les données collectées dans le cadre de cette étude nous ont également permis de mesurer la prévalence de SM dans notre population (résultats non présentés dans l'article). Tel qu'abordé au chapitre 2, un des défis majeurs est l'absence de consensus clair pour établir un diagnostic clinique permettant l'identification des patients les plus à risque. Pour réaliser des études d'interventions auprès des plus à risque, l'identification des patients atteints de double diabète est essentielle. Cette définition se doit aussi d'être facile à appliquer en pratique clinique afin de favoriser son intégration dans les consultations et favoriser la mise en place de mesures visant à améliorer le RCM. À la lumière des connaissances actuelles, une définition s'apparentant à celle du SM, mais remplaçant le critère d'hyperglycémie par un critère de résistance à l'insuline, nous apparaît une option simple et logique. En ce sens, nous avons mené l'exercice de diviser notre population selon la présence ou l'absence de SM défini selon le plus récent consensus (FID 2009), mais remplaçant le critère d'hyperglycémie par un eGDR plus petit que 6,64 correspondant au tertile inférieur de la cohorte. Cette définition donnerait une prévalence de 36% de double diabète (Annexe 2, tableau 1). Les patients présentant un double diabète seraient plus âgés, présenteraient une plus grande durée du diabète et auraient un HbA1c, une pression artérielle systolique, un cholestérol total, un LDL-C, un Non-HDL-C, un IMC, un tour de taille et un pourcentage de gras total et abdominal plus élevés comparativement aux patients sans double diabète (Annexe 2, tableau 1). De plus, cette définition est associée à la présence de néphropathie indépendamment de l'âge, de la durée du diabète et de l'HbA1c (Annexe 2, tableau 2). D'autres types d'analyses (ex : sensibilité/spécificité) et un plus grand échantillon sont nécessaires pour explorer quelle définition permettrait d'identifier le mieux les patients les plus à risque, mais celle proposée mériterait d'être davantage explorée.

Forces et limites de l'étude

La principale force de cette étude est la collecte concomitante de multiples données : de nombreuses caractéristiques du RCM et un ensemble de trois habitudes de vie. Cette étude serait la première à examiner trois habitudes de vie de façon concomitante chez les patients DbT1. De plus, toutes ces mesures ont été collectées avec des outils bien validés. Ainsi, bien que la taille de notre échantillon soit petite, celui-ci est très bien caractérisé.

Tous les participants ont complété un journal alimentaire de 3 jours, la méthode la plus précise d'évaluation des apports alimentaires (170). Ceux-ci ont ensuite été analysés par une nutritionniste selon une procédure standardisée. Une évaluation qualitative du profil nutritionnel (score C-HEI) a ensuite été réalisée ce qui est une première chez les adultes DbT1. Ce score adapté et validé pour la population canadienne permet d'évaluer l'adhésion globale de la diète aux recommandations alimentaires canadiennes (161). L'alimentation est si complexe qu'il est difficile d'isoler le rôle d'un nutriment ou d'un aliment spécifique. Ainsi, plutôt que de rapporter les effets d'un nutriment ou aliment spécifique, l'utilisation de score de qualité alimentaire permet de mesurer l'effet de la qualité globale de l'alimentation. Tous les participants ont également porté un moniteur d'activité physique. Cet appareil permet d'évaluer objectivement la dépense énergétique totale, de repos et liée à l'activité physique (162, 171, 172). Sa précision à évaluer la dépense énergétique totale dans la population atteinte de diabète a été validée en comparaison avec la méthode de référence : le test de l'eau doublement marquée (173). La troisième habitude de vie (tabagisme) fut quant à elle moins bien caractérisée. Notre critère de tabagisme aurait pu être plus quantitatif en incluant le nombre de paquets années, la durée d'usage du tabac ou de cessation selon le cas. Le manque de précision des données collectées à ce sujet nous a malheureusement mené à utiliser une catégorisation plus générale : absence de tabagisme, tabagisme actif, antécédent de tabagisme.

Malgré les avantages du journal alimentaire et du moniteur d'activité physique, ceux-ci ont tout de même quelques limites. Les trois jours de journal alimentaire étaient consécutifs, alors qu'il est plutôt recommandé de choisir trois jours non consécutifs, soit deux jours de semaine et un jour de fin de semaine. La fiabilité de cet outil se limite à l'honnêteté et la précision des sujets à rapporter leurs apports et à ne pas modifier leurs apports usuels lors de la collecte (170). De plus, il n'existe aucun score de qualité alimentaire spécifique à la population DbT1. Bien que le

score C-HEI soit validé chez la population générale et que les recommandations alimentaires des patients atteints de DbT1 sont très semblables à celles de cette population, nous avons noté quelques limites d'utilisation du score C-HEI chez les patients atteints de DbT1 : jus de fruits compilé dans le total des portions de légumes et fruits, aucun critère sur l'apport en fibres alimentaires ou sur l'indice glycémique des aliments, etc. De plus, le *Sensewear Armband* peut légèrement sous-évaluer l'estimation de la dépense énergétique liée à l'activité physique lors d'activité d'intensité modérée et/ou de courte durée (172). Une autre limite de notre étude est l'homogénéité de notre échantillon : principalement des Caucasiens avec un statut socio-économique élevé (revenu familial élevé et niveau d'éducation postsecondaire). L'ensemble des résultats ne peut être extrapolé dans d'autres populations ou à la population pédiatrique DbT1. La principale limite demeure le devis transversal ne permettant pas d'établir de lien causal entre l'adoption de saines habitudes de vie et le profil cardiométabolique.

Implications cliniques

À la lumière de ces résultats, les professionnels de la santé pourraient retenir que la prise en charge du DbT1 doit s'étendre au-delà du contrôle glycémique et inclure la prévention et/ou la réduction des facteurs de RCM. Sachant que la majorité des patients atteints de DbT1 n'adopte pas les saines habitudes de vie recommandées et que plusieurs de ces patients ont maintenant un profil de risque semblable aux patients DbT2, la prévention primaire par la promotion de saines habitudes de vie est très importante chez cette population. Une attention particulière à la susceptibilité au gain de poids devrait être accordée lors de la prise en charge du DbT1 en raison des effets délétères possibles d'une prise de poids importante sur la santé métabolique. Les éducateurs doivent bien connaître les effets pervers de l'insulinothérapie intensive pour offrir les conseils adéquats qui favorisent une amélioration de l'HbA1c sans gain de poids et sans augmentation des hypoglycémies. L'étude d'intervention *Dose Adjustment For Normal Eating* (DAFNE) montre cette possibilité d'atteindre un bon contrôle glycémique sans effet délétère sur le poids (174). Concrètement en clinique, la surveillance des glycémies et de l'HbA1c demeurent primordiales, mais la mesure du poids et du tour de taille doivent aussi être intégrés au suivi. Nos messages quant aux bénéfices d'une saine alimentation, de la pratique régulière d'activité physique et d'un environnement sans fumée doivent être clairs et répétés. L'éducation nutritionnelle se doit de ne pas être exclusivement gluco-centrique, mais devrait, en plus des multiples consignes sur les glucides (calcul des glucides, traitement des hypoglycémies,

collations, etc.), comporter des rappels sur la saine alimentation globale. De plus, nous devrions plus souvent aborder avec les patients les moyens de prévenir les fluctuations glycémiques reliées à la pratique d'activité physique et rappeler l'importance du sevrage tabagique.

Une prévention primaire plus ciblée chez les patients qui présentent un profil de double diabète et favorisant une réduction des facteurs de RCM pour ainsi prévenir les complications à long terme est aussi importante. Une perte de poids graduelle chez ces patients, d'abord par un changement du mode de vie et possiblement par l'utilisation d'un agent pharmacologique, pourrait faire partie du plan de traitement. Une méta-analyse récente révèle que l'utilisation de metformin (agent qui améliore la sensibilité à l'insuline musculaire et hépatique) chez les patients DbT1 est associé à une réduction des doses d'insuline (5 à 10 unités par jour), sans toutefois améliorer significativement le contrôle glycémique (175). D'autres nouveaux agents tels que les analogues du GLP-1 auraient des effets bénéfiques additionnels sur le poids. La place exacte de ces agents dans la gestion du DbT1 reste toutefois à définir.

Favoriser l'adhésion à de saines habitudes de vie est un grand défi dans notre environnement d'abondance alimentaire qui favorise la sédentarité. Une étude de promotion de l'activité physique d'une durée de 3 mois chez les patients atteints de DbT1 ayant pour objectif d'amener les participants à adopter un mode de vie actif a entre autre échoué à augmenter la dépense énergétique totale des participants sur une semaine (152). Il faudra donc probablement des interventions plus longues et plus intenses pour fournir aux patients les outils requis pour modifier leur mode de vie. Les lignes directrices de l'ACD soulignent que la complexité de la prise en charge du diabète nécessite souvent une approche multidisciplinaire incluant médecin, infirmière, nutritionniste, pharmacien et psychologue (176). Dans le cas du DbT1, une telle approche est probablement essentielle pour mettre en œuvre et soutenir les nombreuses actions thérapeutiques en plus des messages clés sur le mode de vie. Certaines analyses récentes suggèrent même que cette approche serait économiquement rentable (177).

Perspectives de recherche

Une étude prospective plus large de type cohorte avec l'ajout d'autres facteurs de RCM (ex : profil inflammatoire, condition cardiovasculaire, différenciation du tissu adipeux viscérale et sous-cutané, double diabète bien défini, etc.), d'une mesure de la qualité de vie et avec des

habitudes de tabagisme mieux caractérisées serait intéressante pour mesurer l'évolution dans le temps des associations observées dans cette étude. En ce sens, j'ai collaboré à la mise en place d'une étude de cohorte à l'IRCM avec cet objectif et ayant pour titre « **Cohorte d'adultes diabétiques de type 1 (CoT1):** Habitudes de vie, hypoglycémies et profil de risque ». Les patients seront suivis sur plusieurs années et une large caractérisation de leur profil cardiométabolique et de leurs habitudes de vie sera effectuée tous les 2 ans. Par la suite, des études d'intervention, tant en prévention primaire que secondaire, ciblant les adultes atteints de DbT1, incluant les trois habitudes de vie évaluées et prenant en compte les barrières spécifiques que rencontre cette population, représentent l'étape subséquente logique pour confirmer les résultats mentionnés ci-haut. Autant des études d'intervention encadrées que des études de promotion plus transposables en pratique clinique seraient nécessaires.

CONCLUSION

En conclusion, les patients atteints de DbT1 sont porteurs de multiples conditions qui les prédisposent aux maladies cardiovasculaires. Malgré les avancées majeures dans le traitement du DbT1, des défis importants dans la prise en charge quotidienne persistent. Entre autre, ces patients présentent aujourd'hui davantage de facteurs de RCM. La prévention du RCM est importante chez cette population à risque. Nos résultats ont démontré qu'une proportion importante d'adultes DbT1 n'adhère pas aux recommandations sur le mode de vie. De plus, cette étude nous montre bien l'avantage grandissant sur le RCM d'adopter un plus grand nombre de saines habitudes de vie. Ceci supporte la nécessité de développer des études d'intervention qui encouragent à la fois une saine alimentation, une pratique régulière d'activité physique et la prévention du tabagisme chez les patients atteints de DbT1.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de la santé publique du Canada. Rapport - Le diabète au Canada: Perspective de santé publique sur les faits et chiffres, 2011.
2. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes*. 2013; 37(Suppl 1): S1–216.
3. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes*. 2012 Nov;61(11):2987-92.
4. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
6. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003 Jun;46(6):760-5.
7. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999 Jun;16(6):466-71.
8. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(1):156.
9. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010 Apr;27(4):398-404.
10. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2001 Oct;24(10):1711-21.
11. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Aug;8(8):476-85.
12. Thorn LM, Forsblom C, Waden J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):950-2.
13. Riediger ND, Clara I. Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population. *CMAJ*. 2011 Oct 18;183(15):E1127-34.
14. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome

and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1248-54.

15. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):707-12.
16. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, Courneya KS, Sigal RJ, Birkett N, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Aug;38(8):1526-34.
17. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2108-9.
18. Snell-Bergeon JK, Chartier-Logan C, Maahs DM, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, et al. Adults with type 1 diabetes eat a high-fat atherogenic diet that is associated with coronary artery calcium. *Diabetologia*. 2009 May;52(5):801-9.
19. Banck-Petersen P LT, Pederen-Bjergaard U, et al. Adherence to guidelines for self-treatment of mild hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Eur Diabetes Nursing*. 2007 Mar;4(1):18-22.
20. Leroux C, Brazeau AS, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and Cardiometabolic Risk in Adults with Type 1 Diabetes: A Review. *Can J Diabetes*. 2014 Feb;38(1):62-9.
21. Couch SC, Crandell JL, Shah AS, Dolan LM, Merchant AT, Liese AD, et al. Fructose intake and cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes: SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 May;100(2):265-71.
22. Altorf-van der Kuil W, Engberink MF, Ijpmma I, Verberne LD, Toeller M, Chaturvedi N, et al. Protein intake in relation to risk of hypertension and microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1151-9.
23. Tikellis C, Pickering RJ, Tsorotes D, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, et al. Association of dietary sodium intake with atherogenesis in experimental diabetes and with cardiovascular disease in patients with Type 1 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2013 May;124(10):617-26.
24. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1986 May 22;314(21):1360-8.
25. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Dec;52(6):1553-78.
26. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992-1999. *Diabetologia*. 2006 Apr;49(4):660-6.
27. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26(1):226-9.
28. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S94-8.

29. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S78-9.
30. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, Sr., et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004 Nov 24;292(20):2495-9.
31. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med*. 2007 Aug 7;147(3):149-55.
32. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*. 2006 Apr;29(4):798-804.
33. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1589-96.
34. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):45-53.
35. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987 Jan-Feb;10(1):1-19.
36. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1998 Apr 1;128(7):517-23.
37. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med*. 1991 Apr;90(4):450-9.
38. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA*. 1996 Nov 6;276(17):1409-15.
39. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S120-43.
40. Health Canada, Eating Well with Canada's Food Guide [Online: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/order-commander/eating_well_bien_manger-eng.php] (Website consulted, October, 2013).
41. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care*. 1999 May;22(5):667-73.
42. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Feb;2(2):133-40.
43. Bendik CF, Keller U, Moriconi N, Gessler A, Schindler C, Zulewski H, et al. Training in flexible intensive insulin therapy improves quality of life, decreases the risk of hypoglycaemia and

ameliorates poor metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Mar;83(3):327-33.

44. DAFNE study group, Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ.* 2002 Oct 5;325(7367):746.
45. Souto DL, Zajdenverg L, Rodacki M, Rosado EL. Impact of advanced and basic carbohydrate counting methods on metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Nutrition.* 2014 Mar;30(3):286-90.
46. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, Dorman JS, Kriska AM, Orchard TJ, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol.* 1993 Jan 1;137(1):74-81.
47. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 1995 Nov;18(11):1415-27.
48. Carlson MG, Campbell PJ. Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM. *Diabetes.* 1993 Dec;42(12):1700-7.
49. Hall SE, Saunders J, Sonksen PH. Glucose and free fatty acid turnover in normal subjects and in diabetic patients before and after insulin treatment. *Diabetologia.* 1979 May;16(5):297-306.
50. Ryan M, Livingstone MB, Ducluzeau PH, Salle A, Genaitay M, Ritz P. Is a failure to recognize an increase in food intake a key to understanding insulin-induced weight gain? *Diabetes Care.* 2008 Mar;31(3):448-50.
51. Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, Raskin P. Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2006 Jul;8(4):404-11.
52. Rosenfalck AM, Almdal T, Hilsted J, Madsbad S. Body composition in adults with Type 1 diabetes at onset and during the first year of insulin therapy. *Diabet Med.* 2002 May;19(5):417-23.
53. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial. JAMA.* 1998 Jul 8;280(2):140-6.
54. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation.* 2013 Jan 15;127(2):180-7.
55. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Orchard TJ. Improved glycemic control reduces the impact of weight gain on cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. *The Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care.* 1999 Jul;22(7):1084-91.
56. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Aponte JE, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care.* 1994 Oct;17(10):1178-85.

57. Biggs MM, Basco MR, Patterson G, Raskin P. Insulin withholding for weight control in women with diabetes. *Diabetes Care*. 1994 Oct;17(10):1186-9.
58. Leiter LA, Fitchett DH, Gilbert RE, Gupta M, Mancini GB, McFarlane PA, et al. Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. *Can J Cardiol*. 2011 Mar-Apr;27(2):e1-e33.
59. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006 Jun 27;113(25):2943-6.
60. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):881-7.
61. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
62. Kylin, E., Studien uber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrome. *Zentralblatt Fuer Innere Med*, 1923. 44: p. 105-127.
63. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.
64. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539-53.
65. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
66. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469-80.
67. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation*. 2003 Jul 29;108(4):420-5.
68. Twells LK, Gregory DM, Reddigan J, Midodzi WK. Current and predicted prevalence of obesity in Canada: a trend analysis. *CMAJ Open*. 2014 Jan;2(1):E18-26.
69. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011 Feb 12;377(9765):557-67.
70. Krishnan S, Short KR. Prevalence and significance of cardiometabolic risk factors in children with type 1 diabetes. *J Cardiometab Syndr*. 2009 Winter;4(1):50-6.

71. Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, Boavida J, Ferriss JB, Karamanos B, et al. Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med.* 1999 Jan;16(1):41-8.
72. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):416-20.
73. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jorgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia.* 2008 Apr;51(4):554-61.
74. Ferriss JB, Webb D, Chaturvedi N, Fuller JH, Idzior-Walus B. Weight gain is associated with improved glycaemic control but with adverse changes in plasma lipids and blood pressure in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):557-64.
75. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes.* 2010 Feb;11(1):4-11.
76. van Vliet M, Van der Heyden JC, Diamant M, Von Rosenstiel IA, Schindhelm RK, Aanstoot HJ, et al. Overweight is highly prevalent in children with type 1 diabetes and associates with cardiometabolic risk. *J Pediatr.* 2010 Jun;156(6):923-9.
77. Price SA, Gorelik A, Furlanos S, Colman PG, Wentworth JM. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obes Res Clin Pract.* 2014 Mar-Apr;8(2):e178-82.
78. Rodrigues TC, Veyna AM, Haarhues MD, Kinney GL, Rewers M, Snell-Bergeon JK. Obesity and coronary artery calcium in diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) study. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Oct;13(10):991-6.
79. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001 Feb;24(2):284-9.
80. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004 Feb;27(2):530-7.
81. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011 Jul;35(7):971-81.
82. Davis TM, Bruce DG, Davis WA. Prevalence and prognostic implications of the metabolic syndrome in community-based patients with type 1 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Dec;78(3):412-7.
83. Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2701-7.

84. Pang TT, Narendran P. Addressing insulin resistance in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008 Sep;25(9):1015-24.
85. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000 Apr;49(4):626-32.
86. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1982 Sep;31(9):795-801.
87. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):306-14.
88. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25(7):1135-41.
89. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28.
90. Chillaron JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3530-4.
91. Chillaron JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. [Metabolic syndrome and type-1 diabetes mellitus: prevalence and associated factors]. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Apr;63(4):423-9.
92. Ghosh S, et al., Metabolic syndrome in type 1 diabetes. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 2010: p. 38-42.
93. Girgis CM, Scalley BD, Park KE. Utility of the estimated glucose disposal rate as a marker of microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Jun;96(3):e70-2.
94. McGill M, Molyneaux L, Twigg SM, Yue DK. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter? *J Diabetes Complications*. 2008 Jan-Feb;22(1):18-23.
95. Momesso DP, Bussade I, Epifanio MA, Schettino CD, Russo LA, Kupfer R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Jan;91(1):47-53.
96. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005 Aug;28(8):2019-24.
97. Stone JA, Fitchett D, Grover S, Lewanczuk R, Lin P. Vascular protection in people with diabetes. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;37 Suppl 1:S100-4.

98. Prince CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia*. 2007 Nov;50(11):2280-8.
99. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Costantino F, Canu T, et al. Reduced intrahepatic fat content is associated with increased whole-body lipid oxidation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2005 Dec;48(12):2615-21.
100. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet*. 1991 Feb 9;337(8737):361-2.
101. Libman IM, Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatr Diabetes*. 2003 Jun;4(2):110-3.
102. Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Mar;18(2):52-7.
103. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia*. 2013 Jul;56(7):1462-70.
104. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
105. Zhu S, St-Onge MP, Heshka S, Heymsfield SB. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2004 Nov;53(11):1503-11.
106. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
107. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 19;142(8):611-9.
108. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009 Nov 14;374(9702):1677-86.
109. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343-50.
110. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S76-99.
111. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013 Feb;29(2):151-67.

112. Canadian Education Hypertension Education Program. 2013 Canadian Education Hypertension Education Program recommendations: the short clinical summary: an annual update. Available at: https://www.hypertension.ca/images/CHEP_2013/2013_CompleteCHEPRecommendations_FR_HCP1009.pdf Accessed September, 2014.
113. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Giugliano D. Lifestyle approach for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2008 Dec;10(6):523-8.
114. Toeller M, Klischan A, Heitkamp G, Schumacher W, Milne R, Buyken A, et al. Nutritional intake of 2868 IDDM patients from 30 centres in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia*. 1996 Aug;39(8):929-39.
115. Ahola AJ, Mikkilä V, Makimattila S, Forsblom C, Freese R, Groop PH. Energy and nutrient intakes and adherence to dietary guidelines among Finnish adults with type 1 diabetes. *Ann Med*. 2012 Feb;44(1):73-81.
116. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Fuller JH, Toeller M. Do European people with type 1 diabetes consume a high atherogenic diet? 7-year follow-up of the EURODIAB Prospective Complications Study. *Eur J Nutr*. 2013 Oct;52(7):1701-10.
117. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, Hu FB, Cleary PA, Ziegler GK, et al. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr*. 2009 Feb;89(2):518-24.
118. Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, Bell RA, Dabelea DM, Johansen JM, et al. Dietary intake among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Diet Assoc*. 2006 May;106(5):689-97.
119. Overby NC, Flaaten V, Veierod MB, Bergstad I, Margeirsdottir HD, Dahl-Jorgensen K, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia*. 2007 Feb;50(2):307-16.
120. Mehta SN, Haynie DL, Higgins LA, Bucey NN, Rovner AJ, Volkening LK, et al. Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Dec;32(12):2174-6.
121. Lawton J, Rankin D, Cooke DD, Clark M, Elliot J, Heller S. Dose Adjustment for Normal Eating: a qualitative longitudinal exploration of the food and eating practices of type 1 diabetes patients converted to flexible intensive insulin therapy in the UK. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Jan;91(1):87-93.
122. Goksen D, Altinok YA, Ozen S, Demir G, Darcan S. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014 Jun 5;6(2):74-8.
123. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1993 Nov;16(11):1453-8.
124. Lawton J, Rankin D, Cooke DD, Elliott J, Amiel S, Heller S. Self-treating hypoglycaemia: a longitudinal qualitative investigation of the experiences and views of people with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Feb;30(2):209-15.

125. Young V, Eiser C, Johnson B, Brierley S, Epton T, Elliott J, et al. Eating problems in adolescents with Type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med*. 2013 Feb;30(2):189-98.
126. Verrotti A, Catino M, De Luca FA, Morgese G, Chiarelli F. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 1999 Jun;36(1-2):21-5.
127. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Dec;22(12):1956-60.
128. Thomas N, Alder E, Leese GP. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2004 May;80(943):287-91.
129. Gilmour H. Physically active Canadians. *Health Rep*. 2007 Aug;18(3):45-65.
130. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Dube MC, Weisnagel SJ, Lavoie C, et al. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: predictive validity and reliability. *Diabetes Metab*. 2012 Apr;38(2):164-70.
131. Toeller M, Buyken AE, Heitkamp G, Cathelineau G, Ferriss B, Michel G. Nutrient intakes as predictors of body weight in European people with type 1 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Dec;25(12):1815-22.
132. Plotnikoff RC, Lippke S, Prodaniuk T, Wild TC, Barrett JE. Demographic, health, and behavioral factors associated with smoking in adults with type 1 or type 2 diabetes. *Am J Health Behav*. 2007 Jan-Feb;31(1):13-23.
133. Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2012 Aug;55(8):2132-41.
134. van Bussel BC, Soedamah-Muthu SS, Henry RM, Schalkwijk CG, Ferreira I, Chaturvedi N, et al. Unhealthy dietary patterns associated with inflammation and endothelial dysfunction in type 1 diabetes: the EURODIAB study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Aug;23(8):758-64.
135. Liese AD, Bortsov A, Gunther AL, Dabelea D, Reynolds K, Standiford DA, et al. Association of DASH diet with cardiovascular risk factors in youth with diabetes mellitus: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Circulation*. 2011 Apr 5;123(13):1410-7.
136. Lamichhane AP, Liese AD, Urbina EM, Crandell JL, Jaacks LM, Dabelea D, et al. Associations of dietary intake patterns identified using reduced rank regression with markers of arterial stiffness among youth with type 1 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2014 May 28.
137. Strychar I, Cohn JS, Renier G, Rivard M, Aris-Jilwan N, Beauregard H, et al. Effects of a diet higher in carbohydrate/lower in fat versus lower in carbohydrate/higher in monounsaturated fat on postmeal triglyceride concentrations and other cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1597-9.
138. Rosenfalck AM, Almdal T, Viggers L, Madsbad S, Hilsted J. A low-fat diet improves peripheral insulin sensitivity in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006 Apr;23(4):384-92.

139. Cadario F, Prodam F, Pasqualicchio S, Bellone S, Bonsignori I, Demarchi I, et al. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with Type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet. *J Endocrinol Invest*. 2012 Feb;35(2):160-8.
140. Waden J, Tikkanen H, Forsblom C, Fagerudd J, Pettersson-Fernholm K, Lakka T, et al. Leisure time physical activity is associated with poor glycemic control in type 1 diabetic women: the FinnDiane study. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):777-82.
141. Waden J, Thorn LM, Forsblom C, Lakka T, Saraheimo M, Rosengard-Barlund M, et al. Leisure-time physical activity is associated with the metabolic syndrome in type 1 diabetes: effect of the PPARgamma Pro12Ala polymorphism: the FinnDiane Study. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1618-20.
142. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2001 Oct;18(10):786-96.
143. Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Physical activity level and body composition among adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012 Jul 21.
144. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinass GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care*. 1997 Oct;20(10):1603-11.
145. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, DeFronzo R, Felig P, Ostman J, et al. Increased peripheral insulin sensitivity and muscle mitochondrial enzymes but unchanged blood glucose control in type I diabetics after physical training. *Diabetes*. 1982 Dec;31(12):1044-50.
146. Rigla M, Sanchez-Quesada JL, Ordonez-Llanos J, Prat T, Caixas A, Jorba O, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2000 May;49(5):640-7.
147. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Sep;32(9):1541-8.
148. Ramalho AC, de Lourdes Lima M, Nunes F, Cambui Z, Barbosa C, Andrade A, et al. The effect of resistance versus aerobic training on metabolic control in patients with type-1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Jun;72(3):271-6.
149. Fuchsjager-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, Sieder AE, Quittan M, Nuhr MJ, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1795-801.
150. Yki-Jarvinen H, DeFronzo RA, Koivisto VA. Normalization of insulin sensitivity in type I diabetic subjects by physical training during insulin pump therapy. *Diabetes Care*. 1984 Nov-Dec;7(6):520-7.
151. Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care*. 1990 Oct;13(10):1039-43.

152. Brazeau AS, Gingras V, Leroux C, Suppere C, Mircescu H, Desjardins K, et al. A pilot program for physical exercise promotion in adults with type 1 diabetes: the PEP-1 program. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014 Apr;39(4):465-71.
153. Cena H, Fonte ML, Turconi G. Relationship between smoking and metabolic syndrome. *Nutr Rev*. 2011 Dec;69(12):745-53.
154. Hofer SE, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, Naeke A, Frohlich-Reiterer E, Holl RW. Smoking and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2009 Jan;154(1):20-3 e1.
155. Mays D, Streisand R, Walker LR, Prokhorov AV, Tercyak KP. Cigarette smoking among adolescents with type 1 diabetes: strategies for behavioral prevention and intervention. *J Diabetes Complications*. 2012 Mar;26(2):148-53.
156. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2599-608.
157. Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr*. 2001 May;131(5):1589S-95S.
158. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
159. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc*. 1995 Oct;95(10):1103-8.
160. Rathod AD, Bharadwaj AS, Badheka AO, Kizilbash M, Afonso L. Healthy Eating Index and mortality in a nationally representative elderly cohort. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13;172(3):275-7.
161. Shatenstein B, Nadon S, Godin C, Ferland G. Diet quality of Montreal-area adults needs improvement: estimates from a self-administered food frequency questionnaire furnishing a dietary indicator score. *J Am Diet Assoc*. 2005 Aug;105(8):1251-60.
162. St-Onge M, Mignault D, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar;85(3):742-9.
163. American College of Sports Medicine, ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 8th edition. 2009: Lippincott Williams & Wilkins. 380 pages.
164. FAO /WHO/ UNU. Expert Consultation, Human Energy Requirements. Rome: Food and Agricultural Organization of the United Nations / World Health Organization / University World Health Organization, 2001.
165. Lavoie ME, Faraj M, Strychar I, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, et al. Synergistic associations of physical activity and diet quality on cardiometabolic risk factors in overweight and obese postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2012 May 9:1-10.
166. Garriguet D. Statistique Canada. Finding from the Canadian Community Health Survey: Overview of Canadians' eating habits. 2004.

167. Rovner AJ, Nansel TR, Gellar L. The effect of a low-glycemic diet vs a standard diet on blood glucose levels and macronutrient intake in children with type 1 diabetes. *J Am Diet Assoc.* 2009 Feb;109(2):303-7.
168. Statistique Canada, Canadian Community Health Survey 2011, [Online: <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/100615/dq100615b-eng.htm>] (Site internet consulté en juin 2014).
169. Teoh H, Despres JP, Dufour R, Fitchett DH, Goldin L, Goodman SG, et al. A comparison of the assessment and management of cardiometabolic risk in patients with and without type 2 diabetes mellitus in Canadian primary care. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Dec;15(12):1093-100.
170. Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. *J Nutr.* 1994 Nov;124(11 Suppl):2245S-317S.
171. Malavolti M, Pietrobelli A, Dugoni M, Poli M, Romagnoli E, De Cristofaro P, et al. A new device for measuring resting energy expenditure (REE) in healthy subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 Jun;17(5):338-43.
172. Brazeau AS, Karelis AD, Mignault D, Lacroix MJ, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. Accuracy of the SenseWear Armband during ergocycling. *Int J Sports Med.* 2011 Oct;32(10):761-4.
173. Mignault D, St-Onge M, Karelis AD, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of the Portable HealthWear Armband: a device to measure total daily energy expenditure in free-living type 2 diabetic individuals. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):225-7.
174. Gunn D, Mansell P. Glycaemic control and weight 7 years after Dose Adjustment For Normal Eating (DAFNE) structured education in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2012 Jun;29(6):807-12.
175. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia.* 2010 May;53(5):809-20.
176. Clement M, Harvey B, Rabi DM, Roscoe RS, Sherifali D. Organization of diabetes care. *Can J Diabetes.* 2013 Apr;37 Suppl 1:S20-5.
177. Chowdhury TA, Bennett-Richards P. Optimal diabetes care--can we afford it?: evidence-based diabetes care could be highly cost effective. *QJM.* 2013 Nov;106(11):983-7.

Annexe 1

Article de revue de la littérature publié :

«Lifestyle and Cardiometabolic Risk in Adults with Type 1 Diabetes: A Review»

Leroux Catherine, Brazeau Anne-Sophie, Gingras Véronique, Desjardins Katherine, Strychar Irene
et Rabasa-Lhoret Rémi

Can J Diabetes. 2014 Feb; 38 (1):62-69.

Title: Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes, a review

Authors: Leroux Catherine^{a,b}, Brazeau Anne-Sophie^a, Gingras Véronique^{a,b}, Desjardins Katherine^{a,b}, Strychar Irene^{b-e}, and Rabasa-Lhoret Rémi^{a-e}

^a Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

^b Department of nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

^c Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, Quebec, Canada

^d Division of Endocrinology, Department of Medicine of the Université de Montréal Hospital Center (CHUM), Montreal, Quebec, Canada

^e Research Center of the Université de Montréal Hospital Center (CRCHUM), Montreal, Canada

Short running title: Lifestyle, cardiometabolic risk and type 1 diabetes

Word count: 3376

Tables: 2

Corresponding author

Rémi Rabasa-Lhoret

ABSTRACT

Over the past decades, there was a major upward shift in the prevalence of cardiometabolic risk (CMR) factors (central obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia) among patients with type 1 diabetes (T1D) which could have either an additive or synergistic effect on cardiovascular disease risk. These metabolic changes are occurring in parallel to the worldwide obesity epidemic and the widespread use of intensive insulin therapy. Poor lifestyle habits (poor diet quality, sedentary behaviours and smoking) are known as a driving factor for an increased CMR in the general population. The objective of this review is to explore the lifestyle habits of adults with T1D and its potential association with CMR factors. Evidence suggests that adherence to dietary guidelines is low in subjects with T1D with a high prevalence of patients consuming an atherogenic diet. Sedentary habits are also more prevalent than in the general population possibly because of the additional contribution of exercise-induced hypoglycemic fear. Moreover, the prevalence of smokers is still significant in the T1D population. All of these behaviours could trigger a cascade of metabolic anomalies that may contribute to increase CMR in patients with T1D. The intensification of insulin treatment leading to new daily challenges could contribute to the adoption of poor lifestyle habits. Preventive measures such as identification of patients at high risk and promotion of lifestyle changes should be encouraged. The most appropriate therapeutic measures remain to be established.

Keywords: Type 1 diabetes, cardiometabolic risk, diet composition, physical activity, smoking

RÉSUMÉ

Au cours des dernières décennies, les profils anthropométrique et métabolique des adultes atteints de diabète de type 1 (DbT1) ont défavorablement évolué avec une augmentation importante de la prévalence de facteurs de risque cardiométabolique (RCM; obésité abdominale, insulino-résistance, hypertension et dyslipidémie). Ce nouveau profil pourrait avoir un effet synergique sur le risque cardiovasculaire de cette population. Ces changements métaboliques apparaissent parallèlement à l'épidémie mondiale d'obésité et à l'utilisation répandue de l'insulinothérapie intensive. Les mauvaises habitudes de vie (mauvaise qualité alimentaire, comportements sédentaires et tabagisme) sont connues comme étant des facteurs déterminants de l'augmentation du RCM dans la population générale. L'objectif de cette revue est d'explorer les habitudes de vie des adultes atteints de DbT1 et leur association possible avec les facteurs de RCM. Les données scientifiques suggèrent que l'observance des recommandations nutritionnelles est faible chez les patients atteints de DbT1 avec une forte tendance vers la consommation d'une diète athérogénique. Les adultes atteints de DbT1 seraient également plus sédentaires que la population générale, possiblement en raison d'une barrière additionnelle à la pratique d'activité physique qu'est la peur de l'hypoglycémie induite par l'exercice. De plus, la proportion de fumeurs est encore importante dans la population atteinte de DbT1. Tous ces comportements pourraient déclencher une cascade d'anomalies métaboliques pouvant contribuer à l'augmentation du RCM chez cette population. Bien que l'insulinothérapie intensive offre plus de flexibilité aux patients elle impose également de nouveaux défis quotidiens (ex : calcul des glucides, hypoglycémies) dont la gestion pourrait mener vers l'adoption de mauvaises habitudes de vie. Les mesures préventives comme l'identification des patients à risque et la promotion de modifications du mode de vie devraient être encouragées. Les mesures thérapeutiques les plus appropriées restent à définir.

INTRODUCTION

Type 1 diabetes is an autoimmune disease characterized by the destruction of pancreatic beta cells and resulting in insulin deficiency and, thus, hyperglycemia (1). The main goal of treatment is to prevent the development or progression of chronic complications, such as microvascular complications (retinopathy, nephropathy and neuropathy) and macrovascular complications (coronary artery disease, stroke and peripheral arterial disease), while minimizing the risk for acute complications such as severe hypoglycemia (1). Intensive insulin therapy (IIT) aiming at achieving optimal blood glucose control combined with intensive blood pressure and hyperlipidemia treatment have been demonstrated to have positive impacts on both micro- and macrovascular risks (2,3). Nevertheless, patients with type 1 diabetes intensively treated presented a 10-fold increased risk for developing cardiovascular disease as compared with an age-matched non-diabetic population, and cardiovascular events remain the leading cause of mortality in this population (4).

Over the past decades, the prevalence of central obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia has risen impressively in patients with type 1 diabetes, regardless of glycemic control (5). These are well-known risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes in the general population. Cardiometabolic risk (CMR) represents a cluster of traditional (e.g. smoking, elevated blood pressure and LDL cholesterol level) and emerging (e.g. elevated triglyceride levels and waist circumference, insulin resistance, inflammation and low HDL cholesterol levels) factors that contribute to both cardiovascular disease and development of type 2 diabetes (6). Metabolic syndrome (MS) is a more limited cluster of metabolic abnormalities (android obesity, hypertension, high triglycerides, low HDL cholesterol levels and hyperglycemia) also linked to an increased risk for both cardiovascular disease and type 2 diabetes (6). Among patients with type 1 diabetes, increased CMR, defined as the presence of the MS, could be additive or synergistic for cardiovascular disease risk (7). It could also have other major consequences because it has been associated with poor glycemic control (8), increased risk for both micro- and macrovascular complications (9), and even mortality (10).

The underlying causes of the increased prevalence of CMR factors in patients with type 1 diabetes have scarcely been studied. These anthropometric and metabolic changes are

occurring in parallel with the worldwide obesity epidemic and the widespread intensification of insulin therapy (11). IIT allows better glucose control and greater flexibility but also leads to new daily challenges for patients with type 1 diabetes, such as rigorous carbohydrate counting and an increased frequency of hypoglycemia (a major barrier for physical activity). These challenges could contribute to the adoption of poor lifestyle habits, including positive energy balance (excess caloric intake and sedentary behaviours) and poor diet quality, which is known to predispose to weight gain and CMR in the general population (6). The association between lifestyle and CMR in adults with type 1 diabetes has never been reviewed. The purpose of this review is to explore the lifestyle habits of adults with type 1 diabetes and its potential association with CMR factors.

METHODS

A literature search was conducted between June 2012 and May 2013, using electronic databases (PubMed, Embase and MEDLINE) for all available publications in English and French. Search terms included type 1 diabetes, cardiometabolic risk, metabolic syndrome, insulin resistance, inflammation, obesity, food habits, physical activity and smoking. Synonyms were used to increase the sensitivity of the search. References in key papers were also explored. This narrative review explores available data about the potential association of lifestyle with CMR. Lifestyle is divided into 3 sections: diet, physical activity and smoking.

SUMMARY OF IDENTIFIED STUDIES

1) Diet

Recommendations. As for the general population, individuals with type 1 diabetes are encouraged to eat a balanced diet (>45% of energy from carbohydrates, <35% of energy from fat and 15% to 20% of energy from proteins) (1). Moreover, saturated fatty acid intake should be limited to 7% or less of the total daily energy intake. Compared to the general population, the importance of fibre consumption is emphasized, and higher intakes are recommended (25 to 50 g per day) (1). In addition, patients with type 1 diabetes treated with IIT should adjust their insulin doses to the carbohydrate content of their meals. When this strategy is well implemented, it improves glucose control and reduces glucose fluctuations (12-14).

Adherence to recommendations. Observational studies among adults with type 1 diabetes have outlined the difficulties for patients with type 1 diabetes to meet the nutritional guidelines (15-18). For example, among the FinnDiane Study's population, even after at least 1 nutrition consultation with a health professional, almost 50% had lower carbohydrate and higher fat intakes than recommended (16). This proportion increases to two-thirds for higher saturated fatty acid intakes and to more than 95% for lower dietary fiber intakes than recommended (16). Similar proportions were observed in other large cohort studies (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]; Coronary Artery Calcification in type 1 diabetes [CACTI]; and EURODIAB Complications Study) of adults with type 1 diabetes, as summarized in Table 1. This trend of noncompliance with the recommendations seems worse than in the general population. According to the 2009 data from the Canadian Community Health Survey, approximately 25% of the overall Canadian population had higher fat intakes than recommended and 30% had lower carbohydrate intakes (19). Snell-Bergeon et al have compared the adherence to dietary guidelines of adults with and without type 1 diabetes. They observed that fewer individuals with type 1 diabetes met the total fat and carbohydrate recommended intakes and, consequently, a high proportion consumed an atherogenic diet (rich in total fat and saturated fat and low in carbohydrates) (17).

Observational studies. In the general population, dietary composition is an important lifestyle component that is associated with the development of chronic diseases. For patients with type 1 diabetes, only a few studies have shown an association between the composition of diet and CMR. From the CACTI study data, Snell-Bergeon et al outlined the significant positive association between a high dietary fat intake and some CMR factors (high total cholesterol, LDL cholesterol, apolipoprotein B, body mass index [BMI], waist circumference, hypertension and estimated insulin resistance) (17). On the other hand, negative associations were found between the percentage of energy from carbohydrates and LDL cholesterol, BMI, waist circumference and estimated insulin resistance (17). Dietary components were also associated with body composition among the EURODIAB study's population: higher intakes of fat (total and saturated) were related to higher waist circumferences while lower carbohydrate intakes were a significant and independent predictor of higher BMI and waist circumference (20). Also, consumption of less fibre and fewer vegetables was associated with increased concentrations of low-grade inflammatory markers (21). Accordingly, in youth with type 1 diabetes, a higher adherence to

the DASH diet, a diet characterized by high intakes of fibres and low intakes of saturated fat, was associated with improved lipid profiles and BMI (22). The association between dietary patterns (e.g. Western, prudent, Mediterranean, etc.) and CMR factors has not been studied in adults with type 1 diabetes. Intervention studies. Studies of adults with type 1 diabetes of the effects of a nutrition-intervention program on CMR profile are even more limited. A study from Strychar et al conducted among 30 non-obese and healthy adults with type 1 diabetes showed that a diet lower in carbohydrates and higher in monounsaturated fats could have benefits for plasminogen activator inhibitor 1 levels, weight and plasma triglycerides profile (23). Inversely, an improvement in insulin resistance has been observed following a 3-month low-fat diet (25% of energy from fat) in a group of 13 adults with type 1 diabetes (24). A study conducted by Cadario et al found improvements in the lipid profile (decreased LDL cholesterol, noneHDL cholesterol and total cholesterol/HDL cholesterol ratio) and the nutritional intake (decreased dietary fats and cholesterol, increased fibre consumption) in children and adolescents with type 1 diabetes (n = 96) who underwent 3 nutrition-counseling sessions designed to increase adherence to a Mediterranean diet (25).

2) Physical activity

Recommendations. Regular exercise is, for people with type 1 diabetes, an important part of the treatment plan and has been inversely associated with both cardiovascular mortality and microvascular complications (26). Patients with type 1 diabetes are thereby encouraged to reach at least 150 minutes of moderate- to vigorous-intensity aerobic exercise each week in addition to performing resistance training 2 to 3 times per week (1). Considering that physical activity can induce glycemic variability with an increased risk for hypoglycemia, the Canadian Diabetes Association also provides some specific strategies to prevent these side effects, such as consuming additional carbohydrates, reducing preprandial bolus insulin doses or, for insulin pump users, altering basal insulin (1).

Adherence to recommendations. Most adults with type 1 diabetes do not regularly engage in physical activity. Two longitudinal studies of adults with type 1 diabetes in Alberta, Canada, and the United Kingdom showed that more than 60% of adults with type 1 diabetes are classified as inactive (practicing less than 150 minutes of moderate physical activity per week) (27,28). Adherence to recommendations was even lower in women and decreased with age (27). These

trends are more pronounced than in the general Canadian population, which has an inactivity prevalence of 48% (29). In patients with type 1 diabetes, fear of hypoglycemia is the primary barrier to engaging in regular physical activity (30), and the severity of this perception is negatively associated with physical activity practice (31).

Observational studies. In the general population, an active lifestyle contributes to preventing weight gain and type 2 diabetes (32). For patients with type 1 diabetes, some studies have also shown an association between an active lifestyle and reduced CMR factors (33e36). From the FinnDiane study cohort, Waden et al estimated leisure time physical activity during the previous year through questionnaires and observed that active patients, who represented only 21% of the participants, had lower estimated insulin resistance than sedentary patients, thereby needing lower insulin doses (33). Furthermore, in the male population in the EURODIAB study, physical activity was positively correlated with HDL cholesterol and negatively correlated with total cholesterol and triglycerides (37). Also, in adults with type 1 diabetes, having an active lifestyle is associated with a healthier weight and body composition, including lower truncal fat mass and lower waist circumference compared to those who showed a more sedentary lifestyle, in a fashion similar to that in a healthy control group (35). Consequently, low leisure time physical activity is associated with higher CMR in adults with type 1 diabetes (36).

Intervention studies. In addition, following a physical activity program has a positive impact on CMR factors (38-46). The 9 intervention studies of physical activity in adults with type 1 diabetes presented in Table 2 reported the improvement of at least 1 CMR factor. A 10- to 16-week supervised aerobic exercise training performed 3 to 4 times per week for approximately 60 minutes can improve insulin sensitivity (43,46) and HDL cholesterol levels (40,41,43,46) and also decrease insulin requirements (38,39), body weight (38,43) and waist-to-hip ratio (43). Lehmann et al also showed a dose-effect relationship between changes in physical activity and changes in insulin sensitivity, blood pressure and HDL cholesterol (43). Some of these interventions also showed other health benefits such as fitness improvement. Only 2 studies explored the impact of a resistance training intervention. Although this type of training is associated with improved glycemic control, its benefits on CMR factors are still uncertain (38,44).

3) Smoking

Recommendation and adherence. The Canadian Diabetes Association recommends offering support for the prevention of smoking and encouraging smoking cessation (1). A considerable reduction in smoking prevalence has been observed during the past decades, but it remains an important issue. In the FinnDiane Study cohort, the prevalence of current smoking was 15% among men and 13% among women (16), while in the EURODIAB cohort 38% of men and 29% of women were smokers (20). Current smokers were less numerous among a Canadian population of patients with diabetes in 2001, with a prevalence of 7.9% (47). According to the 2011 data from the Canadian Community Health Survey, approximately 20% of the general Canadian population aged 12 years and older were current smokers (19). The prevalence of smokers among patients with type 1 diabetes is thus variable depending on the studies but appears to be lower than in the general population. However, considering the particular risk profile of type 1 diabetes patients, smoking prevention is particularly important.

Observational studies. As reviewed by Cena et al in 2011, smoking is a risk factor for MS in the general population. It has been shown to induce insulin resistance and to promote visceral fat accumulation and dyslipidemia (48). However, the relationship with body weight is complex because smokers tend to be leaner but also to present increased central obesity (48). Smoking effects have been less commonly studied in patients with type 1 diabetes, but in addition to undermining glycemic control, smoking aggravates the development of micro- and macrovascular complications in these individuals (1). In the FinnDiane study, the proportion of smokers with type 1 diabetes was higher in subjects with the MS (8). In some studies including adolescents and young adults with type 1 diabetes, compared to non-smokers, smokers presented unfavourable lipid profiles (higher triglycerides, total and LDL cholesterol and lower HDL cholesterol) and higher blood pressures (37,49); there was an unclear relationship with BMI (47,49).

DISCUSSION

Cardiovascular disease is a major cause of morbidity and mortality in patients with type 1 diabetes (50). The DCCT-EDIC trial demonstrated a spectacular micro- and macrovascular risk reduction with the use of IIT aiming to improve blood glucose control (2,3). However, DCCT

patients had low baseline CMRs (e.g. absence of hypertension and hyperlipidemia, low obesity rates), which is now less common. Over the past decades, there was a major upward shift in the prevalence of CMR factors in the population with type 1 diabetes (5). The underlying causes of this increased prevalence could include weight gain, poor diet quality, sedentary behaviours and active smoking. It is possible that these risk factors contribute to modify cardiovascular risk for patients with type 1 diabetes.

Rapid weight gain in people with type 1 diabetes is probably a major driving factor of the increased CMR. The prevalence of overweight and obesity in those with type 1 diabetes has risen by almost 50% over the past decades (51). In the 1980s, the prevalence of overweight was lower in patients with type 1 diabetes compared to the general population, but this is no longer the case (51). Weight gain is a consequence of a positive energy balance over time, which could be explained partially, in patients with type 1 diabetes, by IIT and the increased frequency of hypoglycemic episodes (11). IIT probably plays a direct role in weight gain through glycosuria reduction and through an anabolic effect of insulin on lean and fat masses (52,53). It could also play an indirect role in weight gain through the increased frequency of hypoglycemic episodes. Hypoglycemia in adults with type 1 diabetes is known to produce a generalized increase in craving for food (54), and overconsumption of food to correct or prevent hypoglycemia is common (55). The higher corrective or preventive snack consumption increases energy intake, which could possibly lead to a positive energy balance. However, to our knowledge, no study has measured accurately the energy balance and tried to examine the potential role of hypoglycaemia treatment and prevention in energy intake. In the DCCT cohort, Purnell et al observed that excessive weight gain increased insulin resistance and was associated with the development of hypertension and dyslipidemia among patients with type 1 diabetes (5). Yet we cannot exclude the possibility of metabolically healthy but obese patients, a concept that has not been studied specifically in those with type 1 diabetes.

Along with weight gain, poor lifestyle habits (poor diet quality, sedentary behaviours and smoking) could also explain the increased prevalence of CMR factors in patients with type 1 diabetes. In such patients, adherence to dietary guidelines is low, and there exists a high prevalence of atherogenic diets, which is associated with various components of increased CMR, whereas adherence to more healthful diets is related to improved CMR profiles (15e18,20-

22,25). An overemphasis on carbohydrate quantity for carbohydrate counting may explain this tendency to consume an atherogenic diet in the population with type 1 diabetes. Although the carbohydrate counting technique allows better postprandial glucose control and substantially increases flexibility (56), the emphasis on foods' carbohydrate content might induce the false perception that it is the only essential component of the diet or may be controlled at the expense of more general food intake counselling. This approach could lead patients to reduce their carbohydrate intake in an attempt to minimize the impact of carbohydrate-counting errors. Also, studies of young patients with type 1 diabetes and their parents indicate significant misperceptions concerning the definition of a healthful foods (57). They perceive that foods without carbohydrates may be eaten freely and consider that processed foods with labelled carbohydrate contents are especially appealing for the facilitation of carbohydrate counting (57). Moreover, despite the potential benefits of physical exercise in improving the health of patients with type 1 diabetes, sedentary habits are more prevalent than in the general population, possibly because of the additional contribution of hypoglycemic fear and risk (27e30). Both cross-sectional studies and intervention trials among adults with type 1 diabetes suggest that physical activity has beneficial effects on several CMR factors, including weight gain (33e46). Furthermore, despite the increased cardiovascular risk in patients with type 1 diabetes and the potential negative impact of smoking on diabetes-related complications, the prevalence of smokers is still important in this population (16,20,47). Observational studies showed an association between smoking status and CMR factors (8,37,49). This relationship may exist, in part, because smokers with type 1 diabetes are less likely to adhere to diabetes management recommendations and to have an overall healthy lifestyle (58). Finally, as in the general population, additional risk factors, including genetics, age, race, sex and environment, could also contribute to this increased CMR in patients with type 1 diabetes. For example, some studies have suggested that adults with type 1 diabetes and with family histories of type 2 diabetes require higher insulin doses, a surrogate for the presence of insulin resistance (59,60).

Patients with type 1 diabetes presenting an elevated CMR probably require intensive lifestyle modifications to prevent progression of complications. Education programs for IIT should not focus exclusively on carbohydrate counting. They should also include reminders about overall qualitative and quantitative dietary intakes (e.g. the DASH or the Mediterranean diet approaches), a field that has not been studied in adults with type 1 diabetes. Weight loss should

also be promoted if needed. In addition, because of the additional barriers for physical activity, patients with type 1 diabetes probably need exercise programs focusing on their specific needs. Despite the significant reduction of hypoglycemic risk with modern types of insulin therapy (insulin analogs or pumps), the presence of such episodes remains a fact of life for patients with type 1 diabetes, so education programs targeting its prevention and appropriate treatment are mandatory. Also, smoking cessation should be promoted. The support offered for quitting needs to consider the risk of weight gain, which also needs to be managed. Intensive lifestyle interventions have the potential not only to reduce CMR but also to have wider health benefits. Studies will also be needed to establish whether pharmacologic interventions should be part of such lifestyle interventions. The ongoing trial (Reducing with metformin vascular adverse lesions in type 1 diabetes) is testing the hypothesis that metformin added to titrated insulin therapy reduces radiologic evidence of atherosclerosis in patients with increased CMR (61), and small pilot studies have also suggested some benefit to weight of adding to ongoing insulin therapy a glucagon-like peptide-1 analogue (62).

Establishing the strongest risk factors for CMR in patients with type 1 diabetes would allow more efficient programs to be implemented. The most appropriate ways of identifying patients with type 1 diabetes and increased CMR in a clinical setting remain to be established. The presence of the MS is often used and could offer a simple way to identify these patients (9). However, the relevance and the definition of the MS remain debated for patients with type 1 diabetes because, for example, they all meet the dysglycemia criteria. Also, in large part due to the low portal insulin concentration, patients with type 1 diabetes are usually characterized by high HDL cholesterol concentrations, suggesting that the low HDL cholesterol cutoff point might need to be set higher in patients with type 1 diabetes than in the general population.

CONCLUSIONS

Overall, patients with type 1 diabetes share the same obesogenic environment as the general population; however, unhealthy lifestyle behaviours (e.g. low physical activity and consumption of atherogenic [hypercaloric] diets) could potentially be exacerbated by type 1 diabetes-specific factors (e.g. impact of IIT). There is no definitive evidence of a causal relationship between unhealthy lifestyle behaviours (poor diet quality, sedentary habits and active smoking) and CMR

in patients with type 1 diabetes, but cross sectional and intervention data suggest that all these adverse behaviours could play important roles. The emerging problem of increased CMR requires attention from healthcare professionals and active research to allow for easy identification and to establish evidence-based optimal interventions in order to prevent an awaited significant burden. Meanwhile, promotion of lifestyle management is suggested in most patients with type 1 diabetes to prevent or treat CMR factors.

Author Disclosures

Dr. Rémi Rabasa-Lhoret is a research scholar of Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQS) and holds the J.A. DeSève research chair. Veronique Gingras is supported by a doctoral scholarship from the FRQS.

No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Author Contributions

CL conceived of and designed the article, reviewed the literature, extracted and interpreted the data, drafted the article and revised the article; ASB and VG contributed to the conception and design of the article and to the extraction and interpretation of the data and revised the article; KD and IS revised the article; RRL contributed to the conception and design of the article and revised the article. All authors read and approved the final manuscript.

REFERENCES

1. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes*. 2013; 37(Suppl 1): S1–216.
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
4. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003 Jun;46(6):760-5.

5. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, et al. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes Control and Complications Trial. JAMA. 1998 Jul 8;280(2):140-6.
6. Leiter LA, Fitchett DH, Gilbert RE, et al. Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. Can J Cardiol. 2011 Mar-Apr;27(2):e1-e33.
7. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. Nat Rev Endocrinol. 2012 Aug;8(8):476-85.
8. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). Diabetes Care. 2005 Aug;28(8):2019-24.
9. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2007 Mar;30(3):707-12.
10. Thorn LM, Forsblom C, Waden J, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2009 May;32(5):950-2.
11. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2001 Oct;24(10):1711-21.
12. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. J Am Diet Assoc. 1998 Aug;98(8):897-905.
13. Bendik CF, Keller U, Moriconi N, et al. Training in flexible intensive insulin therapy improves quality of life, decreases the risk of hypoglycaemia and ameliorates poor metabolic control in patients with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Mar;83(3):327-33.
14. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Jan;99(1):19-23.
15. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Fuller JH, et al. Do European people with type 1 diabetes consume a high atherogenic diet? 7-year follow-up of the EURODIAB Prospective Complications Study. Eur J Nutr. 2013 Oct;52(7):1701-10.
16. Ahola AJ, Mikkila V, Makimattila S, et al. Energy and nutrient intakes and adherence to dietary guidelines among Finnish adults with type 1 diabetes. Ann Med. 2012 Feb;44(1):73-81.
17. Snell-Bergeon JK, Chartier-Logan C, Maahs DM, et al. Adults with type 1 diabetes eat a high-fat atherogenic diet that is associated with coronary artery calcium. Diabetologia. 2009 May;52(5):801-9.
18. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, et al. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Clin Nutr. 2009 Feb;89(2):518-24.

19. Statistique Canada, Canadian Community Health Survey 2009, [Online: <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/100615/dq100615b-eng.htm>] (Website consulted, June 11th, 2013).
20. Toeller M, Buyken AE, Heitkamp G, et al. Nutrient intakes as predictors of body weight in European people with type 1 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Dec;25(12):1815-22.
21. van Bussel BC, Soedamah-Muthu SS, Henry RM, et al. Unhealthy dietary patterns associated with inflammation and endothelial dysfunction in type 1 diabetes: the EURODIAB study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Aug;23(8):758-64.
22. Liese AD, Bortsov A, Gunther AL, et al. Association of DASH diet with cardiovascular risk factors in youth with diabetes mellitus: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Circulation*. 2011 Apr 5;123(13):1410-7.
23. Strychar I, Cohn JS, Renier G, et al. Effects of a diet higher in carbohydrate/lower in fat versus lower in carbohydrate/higher in monounsaturated fat on postmeal triglyceride concentrations and other cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1597-9.
24. Rosenfalck AM, Almdal T, Viggers L, et al. A low-fat diet improves peripheral insulin sensitivity in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006 Apr;23(4):384-92.
25. Cadario F, Prodam F, Pasqualicchio S, et al. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with Type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet. *J Endocrinol Invest*. 2012 Feb;35(2):160-8.
26. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol*. 1993 Jan 1;137(1):74-81.
27. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Aug;38(8):1526-34.
28. Thomas N, Alder E, Leese GP. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. 2004 May;80(943):287-91.
29. Gilmour H. Physically active Canadians. *Health Rep*. 2007 Aug;18(3):45-65.
30. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, et al. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2108-9.
31. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, et al. The Barriers to Physical Activity in Type 1 Diabetes (BAPAD-1) scale: predictive validity and reliability. *Diabetes Metab*. 2012 Apr;38(2):164-70.
32. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, et al. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):744-52.
33. Waden J, Tikkanen H, Forsblom C, et al. Leisure time physical activity is associated with poor glycemic control in type 1 diabetic women: the FinnDiane study. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):777-82.

34. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, et al. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006 Nov-Dec;20(6):356-60.
35. Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, et al. Physical activity level and body composition among adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012 Jul 21.
36. Waden J, Thorn LM, Forsblom C, et al. Leisure-time physical activity is associated with the metabolic syndrome in type 1 diabetes: effect of the PPARgamma Pro12Ala polymorphism: the FinnDiane Study. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1618-20.
37. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, et al. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2001 Oct;18(10):786-96.
38. Ramalho AC, de Lourdes Lima M, Nunes F, et al. The effect of resistance versus aerobic training on metabolic control in patients with type-1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Jun;72(3):271-6.
39. Fuchsjager-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1795-801.
40. Rigla M, Sanchez-Quesada JL, Ordonez-Llanos J, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2000 May;49(5):640-7.
41. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Sep;32(9):1541-8.
42. Perry TL, Mann JI, Lewis-Barned NJ, et al. Lifestyle intervention in people with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Eur J Clin Nutr*. 1997 Nov;51(11):757-63.
43. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, et al. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care*. 1997 Oct;20(10):1603-11.
44. Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care*. 1990 Oct;13(10):1039-43.
45. Yki-Jarvinen H, DeFronzo RA, Koivisto VA. Normalization of insulin sensitivity in type I diabetic subjects by physical training during insulin pump therapy. *Diabetes Care*. 1984 Nov-Dec;7(6):520-7.
46. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, et al. Increased peripheral insulin sensitivity and muscle mitochondrial enzymes but unchanged blood glucose control in type I diabetics after physical training. *Diabetes*. 1982 Dec;31(12):1044-50.
47. Plotnikoff RC, Lippke S, Prodaniuk T, et al. Demographic, health, and behavioral factors associated with smoking in adults with type 1 or type 2 diabetes. *Am J Health Behav*. 2007 Jan-Feb;31(1):13-23.
48. Cena H, Fonte ML, Turconi G. Relationship between smoking and metabolic syndrome. *Nutr Rev*. 2011 Dec;69(12):745-53.

49. Hofer SE, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, et al. Smoking and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2009 Jan;154(1):20-3 e1.
50. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007 Mar 27;115(12):1544-50.
51. Conway B, Miller RG, Costacou T, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2010 Apr;27(4):398-404.
52. Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, et al. Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2006 Jul;8(4):404-11.
53. Rome S, Clement K, Rabasa-Lhoret R, et al. Microarray profiling of human skeletal muscle reveals that insulin regulates approximately 800 genes during a hyperinsulinemic clamp. *J Biol Chem.* 2003 May 16;278(20):18063-8.
54. Strachan MW, Ewing FM, Frier BM, et al. Food cravings during acute hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Physiol Behav.* 2004 Feb;80(5):675-82.
55. Banck-Petersen P, Larson T, Pederen-Bjergaard U, et al. Adherence to guidelines for self-treatment of mild hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Eur Diabetes Nursing.* 2007 Mar;4(1):18-22.
56. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, et al. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care.* 1999 May;22(5):667-73.
57. Mehta SN, Haynie DL, Higgins LA, et al. Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Dec;32(12):2174-6.
58. Mays D, Streisand R, Walker LR, et al. Cigarette smoking among adolescents with type 1 diabetes: strategies for behavioral prevention and intervention. *J Diabetes Complications.* 2012 Mar;26(2):148-53.
59. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, et al. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care.* 1998 Apr;21(4):610-4.
60. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet.* 1991 Feb 9;337(8737):361-2.
61. Clinical Trials, U.S. National Institutes of Health, [Online: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01483560?term=removal&rank=2>] (Website consulted, august 15th, 2013).
62. Varanasi A, Bellini N, Rawal D, et al. Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jul;165(1):77-84.

Table 1. Diet composition of adults with T1D

Authors year	Methods	Population N, gender, age (mean ± SD or median)	Macronutrients profile Mean ± SD				
			% Fat	% SFA	% CHO	% Protein	g Fiber
Soedamah-Muthu et al. 2012	3-day food record	EURODIAB Complications Study (Europe)					
		Baseline: N= 1102 (50% men) (32.7 ± 9.7 y)	37.9 ± 7.0	14.3 ± 3.5	42.3 ± 7.1	17.7 ± 3.5	19.5 ± 7.5
		Follow-up: N= 1102 (50% men) (39.9 ± 9.7 y)	36.8 ± 6.8	14.0 ± 3.6	43.6 ± 7.0	17.4 ± 3.4	19.9 ± 8.5
Ahola et al. 2012	2 X 3-day food records	FinnDiane Study (Finland)					
		N= 322 men (51 y)	34.0 ± 6.3	12.0 ± 3.1	44.5 ± 6.8	16.7 ± 3.0	24.5 ± 9.0
		N= 495 women (47 y)	33.7 ± 6.1	11.8 ± 3.2	45.5 ± 6.5	16.8 ± 2.7	22.5 ± 7.6
Snell-Bergeon et al. 2009	Food frequency questionnaire	CACTI study (Colorado)					
		N= 250 men (38 ± 9 y)	36.0 ± 7.4	12.0 ± 3.1	44 ± 9	18.8 ± 3.5	n/a
		N= 321 women (36 ± 9 y)	34.7 ± 7.1	12.6 ± 3.2	45.9 ± 9.0	19.6 ± 3.8	n/a
Delahanty et al. 2009	Food frequency questionnaire	DCCT (intensive-treatment group) (USA)					
		Baseline: N= 532 (48% men) (27 ± 7 y)	38.5 ± 6.6	13.5 ± 3.0	45.7 ± 6.9	17.8 ± 3.0	26.7 ± 3.9
		Follow-up: N= 532 (48% men) (32 ± 7 y)	36.8 ± 6.2	12.7 ± 2.7	45.5 ± 6.4	18.1 ± 2.4	22.7 ± 2.4

SFA = saturated fatty acid; CHO = carbohydrates; DCCT= Diabetes Control and Complications Trial; CACTI= Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes

Table 2. Intervention studies on the impact of additional physical activity among adults with T1D

Authors, year	Intervention group T1D N (M/F) Mean age \pm SD (y)	Type of physical activity	Effect on potential CMR factors
Ramalho et al 2006	Group A: aerobic N = 7 (2/5) Mean age = 19.8 \pm 5.1	12 weeks Supervised aerobic PA 3 times/week for 40min	Body composition WC: 68.8 to 66.9 [†] BMI: 22.2 \pm 2.3 to 22.2 \pm 2.2
			Insulin sensitivity ID: 0.95 \pm 0.34 to 0.79 \pm 0.28*
			Hypertension Data unavailable
	Group B: resistance N = 6 (1/5) Mean age = 20.8 \pm 4.7 Sedentary subject	12 weeks Supervised resistance training 3 times/week for 40min	Lipids levels TC: 4.5 \pm 0.9 to 4.6 \pm 0.9 LDL-C: 2.5 \pm 0.9 to 2.6 \pm 0.8 HDL-C: 1.6 \pm 0.2 to 1.6 \pm 0.2 TG: 0.9 \pm 0.3 to 0.9 \pm 0.2
			Body composition WC: 68.3 to 67.4 BMI: 20.6 \pm 1.4 to 20.6 \pm 1.8
			Insulin sensitivity ID: 0.95 \pm 0.34 to 0.79 \pm 0.28*
Fuchsjager- Maryl et al. 2002	N = 18 (7/11) Mean age = 42 \pm 10 Sedentary subject	16 weeks Supervised aerobic PA 3 times /week for 60 min	Hypertension Data unavailable
			Lipids levels TC: 4.0 \pm 0.8 to 4.2 \pm 1.1 LDL-C: 2.3 \pm 0.6 to 2.4 \pm 1.0 HDL-C: 1.4 \pm 0.2 to 1.4 \pm 0.3 TG: 0.8 \pm 0.2 to 0.9 \pm 0.3
			Body composition W: 70 \pm 3 to 68 \pm 3 BMI: 24.7 \pm 0.9 to 23.8 \pm 0.8
			Insulin sensitivity ID: 0.62 \pm 0.07 to 0.51 \pm 0.05*
			Hypertension DBP: 79 \pm 2 to 75 \pm 2
Lipids levels TC: 5.4 \pm 0.3 to 4.9 \pm 0.3 LDL-C: 3.1 \pm 0.3 to 2.8 \pm 0.3 HDL-C: 1.9 \pm 0.1 to 1.7 \pm 0.1 TG: 1.0 \pm 0.1 to 0.8 \pm 0.1			

Table 2 (continued). Intervention studies on the impact of additional physical activity among adults with T1D

Authors, year	Intervention group T1D N (M/F) Mean age \pm SD (y)	Type of physical activity	Effect on potential CMR factors
Rigla et al. 2000	N = 14 (7/7) Mean age = 26 \pm 6	12 weeks Supervised aerobic PA 3 times/week for at least 60 min	Body composition W: 65 \pm 11 to 66 \pm 11 BMI: 23.8 \pm 3 to 23.8 \pm 3 WC: 75.6 \pm 8 to 74 \pm 7.4 HC: 97.8 \pm 7 to 95.5 \pm 5.7* WHR: 0.77 \pm 0.6 to 0.77 \pm 0.4
			Insulin sensitivity Stable (unavailable data)
			Hypertension SBP: 116 \pm 9.2 to 116.9 \pm 9 DBP: 69.4 \pm 4.4 to 69.5 \pm 5
			Lipids levels TC: 4.44 \pm 0.81 to 4.58 \pm 0.87 LDL-C: 2.70 \pm 0.74 to 2.56 \pm 0.65 HDL-C: 1.48 \pm 0.45 to 1.66 \pm 0.66* TG: 0.76 \pm 0.57 to 0.92 \pm 0.83
Laaksonen et al. 2000	N = 20 (20/0) Mean age = 31.7 \pm 5.8	12 to 16 weeks Supervised aerobic PA 3 to 5 times/week for 30 to 60 min	Body composition BMI: 24.4 \pm 1.9 to 24.3 \pm 1.9
			Insulin sensitivity ID: 0.68 \pm 0.19 to 0.68 \pm 0.20
			Hypertension Data unavailable
			Lipids levels TC: 4.89 \pm 0.97 to 4.66 \pm 0.94 [†] LDL-C: 3.15 \pm 0.81 to 2.88 \pm 0.75* HDL-C: 1.21 \pm 0.28 to 1.32 \pm 0.28* TG: 1.18 \pm 0.50 to 1.02 \pm 0.50
Perry et al 1997	N = 31 (15/16) Mean age = 41.5 \pm 11.6	25 weeks Non-supervised aerobic PA 3-4 times/week - Dietary goals: 50% CHO, \uparrow dietary fiber, 30% fat, max 10% saturated fat, \uparrow monounsaturated fat. - Monthly individual meeting	Body composition W: 75.4 \pm 11.2 to 75.7 \pm 10.9
			Insulin sensitivity Data unavailable
			Hypertension SBP: 127 \pm 21 to 128 \pm 17 DBP: 77 \pm 11 to 75 \pm 7
			Lipids levels TC: 4.9 \pm 1.0 to 5.0 \pm 1.1 LDL-C: 3.1 \pm 0.9 to 3.1 \pm 0.9 HDL-C: 1.2 \pm 0.2 to 1.3 \pm 0.3* TG: 1.3 \pm 0.6 to 1.2 \pm 0.7

Table 2 (continued). Intervention studies on the impact of additional physical activity among adults with T1D

Authors, year	Intervention group T1D N (M/F) Mean age \pm SD (y)	Type of physical activity	Effect on potential CMR factors	
Lehmann et al. 1997	N = 20 (13/7) Mean age = 33.0 \pm 7.7 Participants were already reaching the physical activity recommendation at baseline	12 weeks Supervised aerobic PA 3 times/week for 45 min or more - Prescribed diet : 50% CHO, 35% fat, 15% protein	Body composition	W: 70.7 \pm 10.9 to 68.7 \pm 10.3* WHR: 0.88 \pm 0.06 to 0.86 \pm 0.05 [†]
			Insulin sensitivity	SSPG: 10.5 \pm 4.8 to 7.0 \pm 3.3* SSPI: 381.1 \pm 47.3 to 282.4 \pm 39.4 [†] Association between change in PA and change in ID (r=-0.67) [†]
			Hypertension	Association between change in PA and change in SBP (r = -0.52)* and DBP (r= -0.72) [†]
			Lipids levels	TC: 4.4 \pm 0.2 to 4.5 \pm 0.2 LDL-C: 2.5 \pm 0.2 to 2.1 \pm 0.2* HDL-C: 1.58 \pm 0.08 to 1.74 \pm 0.12* TG: 0.77 \pm 0.06 to 0.86 \pm 0.07
Durak et al 1990	N = 8 (8/0)	10 weeks Supervised resistance training 3 times/week for 60 min	Body composition	W: 79.5 \pm 14.5 to 80.9 \pm 16.0
			Insulin sensitivity	Data unavailable
			Hypertension	Data unavailable
			Lipids levels	TC: 5.04 \pm 1.06 to 4.63 \pm 0.88* LDL-C: 2.99 \pm 1.10 to 2.88 \pm 0.74 HDL-C: 1.28 \pm 0.32 to 1.27 \pm 0.20 TG: 3.89 \pm 2.30 to 2.41 \pm 1.00
Yki-Jarvinen et al 1984	N = 7 (6/1) Mean age = 26 \pm 1	6 weeks Supervised interval training 4 times/week for 80min	Body composition	W: 68.3 \pm 2.3 to 68.4 \pm 2.5
			Insulin sensitivity	ID: 35 \pm 4 to 33 \pm 4 [†] RGM: 5.24 \pm 0.48 to 8.48 \pm 0.77
			Hypertension	Data unavailable
			Lipids levels	TC: 4.7 \pm 0.2 to 4.5 \pm 0.2 HDL-C: 1.41 \pm 0.07 to 1.57 \pm 0.09 TG: 0.85 \pm 0.2 to 0.69 \pm 0.05

Table 2 (continued). Intervention studies on the impact of additional physical activity among adults with T1D

Authors, year	Intervention group T1D N (M/F) Mean age \pm SD (y)	Type of physical activity	Effect on potential CMR factors	
Wallberg-Henriksson et al 1982	N = 9 (9/0)	16 weeks Non-supervised aerobic PA 2-3 times/week for 60 min	Body composition	W : 77.0 \pm 2.4 to 77.0 to 2.4
			Insulin sensitivity	\uparrow peripheral insulin sensitivity measured by clamp (unavailable data)
			Hypertension	Data unavailable
			Lipids levels	TC: 5.6 \pm 0.3 to 4.8 \pm 0.3 [†] HDL-C: 1.4 \pm 0.2 to 1.4 \pm 0.2

* $p < 0.05$ [†] $p < 0.01$

BMI = body mass index (kg/m²); DBP = diastolic blood pressure (mm Hg); HC = hip circumference (cm); HDL-C = HDL cholesterol (mmol/L); ID = insulin dose (u/day) or (u/kg/day); LDL-C = LDL cholesterol (mmol/L); PA = physical activity; RGM = rate of glucose metabolism (mg/kg/min); SBP = systolic blood pressure (mm Hg); SSPG = steady-state plasma glucose (mmol/L); SSPI = steady-state plasma insulin (pmol/L); TC = total cholesterol (mmol/L); TG = triglycerides (mmol/L); W = weight (kg); WC = waist circumference (cm); WHR = waist to hip ratio.

Annexe 2

Analyses supplémentaires présentant la prévalence de double diabète et son association avec le profil de RCM et les complications microvasculaires. Pour être caractérisé avec le double diabète, les participants devaient rencontrer au moins 3 des critères suivants:

- Obésité abdominale: tour de taille > 102cm (homme) et > 88cm (femme)
- TG > 1,7mmol/L ou traitement hypolipémiant
- HDL-C < 1,0mmol/L (homme) et < 1,3mmol/L (femme) ou traitement hypolipémiant
- Tension artérielle \geq 130/85mmHg ou médication
- Résistance à l'insuline: eGDR < 6,64 (tertile inférieur de la cohorte)

Tableau 1. Profils métabolique et anthropométrique des patients avec et sans double diabète

	Double diabète		P value ²
	Non ¹ N= 78	Oui ¹ N = 43	
Caractéristiques			
Sexe, n Homme/n Femme	34/44	24/19	0.2
Groupe ethnique, n Caucasien/n Autre	71/5	41/2	0.7
Âge, ans	40.1 \pm 12.2	51.3 \pm 9.6	<0.001
Durée du diabète, ans	20.9 \pm 12.0	27.8 \pm 12.9	0.004
Variables métaboliques			
HbA1c, %	7.8 \pm 1.0	8.3 \pm 1.1	0.01
Pression artérielle systolique, mmHg	113 \pm 14	118 \pm 12	0.03
Pression artérielle diastolique, mmHg	70 \pm 8	72 \pm 10	0.2
eGDR, mg/kg·min ²	9.05 \pm 1.70	5.55 \pm 1.85	<0.001
Cholestérol total, mmol/L	4.50 \pm 0.95	4.01 \pm 0.75	0.006
TG, mmol/L	0.96 \pm 0.42	1.12 \pm 0.50	0.07
HDL-C, mmol/L	1.59 \pm 0.49	1.63 \pm 0.62	0.7
LDL-C, mmol/L	2.38 \pm 0.79	2.05 \pm 0.55	0.02
Non-HDL-C, mmol/L	2.83 \pm 0.81	2.47 \pm 0.74	0.02
Apo-B, g/L	0.85 \pm 0.36	0.83 \pm 0.38	0.8
Variables anthropométriques			
IMC, kg/m ²	24.7 \pm 3.7	28.4 \pm 4.7	<0.001
Tour de taille, cm	84.7 \pm 11.3	97.1 \pm 10.5	<0.001
Gras total, %	28.0 \pm 7.1	32.8 \pm 9.0	0.002
Gras au niveau du tronc, %	27.3 \pm 8.4	35.5 \pm 10.3	<0.001

¹ Les données sont présentées en moyenne \pm écart-type ou en n.

² P value: Test T de Student pour les variables continues et test de χ^2 pour les variables catégorielles.

Tableau 2. Association entre la présence du double diabète et les complications microvasculaires

	Double diabète		OR ² [95% IC]	P value	OR ajustés ³ [95% IC]	P value
	Non ¹ N= 78	Oui ¹ N = 43				
Complications						
Rétinopathie	17 (24)	18 (44)	2,5[1,1-5,8]	0,03	1,4[0,5-4,1]	0,5
Néphropathie	5 (7)	11 (26)	5,0[1,6-15,5]	0,006	5,6[1,3-23,3]	0,02
Neuropathie	15 (19)	19 (44)	3,3[1,5-7,6]	0,004	1,6[0,6-4,2]	0,3

OR : rapport de cotes (*Odds ratio*); IC : Intervalle de confiance

¹ Les données sont présentées en n (%).

² Régressions logistiques univariées

³ Régressions logistiques ajustées pour l'âge, la durée du diabète et l'HbA1c.